

Le lesioni acro-ischemiche nei bambini-adolescenti in tempi di CoViD-19: dal micro-ambiente da clausura all'interferone

FEDERICO MARCHETTI¹, CLAUDIA GUIDUCCI^{1,2}, BARBARA BIGUCCI³, ALESSANDRA IACONO¹, OMBRETTA CALDERONI⁴, MARIA RITA SORCI⁵, MONICA SPARACINO⁶, SIMONA SEMPRINI⁶, GIANLUCA VERGINE³

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna; ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara; ³UOC di Pediatria, Ospedale di Rimini; ⁴UO di Dermatologia, Ospedale di Ravenna; ⁵UO di Dermatologia, Ospedale di Rimini; ⁶UO Microbiologia, Laboratorio Unico, AUSL della Romagna.

Pervenuto il 16 luglio 2020. Accettato il 20 luglio 2020.

Riassunto. Alla fine di marzo 2020, poco più di un mese dopo il primo caso accertato di infezione da CoViD-19 in Italia, sono comparse le prime segnalazioni di lesioni acute dell'acro-ischemia, soprattutto nei pre-adolescenti e negli adolescenti. Queste manifestazioni sono state chiamate nel corso di questi mesi in vari modi, da "acro-ischemia acuta", "eritema pernio", "geloni", fino a essere caratterizzate più recentemente come "dita CoViD". Le manifestazioni cliniche di solito non associano con altri sintomi tipici di CoViD-19 e non trovano una risposta anticorpale sierologica classica e definita (IgG e IgM). Da un punto di vista clinico si tratta di un problema localizzato e auto-risolutivo di un modello patogenetico di una malattia interessante e relativamente nuova in relazione a un agente virale. Studi futuri devono farci capire se esiste in questa condizione specifica una bassa carica virale non rilevabile dai metodi attuali e se ciò spiega l'incapacità di produrre una risposta immunitaria adeguata per CoViD-19. Questo è importante per determinare se la risposta immunitaria dell'interferone in alcuni soggetti può essere la causa sia della bassa viremia sia del danno endoteliale così localizzato nel sito acrale, come accade in altri modelli di malattie (pseudo-geloni). Al contrario, alcuni autori ritengono che le lesioni acrali siano attribuibili ai geloni causati da una serie di condizioni ambientali favorevoli dovute alla chiusura forzata. Segnaliamo l'esperienza descrittiva di 14 casi di acro-ischemia in bambini e adolescenti osservati nell'area territoriale di Ravenna e Rimini. I casi sono stati sottoposti al tampone rinofaringeo e alla ricerca di anticorpi con metodo ELISA per CoViD-19, entrambi con risultati negativi.

Parole chiave. Acro-ischemia, bambini-adolescenti, CoViD-19, geloni, patogenesi.

Acro-ischemic injuries in children-adolescents during CoViD-19 pandemic: from lifestyle changes due to lockdown to interferone.

Summary. At the end of March 2020, just over a month after the first ascertained case of CoViD-19 infection in Italy, the first reports of acute lesions of acro-ischemia appeared, especially in pre-adolescents and adolescents. These manifestations have been called in the course of these months in various ways, from "acro-ischemia acuta", "erythema pernio", "chilblains", up to characterize them more recently as "CoViD Toes". Clinical manifestations do not usually associate with other typical symptoms of Covid-19 and do not find a classical and defined serological antibody response (IgG and IgM). From a clinical point of view it is a localized and self-resolving problem of an interesting and relatively new pathogenetic model of disease in relation to a viral agent. Future studies must make us understand if there is in this specific condition a low viral load is not detectable by current methods and if this explains the inability to produce an adequate immune response for CoViD-19. It is important to determine whether the interferon immune response in some subjects can be the cause of both the low viremia and the endothelial damage so localized in the acral-site, as happens in other models of diseases (chilblain-lupus like). On the contrary, some authors believe that the acral lesions are attributable to chilblains caused by a series of favourable environmental conditions due to forced enclosure. We report the descriptive experience of 14 cases of acro-ischemia in children and adolescents observed in the territorial area of Ravenna and Rimini. The cases were subjected to the nasopharyngeal swab and to the search for antibodies with ELISA method for CoViD-19 both with negative results.

