



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**SINDROME LONG-COVID E
DERMATOLOGIA: L'ESPERIENZA
DI UN AMBULATORIO INTEGRATO
DERMATO-INFETTIVOLOGICO DI
UN SINGOLO CENTRO**

Relatore: *Chiar.ma*

Prof.ssa Anna Maria Offidani

Tesi di Laurea di:

Prisca Properzi

A.A. 2021/2022

“Il mio destino non tradisce.

Ho cercato me stesso.

Non si cerca che questo.”

Cesare Pavese, Dialoghi con Leucò

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1 COVID-19.....	1
1.1.1 Il virus SARS-Cov-2.....	1
1.1.2 Pandemia COVID-19.....	3
1.1.3 Trasmissione, patogenesi e clinica di COVID-19.....	5
1.1.4 Diagnosi di COVID-19.....	7
1.1.5 Gestione e trattamento del paziente COVID-19.....	8
1.1.6 Prevenzione del COVID-19.....	14
1.1.7 Sindrome Long-COVID.....	18
1.1.8 Manifestazioni dermatologiche del COVID-19.....	20
1.1.9 Manifestazioni dermatologiche del Long-COVID.....	33
1.2 Telogen effluvium.....	36
1.2.1 Il ciclo vitale del capello e la perdita dei capelli.....	36
1.2.2 Telogen effluvium: epidemiologia, classificazione e patogenesi	40
1.2.3 Clinica e diagnosi del telogen effluvium.....	42
1.2.4 Prognosi e gestione del telogen effluvium.....	53

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	56
3. MATERIALI E METODI	57
3.1 Pazienti.....	57
3.2 Metodi.....	57
3.3 Analisi statistica.....	60
4. RISULTATI	61
5. DISCUSSIONE	73
6. CONCLUSIONI	79
7. BIBLIOGRAFIA	I

1. INTRODUZIONE

1.1 COVID-19

1.1.1 Il virus SARS-Cov-2

Il virus SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), agente causale del COVID-19 (coronavirus disease 2019), è stato identificato a seguito della comparsa di alcuni casi di polmonite interstiziale da causa ignota a Wuhan, nella provincia dell'Hubei in Cina.^{1,2} Dai primi casi riportati si è risaliti al mercato all'ingrosso del pesce di Huanan, a Wuhan come centro principale del contagio; Huanan era un mercato umido in cui avveniva la vendita di pesce ed animali selvatici vivi che viene ad oggi considerato l'epicentro della pandemia di COVID-19. Il mercato è stato chiuso il 1° gennaio 2020 per sanificazione e disinfezione ambientale. L'isolamento e il sequenziamento del virus sono avvenuti per la prima volta a gennaio 2020^{1,3} e le autorità sanitarie cinesi hanno confermato la trasmissione interumana del virus.

Gli studi hanno dimostrato che SARS-Cov-2 è un virus a RNA a singolo filamento positivo (+ssRNA), appartenente alla famiglia delle *Coronaviridae* e strettamente correlato a un gruppo di coronavirus SARS-like del genere *Betacoronavirus* (precedentemente isolato nel pipistrello in Cina).⁴

Il virus ha morfologia tondeggiante e dimensioni di circa 100-150 nm. La struttura di questo virus ricalca la struttura degli altri coronavirus, responsabili di sindromi respiratorie come la MERS (sindrome respiratoria mediorientale, *Middle East respiratory syndrome*) e la SARS (sindrome respiratoria acuta grave, *Severe acute respiratory syndrome*). La loro denominazione deriva essenzialmente dalle punte a forma di corona che sono presenti sulla loro superficie. Il SARS-Cov-2 deve il suo nome al fatto che la sua sequenza virale presenta un'omologia del 76% con l'agente causale della pandemia di SARS del 2002.

Il genoma del coronavirus è composto da numerose proteine non strutturali (NSP) e cinque proteine strutturali: proteina N (Nucleocapside), proteina M (Membrana), proteina S (Spike), proteina E (Envelope) e proteina HE (Emoagglutinina esterasi).

La proteina N lega l'RNA a singolo filamento e ricopre un ruolo fondamentale nella sua replicazione e trascrizione, aumentandone la stabilità.

La proteina M è preponderante a livello del pericapside (o envelope) e va ad interagire all'interno del virione con il complesso RNA-proteina.

Anche la proteina HE è espressa sull'envelope ed amplifica l'attività di fusione alle membrane della proteina S.

L'azione della proteina E è coadiuvante alla funzione della proteina S, glicoproteina espressa anch'essa a livello dell'envelope in trimeri (che conferiscono al SARS-Cov-2 il caratteristico aspetto *a corona radiata*).

