

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE**

Ciclo XXVI

Settore Concorsuale di afferenza: 06/D4

Settore Scientifico disciplinare: MED/35

**FORME ATIPICHE DI MALATTIA MANI PIEDI
BOCCA: LA NOSTRA ESPERIENZA**

Presentata da: Dott.ssa Arianna Dondi

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Andrea Stella

Prof. Annalisa Patrizi

Esame finale anno 2014

Sommario

Introduzione	3
Metodi	6
Risultati.....	9
Forme cliniche	11
Età	14
Tipizzazione virale	14
Discussione.....	17
Caratteristiche cliniche delle forme atipiche di malattia mani-piedi-bocca	18
Identificazione del virus Cocksackie A6.....	21
Limiti dello studio	22
Conclusioni.....	22
Bibliografia	23
Ringraziamenti.....	27

Introduzione

La malattia mani-piedi-bocca è una patologia infettiva altamente contagiosa che colpisce prevalentemente bambini nella prima infanzia e che è causata dagli enterovirus, in particolare i sierotipi Coxsackievirus A16 ed Enterovirus 71. Segni tipici sono una febbre di basso grado, vescicole sulla mucosa orale e sulla lingua e lesioni cutanee acrali, prevalentemente in sede palmo-plantare e talvolta sui glutei e sui genitali [1]. Sono stati descritti anche casi più gravi da Enterovirus 71, e solo raramente da Coxsackievirus A16, associati a compromissione neurologica grave, arresto cardiorespiratorio e morte in bambini piccoli [2-5].

A partire dal 2008, è stata descritta in Asia e in Europa una sindrome febbrile mucocutanea attribuita prevalentemente a un nuovo ceppo di enterovirus, il Coxsackievirus A6 [6-15]. Casi simili sono poi stati riportati anche negli Stati Uniti qualche anno dopo [1,16-19].

L'epidemia di malattia mani-piedi-bocca causata da questo ceppo virale è in genere accompagnata da febbre elevata e si distingue dalla malattia mani-piedi-bocca classica per lo sviluppo di piccole vescicole che progrediscono a lesioni vescicolo-bollose e a bolle vere e proprie. Le lesioni sono piccole, avendo un diametro generalmente inferiore a 1 cm, possono essere distribuite su tutto il corpo, e prediligono spesso, nei pazienti predisposti, le aree eczematose. Inoltre, diversamente da quanto accade nella malattia mani-piedi-bocca tipica, in molti pazienti le vescicole evolvono in croste.

Un dato molto interessante di questa forma è che, nei pazienti affetti da dermatite atopica, le lesioni tendono a localizzarsi sulle aree colpite in quel momento o in precedenza da eczema. Un'eruzione vescicolosa estesa causata dal Coxsackievirus A16 in un paziente con dermatite atopica severa fu descritta inizialmente nel 1968

da Nahmias, che la denominò *eczema coxsackium* [20]. Questo termine è stato poi utilizzato recentemente da Mathes *et al* per descrivere quelle forme di malattia mani-piedi-bocca atipica con lesioni localizzate sulle aree di eczema [17].

Il termine *eczema coxsackium* ricalca quello di *eczema herpeticum*, una complicanza della dermatite atopica, chiamata anche eruzione varicelliforme di Kaposi, dovuta ad un'eruzione disseminata da virus Herpes Simplex 1 [21]. Il motivo per cui certi virus abbiano un particolare tropismo per le aree infiammatorie non è noto, ma sicuramente, tra i pazienti affetti da dermatite atopica, quelli con forme severe o mal controllate sono maggiormente predisposti allo sviluppo di complicanze legate al virus Herpes Simplex 1 [21]. Gli studi sull'*eczema coxsackium* sono tuttavia ancora pochi e non sono disponibili dati sulla patogenesi.

Un altro aspetto caratteristico della nuova epidemia di malattia mani-piedi-bocca causata dal Coxsackievirus A6 è l'elevata ricorrenza di onicomadesi [13,17] che si verifica a distanza di qualche settimana dal fatto acuto (in media 40 giorni dopo [1]). Per onicomadesi si intende il distacco prossimale della lamina dal letto ungueale, dovuta ad un arresto della crescita della matrice ungueale che può avvenire in corso di malattie sistemiche, deficit nutrizionali o esposizione a farmaci quali agenti chemioterapici. Questa complicanza post-malattia mani-piedi-bocca è descritta prevalentemente nelle forme da Coxsackievirus A6, che aumentano il rischio del 30% e danno un interessamento, in media, di 6 unghie delle dita delle mani o dei piedi. Oltre all'onicomadesi, un altro reperto tardivo dell'infezione da Coxsackievirus A6 sono le linee di Beau, striature orizzontali della lamina ungueale. Le unghie, comunque, ricrescono e si riparano completamente.