Key words. Acro-ischemia, chilblains, children-adolescent, CoViD-19, pathogenesis.

Introduzione

Alla fine di marzo 2020, a poco più di un mese di distanza dal primo caso accertato di infezione da CoViD-19 in Italia, sono comparse le prime segnalazioni di un possibile interessamento dermatologico in corso di infezione documentata da CoViD-19 in pazienti adulti¹ e in contemporanea anche di

lesioni acroposte soprattutto in pre-adolescenti e adolescenti per il resto asintomatici^{2,3}. Le manifestazioni acroposte sono state chiamate nel corso di questi mesi in vari modi, da "acro-ischemia acuta", "eritema pernio", "geloni" (*chilblains*), sino a caratterizzarle più recentemente come "dita CoViD"⁴. Sin dalle prime segnalazioni il quadro di presentazione nei casi descritti è risultato molto chiaro nelle possibili e tipiche espressioni cliniche, con interessa-

mento quasi esclusivo dei piedi e in particolare delle dita, molto più raramente delle mani²⁻⁴. In tre mesi le segnalazioni di casi da tutti i Paesi maggiormente interessati dalla pandemia sono state numerose⁵⁻¹⁶, ma le conclusioni sulla relazione con l'infezione da CoViD-19 e di conseguenza sui possibili meccanismi patogenetici associati a un aspetto così "tipico" dermatologico risultano al momento molto controverse e unicamente interpretative⁴.

Scopo di questo lavoro, a partire dall'esperienza descrittiva dei casi osservati in due realtà pediatriche della Romagna, è quello di riportare brevemente lo stato dell'arte delle conoscenze su questo curioso fenomeno a decorso favorevole, mai osservato così in cluster in ambito pediatrico-dermatologico.

L'esperienza di Ravenna e Rimini

Si fa riferimento a 14 casi di adolescenti con le lesioni acro-ischemiche agli arti inferiori che sono giunti alla nostra osservazione in un arco di tempo di 35 giorni (dal 3 aprile all'8 maggio 2020). La valutazione dei casi è stata fatta congiuntamente dal pediatra e dal dermatologo pediatra. Per ognuno dei casi è stata raccolta una accurata valutazione anamnestica personale e familiare, con documentazione fotografica. Sono stati eseguiti esami di laboratorio rivolti a escludere una coagulopatia (compreso il Di-dimero), la presenza di indici di flogosi, la complementemia, la valutazione degli autoanticorpi per vasculiti (ANA, p e c ANCA, anticorpi anti fosfolipidi).

Per ciascun caso è stato eseguito il tampone nasofaringeo per CoViD-19 (RNA-PCR) e la ricerca con la metodica ELISA degli anticorpi anti-IgM e IgG per CoViD-19. Per alcuni di questi casi sono state ricercate altre possibili eziologie virali, con la ricerca degli anticorpi anti-enterovirus, parvovirus, Ebstein Barr virus. La tabella 1 riporta la sintesi descrittiva dei casi in merito al tempo di insorgenza della sintomatologia prima dell'osservazione, alla presenza di una sintomatologia personale o familiare nei mesi precedenti, alla terapia eseguita, all'evoluzione clinica.

L'età media è di 13,5 anni (range: 10-18 anni), 9 (64%) di genere femminile. Il tempo di insorgenza delle manifestazioni prima dell'osservazione è risultato molto variabile (con una media di 21 giorni, range da 2-56 giorni): in 9 casi superiore alle 3 settimane, in 6 tra 7 e 14 giorni e in 1 caso da 2 giorni. Tutti erano in buone condizioni cliniche generali al momento dell'osservazione. In 9 casi alla valutazione anamnestica personale è stata riportata, in un arco variabile di tempo antecedente dall'insorgenza delle lesioni acroposte (sino a 2 mesi prima), la presenza di una lieve sintomatologia prevalentemente respiratoria caratterizzata da rinite-tosse (4 casi), febbre senza altra sintomatologia associata (della durata di 2-3 giorni) (3 casi), febbre con rinite e tosse (1 caso); in 1 caso solo diarrea. In 6 casi veniva descritta nei componenti conviventi del nucleo familiare la presenza di sintomi evocativi di una sindrome influenzale. Tale dato era

riferito in un arco di tempo variabile, sino a 2 mesi prima l'insorgenza delle lesioni acroposte.

