



di LUCIA VILLA*



di VALERIO CIRFERA**

*Specialista in Dermatologia e Venerologia.
San Benedetto del Tronto
Consigliere del Direttivo Nazionale AIDA
Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali

**Specialista in Dermatologia
Venerologia – Copertino (Le)
Presidente SIDELF Società Italiana
Dermatologia Legale e Forense

Cute e Covid-19: un rapporto da studiare

L'INCIDENZA DELLE MANIFESTAZIONI CUTANEE CAMBIA DA PAESE A PAESE



Opera di Alessandro Marsano

INTRODUZIONE

La Pandemia da Covid-19, per il suo devastante impatto sanitario, sociale ed economico, segnerà, senza ombra di dubbio, l'esistenza di tutti noi e di un'intera epoca (è come dire: *“nulla sarà più come prima”*).

Il 9 Gennaio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dichiarava ufficialmente di aver individuato un ceppo di Coronavirus, mai identificato prima nell'uomo, responsabile di una Grave Sindrome Respiratoria Acuta (SARS-COV-2). Il virus, associato a numerosi casi di polmonite registrati a Wuhan (Cina), è il responsabile di una malattia multiorgano denominata dall'OMS **Sindrome “CoViD-19”**, acronimo che sta per Corona Virus Disease – 2019 (anno di identificazione del virus).

EPIDEMIOLOGIA

Dalla Cina il virus si è progressivamente e rapidamente diffuso in tutto il mondo, anche nel nostro paese, con i primi casi confermati il 30 Gennaio 2020, mentre il primo caso autoctono in Italia veniva diagnosticato a Codogno, il 21 Febbraio 2020. Da “quel giorno” in poi, la sindrome da Covid – 19 è diventata un'emergenza sanitaria su tutto il territorio nazionale, con particolari criticità iniziali nelle regioni del nord.

Elemento fondamentale per la gestione delle patologie

“ Le più frequenti manifestazioni ”

diffusive è la valutazione della propagazione dei contagi, mediante la conoscenza del cosiddetto “RO”, ovvero il “numero di riproduzione di base” che rappresenta il numero medio di infezioni secondarie prodotte da ciascun individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile, cioè mai venuta a contatto con il nuovo patogeno emergente. L'RO misura, quindi, la potenziale trasmissibilità di una malattia infettiva in caso di epidemia/pandemia; nel caso del SARS-COV-2 è circa tre-cinque secondo le stime più recenti, il che significa che ogni persona contagiata può infettare da tre a cinque persone; oltre all'elevata contagiosità è importante l'entità della sintomatologia che può essere assente (pazienti asintomatici) nella maggior parte dei casi, lieve o grave, fino all'ospedalizzazione.

L'OMS dichiarava ufficialmente lo stato di “**Pandemia da SARS-COV-2**” in data 11 Marzo 2020 .

MICROBIOLOGIA (cenni, fonte: I.S.S.)

I coronavirus (CoV) sono un'ampia famiglia di virus respiratori, comuni in molte specie animali (come i cammelli e i pipistrelli) che possono evolversi e infettare l'uomo, per poi diffondersi nella popolazione, causando malattie da lievi a moderate, dal comune raffreddore a sindromi respiratorie gravi, come la MERS (sindrome respiratoria medio-orientale, *Middle East Respiratory Syndrome*) e la SARS.

TRASMISSIONE

L'infezione da SARS-Cov-2 si trasmette da persona a persona (1) attraverso:

- a. le **goccioline respiratorie** (droplets $\geq 5\mu\text{m}$ di diametro) generate dal tratto respiratorio di un soggetto infetto, soprattutto con la tosse o starnuti ed espulse a distanze brevi, inferiori ad uno-due metri. Tali goccioline non rimangono sospese nell'aria ma si possono depositare sulle mucose nasali od orali o sulle congiuntive di un soggetto suscettibile, soprattutto nel corso di contatti stretti tra persona e persona” (<https://www.iss.it/rapporti-covid-19>).
- b. **la saliva**
- c. Il **contatto diretto** delle mucose con secrezioni o materiale contaminato, che può essere trasportato con le mani od oggetti
- d. Il contatto con superfici o cute contaminata (probabile)

È documentato che le persone maggiormente a rischio di

infezione da SARS-CoV-2 sono coloro che sono stati a contatto stretto e ripetuto con un ospite affetto da CoViD-19 o coloro che si prendono cura di pazienti affetti da CoViD-19 (fonte: ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control 2020), ovvero i sanitari.