Il primo lavoro che ha descritto accuratamente le varie forme di malattia mani-piedi-bocca atipica in età pediatrica è quello di Mathes *et al* [17], svolto retrospettivamente su un gruppo di 80 bambini che ne erano stati colpiti. Gli autori identificano 5 aspetti caratteristici di questa epidemia: una manifestazione vescicolo-bollosa ed erosiva, diffusamente distribuita (più del 5% della superficie corporea), predilezione delle sedi periorale, acrale e glutea e con formazione di bolle soprattutto sotto l'anno di vita; una forma a tipo *eczema coxsackium*, con vescicole ed erosioni sulle aree di dermatite eczematosa; un'eruzione Gianotti Crosti-like, con papule, vescicole ed erosioni acro-facciali e relativo risparmio del tronco; un rash purpurico e petecchiale, più frequente sopra i 5 anni di vita e spesso acrale; reperti cutanei tardivi, quali l'onicomadesi, le linee di Beau e una desquamazione acrale.

Più recentemente, anche il gruppo francese di Hubiche *et al.* ha descritto una casistica arruolata in maniera prospettica di 89 bambini affetti sia da forme classiche che atipiche di malattia mani-piedi-bocca [22]. Gli autori riscontrano un elevato numero di pazienti con esantema esteso, lesioni atipiche e alcuni casi di *eczema coxsackium*. Nessun paziente di questo gruppo presentava tuttavia un'eruzione con aspetto purpurico.

Obiettivo del presente studio prospettico osservazionale è quello di descrivere le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da forme atipiche di malattia mani-piedi-bocca giunti presso la nostra struttura negli ultimi due anni.

Metodi

Sono stati arruolati nello studio, previo ottenimento del consenso informato da parte dei genitori, i pazienti affetti da una forma atipica di malattia mani-piedi-bocca giunti consecutivamente presso l'Ambulatorio di Dermatologia Pediatrica del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna tra gennaio 2012 e febbraio 2014.

I criteri di inclusione, basati sull'esperienza iniziale di questa epidemia, prevedevano la presenza di lesioni caratteristiche della malattia mani-piedi-bocca con estensione e/o morfologia inusuali. In particolare, sono state considerate come caratteristiche della malattia mani-piedi-bocca le seguenti lesioni: a) enanema con vescicole ed erosioni sulla mucosa orale; b) esantema con vescicole ovali con alone eritematoso su mani, piedi e glutei; c) storia di esposizione alla malattia mani-piedi-bocca da 2 a 14 giorni prima dell'insorgenza. I criteri per una diagnosi di forma atipica includevano un'estensione inusuale (>5% della superficie corporea), la presenza di vescicole, bolle ed erosioni in sede acrale e al volto, lesioni purpuriche, lesioni localizzate su aree colpite da dermatite atopica al momento della diagnosi o in precedenza.

I pazienti sono stati esclusi in caso di una forma tipica di malattia mani-piedi-bocca, diagnosi incerta (dubbio con varicella, *herpes simplex*, impetigine bollosa, dermatite atopica non complicata, altro) o in assenza del consenso dei genitori.

I soggetti arruolati sono stati sottoposti a un'anamnesi dettagliata sulla malattia attuale e su altre condizioni pre-esistenti, in particolare la dermatite atopica. La morfologia e distribuzione delle lesioni cutanee sono state accuratamente descritte al momento dell'arruolamento; sono inoltre state scattate e archiviate fotografie dei pazienti per una successiva conferma diagnostica e per la revisione di eventuali casi dubbi [22].

L'aspetto clinico dei singoli pazienti è stato classificato in 3 gruppi principali:

- 1) forma diffusa: estensione delle lesioni al tronco;
- 2) forma acrale: distribuzione delle lesioni prevalentemente acrale;
- 3) *eczema coxsackium*: lesioni localizzate su aree colpite da dermatite atopica al momento della diagnosi o in precedenza.

L'estensione della lesioni è stata stabilita sulla base dell'interessamento della superficie corporea. Sono state definite lesioni cutanee lievi, moderate o severe quelle che interessavano, rispettivamente, meno del 10%, l'11-25% o >25% della superficie corporea [17].

Sono stati poi presi in considerazione ulteriori aspetti che differenziavano la malattia mani-piedi-bocca atipica da quella tipica. In sede acrale, abbiamo valutato la presenza ed il numero di vescicole con aspetto non classico, cioè rotonde e/o di pochi mm di diametro, contrariamente all'aspetto lanceolato e più ampio delle vescicole normalmente presenti nella malattia, e di macule purpuriche; entrambi questi reperti sono stati classificati come assenti, rari (+), moderati (++) o abbondanti (+++) in base all'esperienza clinica del centro. Abbiamo inoltre evidenziato la presenza o assenza di lesioni purpuriche in qualunque sede e l'interessamento o meno dei glutei.

In un gruppo di pazienti è stato inoltre possibile ottenere campioni di fluido vescicolare, che sono stati sottoposti, in routine, alla ricerca del genoma virale di Enterovirus mediante PCR Real Time presso il Settore di Virologia della U.O. di Microbiologia del Policlinico S.Orsola-Malpighi. Retrospectivamente tutti i campioni positivi sono stati saggiati mediante PCR nested *home made* [23] per l'analisi molecolare di una regione del gene VP1 codificante per l'omonima proteina capsidica. Le sequenze sono state allineate con quelle di riferimento disponibili in GenBank utilizzando il software Clustal W.