I casi sono stati sottoposti al momento dell'osservazione al tampone naso-faringeo per CoViD-19 con esito negativo. La sierologia, con determinazione delle IgM e IgG, è stata eseguita alla prima valutazione e ripetuta a distanza solo nei casi che avevano avuto un'insorgenza della sintomatologia in un arco di tempo inferiore alle 3 settimane. Sia la singola ricerca degli anticorpi sia quella ripetuta hanno dato esito negativo. Gli esami di laboratorio sono risultati in tutti i casi nella norma. In 1 solo caso, con manifestazioni cliniche importanti, si è osservato un lieve incremento della VES. Negativa è risultata la ricerca per gli anticorpi per EB virus, parvovirus ed enterovirus nei 3 casi in cui è stata eseguita.

Le manifestazioni cliniche osservate sono quelle tipiche di una acro-ischemia/geloni secondo le definizioni correnti. La figura 1 riporta le immagini di 4 casi che sono esemplificativi dei quadri descritti nella loro possibile variabilità di aspetto, intensità ed estensione delle lesioni. Tutti i casi riportavano una sensazione di dolore e tensione ai piedi. Descritta inoltre la presenza di prurito e sensazione di bruciore. In un caso le dita e il dorso dei piedi erano visibilmente edematosi.

La gestione terapeutica ha previsto l'uso di un cortisonico topico in 5 casi, nessuna terapia in 4. Negli altri 5 casi, per la durata e la relativa rilevanza delle manifestazioni, è stato iniziato il trattamento con cortisonico sistemico (prednisone) alla dose di 0,5-1 mg/kg/die per una durata compressiva che è variata da 7 a 12 giorni.

Tutti i pazienti hanno avuto una lenta evoluzione verso la guarigione, con in alcuni casi esiti temporanei discromici. Nei 5 casi in cui è stata iniziata la terapia sistemica con cortisone, l'impressione sia clinica sia in merito alla sintomatologia riferita dai ragazzi/e è stata di un rapido e significativo miglioramento nell'arco di soli 3-4 giorni di terapia. La figura 2 riporta le immagini del caso IV (della figura 1), che aveva la presenza di manifestazioni cutanee da 6 settimane, dopo 3 giorni di terapia con prednisone alla dose di 0,75 mg/kg/die.

Come si manifestano e come si trattano

Le parti più interessate sono state le dita dei piedi, tipicamente nella regione metatarso-falangea, una o più contemporaneamente (dattilite), con un aspetto variabile da eritematoso (figura 1, caso I) a franca-mente rosso acceso/bluastro, con aspetto purpurico vasculitico (figura 1, casi II e III), con a volte, anche se raramente, un esito in lesioni bollose, e documentati quadri con tendenza necrotica. A volte è interessata anche la superficie plantare (eritema acrale) in modo anche esteso (figura 1, caso IV). Le lesioni coinvolgono non tutte le dita, di solito 2 o 3, spesso separate da dita poco o non affette (figura 1, caso I). Le lesioni sono talora tondeggianti di pochi millimetri, multiple (figura 1, caso II), oppure interessano l'intero dito, di solito con una netta demarcazione a livello metatar-

Tabella 1. Caratteristiche anamnestiche, cliniche, laboratoristiche e terapia dei casi con acro-ischemie.