La proteina Spike media l'attacco del virus alla cellula bersaglio e la fusione tra le membrane, facilitando l'ingresso del coronavirus nella cellula ospite. Inoltre, determina il particolare tropismo del virus per le cellule del tratto respiratorio in quanto lega il recettore angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) espresso sulla superficie di molte cellule dell'organismo umano, ma in modo particolare degli pneumociti di tipo II e delle cellule dell'endotelio capillare polmonare.

La downregulation dell'ACE2 è responsabile di un aumento della produzione dell'angiotensina-2 (AT2), che determina un incremento della permeabilità capillare polmonare e conseguentemente danno polmonare.⁸

La proteina S è formata da una subunità S1, deputata al riconoscimento e al legame con il recettore ACE2, e una subunità S2 che determina la fusione con la membrana cellulare e quindi l'ingresso del virus nella cellula bersaglio, che avviene prevalentemente per endocitosi.

Una volta avvenuto l'ingresso, un complesso formato da proteine non strutturali chiamato replication/transcription complex (RTC) media i processi di replicazione e trascrizione dell'RNA virale. Quest'ultimo viene poi assemblato in nuovi virioni ottenuti dalla

traduzione delle proteine virali e rilasciati dalla cellula ospite per esocitosi. La proteina S non viene assemblata e questo consente la fusione diretta tra cellule infette, permettendo la diffusione del virus nell'organismo senza attivazione della risposta anticorpale.⁸ La cellula bersaglio va infine incontro a morte cellulare.⁵

1.1.2 Pandemia COVID-19

A seguito dell'iniziale focolaio di Wuhan in Cina, il virus SARS-Cov-2 ha iniziato ad espandersi rapidamente, colpendo Thailandia, Giappone, Corea del Sud, Singapore ed Iran. Da qui l'infezione si è ulteriormente diffusa in Europa, negli Stati Uniti e nel resto del mondo.

Il 30 gennaio 2020 l'OMS dichiara il focolaio internazionale causato da SARS-Cov-2 un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale, ovvero un evento straordinario che può costituire una minaccia sanitaria per altri Stati attraverso la diffusione di una malattia e richiedere potenzialmente una risposta coordinata a livello internazionale.

L'11 marzo 2020, a seguito di un'attenta rivalutazione della diffusione su scala globale dell'infezione da SARS-Cov-2, il direttore generale dell'OMS ha affermato che l'epidemia di COVID-19 può essere definita una *pandemia*, determinando di fatto il passaggio dalle misure di contenimento applicate nelle prime fasi dell'epidemia a misure di mitigazione per diluire nel tempo la diffusione del virus e permettere ai sistemi sanitari di prepararsi ad un rapido aumento dei casi.

La diffusione globale è attualmente rilevata dalla WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard che, in data 15 luglio 2022, ha rilevato 557.917.904 casi confermati di COVID-19 al mondo dall'inizio della pandemia ed un totale di 6.358.899 morti. Tra i paesi più colpiti troviamo Stati Uniti, India, Brasile, Francia, Germania, Gran Bretagna e Italia.

In Italia dal 3 gennaio 2020 al 15 luglio 2022 sono stati riportati 19.887.543 casi confermati di COVID-19 con 169.601 morti e un totale di 136.956.684 dosi di vaccino somministrate.

I primi due casi in Italia sono stati registrati il 30 gennaio 2020 a Roma e riguardavano due turisti provenienti dalla Cina; il primo focolaio tuttavia risale al 21 febbraio 2020 con un cluster di 14 casi confermati presso Codogno, in Lombardia e 2 in Veneto.

Il SARS-Cov-2 ha subito numerose mutazioni dall'inizio della pandemia, dando origine a centinaia di nuove varianti, tra cui alcune diffuse su larga scala ed indicate dall'OMS come VOC (variants of concern):

- *Alpha* (B.1.1.7) identificata per la prima volta nel Regno Unito a settembre 2020
- *Beta* (B.1.351) identificata per la prima volta in Sud Africa a maggio 2020
- *Gamma* (P.1) identificata per la prima volta in Brasile a novembre 2020
- *Delta* (B.1.617.2) identificata per la prima volta in India a ottobre 2020
- *Omicron* (B.1.1.529) identificata per la prima volta in diversi paesi a novembre 2021, con le sue numerose sottovarianti (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 e forme ricombinanti), che a luglio 2022 rappresenta la variante maggiormente in circolazione in Italia, in Europa e nel mondo.

1.1.3 Trasmissione, patogenesi e clinica di COVID-19

I coronavirus hanno il loro principale reservoir nei pipistrelli e colpiscono maggiormente uccelli e mammiferi, in cui causano una grande varietà di patologie.