I dati sono stati sottoposti ad un'analisi statistica descrittiva mediante Microsoft Excel[®] 2008 per Mac. Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per il confronto fra mediane (dati non parametrici). Il test esatto di Fisher è stato impiegato per l'analisi di tabelle di contingenza.

Risultati

Nei due anni dello studio sono stati identificati 60 pazienti affetti da una forma atipica di malattia mani-piedi-bocca ai quali è stata proposta la partecipazione allo studio. Di questi, 2 soggetti non sono stati inclusi poiché i genitori non hanno fornito il consenso, 10 sono stati successivamente esclusi poiché i dati raccolti erano incompleti e uno per diagnosi incerta (figura 1). Sono stati quindi analizzati i dati di 47 soggetti, per 11 dei quali era disponibile anche la sierotipizzazione virale.

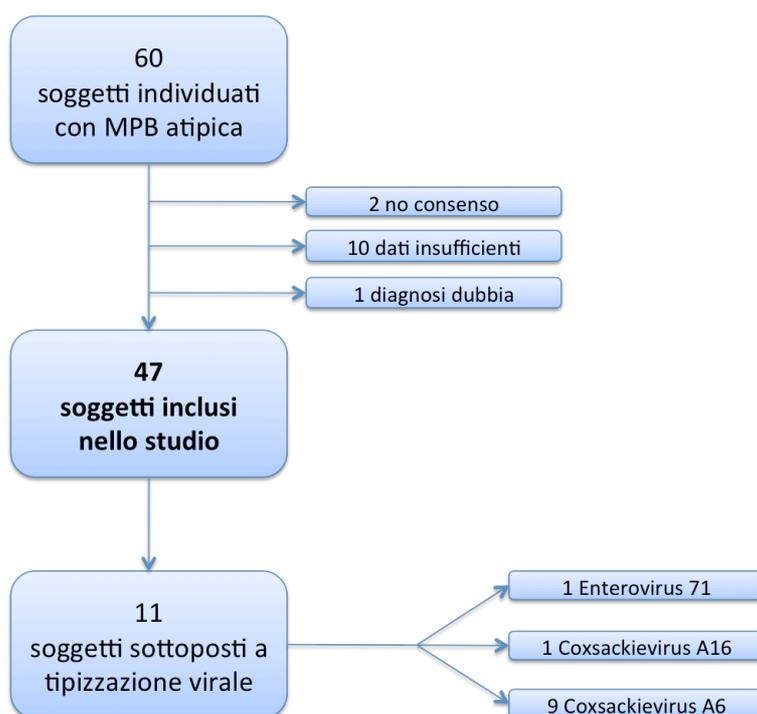


Figura 1 - Flow chart dei pazienti inclusi nello studio

I pazienti, che nell'87% dei casi avevano meno di 3 anni, presentavano un'età compresa tra i 4 mesi e i 21 anni (mediana 22 mesi), e il 68% era di sesso maschile (tabella 1). Quattro soggetti (9%) erano stati ricoverati per condizioni cliniche generali scadute (febbre elevata e persistente, difficoltà alimentari e segni

di disidratazione). Nessun soggetto, tuttavia, aveva presentato complicanze sistemiche severe quali interessamento neurologico, compromissione cardiorespiratoria o morte.

	tutti	forma diffusa	forma acrale	forma EC
N	47 (100%)	7 (15%)	29 (62%)	11 (23%)
età mediana [§] (range)	22 (4-258)	22 (8-75)*	19 (5-258)*	28 (4-84)*
sexo M/F	32/14	5/2	19/9	8/3
clinica N (%)				
<i>diffusa</i>	7 (15%)	7 (100%)	-	-
<i>acrale</i>	29 (62%)	-	29 (100%)	-
<i>eczema coxsackium</i>	11 (23%)	-	-	11 (100%)
estensione				
<i>lieve</i>	7 (15%)	-	6 (21%)	1 (9%)
<i>moderata</i>	19 (40%)	3 (43%)	13 (45%)	3 (27%)
<i>severa</i>	21 (45%)	4 (57%)	10 (34%)	7 (64%)
macule purpuriche acrali				
<i>assenti</i>	10 (21%)	1 (14%)	6 (21%)	3 (27%)
<i>scarse</i>	18 (38%)	3 (43%)	12 (41%)	3 (27%)
<i>moderate</i>	12 (26%)	2 (29%)	6 (21%)	4 (37%)
<i>intense</i>	7 (15%)	1 (14%)	5 (17%)	1 (9%)
vescicole non classiche acrali				
<i>assenti</i>	2 (4%)	-	1 (4%)	1 (9%)
<i>scarse</i>	13 (28%)	-	10 (34%)	3 (27%)
<i>moderate</i>	20 (42%)	4 (57%)	12 (41%)	4 (37%)
<i>intense</i>	12 (26%)	3 (43%)	6 (21%)	3 (27%)
lesioni purpuriche	22 (47%)	3 (43%)	15 (52%)	4 (37%)
interessamento dei glutei	34 (72%)	5 (71%)	22 (76%)	7 (64%)
ricovero	4 (9%)	2 (29%)	2 (7%)	-

Tabella 1 – Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati. [§]età mediana espressa in mesi. EC = *eczema coxsackium*. *differenza statisticamente significativa.

