

## کهیر در بیماران مبتلا به عفونت COVID-19

عباس خلیلی<sup>۱\*</sup>، امیرحسین کریمی<sup>۲</sup>

### مقاله مروری

**مقدمه:** ارتباط عفونت ویروسی و کهیر حاد یا مزمن به ندرت در برخی مقالات گزارش شده است. اما مکانیسم‌های دقیق آن مشخص نیست. شواهدی در مورد وجود کهیر در بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ وجود دارد. لذا تحقیقات ساختار یافته‌ای برای روشن شدن نقش ویروس کرونا در پاتوژنز کهیر وجود ندارد.

**روش بررسی:** مقالاتی که از سال‌های ۲۰۲۰ تا اکتبر ۲۰۲۲ منتشر شده بودند به وسیله پایگاه‌های «PubMed» و «Google scholar» با استفاده از کلمات کلیدی، urticaria chronic، urticaria acute و urticarial همراه با COVID-19 بررسی شدند. معیارهای ورود، مقالاتی بود که کهیر حاد یا مزمن را در بیماران مبتلا به عفونت تایید شده COVID-19 به زبان انگلیسی گزارش می‌کرد. مقالات مروری و مطالعاتی که عفونت کرونا را به صورت مشکوک گزارش می‌کرد و کهیر در آن‌ها به حساسیت دارویی و سایر بیماری‌های آلرژیک مرتبط بود به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شدند.

**نتایج:** در این جستجو ۴۳ مقاله بررسی شد که مرتبط با اهداف ما بود. از بین این مقالات ۲۷ مطالعه که معیارهای ورود را داشتند انتخاب شدند. ۱۶ مقاله گزارش مورد، گزارش موارد، نامه به سردبیر و ۷ مقاله اورجینال بودند. ما در این بررسی ۱۷ بیمار را در ۱۶ گزارش مورد و گزارش موارد مبتلا به کهیر همراه با COVID-19 گزارش می‌کنیم.

**نتیجه‌گیری:** شدت کهیر مزمن ممکن است با عفونت کرونا افزایش یابد. کهیر حاد ممکن است یک علامت پیش‌درآمد عفونت COVID-19 باشد. در نهایت به دلیل تعداد کم مقالات و برخی نتایج متناقض در این زمینه مطالعات بیشتری پیشنهاد می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** عفونت کووید-۱۹، کهیر حاد، کهیر مزمن، کرونا

**ارجاع:** خلیلی عباس، کریمی امیرحسین. کهیر در بیماران مبتلا به عفونت COVID-19. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۶): ۲۱-۲۹.

۱- بخش کودکان، بیمارستان شهید صدوقی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

۱- مرکز تحقیقات اختلالات رشد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۲۴۷۲۹۵۱۸، پست الکترونیکی: abbas\_khalili\_30@yahoo.com، صندوق پستی: ۸۹۱۶۱۷۷۴۳۱

خودبه‌خودی می‌تواند بدون هیچ محرک خاصی ظاهر شود، اما برخی از کهیرهای خودبه‌خودی می‌توانند توسط عوامل متعددی ایجاد شوند (۴). وجود کهیر در COVID-19 ممکن است علل مختلفی داشته باشد. کهیر ناشی از دارو یکی از دلایلی است که می‌تواند در بیمارانی که تحت درمان با چندین داروی مختلف هستند رخ دهد. عفونت‌های ویروسی می‌توانند باعث دگرانولاسیون مستقیم ماست سل‌ها، رسوب کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی، فعال‌سازی کمپلمان و فعال‌کردن مسیر برادی‌کینین در بافت‌های عروقی شوند. هم‌چنین بیماران مبتلا به ویروس کرونا دارای اختلالات روانی قابل‌توجهی مانند اضطراب و افسردگی هستند. این اختلالات عوامل مهمی در تحرک کهیر حاد و مزمن می‌توانند باشند (۵). ما در این مقاله قصد داریم تظاهرات بالینی کهیر حاد و مزمن را در بیماران مبتلا به عفونت COVID-19 ارزیابی کنیم و مشخص کنیم که آیا COVID-19 می‌تواند یک عامل ایجاد یا تشدید کننده کهیر باشد یا خیر؟

### روش بررسی

جستجوی مقالات توسط «PubMed» و «Google scholar» برای گزارش‌های موردی، گزارش موارد، نامه به سردبیر و مقالات اصلی با استفاده از کلمات کلیدی acute urticaria، urticaria.chronic urticaria در ترکیب با COVID-19 صورت گرفت که از سال ۲۰۲۰ تا اکتبر ۲۰۲۲ منتشر شده بودند. معیارهای ورود، مقالاتی بود که کهیر حاد یا مزمن را در بیماران مبتلا به عفونت تایید شده COVID-19 به زبان انگلیسی گزارش می‌کرد. معیارهای خروج، مقالات مروری - مطالعاتی که عفونت کووید-۱۹ را به‌صورت مشکوک گزارش می‌کرد و مواردی که کهیر در آن‌ها به حساسیت دارویی و سایر بیماری‌های آلرژیک مرتبط بود.