Il rischio aumenta quando il contatto è:

- a. **ravvicinato** a meno di un metro
- b. **prolungato** oltre i 15 minuti, ossia è di tipo ripetuto o continuativo, tale da aumentare il tempo complessivo di esposizione sia in ospedale che in altri ambiti assistenziali territoriali (come ad esempio operatori del territorio coinvolti nella assistenza medica ripetuta e/o continuata di casi sospetti e confermati di COVID-19).
- c. quando si eseguono manovre e **procedure** in grado di produrre *aerosol* delle secrezioni respiratorie del paziente, come in rianimazione cardiopolmonare, intubazione, estubazione, broncoscopia, l'induzione di espettorato, la nebulizzazione di farmaci sulle mucose, terapie oro-faringee, l'aspirazione delle secrezioni in una persona che non è in grado di espettorare efficacemente da sola (Rapporto ISS COVID-19, n.2/ 2020), interventi chirurgici, trattamenti ORL e stomatologici, odontoiatrici e dermatologici a carico della pseudo-mucosa labiale, cute perilabiale, coane nasali e regioni perinasali, motivo per cui le attività ambulatoriali più a rischio sono rappresentate, senza ombra di dubbio, da quelle odontoiatriche, ORL, chirurgiche e dermatologiche.

Studi su altri coronavirus, quali il virus della SARS e della MERS, suggeriscono che il tempo di sopravvivenza su superfici del covid-19, in condizioni sperimentali, oscilla da 48 ore fino ad alcuni giorni (9 giorni e oltre) in dipendenza della matrice/materiale, della concentrazione, della temperatura e dell'umidità, anche se tale dato si riferisce alla possibilità di rilevazione di RNA del virus e non al suo isolamento in forma infettante (2). Dati sperimentali più recenti relativi alla persistenza del virus SARS-CoV-2, confermano la sua capacità di persistenza su plastica e acciaio inossidabile fino a 72 ore e su rame e cartone fino a 4 e 24 ore, rispettivamente, mostrando anche un decadimento esponenziale del titolo virale nel tempo (3). La trasmissione eventuale mediante il calpestio del suolo con le scarpe è di rilevanza trascurabile, per la non ricorrenza, in atti quotidiani normali, del contatto delle mani con bocca, naso e occhi, dopo aver toccato il pavimento, eventualmente sede del virus, trasportato dalle scarpe. Se, in via teorica, il

“ Riferimenti immunologici e istologici ”



Opera di Alessandro Marsano

paziente, prima di entrare nello studio e/o ambulatorio, avesse calpestato una superficie infetta da secrezioni respiratorie come catarro, scolo nasale ecc., sarebbe prudente trattare le suola con prodotti a base di cloro all'0.1% (semplice candeggina o varechina diluita) e far indossare degli appositi calzari. Normalmente le malattie respiratorie non si trasmettono con gli alimenti, che comunque devono essere manipolati rispettando le buone pratiche igieniche ed evitando il contatto fra alimenti crudi e cotti. Non sono stati dimostrati, al momento, casi di trasmissione oro-fecale del virus SARS-CoV-2.

Secondo i dati attualmente disponibili, le persone sintomatiche sono la causa più frequente di diffusione del virus; il periodo di incubazione varia tra un minimo di 2 ad un massimo di 14 giorni.

