

DERMATOLOGY IS CHANGING

By investigating critical pathways
and exploring innovative solutions
we aspire to change dermatology.
And patients' lives.

Incyte Dermatology



SOLVE
ON.

© 2023, Incyte Biosciences International Sàrl. All rights reserved.
Date of prep: May 2023|UK/OTHR/NP/21/0043

Click here



- 7 Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol* 2015; 6: 297–310.
- 8 Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(1): 152–65.
- 9 Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55(3): 379–90.
- 10 Lefferdink R, Rangel SM, Chima M et al. Secukinumab responses vary across the spectrum of congenital ichthyosis in adults. *Arch Dermatol Res* 2022 Feb 26 [Online ahead of print].
- 11 Poulton C, Gratton D, Murray K. Autosomal recessive congenital ichthyosis due to homozygous variants in NIPAL4 with a dramatic response to ustekinumab. *Pediatr Dermatol* 2019; 36(6): 1002–3.
- 12 Murase C, Takeichi T, Taki T. Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of Netherton syndrome. *J Dermatol Sci* 2021; 102(2): 126–9.

Clinical Letter

Hautnekrosen nach COVID-19-Impfstoffen

Skin necrosis after COVID-19 vaccines

DOI: 10.1111/ddg.14920_g

English online version on Wiley Online Library

Sehr geehrte Herausgeber,

COVID-19 ist mit zahlreichen Hauterscheinungen assoziiert. Einige davon wurden auch als Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe beobachtet. Schwere impfstoffbedingte Hautreaktionen sind ungewöhnlich, können aber potenziell gefährlich sein und eine systemische Behandlung erfordern [1, 2]. Hier beschreiben wir den ersten Fall einer Hautnekrose nach einer Impfung mit Impfstoff von Moderna. Zur besseren Einordnung sichteten wir auch frühere Fälle von Hautnekrosen nach anderen COVID-19-Impfstoffen.

Ein 22-jähriger Mann stellte sich mit starken Schmerzen und dunkler Verfärbung der Haut an seinen Füßen vor. Fünf Stunden vor dem Auftreten der Symptome hatte er die erste Dosis des Moderna-Impfstoffs erhalten. Bei der körperlichen Untersuchung (Abbildung 1) zeigte sich eine 4 cm große nekrotische Plaque am rechten Hallux. Auf der Rückseite beider Füße fanden sich kleinere purpuriforme Flecken. Die Pulse der Aa. dorsalis pedis, tibialis posterior, femoralis und poplitea waren seitengleich palpabel. Beweglichkeit und Gefühl waren erhalten. Die Laborergebnisse waren unauffällig, einschließlich Blutbild, Gerinnung, Autoimmunität, Serologie und Thrombophilie-Diagnostik. Der Doppler-Ultraschall zeigte einen intakten Blutfluss mit normaler Geschwindigkeit. Die transthorakale Echokardiographie schloss das Vorliegen einer Endokarditis aus. Die Augenspiegelung und die optische Kohärenztomographie (OCT) waren unverändert. Die Hautbiopsie ergab eine fokale epidermale Nekrose, ein oberflächliches perivaskuläres lymphohistiozytäres Infiltrat mit vereinzelt Eosinophilen

in der Dermis sowie Zeichen einer thrombotischen Vasculopathie. Auf der Grundlage der obigen Angaben wurde die Diagnose einer Hautnekrose als unerwünschte Reaktion auf den Moderna-Impfstoff gestellt. Der Patient wurde mit Acetylsalicylsäure (100 mg/Tag) und Prednison (30 mg/Tag), die nach und nach reduziert wurden, behandelt, was zu rascher Stabilisierung der Läsionen führte. Wegen der guten Abheilung mit teilweiser Reepithelisierung wurde die Medikation nach einem Monat abgesetzt. Die vollständige Heilung dauerte zwei Monate (Abbildung 1). Die zweite Dosis des Moderna-Impfstoffs wurde vorsichtshalber ausgesetzt.