### نتایج

در جستجویی که انجام گرفت ۴۳ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که مرتبط با اهداف ما بود. از بین این مقالات ۲۷ مطالعه معیارهای ورود را داشتند. ۱۶ مقاله گزارش موردی، گزارش

### مقدمه

ارتباط عفونت ویروسی و کهیر حاد یا مزمن به ندرت در برخی مقالات گزارش شده است. اما مکانیسم‌های دقیق این رویداد درک نشده است. مشکل در نشان دادن رابطه علت و معلولی بین عفونت ویروسی و کهیر در انسان منجر به عدم درک دقیق ما از این رابطه می‌شود. علاوه بر این، مطالعات گسترده و تحقیقات به‌خوبی ساختار یافته برای روشن شدن نقش عفونت‌های ویروسی در پاتوژنز کهیر ضروری است (۱). برای اولین بار سندرم دیسترس تنفسی حاد ناشی از SARS-COV-2 در ووهان چین گزارش شد. سپس به سرعت گسترش یافت و میلیون‌ها نفر را در جهان کشت. سیستم تنفسی هدف اصلی در بیماران است. اما بسیاری از ارگان‌های دیگر ممکن است تحت تأثیر ویروس کرونا قرار گیرند (۲). تظاهرات پوستی در بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ اولین بار در چین با شیوع کم گزارش شد (۲/۰٪ موارد از ۱۰۹۹ مورد). اخیراً شواهد فزاینده‌ای در مورد اختلالات پوستی مانند کهیر در بیماران مبتلا به کرونا وجود دارد. کهیر به ضایعات پوستی مخاطی خارش‌دار، اریتماتوز و ادماتوز اشاره دارد. یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های آن این است که این ضایعات به سرعت محو شده و از بین می‌روند (۳). کهیر شامل wheal و آنژیوادم یا هر دو است. Wheal با ۳ مشخصه بالینی تعریف می‌شود: ۱- تورم سطحی پوست با شکل و اندازه متغیر که توسط اریتم احاطه شده است. ۲- احساس خارش و سوزش. ۳- خصوصیت گذرا؛ معمولاً در عرض ۳۰ دقیقه تا ۲۴ ساعت محو می‌شود. آنژیوادم با تورم شدید و ناگهانی بافت زیر جلدی و مخاطی مشخص می‌شود. بهبودی آن طولانی‌تر از wheal است (تا ۷۲ ساعت). احساس سوزن سوزن شدن پوست، سوزش، سفتی و درد بیشتر از احساس خارش می‌باشد. طبقه‌بندی کهیر بر اساس مدت زمان و عوامل محرک صورت می‌گیرد. کهیر حاد کمتر از ۶ هفته طول می‌کشد و کهیر مزمن با وجود wheal و آنژیوادم یا هر دو به مدت ۶ هفته یا بیشتر ادامه می‌یابد. طبقه‌بندی دیگر کهیر بر اساس عوامل محرک است. کهیر القایی به دنبال برخی محرک‌های خاص رخ می‌دهد و کهیر

موارد، نامه به سردبیر و ۷ مقاله اورجینال بودند. ما در این بررسی ۱۷ بیمار را در ۱۶ گزارش مورد و گزارش موارد مبتلا به کهیر همراه با COVID-19 گزارش می‌کنیم. محدوده سنی در ۱۶ مطالعه ۶ ماه تا ۷۱ سال و میانگین سنی  $35/38 \pm 5/1$  سال بود. جنس مونث  $70/5\%$  و جنس مذکر  $29/4\%$  از بیماران را تشکیل می‌دادند (نسبت زن به مرد =  $2/4$  به  $1$ ). ۹ نفر  $(52/9\%)$  هیچ‌گونه بیماری زمینه‌ای و عوامل تشدید کننده نداشتند اما ۸ نفر بیماری زمینه‌ای داشتند.  $23/5\%$  از افراد سابقه بیماری‌های آلرژیک داشتند (آلرژی تنفسی =  $3$ ، آلرژی غذایی =  $1$ ، آلرژی به ید =  $1$ ). کهیر خودبه‌خودی مزمن در سه بیمار وجود داشت و در دو نفر سابقه بیماری قلبی و کلیوی مشاهده شد. در ۷ بیمار  $(41/1\%)$  شروع کهیر قبل از سایر علائم و نشانه‌های COVID-19 بود. میانگین زمان شروع کهیر در این گروه  $6/1$  روز بود. در چهار بیمار  $(23/5\%)$  پس از بروز