Oltre la metà dei soggetti (62%) presentava una forma acrale della malattia, il 23% una forma di tipo *eczema coxsackium* e il 15% una forma diffusa. La maggior parte dei soggetti presentava una malattia con estensione moderato-severa. Inoltre, macule purpuriche acrali si riscontravano in circa l'80% dei soggetti e nel 40% erano moderate o intense, mentre quasi il 70% presentava un'eruzione vescicolare non classica moderata o intensa. Circa la metà dei

pazienti aveva anche lesioni con aspetto purpurico e il 72% un interessamento dei glutei.

La figura 2 mostra la distribuzione dei casi di forma atipica di malattia mani-piedi-bocca nei mesi dell'anno: da essa emerge come la maggior parte dei casi si sia presentata nei mesi primaverili.

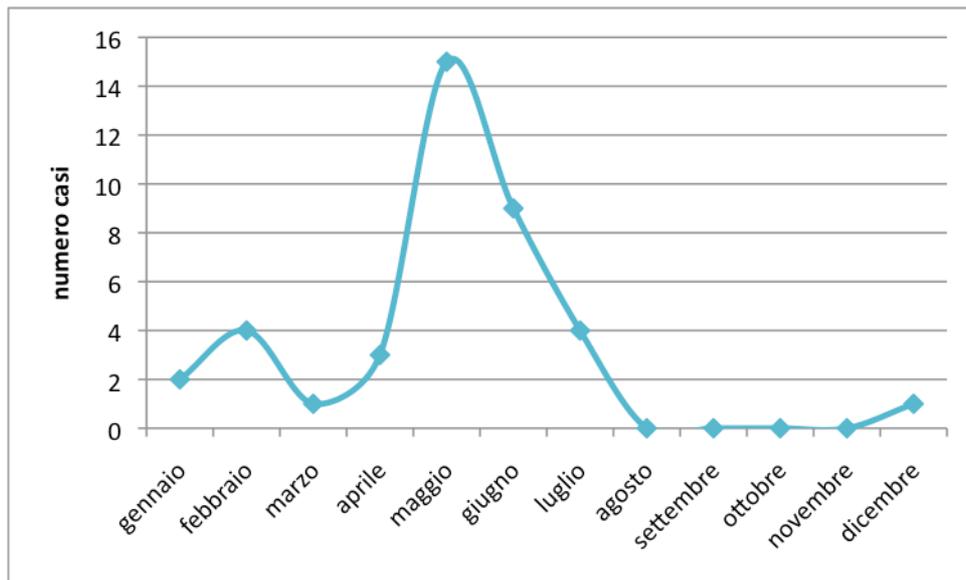


Figura 2 - Distribuzione mensile dei casi di malattia mani-piedi-bocca atipica.

Forme cliniche

La forma più frequentemente riscontrata era quella acrale (figura 3), diagnosticata in 29 pazienti (62%) (tabella 1). Questi soggetti avevano un'età mediana significativamente inferiore ai pazienti affetti dalla forma diffusa o dall'*eczema coxackium* ($p < 0,05$). Macule purpuriche acrali erano presenti in forma moderata o intensa nel 40% circa dei bambini, mentre nel restante 60% tali lesioni erano assenti o scarse; i tre quarti presentava un'eruzione vescicolosa acrale non classica di entità lieve o moderata, oltre la metà lesioni con caratteristiche purpuriche e il 76% un interessamento dei glutei.



Figura 3 - Forma acrale della malattia mani-piedi-bocca atipica.

I 7 pazienti con forma diffusa (figura 4) mostravano un quadro particolarmente esteso, con vescicole acrali atipiche moderate o intense in tutti i casi e macule purpuriche acrali per lo più lievi o moderate (tabella 1).



Figura 4 - Forma diffusa di malattia mani-piedi-bocca atipica.

I bambini con eczema coxsackium (figura 5) avevano un'età mediana superiore agli altri ($p < 0,05$) e quasi i due terzi presentava un'eruzione di estensione

moderata o severa. Macule purpuriche e vescicole in sede acrale erano presenti in quasi tutti i soggetti con intensità variabile.



Figura 5 - Forma tipo *eczema coxsackium* della malattia mani-piedi-bocca atipica in pazienti con dermatite atopica.

La figura 6 mostra la distribuzione dell'estensione clinica delle lesioni tra le varie forme.