Sesso	
F, n (%)	9 (64%)
M, n (%)	5 (36%)
Età (anni), mediana [range]	13,5 [10-18]
Sintomi nei familiari, n (%)	
Sì (febbre, diarrea, sintomi respiratori)	6 (43%)
No	8 (57%)
Sintomi sistemici nel mese/due mesi precedenti	
Tosse o sintomi respiratori, n (%)	4 (29%)
Febbre >37,5 °C, n (%)	3 (21%)
Febbre e sintomi respiratori, n (%)	1 (7%)
Diarrea, n (%)	1 (7%)
Nessun sintomo, n (%)	5 (36%)
Tempo di insorgenza lesioni (giorni), mediana [range]	21 [2-56]
Esami virologici	
Tampone per CoViD-19 negativo, n (%)	14 (100%)
Sierologia IgM e IgG negativa, n (%)	14 (100%)
Sierologie EBV, parvovirus, enterovirus negative, n (%)	3 (21%)
Sierologie EBV, parvovirus, enterovirus non eseguita, n (%)	11 (79%)
Esami biochimici	
Emocromo normale, n (%)	13 (93%)
Leuco-linfopenia, n (%)	1 (7%)
VES normale, n (%)	13 (93%)
VES lievemente aumentata, n (%)	1 (7%)
PCR normale, n (%)	14 (100%)
Coagulazione, ANA, ANCA, ASCA, LAC, C3, C4 normali, n (%)	14 (100%)
Terapia	
Cortisonico topico, n (%)	5 (36%)
Cortisonico sistemico, n (%)	5 (36%)
Nessuna terapia, n (%)	4 (28%)
Tempo guarigione lesioni dopo terapia (giorni), mediana [range]	7 [6-12]

so-falangeo (figura 1, caso I)^{1,7-9}. La durata delle manifestazioni può essere molto lunga, come riportato nella nostra esperienza, sino a 8 settimane, di solito con evoluzione spontanea favorevole, autorisolutiva.

I lavori pubblicati in letteratura si sono concentrati sulla descrizione delle caratteristiche iconografiche delle lesioni e sui possibili meccanismi patogenetici, mentre poco si è discusso in merito alla terapia. Quasi tutti sono concordi nel descrivere un'evoluzione favorevole senza la necessità di un trattamento. Di fatto

si tratta di manifestazioni che, oltre a essere di lunga durata, a volte si accompagnano a sintomi rilevanti (dal dolore più o meno intenso al bruciore) e con un aspetto estetico che in alcuni dei nostri casi descritti risultava essere molto "fastidioso".

Nell'esperienza italiana di raccolta dati di 100 casi segnalati dai pediatri di famiglia della FIMP⁷, 74 sono stati trattati con terapie topiche, prevalentemente con steroide (40 casi) o con steroide in associazione alla gentamicina (11 casi) o solo antibiotico (8 casi). Solo



Figura 1. Lesioni acroposte in 4 casi della nostra casistica.

4 sono stati trattati con lo steroide per via sistemica. In questa casistica non vi è stata l'impressione di un miglioramento clinico evidente in quelli trattati rispetto a quelli in cui è stato adottato un atteggiamento di osservazione. Nella nostra esperienza, su singoli casi con manifestazioni estese, di lunga durata e rilevanti da un punto di vista clinico, l'utilizzo della terapia steroidea sistemica per pochi giorni ha avuto un effetto molto favorevole, rapido e risolutivo (figura 2).

Un fenomeno mai visto concomitante a una pandemia

Questo quadro clinico così caratterizzante non era al momento noto come fenomeno epidemiologico diffuso²⁻⁴. La relazione temporale con la pandemia,

l'insorgenza rapida, le lesioni cutanee insolite, la segnalazione contemporanea di casi simili da diverse aree interessate dalla pandemia (in un contesto di restrizioni domestiche) hanno inizialmente supportato l'ipotesi che la CoViD-19 potesse essere direttamente implicata come causa di queste manifestazioni⁴. In Italia le informazioni raccolte da decine di casi segnalati e documentati provengono anche da gruppi/reti di pediatri/dermatologi, tramite comunicazioni WhatsApp, chat di specialisti, oltre che da pubblicazioni internazionali⁵⁻¹⁶. Nell'area metropolitana di Milano, con un bacino di 3.000.000 di persone, i servizi di Dermatologia hanno registrato in un mese un "focolaio" di 30 casi di lesioni tipo pseudo-geloni (pseudo-chilblain), rispetto a solo tre casi di autentici "chilblain" nel corrispondente periodo del 2019⁹.



Figura 2. Evoluzione delle lesioni nel caso IV dopo 3 giorni di terapia steroide sistemica.