Possono essere però anche causa di zoonosi, con trasmissione del virus dagli animali all'essere umano⁶, proprio come nel caso del SARS-Cov-2 che ha effettuato il salto di specie nel mercato di Huanan.

La trasmissione interumana avviene prevalentemente via *droplet* (goccioline di acqua di dimensione superiore a 5 µm che trasmettono i germi nell'aria quando la fonte e l'individuo sano sono vicini) sia in maniera diretta (ad esempio starnutando, parlando, tossendo) che attraverso il contatto con superfici contaminate. Studi hanno dimostrato che esiste anche una trasmissione *airborne*, ovvero attraverso la diffusione di germi contenuti in nuclei (<5 µm) evaporati da droplet o presenti come aerosol all'interno di una stanza chiusa, trasmissibili quindi anche a distanza maggiore.⁷

La trasmissione può comunque essere evitata mantenendo una distanza di sicurezza di 2 m tra due persone, indossando maschere facciali nei luoghi chiusi o affollati ed isolando le persone infettate.⁷

Le persone infettate da SARS-Cov-2 sembrano essere maggiormente contagiose al momento dell'insorgenza dei sintomi, ma anche nei giorni precedenti. Le infezioni possono essere del tutto asintomatiche, ma possono anche causare malattia lieve o severa e portare in alcuni casi al decesso.

I pazienti giunti all'osservazione nelle prime fasi della pandemia mostravano dei quadri di polmonite interstiziale ed ARDS (acute respiratory distress syndrome) con reperti anatomopatologici di danno alveolare diffuso con essudati cellulari fibromixoidi ed edema polmonare, desquamazione degli pneumociti e formazione di membrane ialine. In aggiunta si osservava un'infiltrazione dell'interstizio da parte di cellule infiammatorie, soprattutto linfociti CD4+ e CD8+. Le TC torace ad alta risoluzione nei pazienti con polmonite virale da SARS-Cov-2 mostravano opacità a vetro smerigliato (ground-glass)

bilaterali con o senza consolidazioni bilaterali periferiche distribuite prevalentemente ai campi inferiori.⁸

Oggi è noto che l'interessamento polmonare non è esclusivo: la fase clinica del COVID-19 è stata divisa infatti in una fase viremica, in cui il virus passa dai polmoni al circolo ematico, una fase acuta in cui il paziente risulta immunocompromesso, con una riduzione dei linfociti T e B, ed infine una fase della guarigione in cui i livelli delle citochine pro-infiammatorie come IL-6 e parametri coagulativi come il D-dimero sono incrementati.^{8,9} In numerosi casi è riscontrabile un aumento della PCR e una riduzione degli eosinofili¹⁰, ipossia ed ipossiemia.

Altri studi hanno dimostrato un interessamento sistemico in risposta all'infezione da SARS-Cov-2 con presenza nei soggetti affetti di manifestazioni quali CID (coagulazione intravascolare disseminata), TVP (trombosi venosa profonda), EP (embolia polmonare), danno endoteliale, spasmo coronarico, instabilità di placca, atrofia splenica, epatomegalia, emorragia focale renale, edema cerebrale, degenerazione neuronale, sindrome di Guillan-Barré, encefalite, mielite, anosmia e parosmia, rash eritematosi ed orticaria.⁸

Manifestazioni cliniche più severe e un maggior tasso di ospedalizzazione sono riportate nei pazienti di età avanzata a causa del maggior numero di comorbidità rispetto alla popolazione più giovane.¹⁰

A seguito di un periodo di incubazione medio di 3-6 giorni dal momento del contagio, i sintomi di COVID-19 che più frequentemente si sviluppano sono febbre (temperatura corporea $>37.5^{\circ}\text{C}$), tosse, astenia, dispnea, cefalea, disturbi gastrointestinali/diarrea, mialgie, artralgie, anosmia/parosmia e ageusia/disgeusia.⁸ Sintomi indice di una forma severa di malattia sono dispnea intensa, afasia, confusione mentale, difficoltà di movimento e dolore toracico.

La variante Omicron 5 (BA.4 e BA.5) attualmente prevalente in Europa mostra invece un maggior interessamento delle alte vie aeree con astenia, cefalea, faringite e faringodinia, congestione nasale e rinorrea come sintomi più frequenti. I sintomi più caratteristici delle

varianti precedenti come tosse, ageusia e anosmia sarebbero invece meno frequenti nei pazienti affetti dalle nuove varianti.

In media, un soggetto che ha contratto il virus manifesta i primi sintomi 5-6 giorni dopo il contagio, ma il periodo di incubazione può protrarsi fino ai 14 giorni.