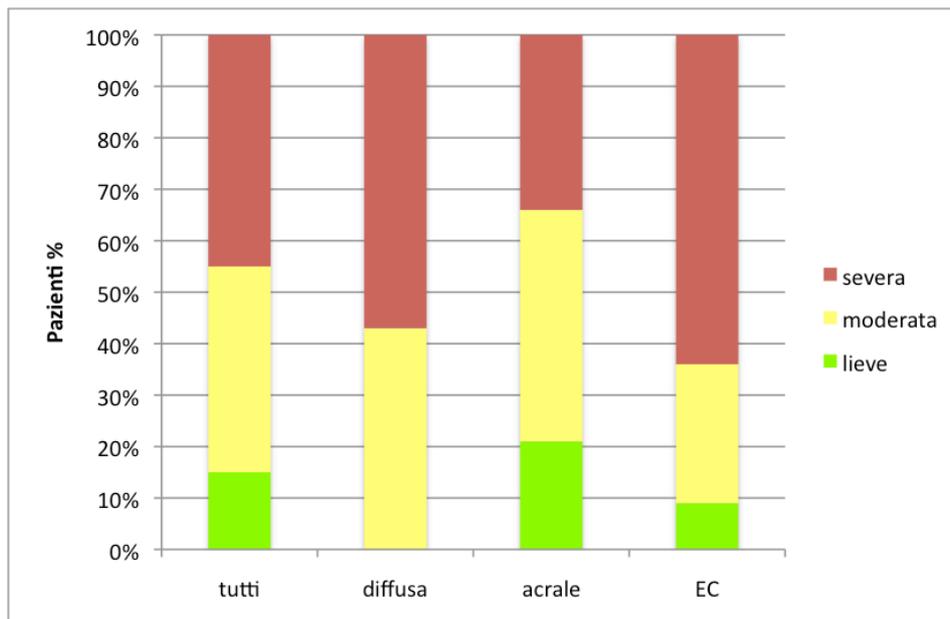


Figura 6 - Estensione clinica delle lesioni tra i pazienti con forma atipica di malattia mani-piedi-bocca. EC = *eczema coxsackium*.

Lesioni con caratteristiche purpuriche erano presenti in tutti e tre i gruppi di malattia mani-piedi-bocca atipica senza sostanziali differenze, così come l'interessamento della regione glutea.

Tra i pazienti che avevano necessitato di ricovero, 2 erano stati colpiti da una forma diffusa e 2 da una forma acrale; nessuno dei soggetti con *eczema coxsackium* era stato ospedalizzato.

Età

Le differenze evidenziate tra i pazienti di età inferiore o superiore a 2 anni sono riportate nella tabella 2. Dai dati emerge che, sotto i due anni, oltre i tre quarti dei pazienti presentava una forma acrale. La maggior parte dei pazienti con *eczema coxsackium* aveva un'età uguale o superiore a due anni ($p < 0,01$), mentre la forma diffusa aveva una distribuzione abbastanza simile nelle due fasce d'età. L'estensione della malattia appariva maggiore tra i pazienti con età superiore ai 2 anni, senza tuttavia che la differenza fosse statisticamente significativa. Tre dei 4 pazienti ricoverati aveva meno di 24 mesi; l'unico paziente ospedalizzato con un'età superiore aveva 6 anni.

Tipizzazione virale

Per 11 pazienti era stato possibile esaminare il fluido vescicolare ed isolare il ceppo virale responsabile del quadro clinico. La tabella 3 riporta le caratteristiche cliniche dei pazienti in cui era stata eseguita la tipizzazione virale.

	<24 mesi	≥24 mesi
N	26 (55%)	21 (45%)
età mediana (range) [§]	16 (4-23)	30 (24-258)
sexo M/F	17/9	15/5
clinica N (%)		
<i>diffusa</i>	4 (15%)	3 (14%)
<i>acrale</i>	20 (77%)	9 (43%)
<i>eczema coxsackium</i>	2 (8%)*	9 (43%)*
estensione		
<i>lieve</i>	4 (15%)	3 (14%)
<i>moderata</i>	13 (50%)	6 (29%)
<i>severa</i>	9 (35%)	12 (57%)
macule purpuriche acrali		
<i>assenti</i>	7 (27%)	3 (14%)
<i>scarse</i>	9 (35%)	9 (43%)
<i>moderate</i>	7 (27%)	5 (24%)
<i>intense</i>	3 (11%)	4 (19%)
vescicole non classiche acrali		
<i>assenti</i>	-	2 (9%)
<i>scarse</i>	8 (31%)	5 (24%)
<i>moderate</i>	14 (54%)	6 (29%)
<i>intense</i>	4 (15%)	8 (38%)
lesioni purpuriche	10 (38%)	12 (57%)
interessamento dei glutei	19 (73%)	15 (71%)
ricovero	3 (11%)	1 (5%)

Tabella 2 – Caratteristiche dei pazienti dello studio suddivisi in base all'età (inferiore oppure uguale o superiore a 2 anni). [§]età espressa in mesi. *differenza statisticamente significativa.

Un paziente era stato colpito dall'Enterovirus 71 e uno dal Coxsackievirus A16. Entrambi presentavano una forma di tipo acrale con estensione moderata e lesioni atipiche acrali presenti ma non particolarmente accentuate.