Una relazione tra acro-ischemia e CoViD-19 incerta

Epidemiologicamente quindi la relazione potrebbe sembrare forte con l'infezione da CoViD-19, ma invece continua l'incertezza interpretativa e per diversi motivi così riassumibili:

- la maggioranza dei casi riguarda giovani pre-adolescenti e adolescenti che non hanno una sintomatologia concomitante evocativa di infezione da CoViD-19, con in circa 1/3 dei casi sintomi pregressi molto sfumati che coincidono anche con una stagione in cui erano presenti altre infezioni virali (tra cui l'influenza). Nel nucleo familiare non sono stati segnalati, se non occasionalmente, casi francamente sintomatici e soprattutto documentati di infezione da CoViD-19. Nell'esperienza territoriale di Ravenna e Rimini, dei 95 casi pediatrici (0-18 anni) con documentata infezione da CoViD-19 (tampone positivo), l'85% aveva contratto l'infezione da un familiare che era quasi sempre sintomatico;
- la giovane età e l'assenza di altri sintomi sembrano essere le caratteristiche comuni di questi casi e si tratterebbe quindi di una manifestazione tipica e peculiare dell'infezione da CoViD-19, che andrebbe dimostrata tuttavia mediante la documentazione dell'infezione con i test diagnostici disponibili;
- nelle oramai numerose casistiche con lesioni acro-ischemiche, tranne che in singoli casi, sia il tampone per la CoViD-19 sia la sierologia per IgG e IgM sono risultati negativi¹⁷⁻²⁰;
- la negatività del tampone potrebbe essere spiegata con la scomparsa della presenza virale rilevabile dopo un breve decorso per lo più asintomatico. Secondo questa ipotesi, le lesioni cutanee osservate rappresenterebbero manifestazioni tardive dell'infezione CoViD-19 in giovani soggetti sani. Tuttavia la risposta anticorpale dovrebbe essere presente. Una recente meta-analisi della Cochrane ci dice che a distanza di 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi la positività sierologica è documentabile solo nel 30% dei casi, nel 72% a due settimane e nel 94% a tre settimane²¹. Nei nostri casi e nella maggioranza di quelli descritti in letteratura con lesioni acro-ischemiche, la sierologia ELISA (IgM e IgG) è risultata negativa anche dopo questo periodo di tempo di massima attendibilità della sierologia;
- si discute molto sul significato diagnostico degli anticorpi anti-IgA. Nell'esperienza su 19 casi sempre pediatrici, 6 (31,6%) erano positivi per IgA e 3 (16%) borderline (tutti con IgG negative)¹¹. L'osservazione che i bambini hanno anticorpi sierici contro la CoViD-19 dell'isotipo di IgA ha fatto suggerire che la loro risposta immunitaria sia basata su una forte protezione della mucosa che potrebbe addirittura compromettere l'attivazione di una risposta IgG¹¹; ma questa evenienza, se confermata, dovrebbe essere tipica unicamente delle forme di acro-ischemia. Altri lavori non hanno riportato una positività degli anticorpi anti-IgA²⁰.

I geloni: dovuti alla chiusura e al microambiente?

Stanti questi risultati (in un assunto "infezione = documentazione della stessa") diversi autori mettono in discussione un'associazione diretta patogenetica tra CoViD-19 e le lesioni simili ai geloni, attribuendo il fenomeno a una causa ambientale causata dal blocco forzato domiciliare^{13-16,20}. Neri et al.¹³, per esempio, descrivono negli 8 casi osservati aspetti simili al "chilblain primario", un disturbo infiammatorio autolimitante, causato da una esposizione prolungata a basse temperature e umidità durante la fine dell'inverno e l'inizio della primavera. I casi descritti, come altri riportati in letteratura, avevano un indice di massa corporea relativamente basso, e, a una accurata anamnesi, alcuni hanno riferito di camminare scalzi su pavimenti freddi o avevano abitudini posturali scorrette prolungate, come stare con le gambe piegate o incrociate sul pavimento o su una sedia per molte ore¹³. Tali abitudini posturali avrebbero contribuito a ridurre il flusso sanguigno e ad abbassare la temperatura cutanea. Questo spiegherebbe, in merito alle temperature basse nelle case non adeguatamente riscaldate nel periodo climatico in cui ci sono state le segnalazioni^{13,20}, l'insolita localizzazione plantare "dei geloni" in alcuni casi¹³. Il decorso più lungo delle lesioni, rispetto ai geloni primari, potrebbe essere dovuto alla persistenza del blocco¹³.