CLINICA GENERALE (cenni)

I sintomi più comuni di un'infezione da coronavirus nell'uomo includono sensazione generale di malessere, mal di testa, faringodinia, ipo-ageusia, ipo-anosmia, febbre, tosse, difficoltà respiratorie. Nei casi più gravi, l'infezione può causare polmonite, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale e persino la morte, mentre in età pediatrica sono segnalati, sempre più frequentemente, lesioni "eritema pernio-like" e "vasculiti" su base verosimilmente micro-trombotica dei micro-vasi cutanei e, in generale, alterazioni del processo della fisiologica coagulazione, da probabile stato infiammatorio endoteliale cagionato dall'infezione (4). Sono a rischio di infezione le persone che vivono o che hanno viaggiato in aree infette dal nuovo coronavirus e tra esse, le più suscettibili, alle forme gravi, sono gli anziani e quelle con malattie debilitanti pre-esistenti, patologie immunologiche e da diabete mellito. Vi sono alcune evidenze che l'infezione da SARS-CoV-2 può manifestarsi con sintomi intestinali e che il virus possa essere presente nelle feci. Il rapporto dell'OMS sulla Cina indica che l'RNA virale è stato rilevato nelle feci nel 30% dei casi entro pochi giorni dall'esordio dei sintomi e in alcuni casi è stato possibile ottenere anche il virus vitale in coltura. Altre pubblicazioni hanno riportato che la diarrea si presentava nel 2-10% dei casi di malattia confermata COVID-19 e due studi hanno rilevato RNA virale nelle feci di pazienti COVID-19 (5).

CLINICA DERMATOLOGICA

Parlando di cute e di patologie dermatologiche, la domanda che più ricorre è se esistano manifestazioni cutanee da COVID 19; senza ombra di dubbio la risposta è sì, anche se l'incidenza delle manifestazioni cutanee associate a SARS-COV-2 è molto diversa da paese a paese, in Cina è riportata molto scarsa, allo 0,2%, in Francia è stimata al 4%, in Italia a Milano, Recalcati e altri la valutano fino al 20% e a Roma l'1,5%, in Thailandia, addirittura, non risulta nessun paziente, con segni cutanei, segnalato. Esiste, quindi, una enorme differenza nella letteratura sui dati, ma il ruolo del dermatologo è importantissimo perché ci sono manifestazioni cutanee, si pensi a lesioni vasculitiche ed esantema like, che potrebbero precedere i sintomi e i segni tipici del COVID-19, allertando il sospetto di malattia, in modo da pervenire, in tempi brevi, ad una diagnosi di certezza e, di conseguenza, ad una tempestiva ed appropriata terapia, condotte sanitarie

rilevanti non solo dal punto di vista della salvaguardia della salute, ovvero medico-clinico, ma anche dal punto di vista medico-legale, per la prevenzione del danno psico-fisico alla persona. Da ciò ne discende l'indiscutibile e insostituibile ruolo e funzione del dermatologo, senza il cui contributo alcune manifestazioni cliniche potrebbero sfuggire ad un'osservazione non specialistica.

Le manifestazioni dermatologiche presentano un ampio ventaglio di aspetti clinici con tempi di comparsa diversi e con una diversa prognosi; in accordo con lo studio spagnolo Covid-Piel pubblicato sul "British journal of dermatology" (6), possono essere riconosciuti sei patterns clinici maggiori (a-b) da COVID-19 e altri minori, diretti e indiretti:

1. Manifestazioni Maggiori

- a. esantematiche (67,3%)**
1. Esantema Orticarioide
 2. Esantema Eritematoso, maculo-papulare, morbilliforme
 3. Esantema vescicolare, papulo-vescicolare, varicella-like

- b. vascolari (21,2%)**
4. Eritema pernio, chilblain-like pattern
 5. Livedo reticularis
 6. Esantema purpurico/ vasculitico

2. Manifestazioni minori (miscellanea, 11,5%)

- a. dirette:** alopecia (a tipo Telogen Effluvium, Alopecia Areata e Alopecia Cicatriziale)
- b. indirette:** (uso della mascherina e disinfettanti)
- riacutizzazione di dermatite seborroica, rosacea
 - Acne, Dermatite periorale
 - Eczema mani
 - Ulcere da decubito (pazienti ospedalizzati in pronazione)