Sui campioni di fluido vescicolare di 9 degli 11 soggetti sierotipizzati era stato invece isolato il Coxsackievirus A6. Le caratteristiche di questi pazienti non differivano in maniera significativa dal resto della popolazione analizzata.

	CA6	EV71	CA16	sierotipo non disponibile
N	9	1	1	36
età mediana (range) [§]	18 (5-28)	14	17	24 (4-258)
sexo M/F	5/4	1/0	0/1	26/9
clinica N (%)				
<i>diffusa</i>	2 (22%)	-	-	5 (14%)
<i>acrale</i>	5 (56%)	1 (100%)	1 (100%)	22 (61%)
<i>eczema coxsackium</i>	2 (22%)	-	-	9 (25%)
estensione				
<i>lieve</i>	1 (12%)	-	-	6 (17%)
<i>moderata</i>	4 (44%)	1 (100%)	1 (100%)	13 (36%)
<i>severa</i>	4 (44%)	-	-	17 (47%)
macule purpuriche acrali				
<i>assenti</i>	2 (22%)	1 (100%)	-	7 (19%)
<i>scarse</i>	4 (44%)	-	1 (100%)	13 (36%)
<i>moderate</i>	2 (22%)	-	-	10 (28%)
<i>intense</i>	1 (12%)	-	-	6 (17%)
vescicole non classiche acrali				
<i>assenti</i>	-	-	-	2 (5%)
<i>scarse</i>	1 (12%)	1 (100%)	1 (100%)	10 (28%)
<i>moderate</i>	6 (66%)	-	-	14 (39%)
<i>intense</i>	2 (22%)	-	-	10 (28%)
lesioni purpuriche	4 (44%)	-	-	18 (50%)
interessamento dei glutei	7 (78%)	1 (100%)	1 (100%)	25 (69%)
ricovero	2 (22%)	-	-	2 (5%)

Tabella 3 – Caratteristiche dei soggetti con disponibilità dell'isolamento virale. [§]età mediana espressa in mesi. CA6 = Cocksackievirus A6; EV71 = Enterovirus 71; CA16 = Cocksackievirus A16.

Discussione

Con il presente studio prospettico abbiamo voluto tentare di definire le caratteristiche dermatologiche e cliniche della recente epidemia di malattia mani-piedi-bocca atipica causata prevalentemente dal Coxsackievirus A6 e che si è manifestata anche in Italia, oltre che in altri paesi europei, in Asia e negli Stati Uniti.

Sebbene la malattia mani-piedi-bocca colpisca generalmente i bambini di età inferiore ai 5 anni, la nuova forma sembra interessare anche gli adulti [16,18]. Tuttavia, nell'ambito delle casistiche pediatriche riportate ad oggi in letteratura, il gruppo arruolato presso la nostra struttura presentava un'età compatibile con quella degli altri gruppi. Oltre la metà dei soggetti, infatti, aveva meno di 2 anni e l'87% ne aveva meno di 3, con un'età mediana di 22 mesi. Questo dato non differisce molto da quello riportato dallo studio americano di Mathes *et al.* su un gruppo di 80 bambini affetti da malattia mani-piedi-bocca atipica, i quali avevano un'età media di 1,5 anni [17]. Una casistica di 89 pazienti pediatrici affetti da forme sia tipiche che atipiche di malattia mani-piedi-bocca è stata recentemente descritta dal gruppo francese di Hubiche *et al* [22] e presentava un'età media di 25,7 mesi. Un lavoro cinese recente che ha incluso oltre 260.000 casi di malattia mani-piedi-bocca ha inoltre rilevato una maggiore incidenza e severità nei bambini tra i 12 e i 23 mesi [15].

Per quanto riguarda la distribuzione tra i due sessi, nella nostra casistica prevalevano nettamente i maschi (68%, rapporto M:F 2,3); gli altri due gruppi invece descrivono una sostanziale parità [17] o una lieve prevalenza del sesso maschile [22].

Il tasso di ospedalizzazione dei nostri pazienti, pari al 9%, risultava inferiore, seppure non nettamente, rispetto agli americani e ai francesi, tra i quali era rispettivamente del 13% e del 19% [17,22].

Anche la stagionalità dei casi rilevati presso la nostra clinica, con un picco epidemico in tarda primavera, è coerente con quanto riportato da altri studi [14,17,24], sebbene siano descritte anche epidemie estivo-autunnali negli Stati Uniti [16] e sia primaverili sia autunnali in Cina [15].

Caratteristiche cliniche delle forme atipiche di malattia mani-piedi-bocca

Gli aspetti clinici dell'epidemia di malattia mani-piedi-bocca che abbiamo studiato ci sono sembrati raggruppabili in 3 categorie principali in base alle loro caratteristiche dermatologiche. Aspetto comune delle forme atipiche analizzate è la presenza di lesioni elementari diverse da quelle normalmente presenti nella malattia mani-piedi-bocca.

Tali lesioni atipiche sono rappresentate innanzitutto da vescicole in sede acrale non classiche, cioè più piccole e con una forma rotondeggiante anziché lanceolata, talvolta confluenti in bolle. Vescicole atipiche sono state riportate anche da Mathes *et al* [17] e da Hubiche *et al* [22].