علائم غیراختصاصی و تنفسی کهیر وجود داشت. متوسط زمان بروز کهیر  $12/5$  روز پس از ظهور علائم تیپیک کووید بود. در شش بیمار  $(35/2\%)$  کهیر را همزمان با شروع علائم و نشانه‌های کووید داشتند. شایع‌ترین علائم تب و سرفه بود. آنوسمی در پنج بیمار  $(29/4\%)$  گزارش شد و دیسترس تنفسی در  $17/6\%$  مشاهده شد. از بین ۱۷ بیمار گزارش شده در این مقالات، یک مرد ۷۱ ساله فوت کرد. وی سابقه فشارخون، نارسایی کلیوی و دیابت ملیتوس وابسته به انسولین داشت که با ضعف شدید، درد قفسه سینه، کهیر و تب همراه با لنفوپنی مراجعه کرده بود اما سی‌تی‌اسکن ریه طبیعی داشت. سی‌تی‌اسکن ریه در ۱۰ بیمار انجام شده بود که سه نفر CT نرمال و هفت بیمار دارای کدورت (تیرگی شیشه، آتلکتازی و تثبیت) ریوی بودند. چهار بیمار از پنج بیماری که D-dimer در آن‌ها چک شده بود سطوح D-dimer بالایی داشتند (جدول ۱).

جدول ۱: داده‌های گزارش مورد، گزارش موارد و نامه به سردبیر.

شماره	نویسنده	سن	جنس	سابقه پزشکی	زمان کهیر	علائم	CRP	CBC	اسکن ریه	D dimer
۱	Diego M. Watashi. et al(۶)	۳۹ سال	زن	منفی	۲ روز قبل	سردرد، میالژی، آرتراالژی، استفرغ، اسهال، تب، آنوسمی، سرفه	---	---	نمای شیشه مات $25\%$	---
۲	Joel P. Brooks. et al(۷)	۵ سال	زن	منفی	۱۱ روز قبل	تب، سرفه	نرمال	WBC=۵۵۷۰ Poly=۳۵۵۰ Lym=۱۵۲۰	---	افزایش یافته
۳	Fernanda Bellodi Schmidt MD et al (۸)	۶ ماه	مرد	منفی	۱۱ روز قبل	تب، سرفه، اسهال	---	---	---	---
۴	C. van Damme et al (۹)	۷۱ سال	مرد	آلرژی به ید، نارسایی کلیه، دیابت تیپ ۱، فشارخون	۱ روز قبل	ضعف، تب، درد سینه	مثبت	Lym=۱۱۲۰	نرمال	---
۵	C. van Damme et al (۹)	۳۹ سال	زن	منفی	۲ روز قبل	تب، cough، تنگی نفس، میالژی، سردرد	---	---	---	---