Seit dem Beginn der Massenimpfaktionen gegen COVID-19 wurden verschiedene Hautreaktionen berichtet. Die meisten waren leicht bis mittelschwer und lassen sich einem der folgenden sechs klinischen Muster zuordnen: COVID-Arm, Urtikaria / Angioödem, morbilliforme, makulopapulöse, papulovesikuläre, Pityriasis-rosea-ähnliche und purpuriforme Exantheme [1, 2].

Hautthrombosen und -nekrosen sind sehr selten; es wurden nur drei Fälle berichtet (Tabelle 1) [3–5]. Sie wurden mit zwei Typen von COVID-19-Impfstoffen in Verbindung gebracht: Adenovirus-basiert (AstraZeneca) und mRNA-basiert (Pfizer / BioNTech, Moderna). Alle Fälle traten nach der ersten Dosis auf. In den Fällen 2 bis 4 dauerte es 3 bis 9 Tage von der Injektion bis zum Auftreten der Symptome, in unserem Fall jedoch nur fünf Stunden. Wir vermuten, dass dies durch Unterschiede in der Anamnese erklärt werden kann: Die Fälle 2 und 4 standen unter gerinnungshemmenden Medikamenten, und bei Fall 3 lag eine Panzytopenie vor, die auf die Behandlung eines Lymphoms zurückzuführen war. Mit Ausnahme von Fall 3 befanden sich die Hautnekrosen außerhalb der Injektionsstelle. Starke Schmerzen traten in den Fällen 1 und 2 auf, in denen die Nekrose umfangreicher war. Nur in Fall 3 wurde die zweite Dosis des Impfstoffs verabreicht, wobei eine neue Episode der Hautnekrose auftrat, die mit der ersten identisch war. Schließlich klangen alle Fälle ohne schwerwiegende Folgeerscheinungen ab.

Die Differenzialdiagnose bei dieser Entität sollte die Riesenzellarteriitis und das Nicolau-Syndrom einschließen



Abbildung 1 Füße des Patienten fünf Stunden nach der COVID-19-Impfung. Erkennbar ist eine vier Zentimeter große nekrotische Plaue am rechten Hallux und kleinere purpurrote Flecken auf der Rückseite beider Füße (a). Die Füße des Patienten zwei Monate nach der Hautnekrose mit verbleibender Hyperpigmentierung ohne ernsthafte Folgeerscheinungen (b).

[6, 7]. Die Riesenzellerarteriitis manifestiert sich als Hautnekrose außerhalb der Injektionsstelle mit Kopfschmerzen, Kieferkrämpfen und Sehstörungen. Das Nicolau-Syndrom zeigt sich als Hautnekrose an der Injektionsstelle mit retikulärer Purpura. Bei unserem Patienten konnten beide Diagnosen ausgeschlossen werden, da weder Anzeichen einer Vaskulitis in der Hautbiopsie noch Symptome einer Arteriitis oder retiformen Purpura gefunden wurden.

Der genaue Mechanismus, der Thrombosen nach COVID-19-Impfungen zugrunde liegt, ist nach wie vor unbekannt. Obwohl Thrombosen am häufigsten bei Adenovirus-basierten Impfstoffen beschrieben wurden, gibt es auch Fälle mit mRNA-basierten Impfstoffen. Bei Impfstoffen auf Basis von Adenoviren wird angenommen, dass die doppelsträngige DNA wegen ihrer negativen Ladung mit Thrombozyten-Faktor-4-Antikörpern interagiert und dadurch die Produktion von IFN- α in plasmazytoiden dendritischen Zellen (TLR9) verstärkt, was zur Immunthrombose führt. Bei mRNA-basierten Impfstoffen wird vermutet, dass die Immunthrombose durch intravaskuläre RNA ausgelöst wird, die als

Tabelle 1 Klinische und analytische Merkmale von Patienten mit Hautnekrosen nach COVID-19-Impfungen.