L'altro aspetto atipico che abbiamo riscontrato e che è comune ai tre sottogruppi è la presenza di porpora in varie sedi ma in particolare in sede acrale (figura 7) e sotto forma di un rash purpurico maculoso (figura 8). Mentre il gruppo francese di Hubiche *et al* non identifica questo aspetto in nessuno dei pazienti della loro casistica [22], un rash petecchiale e purpurico viene descritto nel 17% dei soggetti inclusi nello studio americano di Mathes [17].



Figura 7 - Lesioni purpuriche acrali.



Figura 8 - Macule purpuriche acrali.

La forma atipica che abbiamo riscontrato nella maggioranza dei pazienti (62%) era caratterizzata dalle lesioni elementari non classiche precedentemente descritte situate prevalentemente in sede acrale, con risparmio dunque del tronco, ed è stata pertanto definita forma acrale. I bambini affetti da questa tipologia avevano un'età mediana lievemente inferiore agli altri. Questa forma è in parte sovrapponibile a

quella “Gianotti Crosti-like” descritta da Mathes *et al* [17]; tuttavia, date la differente morfologia delle lesioni rispetto alla sindrome di Gianotti Crosti e per non creare ulteriore confusione, abbiamo preferito utilizzare semplicemente il termine “acrale” per identificarla.

A seguire, in ordine di frequenza, abbiamo trovato un 23% di soggetti colpiti da lesioni prevalentemente vescicolose o maculo-purpuriche concentrate su aree colpite, al momento della visita o in precedenza, da dermatite atopica, in maniera simile all'eruzione varicelliforme di Kaposi o *eczema herpeticum*. Abbiamo adottato per questi casi il termine di *eczema coxsackium*, già descritto da Mathes *et al* [17] e Hubiche *et al* [22] e, diversi decenni prima, da Nahmias [20]. I bambini affetti da *eczema coxsackium* avevano un'età mediana superiore agli altri. La localizzazione delle lesioni nelle aree affette da dermatite atopica è estremamente simile all'eruzione varicelliforme di Kaposi da virus Herpes Simplex 1 [21]. L'unico altro virus che era già stato descritto come possibile causa di dermatosi analoghe è il Coxsackievirus A16 [25]. Non è noto il motivo per cui solo certi virus (virus Herpes Simplex 1, Coxsackievirus A16 e Coxsackievirus A6) siano in grado di causare eruzioni di questo tipo nelle aree di dermatite atopica, ma sicuramente da adesso in avanti è importante tenere in considerazione il Coxsackievirus A6 nella diagnosi differenziale dei pazienti che si presentano con vescicole di nuova insorgenza ed erosioni nelle aree di eczema preesistente.

Infine, abbiamo identificato nel 15% dei nostri pazienti una terza tipologia di malattia mani-piedi-bocca atipica, data dalla presenza di lesioni acrali ma con un coinvolgimento più diffuso che includeva anche il tronco, e l'abbiamo nominata forma diffusa. I soggetti affetti da questa forma avevano un'estensione maggiore degli altri e quadri con lesioni vescicolose particolarmente accentuate. Le altre

due casistiche pediatriche già citate [17,22] riportano una frequenza della forma diffusa maggiore rispetto alla nostra. Questa tipologia di malattia mani-bocca-piedi atipica può essere di diagnosi non facile poiché va differenziata dalla varicella, ma elementi utili per la distinzione sono il maggiore interessamento acrale e l'assenza di coinvolgimento dello scalpo.

Il gruppo americano di Mathes definisce una quarta tipologia di malattia mani-piedi-bocca atipica, definita come “rash purpurico e petecchiale”. Avendo riscontrato caratteristiche purpuriche nell'ambito delle altre 3 tipologie sopra descritte, e non avendo al contrario trovato aspetti peculiari tali da definire una forma purpurica a sé stante, abbiamo preferito considerare tale aspetto come una caratteristica generale di questa epidemia di malattia mani-piedi-bocca atipica.

Identificazione del virus Coxsackie A6

Il siero vescicolare di 11 pazienti è stato sottoposto a genotipizzazione virale e la maggior parte dei campioni era risultata positiva al Coxsackievirus A6, già identificato in precedenza come responsabile di epidemie di forme particolarmente severe o atipiche di malattia mani-piedi-bocca [6-8,12,14,16,17,24,26-28]. Pur non essendo stato possibile sierotipizzare tutti i pazienti, il gruppo su cui era stato identificato il Coxsackievirus A6 presentava caratteristiche sostanzialmente sovrapponibili ai pazienti in cui non era stato possibile identificare il virus responsabile della patologia (tabella 3), tanto che si può presumere che l'epidemia di malattia mani-piedi-bocca atipica descritta in questo studio sia stata prevalentemente causata da questo sierotipo di Enterovirus.