۶	Abasaheed Elhag, S. A (۱۰)	۴۰ سال	مرد	منفی	۵ روز بعد	تب، تنگی نفس، سرفه	نرمال	نرمال	کدورت دو طرفه ناحیه تحتانی	افزایش یافته
۷	Monika Fida (۱۱)	۵۴ سال	مرد	منفی	۵ روز بعد	تب، سرفه، تنگی نفس	نرمال	نرمال	---	---
۸	Abdalla, B. M. Z.(۱۲)	۵۴ سال	زن	کهیر مزمن ایدیوپاتیک	۱ روز قبل	خستگی، تب، درد گلو، آنوسمی، سرفه، کهیر مقاوم به درمان	---	---	نمای شیشه مات	---
۹	Mariam Farhan. (۱۳)	۵۴ سال	زن	میکروم دهلیزی، پرولاپس و نارسایی میترا	۴ روز بعد	تب، خستگی، سرفه، سردرد تنگی نفس	---	---	---	---
۱۰	Ekaterina Martynova (۱۴)	۲۹ سال	زن	کهیر مزمن ایدیوپاتیک، حساسیت به درختان و درختچه ها	در زمان شروع کووید	تب، سردرد، بیحالی، سرفه، آنوسمی	نرمال	نرمال	کدورت ریوی ۱۵٪	---
۱۱	Ekaterina Martynova (۱۴)	۳۳ سال	زن	کهیر مزمن ایدیوپاتیک	در زمان شروع کووید	تب، سرفه، آنوسمی	نرمال	نرمال	کدورت ریوی ۱۵٪	---
۱۲	Özdemir, Ö Yılmaz, E. A.(۱۵)	۱ سال	زن	منفی	در زمان شروع کووید	تب	مثبت	WBC=۱۷۰۰۰ Poly=۱۲۵۰۰ Lym=۳۴۴۰	نرمال	نرمال
۱۳	Daniel Falkenhain -Lopez (۱۶)	۵۱ سال	زن	منفی	در زمان شروع کووید	سرفه، آرترالژی	مثبت	---	کدورت دو طرفه ریه	---
۱۴	Sandeep Pagali (۱۷)	۵۴ سال	زن	بیماری مزمن کلیه، آپنه خواب، فشار شریان ریوی، فیبریلاسیون دهلیزی چاقی	۳ روز قبل	کوتاهی تنفس	مثبت	نرمال	آتلتکنازی قاعده ریه چپ	افزایش یافته
۱۵	Dr Khalid Hassan (۱۸)	۴۶ سال	زن	رینیت آلرژیک، آسم، آلرژی به بادام زمینی	۱۳ روز قبل	تب، سرفه	---	---	---	---

افزایش یافته	نرمال	نرمال	مثبت	تب، اگزانتوم ماکولوپاپولر با وزیکول‌های اندک	در زمان شروع کووید	منفی	مرد	۱۰ ماه	Konrad Zawadka (۱۹)	۱۶
---	---	---	---	تب، سرفه، آنوسمی، ادینوفاژی	۱۱ روز بعد	آلرژی به کاج	زن	۳۰ سال	Raquel Adeliño (۲۰)	۱۷

### بحث

در مطالعه H.A.Miot ۸۴۳ بیمار مبتلا به عفونت اثبات شده COVID 19 که دارای یکی از بیماری‌های پوستی کهیر مزمن - درماتیت اتوپیک - ویتیلیگو و پسوریازیس بودند مورد ارزیابی قرار گرفت. کهیر مزمن خفیف و شدید به ترتیب در ۱۷٪ و ۲۱٪ به دنبال عفونت حاد کرونا مشاهده شد. اما در حالت post COVID infection کهیر خفیف در ۲۱٪ و فرم شدید در ۱۷٪ موارد وجود داشت. Ioana Adriana Muntean در یک مطالعه گذشته‌نگر روی ۲۱۸ بیمار مبتلا به کهیر مزمن خودبه‌خودی مشخص کرد که ۲۱ نفر عفونت خفیف و ۵۱ نفر به فرم متوسط تا شدید کرونا مبتلا شده بودند. ۳ بیمار (۱۴٪) از گروه با عفونت خفیف و یک بیمار (۱۹٪) از گروه عفونت متوسط تا شدید با آنتی‌هیستامین بهبودی داشتند. ۷ بیمار (۳۳٪) در گروه با عفونت خفیف کهیر مزمن تشدید یافته داشتند در مقایسه با ۴۷٪ بیمار در گروه عفونت متوسط تا شدید که سیربالینی بدتر داشتند (۲۲). Syeda Mahanum Ali et al و همکارانش در یک تحقیقی تظاهرات پوستی ۱۲۰۶ بیمار سرپایی و بستری مبتلا به عفونت کرونا که توسط تست PCR تایید شده بودند مورد ارزیابی قرار دادند. شایع‌ترین علامت پوستی راش‌های ماکولوپاپولر و اریتماتوز منتشر و به دنبال آن ضایعات کهیری (۱۴٪) بود که این بثورات به مدت ۶ روز در این بیماران ادامه داشت. کهیر در یک درصد از بیماران قبل از شروع علائم سیستمیک و در ۳ درصد از آن‌ها بعد از علائم سیستمیک ظاهر شده بود. فاصله بین شروع کهیر و علائم سیستمیک ۶ روز بود (۲۳). در مطالعه دیگری که توسط Masakazu Tamai روی ۷۳۸ بیمار مبتلا به عفونت COVID-19 انجام شد، ۲۱ نفر با تظاهرات پوستی به دلیل بثورات