Nummer	Geschlecht/ Alter	Anamnese	COVID-19- Impfstoff	Dosis	TOS	Lokalisation	Assoziierte Symptome	Laboregebnisse	Ernstere Folgen
1. Unser Fall	M/22	Nein	Moderna (mRNA-1273)	1	5 hours	Beide Fußrücken	Starke Schmerzen	Nein	Nein
2. Kuzumi A, Yoshizaki A, Chiba K et al. 2022	W/84	Tiefe Venenthrombose nach orthopädischen Operationen	Pfizer-BioNTech (BNT162b2)	1	9 days	Genitalbereich	Starke Schmerzen, Fieber	Leukozytose mit Linksverschiebung, erhöhtes CRP	Nein
3. Gruenstein D, Levitt J. 2021	M/62	Stadium IV des Marginalen B-Zell-Lymphoms unter Lenalidomid und Rituximab	Pfizer-BioNTech (BNT162b2)	1 und 2	7 days	Linke Schulter, Injektionsstelle	Nein	Panzytopenie	Nein
4. Ramessur R, Saffar N, Czako B et al. 2021	M/73	Vorhofflimmern mit ischämischer Kardiomyopathie	Oxford-Astra-Zeneca (ChAdOx1 nCov-19)	1	3 days	Linkes Schienbein	Nein	Leichte Thrombozytopenie	Nein

Abk.: M, männlich; W, weiblich; TOS, Zeit bis zum Beginn erster Symptome (time before the onset of first symptoms).

Kofaktor für die durch die Faktoren XII/XI induzierte Kontaktaktivierung fungiert [8–10]. In unserem Fall kamen wir zu dem Schluss, dass Veränderungen der Mikrozirkulation wegen wiederholter Traumata (der Patient war Rechtshänder und spielte häufig Fußball) die Menge an intravaskulärer RNA erhöht haben könnten, was zu ausgedehnten Immunthrombosen führte. Dies würde auch erklären, warum sich die Hautnekrosen hauptsächlich auf den rechten Fuß konzentrieren.

Unseres Wissens nach ist dies der erste Fall einer Hautnekrose nach einer Moderna-Impfung. Obwohl selten, ist die Hautnekrose potenziell gefährlich. Eine Behandlung mit Prednison und Acetylsalicylsäure scheint hilfreich zu sein, um schwerwiegende Folgeschäden zu verhindern. Die Indikation für neue Dosen des Impfstoffs sollte für jeden Patienten individuell nach dem möglichen Nutzen gestellt werden, wobei das Risiko eines erneuten Auftretens der Krankheit stets berücksichtigt werden muss.

Interessenkonflikt

Keiner.

Gonzalo Gallo-Pineda, Irene Navarro-Navarro, Myriam Viedma-Martínez, Alicia Jiménez-Antón, David Jiménez-Gallo

Dermatology Department, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain

Korrespondenzanschrift

Gonzalo Gallo-Pineda, MD
Hospital Universitario Puerta del Mar
Unidad de Gestión Clínica de Dermatología

2ª planta. Avenida Ana de Viya 21
11009 Cádiz, Spain

E-Mail: gonzalagallopineda@gmail.com

Literatur

- Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C et al. Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol* 2022; 186: 142–52.
- Tomsitz D, Biedermann T, Brockow K. Skin manifestations reported in association with COVID-19 infection. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 19: 530–4.
- Gruenstein D, Levitt J. Skin necrosis at both COVID-19 vaccine injection sites. *JAAD Case Rep* 2021; 15: 67–8.
- Ramessur R, Saffar N, Czako B et al. Cutaneous thrombosis associated with skin necrosis following Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46: 1610–2.
- Kuzumi A, Yoshizaki A, Chiba K et al. Genital necrosis with cutaneous thrombosis after COVID-19 mRNA vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: e185–6.
- Gambichler T, Krogias C, Tischoff I et al. Bilateral giant cell arteritis with skin necrosis following SARS-CoV-2 vaccination. *Br J Dermatol* 2022; 186: e83.
- Nagore E, Torreló A, González-Mediero I et al. Livedoid skin necrosis (Nicolau syndrome) due to triple vaccine (DTP) injection. *Br J Dermatol* 1997; 137: 1030–1.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384: 2092–101.
- McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of immunothrombosis in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) compared to natural SARS-CoV-2 Infection. *J Autoimmun* 2021; 121: 102662.
- Schön MP, Berking C, Biedermann T et al. COVID-19 and immunological regulations – from basic and translational aspects to clinical implications. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 795–807.