1. Esantema Orticarioide

Gli esantemi orticarioidi, che nel complesso rappresentano dall'11 al 19% circa delle manifestazioni dermatologiche Covid-19, possono precedere di qualche giorno l'insorgenza della malattia, sono associati a severità di infezione, sono scarsamente distinguibili dall'orticaria comune (Fig. 1) e, come in essa, presentano prurito nella maggior parte dei casi. I

Fig. 1





pazienti possono infettare altre persone, motivo per cui alcuni autori (Veraldi et al) consigliano di testare tutti i pazienti con orticaria in aree endemiche. Le lesioni sono prevalenti agli arti e al tronco, in minor misura alle regioni palmari e, in media, hanno una durata di 6-8 giorni (7).

2. Esantema Eritematoso, Maculo-Papulare, Morbilliforme (38,5-47%)

Siffatti esantemi compaiono dopo tre-sei settimane dalla positività del tampone nasofaringeo, all'inizio della malattia o nello stesso momento degli altri sintomi, soprattutto al tronco, con prognosi severa associata a polmonite e ad una mortalità del 2%; in media

persistono per 6-8 giorni. In alcuni casi hanno una distribuzione perifollicolare (Grover) o simil Pitiriasis Rosea, talvolta è presente anche un aspetto purpurico o puntiforme su larghe aree. Alcuni casi hanno mostrato papule principalmente al dorso delle mani (pseudo-vescicolari) che assomigliano all'Eritema Elevatum Diutinum o all'Eritema multiforme. Il Prurito è presente nel 56% dei casi (7).

3. Esantema Vescicolare, papuloso, varicella-like (9,6%)

È localizzato al tronco, lesioni discrete, prurito assente o scarso, compare tre giorni dopo i sintomi sistemici e scomparsa dopo 7-10 giorni, senza cicatrici. Si rilevano due patterns: il primo localizzato (monomorfo), si presenta come unica e isolata manifestazione al tronco, spesso a componente emorragica (diagnosi differenziale con le vescicole da varicella) e il secondo diffuso (eritema polimorfo-like) a persistenza maggiore, fino a 10 giorni. Gli esantemi vescicolari (Fig. 6) presentano una gravità variabile, comunque di grado intermedio e, a volte, si presentano in associazione con il virus herpetico simplex e zooster.

4. Chilblain-like pattern (7,7%, sottostimati)

Le lesioni a tipo Geloni, Eritema Pernio, Chilblain-like lesions (Figg. 7 e 8) interessano giovani e bambini, in genere asintomatici, possono essere considerate lesioni tardive di una



Fig. 4

Eruzioni Perifollicolare



Eritema Multiforme



Fig. 5

Eritem Elevatum Diutinum (Pseudovescicolare)



Fig. 6

Eruzioni Vescicolari



Fig. 7 - Erythema pernio-like. Per gentile concessione di A. Mossini

infezione asintomatica o paucisintomatica con risposta immunologica soggettiva, meno severa e a prognosi buona. Clinicamente sono sovrapponibili a manifestazioni a tipo geloni, con sede classica alle mani e ai piedi, usualmente asimmetriche, prevalentemente nei giovani, a durata media di 7-12 giorni (8).