1.1.4 Diagnosi di COVID-19

La diagnosi precoce di COVID-19 risulta fondamentale per permettere l'isolamento dei casi ed evitare quindi l'insorgenza di nuovi focolai di malattia. Nella pratica clinica si utilizzano dei campioni di secrezioni respiratorie ottenuti tramite tamponi nasofaringei ed orofaringei, oppure meno frequentemente da aspirato nasale o nasofaringeo e nei pazienti ospedalizzati anche da broncoaspirato o BAL (lavaggio broncoalveolare).

Il gold standard per la rilevazione di SARS-Cov-2 in termini di sensibilità e specificità è la RT-PCR (real time-polymerase chain reaction), in grado di misurare direttamente delle porzioni del genoma virale anziché dei biomarkers secondari come antigeni o anticorpi. Esistono ad oggi molti kit differenti di RT-PCR ma i principali includono enzimi per la trascrizione inversa e l'amplificazione del virus e primer specifici per alcune zone del genoma virale. Questi kit possono essere utilizzati solo in laboratori equipaggiati con strumentazioni specializzate. Inoltre, la sensibilità del metodo è strettamente dipendente dalla quantità di RNA contenuta nel campione e per questo è in grado di fare diagnosi solamente nella fase di infezione attiva.¹¹

Esistono poi dei metodi di rilevazione antigenica che individuano la presenza nelle secrezioni di componenti virali in grado di stimolare la risposta anticorpale (ad esempio le proteine S, M o N), come il test rapido che sfrutta la tecnica LFA (lateral flow assay) o il test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), più laborioso ma più sensibile rispetto al LFA. Anche questi come la RT-PCR permettono di diagnosticare l'infezione solamente in fase attiva mentre ci danno scarse informazioni riguardo la fase di guarigione. Sono però più rapidi, più economici e non necessitano dell'amplificazione del genoma virale.¹¹

I test sierologici sono invece dei metodi per la rilevazione di anticorpi di classe IgG e IgM diretti contro il SARS-Cov-2 tramite le tecniche LFA o ELISA. Questi test non sono raccomandati dall'FDA e non vengono ad oggi utilizzati come unica base per poter porre diagnosi di COVID-19 poiché una positività potrebbe essere legata ad un'infezione pregressa e non necessariamente in atto e una negatività non garantisce che il paziente non abbia infezione in corso al momento del test, in quanto sia le IgG che le IgM vengono prodotte da 4 a 14 giorni dopo il contagio.¹¹

La TC (tomografia computerizzata) del torace permette di diagnosticare il danno polmonare da SARS-Cov-2, che si presenta tipicamente con un quadro ground-glass bilaterale con consolidazioni bilaterali alle basi, a distribuzione periferica, a volte con versamento pleurico e linfadenopatia. Nelle fasi avanzate dell'infezione è presente un pattern crazy-paving (ispessimento dei setti interlobulari) ed un incremento delle consolidazioni.⁸

1.1.5 Gestione e trattamento del paziente COVID-19

Le linee guida dell'OMS sono cambiate dall'inizio della pandemia nel 2020 fino al 2022 per quanto riguarda le tempistiche dell'isolamento del paziente positivo, ma sono concordi nel raccomandare che il paziente affetto da COVID-19 venga separato quanto più possibile dalle persone sane al fine di prevenire la diffusione dell'infezione durante il periodo di trasmissibilità, quindi almeno fino a remissione della sintomatologia e a negativizzazione del test diagnostico.

A luglio 2022 in Italia, l'isolamento dei casi positivi prevede una durata di almeno 10 giorni dal primo tampone positivo, di cui gli ultimi 3 in assenza di sintomi o di almeno 7 giorni dal primo tampone positivo per chi ha ricevuto tre dosi di vaccino o ha completato il ciclo vaccinale da meno di 120 giorni.

A settembre 2022 viene aggiunto che per i casi che sono sempre stati asintomatici oppure sono stati dapprima sintomatici ma risultano asintomatici da almeno 2 giorni, l'isolamento può terminare dopo 5 giorni, purché venga effettuato un test antigenico o

molecolare, che risulti negativo, al termine dell'isolamento. In caso di positività persistente, si può interrompere l'isolamento dopo 14 giorni dal primo tampone positivo, a prescindere dall'effettuazione del test.

Per i contatti stretti di soggetti positivi è invece prevista un'autosorveglianza fino a 10 giorni dopo il contatto e l'obbligo di indossare mascherine FFP2 in presenza di altre persone.

Nella prima fase della pandemia è stata anche effettuata un'operazione capillare di contact tracing (tracciamento dei contatti) come misura atta ad interrompere la catena della trasmissione.

