SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology – What do we know so far?

Natalijia Novak, Wenming Peng, Mirjam C. Naegeli, Christina Galvan, Isabel Kolm-Djamei, Charlotte Brüggen, Beatriz Cabanillas, Peter Schmid-Grendelmeier, Alba Catala

Allergy. March 2021;76:698–713.

Abstract. La condizione pandemica COVID-19 rappresenta una nuova sindrome acuta respiratoria causata dal Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e può presentarsi come asintomatica, lieve, moderata e severa. COVID-19 interessa primariamente le vie respiratorie con tosse secca accompagnata da febbre, mialgie, astenia e diarrea e può sfociare in polmonite interstiziale e insufficienza respiratoria severa. Segnalazioni di comparsa di lesioni cutanee di vario tipo e di lesioni del sistema vascolare in alcune sottopopolazioni di pazienti SARS- CoV-2 positivi, al di fuori della sfera respiratoria sono apparse rapidamente. Più frequentemente sono state riportate eruzioni vescicolose, orticarioidi e maculopapulari ed anche livedo, necrosi ed altre forme di vasculite in associazione con la malattia. Allo scopo di aggiornare le informazioni ricevute, si mette a punto una overview sistematica delle lesioni cutanee descritte in pazienti COVID-19, si discutono i potenziali fattori causali e si descrivono le caratteristiche utili per una diagnostica differenziale. Inoltre si riassumono le conoscenze attuali sulle caratteristiche immunologiche, cliniche e istologiche delle lesioni cutanee indotte da virus e da farmaci ed anche sulle alterazioni del sistema vascolare in modo da poter trasferire queste conoscenze sui potenziali meccanismi indotti da SARS-CoV-2.

Riassunto. L'articolo inizia con una lunga e precisa rappresentazione dell'ingresso e della replicazione del SARS-CoV-2 dopo il suo attacco al suo recettore rappresentato da ACE2 e dei successivi sintomi clinici descritti nei particolari e con una bellissima iconografia. ACE2 è espresso alla superficie apicale delle cellule epiteliali delle vie aeree come pure sulle cellule epiteliali alveolari di tipo II. I recettori ACE2 sono inoltre espressi da molti tipi di cellule sia di tipo immunitario che non, come le cellule epiteliali della mucosa nasale e orale (in particolare della lingua) che quindi rappresentano la via di ingresso preferenziale per il virus, da cellule CD8+, cellule NK, cellule endoteliali, macrofagi, monociti e adipociti. La distribuzione tissutale dei geni per ACE2 include il piccolo intestino, i testicoli, i reni, il cuore e il tessuto adiposo con una espressione abbastanza elevata. Una così vasta distribuzione di ACEII spiega la molteplicità delle manifestazioni cliniche della malattia, comprese le manifestazioni cutanee, le cui evidenze si stanno accumulando con reports da tutto il mondo. La percentuale di pazienti con lesioni cutanee varia da <1% fino al 20% di tutti i pazienti COVID.

Lo spettro delle lesioni cutanee nei pazienti COVID descritte e pubblicate finora comprende le lesioni che si presentano in corso di altre infezioni virali quali esantema maculopapulare, esantema vescicolare o eruzioni orticarioidi, ma le lesioni cutanee potrebbero anche essere correlate alla disfunzione vascolare indotta direttamente o indirettamente dal virus come la livedo reticularis, le petecchie o l'acroischemia cutanea. Lesioni tipo geloni sono anche state descritte ma una relazione con il virus è discutibile.

Sulla base della più ampia raccolta di sintomi cutanei da parte di autori spagnoli, le lesioni cutanee sono state recentemente categorizzate in cinque gruppi maggiori.

1. Eruzioni vescicolari caratterizzate anche da modico prurito precedono e sono presenti durante la fase sintomatica, durano 10-12 giorni in pazienti di gravità intermedia.
2. Esantema maculopapulare che si manifesta in contemporanea ai sintomi di COVID, per lo più nei casi severi in pazienti di età media e spesso con prurito
3. Eruzioni orticarioidi che compaiono contemporaneamente agli altri sintomi nei casi severi e della durata di 6-8 giorni.
4. Livedo o necrosi e altre forme di vasculite presenti nelle forme più severe a comparsa contemporanea ai sintomi
5. Geloni sono stati osservati nei pazienti più giovani paucisintomatici o anche asintomatici o anche negativi ai test, compaiono tardivamente con una durata di 12-14 giorni. Alcuni studi escludono una correlazione con il virus.