L'istologia, le particelle virali nelle lesioni e l'interferone

Molti casi con le lesioni acro-ischemiche sono stati sottoposti a biopsia^{11,22-24}. L'istopatologia ha mostrato gradi variabili di vasculite linfocitaria che vanno dall'endotelite alla necrosi fibrinoide e alla trombosi. Sono stati osservati anche porpora, infiammazione linfocitaria perivascolare superficiale e profonda con edema e lieve danno all'interfaccia vacuolare. Aspetti che sono simili a quelli dei geloni idiopatici con alcuni aspetti ibridi descritti di overlap con il chilblain lupus eritematoso¹¹, senza tuttavia avere le caratteristiche cliniche e laboratoristiche di un fenomeno autoimmune. La dermatite di interfaccia con vacuolizzazione dello strato basale e cheratinociti necrotici, insieme a un infiltrato dermico perivascolare, sono stati considerati marcatori di chilblain lupus. Al contrario, l'infiltrato infiammatorio perieccrino e l'edema/spongiosi del derma papillare sono riscontrati frequenti nei geloni primari¹¹.

In uno studio su 7 casi viene riportato che l'immunoistochimica per CoViD-19 è risultata positiva nelle cellule endoteliali e nelle cellule epiteliali delle ghiandole eccrine²⁴. Le particelle di coronavirus sono state trovate nel citoplasma delle cellule endoteliali al microscopio elettronico. Sebbene le caratteristiche cliniche e istopatologiche fossero simili ad altre forme di geloni, la presenza di particelle virali nell'endotelio e l'evidenza istologica di danno vascolare supporterebbero una relazione causale delle lesioni con la

CoViD-19²⁴. Il danno endoteliale indotto dal virus potrebbe essere il meccanismo chiave nella patogenesi dei geloni CoViD-19 e forse anche in un gruppo di pazienti gravemente colpiti dalla CoViD-19 che presentano caratteristiche di danno microangiopatico, che è stato invocato anche nella sindrome infiammatoria multisistemica (simil-Kawasaki)²⁵.

Come detto, secondo questa ipotesi la negatività del tampone potrebbe essere spiegata con la scomparsa della presenza virale rilevabile dopo un breve decorso asintomatico e le lesioni cutanee osservate rappresenterebbero manifestazioni tardive dell'infezione CoViD-19 in giovani soggetti sani, probabilmente a causa di una risposta immunologica mirata sui vasi cutanei. L'assenza di segni simili nei pazienti con CoViD-19-acuto di età avanzata sarebbe una indiretta conferma di questa interpretazione.

La somiglianza di queste lesioni acrali con quelle di chilblain lupus in questo gruppo di popolazione, principalmente pazienti giovani, può essere dovuta al tipo di risposta innescata dall'interazione di CoViD-19 con il sistema immunitario di questi giovani casi²⁶. È noto che i livelli di interferone (IFN) di tipo I sono correlati all'età²⁶. L'infezione da CoViD-19 (così come altri virus) produrrebbe, nei pazienti pediatrici, una risposta mediata dall'IFN che, se indotta prematuramente, controllerebbe l'infezione virale.

Tuttavia, negli adulti, l'infezione da CoViD-19 produrrebbe un "silenzamento" dei geni regolatori della via dell'IFN, che impedirebbe l'inibizione efficace della diffusione virale. La comprensione delle basi molecolari dell'immunità innata ha portato all'identificazione di IFN come mediatore centrale nella patogenesi di alcune forme di lupus eritematoso sistemico (LES), che rientrerebbero nella famiglia dell'interferonopatie. Tra queste sindromi, le più rappresentative sono la sindrome di Aicardi-Goutières e il lupus chilblain familiare, che danno manifestazioni acrali molto simili a quelle delle "dita CoViD"²⁷. Gli IFN di tipo I, prodotti principalmente da cellule dendritiche plasmacitoidiche, sono stati ritenuti importanti nella patogenesi del LES con lesioni cutanee e in particolare del lupus pernicio, che presenta manifestazioni simili a quelle dei geloni da CoViD-19. Il rilevamento delle cellule sottospecializzate mediante immunochimica con il marker CD-123, in quanto produttori di IFN nella pelle, potrebbe aiutare a comprendere la patofisiologia sottostante.