Per quanto riguarda la gestione domiciliare del paziente COVID-19 oltre ad un'adeguata idratazione e nutrizione ed attività fisica lieve/moderata, l'AIFA¹³ raccomanda l'utilizzo di farmaci sintomatici, quali *Paracetamolo* e *FANS* in caso di febbre, mialgie o artralgie qualora non esista una chiara controindicazione all'uso. Altri farmaci sintomatici e integratori alimentari possono essere utilizzati su giudizio clinico. Esistono in aggiunta altri farmaci utilizzabili a domicilio, ma solo in specifiche fasi della malattia come:

- *Antivirali (Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir)* per il trattamento di soggetti adulti non ospedalizzati con una forma di grado lieve-moderato di COVID-19, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e presentano fattori di rischio per la progressione verso forme severe di malattia (insufficienza renale cronica, broncopneumopatia severa, patologia oncologica in atto, obesità, immunodeficienza primaria o acquisita, diabete mellito non compensato, malattia cardiovascolare grave).
- *Anticorpi monoclonali (casirivimab/imdevimab, sotrovimab, bamlanivimab/etesevimab)* per i soggetti di età pari o superiore ai 12 anni di età positivi ma non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia, con sintomi di grado lieve-moderato e ad alto rischio di malattia severa.

- *Corticosteroidi* (che sono raccomandati nei soggetti ospedalizzati con COVID-19 di grado severo e necessità di supplementazione di ossigeno) possono essere usati a domicilio soltanto nel caso in cui il paziente presenti fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia e qualora non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere, in quanto nella fase iniziale della malattia l'utilizzo dei corticosteroidi potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria sviluppata contro il virus.
- *Eparine a basso peso molecolare* nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità, mentre l'utilizzo routinario non è raccomandato nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'episodio infettivo, in quanto non esistono evidenze di un beneficio clinico in questo setting. Nel caso di soggetto allettato possono essere usati i dosaggi profilattici dei vari composti eparinici disponibili.

Non è invece raccomandato l'uso di *antibiotici, cloroquina e idrossicloroquina, Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir o Cobicistat* né a scopo di prevenire né a scopo di curare l'infezione.¹² L'OMS non raccomanda inoltre l'utilizzo di *plasma dei convalescenti* e di *fluvoxamina* (al di fuori di protocolli di ricerca) nei pazienti con malattia non severa. Fondamentale è anche non interrompere o modificare, a meno di stringente ragione clinica, le terapie croniche in atto per altre patologie. È utile raccomandare a tutti i pazienti di assumere durante il riposo, compatibilmente con le loro condizioni di salute, la posizione prona.

I pazienti con sintomatologia respiratoria grave, segni di polmonite o SpO₂ < 92% necessitano di ricovero ospedaliero. Nella gestione ospedaliera del paziente COVID-19 lo standard di cura è invece rappresentato dall'utilizzo di *corticosteroidi* ed *eparina*, in particolare *Desametasone* nei pazienti di almeno 12 anni di età che necessitano di ossigenoterapia supplementare ed *eparine a basso peso molecolare* a dosaggio

profilattico (nei pazienti a ridotta mobilità e nelle fasi avanzate di malattia per contenere gli effetti procoagulanti della tempesta citochinica) o a dosaggio intermedio/alto (nel trattamento di fenomeni trombotici o tromboembolici del sistema venoso o arterioso).

Come farmaci da utilizzare nel paziente ospedalizzato in casi specifici l'AIFA raccomanda:

- *Casirivimab e Imdevimab* nei pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2. È però necessario ricordare la loro limitata efficacia nei confronti della variante Omicron BA.1.
- *Remdesivir* solo in casi selezionati di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) e con insorgenza di sintomi <10 giorni.
- *Tocilizumab* solo in pazienti con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti (recentemente ospedalizzati e ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore, che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi oppure recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi oppure in soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di *Desametasone*, o altri *cortisonici*).
- *Anakinra* in soggetti con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml.

- *Baricitinib* in pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi.
- *Sarilumab* in soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, in particolare con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti.

Anche in questo caso non è raccomandato l'utilizzo di *antibiotici, cloroquina e idrossicloroquina, Lopinavir/Ritonavir e Darunavir /Ritonavir*.¹³

Per quanto riguarda i casi pediatrici, nei bambini asintomatici non occorre somministrare alcun farmaco, mentre in quelli che accusano sintomi simil-influenzali è consigliabile in caso di necessità, su indicazione del pediatra, somministrare *Paracetamolo* o *Ibuprofene*. Durante la malattia è opportuno che il bambino stia a riposo e che assuma liquidi. È raro che un bambino debba essere ricoverato in ospedale per cui, nella maggioranza dei casi, i pazienti in età pediatrica possono essere assistiti a domicilio, nel rispetto delle misure di isolamento e mantenendo un contatto quotidiano con il pediatra per il monitoraggio del quadro clinico.