ویروسی مراجعه کردند. ۱۹ مورد دارای پاپول‌های اریتماتوز و ۲ بیمار (۱۰٪) دارای بثورات کهیری بودند (۲۴). Hanife Merve Akca و همکاران، ۵۷ (۱۱۹٪) و ۲۵ (۱۶٪) بیمار مبتلا به کهیر را از بین ۴۷۵۴ و ۱۵۶۴ بیمار مراجعه کننده به کلینیک‌های پوست قبل و بعد از شروع همه‌گیری COVID-19 در دسامبر ۲۰۱۹ و ژانویه و فوریه ۲۰۲۰ انتخاب کردند. سپس اثر همه‌گیری COVID-19 را بر نسبت کهیر در بین بیماری‌های پوستی بررسی کردند. از ۸۲ بیمار ۵۲٪ و ۴۷٪ به ترتیب کهیر حاد و کهیر مزمن داشتند. بروز کهیر حاد در طول پاندمی بیشتر بود نسبت به قبل از همه‌گیری (۸۰٪ در مقابل ۴۰٪). اما میزان کهیر مزمن در طول همه‌گیری کمتر بود از قبل همه‌گیری (۲۰٪ در مقابل ۵۹٪) (۲۵). کووید ۱۹ یک ویروس RNA دار تک رشته‌ای است که از چهار پروتئین. spik (پروتئین S)، غشاء (M)، envelop (E)، نوکلئوکپسید (N) تشکیل شده است. چرخه زیستی آن شامل ۵ مرحله است: ۱- اتصال به گیرنده خود، ۲- نفوذ با همجوشی غشایی و اندوسیتوز، ۳- بیوسنتز پروتئین‌های ویروسی، ۴- بلوغ ویروس جدید، ۵- آزاد سازی ویروسی. Spikها می‌توانند به گیرنده عملکردی خود، آنزیم میدل آنژیوتانسین نوع ۲ (ACE2) متصل شوند. آنزیم میدل آنژیوتانسین نوع ۲ در ریه، قلب، ایلئوم، کلیه و مثانه به مقدار زیادی بیان می‌شود (۲۸-۲۶). ویروس کرونا توسط دو pattern recognition receptor (PRR) در سیستم ایمنی ذاتی شناسایی می‌شود. مکانیسم اول شامل تشخیص ویروس RNA توسط سلول‌های دندریتیک پلاسماستیتوئید به وسیله گیرنده‌های 7- toll like receptor (TLR-7) است. و مکانیسم دوم تشخیص RNA دو رشته‌ای یا تک رشته‌ای توسط TLR-3 و TLR-8 توسط سایر سلول‌های ایمنولوژیک می‌باشد.

سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های دندریتیک پوست، ماست‌سل‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها را تحریک کرده و بثورات پوستی متعددی را از جمله کهیر ایجاد کنند. (۳۳-۳۴). مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک دقیق کهیر در عفونت COVID-19 شناخته نشده است. دگرانولاسیون ماست‌سل‌های ریوی نقش مهمی در سندرم دیسترس تنفسی دارند. به نظر می‌رسد فرآیند مشابهی در ماست‌سل‌های پوست نیز رخ می‌دهد و باعث کهیر می‌شود. اتوآنتی‌بادی‌هایی از جنس ایمونوگلوبولین G که به IgE و گیرنده‌های آن روی ماست‌سل‌ها متصل می‌شوند، آبشار کمپلمان را فعال می‌کنند و باعث تولید C5a شده و منجر به دگرانولاسیون ماست‌سل و آزادسازی واسطه‌های ایمونولوژیک و شعله‌ور شدن کهیر می‌شوند. اما مطالعات دیگر مکانیسم دیگری را برای القای کهیر ذکر کرده اند. آنها نشان داده‌اند که گیرنده‌های ایمنی ذاتی می‌توانند باعث فعال شدن ماست‌سل‌ها و بروز کهیر شوند (۳۵). اگرچه فراوانی کهیر و سایر تظاهرات پوستی عفونت کووید-۱۹ زیاد نیست، اما به نظر می‌رسد این تظاهرات در تشخیص زودهنگام و درمان مناسب بسیار مهم باشند. بر اساس تحقیقات انجام شده دریافتیم که کهیر حاد و مزمن می‌توانند علائم مهمی در عفونت‌های COVID-19 باشند. در برخی از بیماران کهیر ممکن است نشانه یا پیش‌درآمدی از عفونت کووید باشد. هم‌چنین کهیر یک علامتی است که می‌تواند هم در دوران بیماری و هم بعد از عفونت COVID-19 وجود داشته باشد. همه‌گیری COVID-19 می‌تواند بر توزیع فراوانی و شدت کهیر حاد و مزمن تأثیر بگذارد. در این مطالعات فراوانی برخی از علائم و نشانه‌ها در بیماران مبتلا به کهیر مانند آنوسمی (۲۹/۴٪)، دیسترس تنفسی (۱۷/۶٪) و درگیری ریه در سی‌تی‌اسکن (۷۰٪) نسبتاً بالا بود. ولی ما مطالعات بزرگتر و دقیق‌تری را برای بررسی ارتباط کهیر و عفونت COVID-19 پیشنهاد می‌کنیم.