Volendo semplificare, la produzione di interferone in alcuni pazienti giovani potrebbe da un lato inibire la replicazione virale e quindi la risposta immunitaria, dall'altro determinare un danno endoteliale locale a livello delle estremità (piedi) come quello che si verifica nel lupus chilblain²⁸.

Conclusioni

In corso di pandemia da CoViD-19 le documentazioni di lesioni acrali (simili ai classici geloni), conosciute anche come pernicio-simile, pseudo-chilblain, acro-

ischemia acuta e "dita CoViD", sono state numerose. Manifestazioni cliniche, quelle delle lesioni ai piedi, che non hanno altra sintomatologia tipica della CoViD-19 associata e che non trovano una risposta anticorpale classica e definita. Alla fine si tratta più che di un problema clinico rilevante in quanto localizzato e autorisolutivo (anche se di fatto trascurato nell'approccio proposto e formalmente sperimentato da un punto di vista terapeutico) di un modello patogenetico interessante e relativamente nuovo di malattia in relazione a un agente virale. Studi futuri devono farci capire se esista in questa specifica condizione una bassa carica virale non rilevabile con i metodi attuali e se questo spieghi l'incapacità di montare una risposta immunitaria adeguata per la CoViD-19. E se effettivamente la risposta innata interferonica in alcuni soggetti, magari geneticamente determinata, possa essere causa sia della bassa viremia sia del danno endoteliale così localizzato in sede acrale, come accade in altri modelli di patologie che sono delle interferonopatie. Magari per scoprire, come di-

Take home messages.

- Alla fine di marzo 2020 sono comparse le prime segnalazioni di lesioni acroposte soprattutto in pre-adolescenti e adolescenti per il resto asintomatici. Le manifestazioni sono state chiamate nel corso di questi mesi in vari modi, da "acro-ischemia acuta", "eritema pernicio", "geloni" (*chilblains*), sino a caratterizzarle più recentemente come "dita CoViD".
- Le parti più interessate sono le dita dei piedi nella regione metatarso-falangea, una o più contemporaneamente (dattilite) con uno spettro variabile da eritematoso a francamente rosso acceso/bluastro, con aspetto purpurico-vasculitico. A volte è interessata anche la superficie plantare (eritema acrale) in modo anche esteso.
- Il decorso clinico è spontaneamente favorevole in un arco variabile di tempo anche se, dalla nostra esperienza, in singoli casi una terapia steroidea sistemica sembra accelerare la guarigione.
- La giovane età e l'assenza di altri sintomi sembrano essere le caratteristiche comuni di questi casi e si tratterebbe quindi di una manifestazione tipica e peculiare dell'infezione da CoViD-19. Tuttavia nei diversi studi pubblicati e anche nella nostra esperienza sia il tampone per la CoViD-19 sia la sierologia per IgG e IgM risultano negativi nella maggioranza dei casi.
- Non è sicuro al momento se esista in questa specifica condizione una bassa carica virale non rilevabile con i metodi attuali e se questo spieghi l'incapacità di montare una risposta immunitaria adeguata per la CoViD-19. E se la risposta innata interferonica in alcuni soggetti possa essere la causa sia della bassa viremia sia del danno endoteliale così localizzato in sede acrale, come accade in altri modelli di patologie (*chilblain-lupus like*).
- Altri autori al contrario sostengono che questo curioso fenomeno sia stato determinato dalla chiusura forzata e da una serie di condizioni domestiche favorevoli l'insorgenza dei "geloni".

versi autori sostengono, che tutto questo invece non ha nulla a che fare con l'infezione da CoViD-19 e che si è trattato di una condizione temporanea, esclusivamente "localizzata ai piedi", dovuta alla chiusura e a una serie di condizioni ambientali favorevoli all'insorgenza dei "geloni domiciliari". Un altro effetto della pandemia secondaria in età pediatrica e adolescenziale²⁹.