In base ai dati raccolti, il momento di esordio delle lesioni cutanee in relazione alla viremia e ai sintomi generali potrebbe fornire una migliore comprensione dei meccanismi immunopatologici alla base delle lesioni nei pazienti COVID. Se le lesioni cutanee precedono i sintomi generali, possono rappresentare i segni precoci di malattia o anche le uniche manifestazioni in pazienti asintomatici, e quindi un marker precoce dell'infezione anche in pazienti senza altri sintomi. All'altro estremo, i sintomi cutanei che si presentano tardivamente durante l'infezione o anche dopo la risoluzione dei sintomi più seri, possono indicare una perdita di clearance virale con attivazione della cascata immunitaria indotta dal virus.

Essenzialmente le manifestazioni cutanee da infezioni virali sono da attribuire: a) inoculazione diretta del virus, b) disseminazione o riattivazione del virus da altre sedi, c) interazione del virus con il sistema immune di tipo aspecifico o specifico. Sono poi trattati in modo approfondito i possibili meccanismi patogenetici alla base delle differenti manifestazioni cutanee. Infine sono presi in esame i vari aspetti clinici e patogenetici delle manifestazioni cutanee di ipersensibilità a farmaci in questi pazienti pluritrattati.

Gli autori concludono che finora i meccanismi patogenetici sottostanti le lesioni cutanee da COVID sono solo speculativi e potrebbero essere attribuibili al virus, ai farmaci o ad altri cofattori non conosciuti. Per i casi lievi, le lesioni cutanee possono rappresentare un suggerimento diagnostico, mentre nei casi severi, a causa del coinvolgimento multiorgano, un trattamento multidisciplinare è di fondamentale importanza

Commento. Questa review open access lunga e articolata sui vari passaggi dell'infezione virale a partire dall'attacco del virus al suo recettore naturale alla immunopatogenesi dell'infezione stessa, si focalizza sulle lesioni cutanee causate dal virus, corredata da una iconografia vasta e accattivante. Gli autori cercano di sistematizzare la vasta letteratura emersa su questo tipo di lesioni e contemporaneamente di definire la immunopatogenesi delle lesioni stesse.

Dal punto di vista pratico generale questo articolo ci ricorda che le infezioni virali di per sé possono coinvolgere la cute anche quando la causa viene ravvisata nei trattamenti instaurati e magari si sospende un farmaco a vita senza un vero razionale ma piuttosto per suggestioni

estrinseche (genitori, pazienti, ecc.). **Dal punto di vista pratico particolare** dobbiamo tener presente che spesso le lesioni cutanee possono rappresentare la prima manifestazione (o anche l'unica) dell'infezione virale, particolarmente nei soggetti giovani. Data la frequenza con cui i pazienti si presentano dall'allergologo per manifestazioni cutanee le più svariate (quasi sempre considerate di origine alimentare!), la visita allergologica può rappresentare il primo step per una diagnosi corretta. Fortunatamente al momento attuale, a differenza del passato, come sottolineato nell'articolo, non ci sono particolari difficoltà diagnostiche in caso di sospetta infezione da SARS-CoV e in questo caso l'allergologo farà anche prevenzione. Resta aperto il tema dei geloni, patologia molto frequente in passato e forse (ri)salita alla ribalta **con** il virus o **per** il virus.

Per chi lavora in reparti COVID, la presenza di lesioni cutanee e il loro timing possono rappresentare da una parte un aspetto prognostico oppure un aspetto, purtroppo da tener presente, di reazione di ipersensibilità da farmaci che chiaramente complica in modo decisivo le possibilità di trattamento.

Considerazioni e conclusioni analoghe sono riportate in uno studio multicentrico italiano in press (*The clinical spectrum of COVID-19eassociated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. Marzano AV et al. J AM ACAD DERMATOL 2021*) presentato anche su alcune testate nazionali le cui conclusioni sono anche reperibili on line.