5. le Lesioni vasculitiche (figure 9-10)

A tipo livedo-necrosi, con aspetto istologico di vasculite leucocitoplasmica e trombosi dei piccoli e dei medi vasi, hanno una prognosi grave, spesso a decorso infausto, con aspetti ischemico-necrotici da malattia vascolare occlusiva; altre lesioni assumono aspetti di livedo reticularis e purpurici, a prognosi migliore. Sono più frequenti nei pazienti più anziani con infezioni gravi (mortalità del 10%), tuttavia esiste una variabilità clinica, incluso la livedo transitoria, per cui alcuni pazienti non richiedono il ricovero in ospedale. Secondo Recalcati

Fig. 8

Pseudo Geloni o Acrocianosi



Fig. 9

Livedo/Necrosi



(9), l'incidenza di manifestazioni dermatologiche vasculitiche è intorno al 15%, con conferma laboratoristica in tutti i casi per infezione da Covid-19. La durata media è di circa 4-17gg (7)

RIFERIMENTI IMMUNOLOGICI E ISTOLOGICI DELLE LESIONI DERMATOLOGICHE DA COVID-19

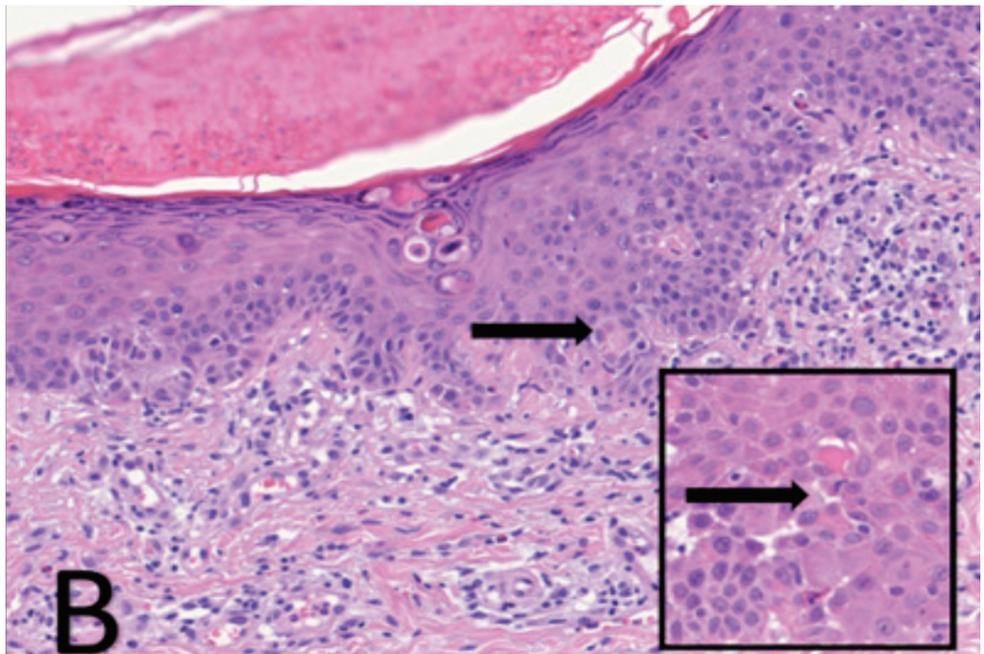
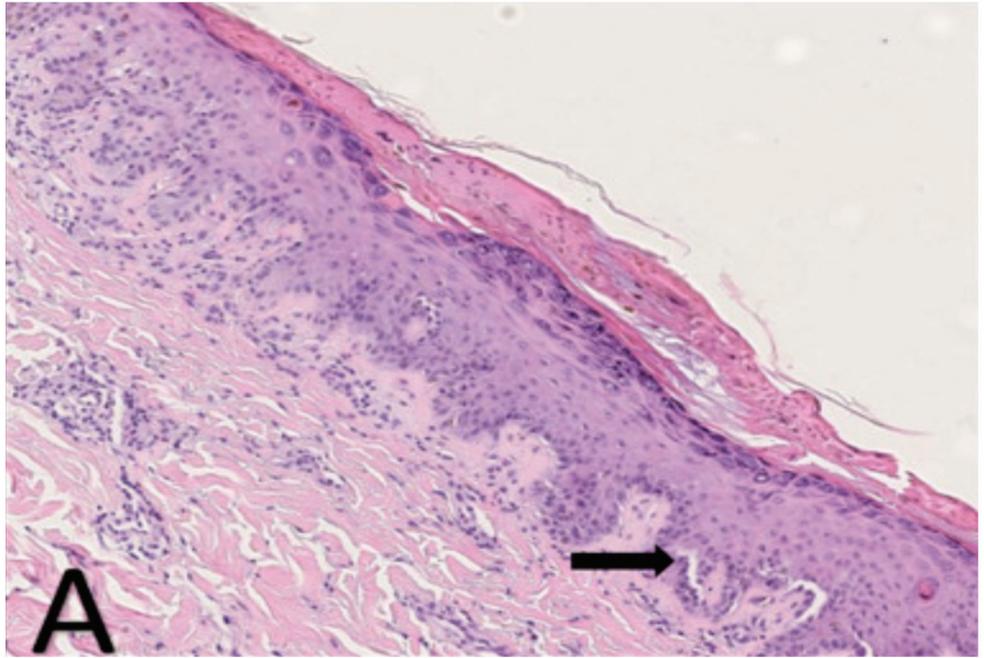
Le diverse caratteristiche cliniche e istologiche dell'eruzione cutanea nei pazienti con infezione COVID-19 riflettono uno spettro completo di interazione tra il virus e la cute. Alcune manifestazioni cutanee virali rappresentano semplicemente la conseguenza clinico-istopatologica di una diffusione ematogena del virus nel circolo vascolare cutaneo, con attivazione del sistema immunitario, creazione di immuno-complessi, iperproduzione di citochine a cascata, le quali a loro volta inducono un fenomeno CID, come osservato oltre che nella cute, anche nei polmoni e