Il paziente con una forma severa di COVID-19 viene definito critico secondo le linee guida della SIAARTI¹⁴ (Società Scientifica Italiana degli Anestesiisti Rianimatori e Terapisti del Dolore) quando presenta sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), sepsi o shock settico.

Il danno polmonare associato a infezione da SARS-CoV-2 presenta una variabilità clinica non del tutto compresa, che coinvolge l'interazione endotelio-epitelio alveolare-matrice extracellulare, con alterazione dei meccanismi di autoregolazione vasale e del rapporto ventilazione/perfusione delle unità alveolari, innescando una sequenza di eventi che possono esitare in un danno morfologico e funzionale di natura e gravità variabili.

Non è possibile individuare un'unica strategia ventilatoria per tutti i pazienti: la cosiddetta "ventilazione protettiva" rimane il punto fermo del trattamento ventilatorio nel paziente critico. In corso di ARDS, inoltre, la disfunzione vascolare polmonare associata e la ventilazione a pressioni positive aumentano il rischio di disfunzione del ventricolo destro e di cuore polmonare acuto: bisogna quindi utilizzare un setting ventilatorio individualizzato che punti a ridurre lo stress polmonare, a migliorare ossigenazione e ventilazione e a limitare le conseguenze emodinamiche. Vengono utilizzati:

- *COT (ossigenoterapia convenzionale)* con maschera di Hudson, con reservoir o con maschera di Venturi. Il target a paziente stabile è di $SpO_2 \geq 90\%$.
- *HFNO (high flow nasal oxygenation)* con un flusso di almeno 50 lt/min e FiO_2 fino al 60%.
- *NIV/CPAP (ventilazione non invasiva)* in assenza di controindicazioni (*CPAP*: 10 cmH₂O, FiO_2 fino al 60%; *NIV* in pressione di supporto: PS \leq 12 cmH₂O, PEEP 10 cmH₂O, FiO_2 fino al 60%) con utilizzo di un'interfaccia come il casco, la maschera orofacciale o la pronazione da sveglio in corso di supporto ventilatorio non invasivo.
- *Ventilazione meccanica invasiva* a volume controllato (VC) o pressione controllata (PC). Nei pazienti più gravi (P/F <150) in *ventilazione meccanica invasiva* è raccomandata anche la pronazione per almeno 16 ore al giorno, meglio se entro 72 ore dall'intubazione endotracheale. In questi pazienti può essere utile effettuare manovre di reclutamento sia nella variante *a gradini* sia nella variante *sospirone* evitando che l'aumento di pressione delle vie aeree sia mantenuto per un tempo troppo lungo. In caso di fallimento di queste tecniche e presenza di segni

di sovraccarico ventricolare destro si può ricorrere all'utilizzo di vasodilatatori polmonari.¹⁴

Nel caso del paziente in shock occorre ricordare che i pazienti con insufficienza respiratoria acuta in corso di COVID-19 dovrebbero essere trattati con cautela nella somministrazione dei fluidi, dal momento che la rianimazione fluidica aggressiva potrebbe peggiorare l'ossigenazione: è indicato somministrare boli di 250-500 ml di cristalloidi in 15-30 minuti e rivalutare se il paziente presenta segni di sovraccarico fluidico dopo ogni bolo. Il target di risposta clinica dovrebbe essere una pressione media sistemica superiore a 65 mmHg, diuresi >0,5ml/kg/h, un miglioramento della marezza cutanea, il refilling capillare e la riduzione dei lattati <2 mmol/l. In caso di persistenza di shock, nella fase di rianimazione fluidica si raccomanda la somministrazione contemporanea di vasopressori (noradrenalina come prima scelta) e nel caso in cui lo shock sia refrattario alla somministrazione della noradrenalina, si suggerisce l'associazione con la vasopressina, come secondo agente vasopressore.¹⁴

Nella gestione del paziente critico è comunque raccomandato l'utilizzo di *corticosteroidi* per via sistemica, mentre non è indicato l'utilizzo di *antibiotici* in assenza di imaging suggestivo di addensamento polmonare, rialzo della procalcitonina, e/o shock settico.¹⁴

1.1.6 Prevenzione del COVID-19

Fin dall'inizio della pandemia l'OMS ha indicato alcune semplici norme igieniche e di comportamento per la prevenzione del contagio da parte di SARS-Cov-2:

- seguire le raccomandazioni delle autorità locali, che vengono comunicate periodicamente in base agli aggiornamenti sulla situazione locale dei contagi.
- mantenere una distanza di sicurezza di almeno 1 m dalle altre persone.
- indossare una mascherina, specialmente quando ci si trova in luoghi chiusi o affollati, sui mezzi pubblici ed ogni qualvolta non sia possibile mantenere il distanziamento sociale. Sono indicate per l'uso pubblico anche le mascherine non mediche riutilizzabili, ma quando possibile è bene preferire mascherine

chirurgiche o mascherine facciali filtranti FFP1, FFP2, FFP3. In Italia le FFP2 sono diventate lo standard utilizzato in tutti i luoghi chiusi, nei mezzi pubblici e nei setting sanitari.