Limiti dello studio

Questo studio presenta diversi limiti. Innanzitutto, il numero di pazienti inclusi è ridotto e in molti soggetti non è stato possibile ottenere dati precisi su condizioni cliniche generali quali la presenza di febbre o altri sintomi sistemici. Mancano anche dati di follow-up successivo, in particolare riguardo l'onicomadesi, cioè la separazione del piatto ungueale prossimale dalla matrice e dal letto ungueali, che è stata descritta in altre casistiche come peculiare di questa epidemia [17,22]. Inoltre, solo un numero limitato di pazienti è stato sottoposto alla genotipizzazione virale.

Conclusioni

Nonostante i numerosi limiti, questo studio offre il vantaggio di un arruolamento prospettico di pazienti pediatrici affetti da forme atipiche di malattia mani-piedi-bocca, riportate nella letteratura internazionale solo negli ultimi anni. Abbiamo così potuto descrivere tre fenotipi della malattia che si differenziano dalla forma classica e che rendono conto della variabilità di questa condizione, che deve essere correttamente identificata al fine di non porre diagnosi errate quali varicella, *eczema herpeticum*, vasculiti, impetigine, e di potere così procedere con la gestione appropriata della patologia.

Bibliografia

1. Feder HM, Bennett N, Modlin JF. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Coxsackie virus A6. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 83-86.
2. Modlin JF. Coxsackieviruses, echoviruses, newer enteroviruses, and parechoviruses. In: Mandell G, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 7th edn. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2010.
3. Chan KP, Goh KT, Chong CY, Teo ES, Lau G, Ling AE. Epidemic hand, foot and mouth disease caused by enterovirus 71, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 78-85.
4. Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *N Engl J Med* 1999; 341: 929-935.
5. Wang SM, Liu CC, Tseng HW, et al. Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an emphasis on neurological complications. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 184-190.
6. Blomqvist S, Klemola P, Kaijalainen S, et al. Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland. *J Clin Virol* 2010; 48: 49-54.
7. Osterback R, Vuorinen T, Linna M, Susi P, Hyypia T, Waris M. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1485-1488.
8. Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, et al. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 337-339.

9. Lu QB, Zhang XA, Wo Y, et al. Circulation of coxsackievirus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China, 2009-2011. *PLoS One* 2012; 7: e52073.
10. Kobayashi M, Makino T, Hanaoka N, et al. Clinical manifestations of coxsackievirus A6 infection associated with a major outbreak of hand, foot, and mouth disease in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2013; 66: 260-261.
11. Puenpa J, Chieochansin T, Linsuwanon P, et al. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Thailand, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 641-643.
12. Bracho MA, Gonzalez-Candelas F, Valero A, Cordoba J, Salazar A. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 2223-2231.
13. Wei SH, Huang YP, Liu MC, et al. An out break of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010. *BMC Infect Dis* 2011; 11:346.
14. Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E110-E118.
15. Xing W, Liao Q, Viboud C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2014 Jan 30 [pubblicato online].
16. Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 – Alabama, Connecticut, California, and Nevada. November 2011 – February 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 213-214.

17. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, et al. "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an Enterovirus outbreak. *Pediatrics* 2013; 132: e149-157.
18. Stewart CL, Chu EY, Introcaso CE, et al. Coxsackievirus A6-induced hand-foot-mouth disease. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1419-1421.
19. Lott JP, Liu K, Landry ML, et al. Atypical hand-foot-and-mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 736-741.
20. Nahmias AJ, Froeschle JE, Feorino PM, McCord G. Generalized eruption in a child with eczema due to coxsackievirus A16. *Arch Dermatol* 1968; 97: 147-148.
21. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 198-205.
22. Hubiche T, Schuffenecker I, Boralevi F, et al. Dermatological spectrum of hand, foot, and mouth disease from classical to generalized. *Pediatr Infect Dis J* 2014 [pubblicato online].
23. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2698-704.
24. Lo SH, Huang YC, Huang CG, et al. Clinical and epidemiological features of Coxsackievirus A6 infection in children in northern Taiwan between 2004 and 2009. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44: 252-257.
25. Messner J, Miller JJ, James WD, et al. Accentuated viral exanths in areas of inflammation. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 345-346.

26. Gopalkrishna V, Patil PR, Patil GP, et al. Circulation of multiple enterovirus serotypes causing hand, foot and mouth disease in India. *J Med Microbiol* 2012; 61: 420-425.
27. Wu Y, Yeo A, Phoon MC, et al. The largest out break of hand, foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e1076-e1081.
28. Flett K, Youngster I, Huang J, et al. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1702-1704.

Ringraziamenti

Si ringraziano la Prof.ssa Annalisa Patrizi e la Dott.ssa Iria Neri per l'aiuto fornito nella fase di definizione del disegno dello studio, nella raccolta e analisi dei dati e per la revisione del testo, e la Dott.ssa Lorenza Ricci per la collaborazione nella raccolta e analisi dei dati.

Si ringraziano la Prof.ssa Lazzarotto, la Dott.ssa Gabrielli e la Dott.ssa Piccirilli della U.O. di Microbiologia del Policlinico S.Orsola-Malpighi per l'esecuzione dei test di genotipizzazione virale.