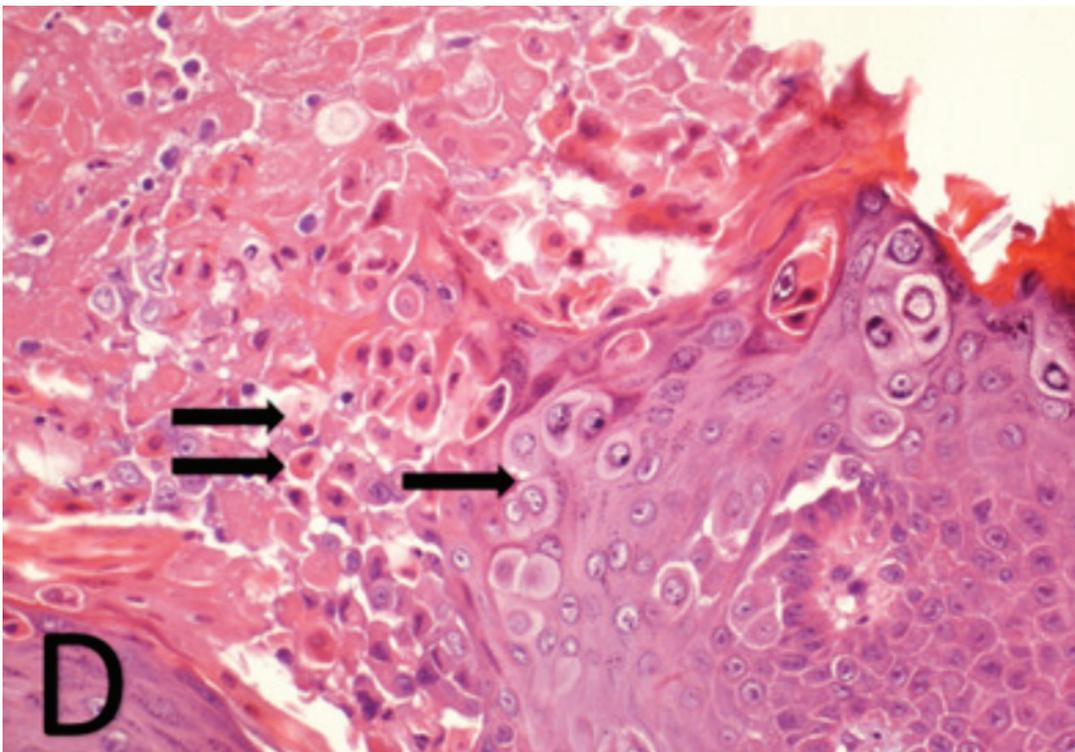
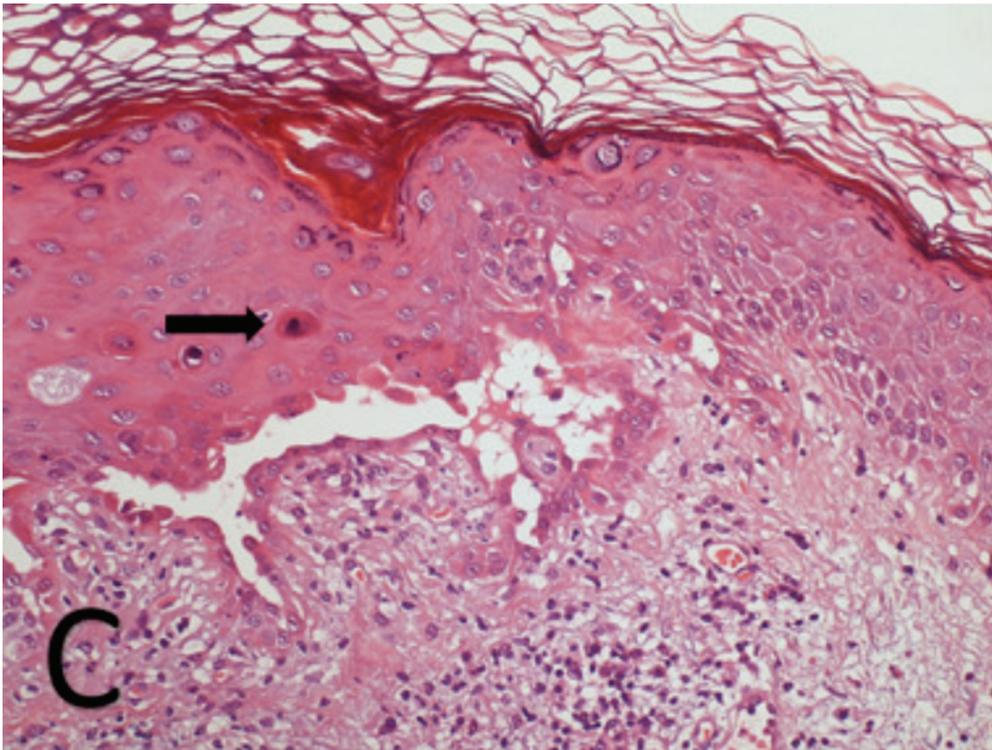
Fig. 10