- ventilare frequentemente gli ambienti chiusi.
- evitare il contatto con le superfici in luoghi pubblici e strutture sanitarie e disinfettare frequentemente le superfici domestiche.
- effettuare frequentemente il lavaggio sociale delle mani con acqua e sapone o con un disinfettante a base alcolica.
- se necessario, tossire o starnutire nella piega del gomito o in un fazzolettino usa e getta da smaltire subito dopo.
- appena possibile effettuare la vaccinazione e i richiami.

Il 27 dicembre 2020 (Vaccine day) è iniziata la campagna di vaccinazione contro il COVID-19 in tutta Europa; il 31 dicembre 2020 segna l'inizio delle vaccinazioni anche in Italia. Secondo i dati dell'OMS, alla data del 12 luglio 2022 sono state somministrate nel mondo 12.130.881.147 dosi di vaccino.

Al 12 gennaio 2022 i seguenti vaccini hanno ottenuto la procedura EUL (*emergency use listing*) dall'OMS; una procedura atta alla valutazione di vaccini, farmaci e test in vitro privi di licenza con l'obiettivo di renderli rapidamente disponibili al pubblico in corso di un'emergenza sanitaria:

- *Pfizer-BioNTech Comirnaty (BNT162b2)*, contenente mRNA (RNA messaggero) codificante per la proteina S del SARS-Cov2 veicolato all'interno di nanoparticelle lipidiche; è sicuro ed efficace in tutti gli individui al di sopra dei 5 anni e nelle donne in gravidanza ed è controindicato solo in caso di pregressa reazione allergica severa ad una o più componenti del vaccino ed andrebbe posticipato nel paziente febbrile al momento della scomparsa della febbre. La protezione completa si ottiene 7 giorni dopo la seconda dose e necessita di una dose booster 4-6 mesi dopo la seconda dose. Richiede la conservazione a basse temperature.

- *SII/COVISHIELD* e *Astrazeneca AZD1222 (ChAdOx1-S ricombinante)* di *Oxford/Astrazeneca*, utilizza un adenovirus di scimpanzé ricombinante reso innocuo per l'uomo contenente una sequenza di DNA per la produzione della proteina S. Non richiede la conservazione a basse temperature per la maggiore stabilità del DNA. È efficace e sicuro per gli individui sopra ai 18 anni di età, è controindicato in caso di pregresse reazioni allergiche severe alle componenti del vaccino. La seconda dose va somministrata a 28 giorni dalla prima ed è consigliata una dose booster dopo 4-6 mesi dalla seconda.
- *Janssen/Ad26.COV 2.S* di *Johnson & Johnson*, sfrutta un adenovirus di sierotipo 26 non in grado di replicare nelle cellule umane ma in grado di indurre la produzione della proteina S ed è efficace e sicuro in tutti gli individui sopra ai 18 anni di età e nelle donne in gravidanza. Non è raccomandato in persone con storia di anafilassi in risposta a una o più componenti del vaccino e in persone che hanno sviluppato trombosi con sindrome trombocitopenica dopo la prima dose. È indicato effettuare la seconda dose 2-6 mesi dopo la prima, anche se una singola dose fornisce già una copertura accettabile.
- *Moderna COVID-19 (mRNA-1273)*, contiene anch'esso un mRNA veicolato in nanoparticelle lipidiche, è sicuro ed efficace in tutti gli individui di età superiore ai 12 anni di età e nelle donne in gravidanza. Le controindicazioni riguardano i soggetti con pregresse reazioni allergiche severe nei confronti di qualsiasi componente del vaccino e i soggetti che sviluppano miocardite o pericardite a seguito della prima dose di vaccino. È indicata una dose booster 4-6 mesi dopo la seconda dose.