Ringraziamenti: al dott. Jalbout Samer della dermatologia dell'Ospedale di Ravenna per la gentile concessione delle immagini del Caso III.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e210.
2. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *European Journal of Pediatric Dermatology* 2020; 30: 71-4.
3. Berti I. Manifestazioni acrali di tipo ischemico/vasculitico e Covid-19? *Medico e Bambino* 2020; 39: 262.
4. Hernandez C, Bruckner AL. Focus on "COVID Toes". *JAMA Dermatol* 2020 June 25.
5. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 10.1111/jdv.16533.
6. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol* 2020; S0190-9622(20)30709-X.
7. Ruggiero G, Arcangeli F, Lotti T, et al. Reply to: "Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak". *J Am Acad Dermatol* 2020; S0190-9622(20)30998-1.
8. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 10.1111/jdv.16526.
9. Colonna C, Genovese G, Monzani NA, et al. Outbreak of chilblain-like acral lesions in children in the metropolitan area of Milan, Italy, during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol* 2020; S0190-9622(20)31079-3.
10. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol* 2020; 37: 406-11.
11. El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 10.1111/jdv.16682.
12. Rouanet J, Lang E, Beltzung F, et al. Recent outbreak of chilblain-like lesions is not directly related with SARS-CoV-2 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 10.1111/jdv.16776.
13. Neri I, Viridi A, Corsini I, et al. Major cluster of paediatric 'true' primary chilblains during the COVID-19 pandemic: a consequence of lifestyle changes due to lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 10.1111/jdv.16751.
14. Herman A, Peeters C, Verroken A, et al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol* 2020; 10.1001/jamadermatol.2020.2368.
15. Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sanchez-Arreaez J, et al. Assessment of acute acral lesions in a case series of children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol* 2020; e202340.
16. Bodak N, Chiaverini C, Barbarot S. COVID-19 Lockdown induced acral dermatosis in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 10.1111/jdv.16797.
17. Mahieu R, Tillard L, Le Guillou-Guillemette H, et al. No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 10.1111/jdv.16688.
18. Rizzoli L, Collini L, Magnano M, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 pandemic: a serological study on a case series. *Br J Dermatol* 2020; 10.1111/bjd.19348.
19. Caselli D, Chironna M, Loconsole D, et al. No evidence of SARS-Cov-2 infection by PCR or serology in children with pseudochilblain. *Br J Dermatol* 2020; 10.1111/bjd.19349.
20. Le Cleach L, Dousset L, Assier H, et al. Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on PCR and serology testing. *Br J Dermatol* 2020; 10.1111/bjd.19377.
21. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 6: CD013652.
22. Cordero KM, Reynolds SD, Wattier R, McCalmont TH. Clustered cases of acral pernio: clinical features, histopathology and relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol* 2020; 37: 419-23.
23. Kanitakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic ("COVID TOES"): histologic, immunofluorescence and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol* 2020; S0190-9622(20)31022-7.
24. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric cases. *Br J Dermatol* 2020; 10.1111/bjd.19327.
25. Levin M. Childhood multisystem inflammatory syndrome. A new challenge in the pandemic. *N Engl J Med* 2020; NEJMe2023158.
26. Rodríguez-Villa Lario A, Vega-Díez D, González-Cañete M, et al. Histological findings in chilblain-lupus like COVID lesions: in search of an answer to understand their etiology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 10.1111/jdv.16733.
27. Kolivras A, Aeby A, Crow Y, et al. Cutaneous histopathological findings of Aicardi-Goutières syndrome, overlap with chilblain lupus. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 774-8.
28. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep* 2020; 6: 489-92.
29. Marchetti F. Gli effetti avversi del Covid-19 in età pediatrica: la pandemia secondaria. *Medico e Bambino* 2020; 23: e115-e7.

Indirizzo per corrispondenza:
Dott. Federico Marchetti
UOC di Pediatria e Neonatologia
Ospedale di Ravenna
AUSL della Romagna
Viale Vincenzo Randi 5
48121 Ravenna
E-mail: federico.marchetti@auslromagna.it