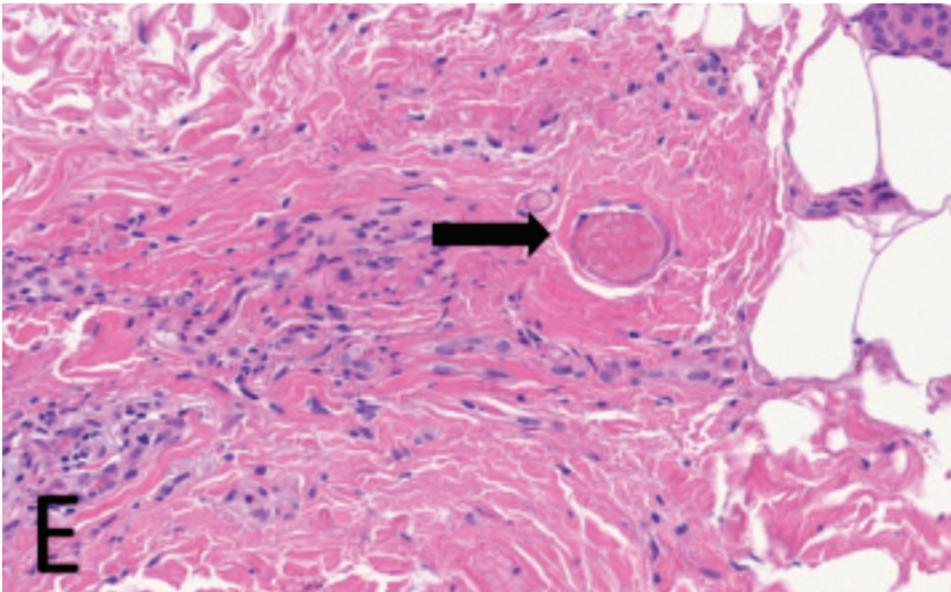
Eruzioni Purpuriche



nei reni dei pazienti affetti. Sono necessari ulteriori studi istopatologici e indagini sulla PCR e sulle biopsie cutanee per chiarire la stretta relazione esistente tra pelle e infezione da SARS-CoV2. Ciò che al momento si può affermare con certezza è che istologicamente prevalgono, a livello cellulare epidermico, gli aspetti di paracheratosi, acantosi, discheratosi cheratinocitaria, fenomeni di acantolisi (Fig. A, freccia), necrosi cheratinocitaria (Fig. B-C, frecce) e caratteristiche lesioni pseudo-herpetiche (Fig. D, frecce), nonché piccoli nidi di cellule di langherans, mentre a livello dei vasi dermici si rilevano fenomeni emorragici diffusi e piccoli trombi capillari (Fig. E, freccia), con lieve infiltrazione linfocitica perivascolare nel derma superficiale. (10)







CONCLUSIONI

Lo spettro delle manifestazioni cutanee Covid-19 correlate è molto eterogeneo e a volte ricorda quello che si osserva in altre patologie, ma la cute è l'unico organo in cui il virus si può studiare facilmente e eventualmente eseguire una biopsia. Il dermatologo ha, quindi, un ruolo primario e rilevante per l'osservazione diretta, ai fini di una diagnosi precoce, una terapia tempestiva e una valutazione prognostica, sulla base della sua esperienza e competenza.

“L'occhio vede quello che la mente sa”.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Vademecum sulle Strategie Igienico-Sanitarie Preventive del Rischio di Contagio da attuare alla riapertura dello Studio Dermatologico a fine Pandemia Covid-19 a cura della SIDELF 16/4/20 Società Italiana di Dermatologia Legale e Forense. V. Cirfera – F. Di Girolamo – D. Pini – E. M. Procaccini – C. Prete – V. Ingordo – G. Ferranti, E. Dognini – T. Selleri - T. Suppressa - P.G. Rocchi – P. Vinci – G. Toma – L. Villa

2. G. Kampf, D. Todt, S. Pfaender, E. Steinmann.

Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection* 104 (2020) 246e251).

3. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Brandi N, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*. Published on: 17 March 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973).

4. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* - Tang et al, 2020. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 Marisa Dolhnikoff , Amaro Nunes Duarte-Neto, Renata

Aparecida de Almeida Monteiro, Luiz Fernando Ferraz da Silva, Ellen Pierre de Oliveira, Paulo Hilário Nascimento Saldanha , Thais Mauad, Elnara Marcia Negri.

5. Zhang Y, Chen C, Zhu S et al. [Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19)]. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):123–4.

6. “British journal of dermatology (6), Volume 83, N. 1 – C. Galván Casas et al., 29 Aprile 2020,

7. Classification of the cutaneous manifestations of covid-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. C. Galván Casas , A. Català, G. Carretero Hernández , P. Rodríguez-Jiménez, D. Fernández, Nieto , et al.). *BJD.*, 29 Aprile 2020.

8. Skin signs resembling vascular acrosyndromes during the COVID-19 outbreak in Italy (G. Tosti A. Barisani P. Queirolo E. Pennacchioli L. Villa A. M. Lodeserto S. Vaccari)

9. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective S. Recalcati in *EADV*, 26 March 2020

10. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy (Raffaele Gianotti Pietro Zerbi Roni P. Dodiuk-Gad)