### نتیجه‌گیری

کرونا می‌تواند با علائم و نشانه‌های بالینی متعددی بروز کند. یکی از مهم‌ترین تظاهرات بالینی، بثورات پوستی است.

ویروس کرونا می‌تواند ژن‌های تحریک شده INF را با بیان برخی از پروتئین‌های ویروسی بلوک کند. سطوح INF-III و INF-I در خون محیطی و سیستم تنفسی بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ نسبت به سایر عفونت‌های ویروسی کمتر است (۲۹-۳۰). همانطور که می‌دانیم مکانیسم‌های دقیق پاتوژنز عفونت COVID-19 شناخته نشده است، اما به نظر می‌رسد که چندین سایتوکین التهابی در پاسخ‌های ایمونولوژیک نقش دارند. در برخی از بیماران وضعیت التهابی افزایش یافته به دلیل تولید انبوه سیتوکین‌ها ممکن است رخ دهد. این وضعیت می‌تواند منجر به سندرم cytokine realize و سندرم زجر تنفسی حاد کشنده شود. یکی از مهم‌ترین عوامل کلیدی در طوفان سیتوکینی IL-6 است که در بسیاری از سلول‌های ایمونولوژیک مانند سلول‌های T و B، سلول‌های ماکروفاژ/مونوسیت، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های فیبروبلاستیک و اپیتلیال ترشح می‌شود. اینترلوکین ۶ می‌تواند تمایز و رشد سلول‌های B را نیز القا کند. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح IL-6 و تعداد کم لنفوسیت‌ها عوامل پیش‌آگهی بد در بیماران هستند. سیتوکین دیگر TNF- $\alpha$  است که باعث آپوپتوزیس سلول‌های T می‌شود و سیتوکین‌های التهابی دیگر مانند IL-1 $\beta$  و IL-6 را تحریک می‌کند. واسطه ایمونولوژیک مهم دیگر IL-1 $\beta$  است که مثل TNF- $\alpha$  در تولید IL-6 مشارکت دارد (۳۰-۳۲). گزارش‌های متعددی از ضایعات پوستی در بیماران مبتلا به COVID-19 وجود دارد. هم‌چنین گاهی اوقات بیماری‌های پوستی از قبل موجود هم در عفونت COVID-19 تشدید می‌شوند. تظاهرات پوستی COVID-19 به دو دسته تقسیم می‌شوند. دسته اول اگزانتهم‌های ویروسی است که ناشی از پاسخ‌های ایمونولوژیک به نوکلئوتید ویروسی می‌باشد و دسته دوم بثورات پوستی واسکولیتی و واسکولوپاتی‌های ترومبوتیک است که ناشی از عوارض سیستمیک عفونت COVID-19 است. مطالعات نشان داده که وضعیت‌های hyper inflammation در تعدادی از بیماران ممکن است منجر به طوفان سیتوکینی شود و سپس این سیتوکین‌های التهابی می‌توانند به بافت پوست برسند و

نتايج متناقضی در اين بررسي ها وجود دارد مطالعات کامل تر و وسيعتری پيشنهادهای می کنيم.

حامی مالی: ندارد

تعارض در منافع: وجود ندارند.

### مشارکت نویسندگان

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندگان مشارکت داشتند.

در بين اين بثورات پوستی کهنر حاد و مزمن اختلال گيج کننده و چالش برانگیزی است. از آنجایی که عوامل زیادی می توانند اين وضعیت را ایجاد کنند، تشخيص و مدیریت صحیح اين بيماران چالش برانگيز است. با توجه به اين مطالعات ذکر شده در اين مقاله به نظر می رسد کهنر مزمن و کهنر حاد در بيماران مبتلا به کووید شایع نیست اما مهم است. شدت کهنر مزمن ممکن است با اين عفونت افزایش یابد. کهنر حاد ممکن است یک علامت پیش در آمد عفونت باشد. در نهایت بدليل تعداد اندک مقالات در اين زمينه و

### References:

- 1-Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. *Association Between Urticaria and Virus Infections: A Systematic Review*. Allergy Asthma Proc 2016; 37: 18-22.
- 2-Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang W-C, Wang C-B, Bernardini S. *The COVID-19 Pandemic*. Crit Rev Clin Lab Sci 2020; 57(6): 365-88.
- 3-Abuelgasim E, Dona ACM, Sondh RS, Harky A. *Management of Urticaria in COVID-19 Patients: A Systematic Review*. Dermatol Ther 2021; 34: e14328.
- 4-Zuberbier T, Abdul Latiff AH. *The International EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/Euroguiderm/APAAACI Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis, and Management of Urticaria*. Allergy 2022; 77(3): 734-66.
- 5-Kaushik A, Parsad D, Kumaran MS. *Urticaria in the Times of COVID-19*. Dermatol Ther 2020; 33(6): e13817.
- 6-DM Watashi, DR Sene, JB Garófalo, RH Merlini, AB Merlini. *Acute Urticaria as the First Symptom of COVID-19: A Case Report*. Cureus 2021; 13(12): e20806.
- 7-Le NK, Brooks JP. *Acute Urticaria as the Initial Presentation of COVID-19 in a Pediatric Patient*. JAAD Case Rep 2021; 11: 137-8.
- 8-Chen V, Escandon Brehm J, Bellodi Schmidt F. *Acute Urticaria Preceding Other COVID-19-Associated Manifestations-A Case Report*. Pediatr Dermatol 2021; 38(2): 455-7.
- 9-Van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. *Acute Urticaria with Pyrexia as the First Manifestations of a COVID-19 Infection*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34(7): e300-e1.
- 10-Abasaeed Elhag SA, Ibrahim H, Abdelhadi S. *Angioedema and Urticaria in a COVID-19 Patient: A Case Report and Review of the Literature*. JAAD case reports 2020; 6(10): 1091-4.
- 11-Fida M, Mala R, Pupo L, Dibra A, Nasto K. *Case Report: SARS-Cov-2-Induced Urticaria or Just a Concomitance?* Dermatol Ther 2020; 33(6): e14250.

- 12-Criado PR, Criado RFJ, Pincelli TP, Yoshimoto TA, Naufal GGA, Abdalla BMZ. *Chronic Spontaneous Urticaria Exacerbation in a Patient with COVID-19: Rapid and Excellent Response to Omalizumab*. Int J Dermatol 2020; 59: 1294-5.
- 13-Farhan M, Bilori B, Aronin S. *COVID-19 (SARS-Cov-2) Infection Presenting as Acute Urticaria*. Clin Dermatol 2021; 39(2): 312-3.
- 14-Klyucharova A, Martynova E, Rizvanov A, Khaiboullina S. *Exacerbation of Chronic Spontaneous Urticaria Symptoms in COVID-19 Patients, Case Report*. BioNanoScience 2022; 12(4): 1482-8.
- 15-Özdemir Ö, Yılmaz EA. *An Infant with COVID-19 Presenting with Acute Urticaria and Angioedema*. Int J Dermatol 2021; 60(11): e471-e2.
- 16-Falkenhain-López D, Sánchez-Velázquez A. *SARS-Coronavirus-2 and Acute Urticaria*. Int J Dermatol 2020; 59(7): 867-8.
- 17-Pagali S, Parikh RS. *Severe Urticarial Rash as the Initial Symptom of COVID-19 Infection*. BMJ Case Rep 2021; 14(3): e241793.
- 18-Hassan K. *Urticaria and Angioedema as a Prodromal Cutaneous Manifestation of SARS-Cov-2 (COVID-19) Infection*. BMJ Case Rep 2020; 13(7): e236981.
- 19-Zawadka K, Ołdakowska A. *Urticaria Multiforme In A Child With SARS-Cov-2 Infection*. Dermatol Reports 2021; 13(2): 9159.
- 20-Adeliño R, Andrés-Cordón JF, Martínez CADLC. *Acute Urticaria with Angioedema in the Setting of Coronavirus Disease 2019*. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8(7): 2386-7.
- 21-Criado PR, Ianhez M, Silva de Castro CC. *COVID-19 and Skin Diseases: Results from a Survey of 843 Patients with Atopic Dermatitis, Psoriasis, Vitiligo and Chronic Urticaria*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36: e1-e3.
- 22-Muntean IA, Pinteau I, Bocsan IC. *COVID-19 Disease Leading to Chronic Spontaneous Urticaria Exacerbation: A Romanian Retrospective Study*. Healthcare(Basel) 2021; 9(9): 1144.
- 23-Ghafoor R, Ali SM. *Cutaneous Manifestations of Coronavirus Disease 2019*. J Cosmet Dermatol 2022; 21(9): 3667-3672.
- 24-Tamai M, Sakamoto R, Goto N, Morimura O, Nishida T, Iwahashi H, et al. *Cutaneous Manifestations Of Coronavirus Disease 2019 Patients in Japan*. J Dermatol 2022; 49(9): 872-8.
- 25-Akca HM, Tuncer Kara K. *Evaluation of Urticaria Patients Before and During the Period of the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Study*. Dermatol Ther 2021; 34(2): e14800.
- 26-Bosch BJ, Van der Zee R, De Haan CA, Rottier PJ. *The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex*. J Virol 2003; 77(16): 8801-11.
- 27-Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. *COVID-19 Pathophysiology: A Review*. Clin Immunol 2020; 215:108427.
- 28-Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. *Angiotensin-Converting Enzyme 2 is a Functional Receptor for the SARS Coronavirus*. Nature 2003; 426: 450-4.

- 29-Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. *The Immunology and Immunopathology of COVID-19*. Science 2022; 375: 1122-7.
- 30-Darif D, Hammi I, Kihel A, Saik IEL, Guessous F, Akarid K. *The Pro-Inflammatory Cytokines in COVID-19 Pathogenesis: What Goes Wrong?* Micro Pathog 2021; 153: 104799.
- 31-Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. *An Inflammatory Cytokine Signature Predicts COVID-19 Severity And Survival*. Nat Med 2020; 26(10): 1636-43.
- 32-Cao X. *COVID-19: Immunopathology and Its Implications for Therapy*. Nat Rev Immunol 2020; 20(5): 269-70.
- 33-Kaya G, Kaya A, Saurat J-H. *Clinical and Histopathological Features and Potential Pathological Mechanisms of Skin Lesions in COVID-19: Review of the Literature*. Dermatopathology (Basel) 2020; 7: 3-16.
- 34-Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, Akdis CA, Akdis D, Akdis M, et al. *Immunology of COVID-19: Mechanisms, Clinical Outcome, Diagnostics, and Perspectives—A Report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*. Allergy 2020; 75(10): 2445-76.
- 35-Mahdiabadi S, Rajabi F, Tavakolpour S, Rezaei N. *Immunological Aspects of COVID-19 Related Skin Manifestations: Revisiting Pathogenic Mechanism in the Light of New Evidence*. Dermatol Ther 2022; 35(10): e15758.

## Urticaria in Patients with COVID -19 Infections

Abbas Khalili<sup>1</sup>, Amir Hossein Karimi<sup>2</sup>

### Review Article

**Introduction:** The relationship between viral infections and acute or chronic urticaria is rarely reported in some articles. But its exact mechanisms are not known. There is evidence of urticaria in the patients with covid-19 infection. Therefore, there was no structured research to clarify the role of the corona virus in the pathogenesis of urticaria.

**Methods:** The articles that were published from January 2020 to October 2022 were reviewed by "PubMed" and "Google scholar" databases using the keywords acute urticarial urticaria, chronic urticaria along with COVID-19. Inclusion criteria were articles reporting acute or chronic urticaria in the patients with confirmed COVID-19 infection in English. Review articles and studies that reported suspected corona infection and in which urticaria were related to drug hypersensitivity and other allergic diseases were considered as exclusion criteria.

**Results:** In this search, 43 articles were reviewed that were related to our goals. Among these articles, 27 studies that met the inclusion criteria were selected. 16 articles were case reports, case series, letters to the editor and 7 original articles. In this review, it was reported 17 patients in 16 case reports and case series with urticaria associated with COVID-19.

**Conclusion:** The severity of chronic urticaria may increase with corona infection. Acute urticaria may be a precursor symptom of COVID-19 infection. Finally, due to the small number of articles and some contradictory results, more studies are suggested in this field.

**Keywords:** COVID-19 infection, Acute urticaria, Chronic urticaria, Corona.

**Citation:** Khalili A, Karimi A.H. **Urticaria in Patients with COVID -19 Infections.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci2024; 32(6): 7912-21.

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Shahid Sadoughi Hospital, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

<sup>1</sup>Children Growth Disorder Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

<sup>2</sup>Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 09124729518, email: abbas\_khalili\_30@yahoo.com