- *Sinopharm COVID-19*, contiene una versione chimicamente inattivata di coronavirus inattivato che non provoca patologia ma stimola la produzione anticorpale. Sono previste due dosi a 21 giorni di distanza l'una dall'altra e una dose booster può essere considerata 4-6 mesi dopo il completamento del ciclo vaccinale. È sicuro ed efficace per tutti gli individui sopra ai 18 anni di età.
- *Sinovac-CoronaVac*, a base di coronavirus inattivato chimicamente e reso incapace di replicarsi. Viene somministrato in due dosi a distanza di 21 giorni ed è indicato in tutti i soggetti sopra ai 18 anni di età.
- *Bharat Biotech BBV152 COVAXIN*, è un vaccino a virus inattivato e purificato che prevede due dosi a distanza di 4 settimane l'una dall'altra. È sicuro ed efficace in tutti gli individui sopra ai 18 anni di età e nelle donne durante l'allattamento, va evitato nei pazienti febbrili, nei pazienti con infezione attiva da SARS-Cov-2 e nei soggetti con storia di anafilassi per una o più componenti del vaccino.
- *Covovax (NVX-CoV2373)* e *Nuvaxovid (NVX-CoV2373)*, conosciuti come *Novavax*, sono composti da proteine S ricombinanti assemblate in nanoparticelle e un adiuvante per potenziare la risposta immunitaria. Sono previste due somministrazioni a 21 giorni di distanza e sono sicuri ed efficaci in tutti gli individui sopra ai 18 anni di età. Vanno evitati in pazienti febbrili, con infezione da SARS-Cov-2 in corso o con storia di anafilassi a qualsiasi componente del vaccino.

Non ha ottenuto l'EUL il vaccino *Sputnik V (Gam-Covid-Vac)*, composto da due adenovirus umani inattivati (Ad26 per la prima dose e Ad25 per la seconda dopo 21 giorni

dalla prima dose), incapaci quindi di replicare e causare malattia. Non richiede temperature basse per la conservazione e viene somministrato in Russia e in altri paesi.

In generale la vaccinazione è fortemente raccomandata per le categorie a maggior rischio di contagio (come gli operatori sanitari) e a maggior rischio di sviluppare COVID-19 di grado severo e relative complicanze, come persone di età avanzata, immunodepressi, persone con comorbidità e patologie croniche (ad esempio ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità, cardiopatie, malattie cerebrovascolari, insufficienza renale, obesità, patologie oncologiche) e persone con patologie polmonari croniche (BPCO, asma bronchiale, insufficienza respiratoria).

Per tutti i vaccini precedentemente indicati sono stati segnalati effetti collaterali lievi e generalmente ben tollerati quali dolore, edema ed eritema della sede dell'inoculazione, linfadenomegalia dei linfonodi ascellari omolaterali, febbre (con o senza brivido), astenia, mialgie, cefalea, nausea, vomito e diarrea che si risolvono nel giro di 72 ore dall'iniezione (tranne nel caso della linfadenomegalia che può perdurare più a lungo).

1.1.7 Sindrome Long-COVID

Dopo aver contratto il COVID-19 una parte di pazienti va incontro a guarigione completa, ma una consistente percentuale di pazienti va incontro a una persistenza dei sintomi a medio/lungo termine. Già nel 2020, uno studio evidenziava che tra i pazienti osservati, guariti da COVID-19, ben l'87.4% riferiva la persistenza di almeno un sintomo; soprattutto astenia e dispnea.¹⁵

Questo insieme di sintomi è oggi conosciuto con il nome di Post COVID-19 condition, che viene definita come una patologia che colpisce i soggetti con una storia di infezione da SARS-Cov-2 probabile o confermata, di solito entro tre mesi dall'insorgenza del COVID-19, e si manifesta con sintomi che perdurano per almeno due mesi e che non sono riconducibili a una diagnosi alternativa, e di sindrome Long-COVID, che si presenta con sintomi che insorgono solitamente dopo 12 settimane dall'infezione attiva.

I sintomi più frequenti e rappresentativi della Post COVID-19 condition e della sindrome Long-COVID includono:

- astenia
- dispnea (specialmente dopo sforzo fisico)
- mialgia
- artralgie
- problemi di memoria, di concentrazione e disturbi del sonno
- “nebbia cognitiva” ovvero confusione mentale e disorientamento
- cefalea
- visione alterata
- tosse persistente
- dolore toracico
- anosmia
- parosmia
- ageusia
- disgeusia
- ansia
- depressione
- febbre
- incapacità di svolgere le normali attività quotidiane
- cardiopalmo
- calo dell'appetito

Astenia, dispnea, mialgie ed artralgie risultano essere le manifestazioni cliniche più ricorrenti del Long-COVID, presentandosi spesso e volentieri anche in concomitanza nello stesso paziente.¹⁶

È generalmente difficile prevedere la durata di questi sintomi, che possono persistere per mesi dopo l'infezione da SARS-Cov-2 ed in alcuni casi fino a un anno e possono presentarsi ad intervalli diversi dal contagio in diversi individui. Entro un anno dalla fase acuta dell'infezione, la stragrande maggioranza dei pazienti ospedalizzati ritorna alle

normali attività lavorative e di vita quotidiana, ma lo stato di salute di questi individui rimane comunque inferiore rispetto alla popolazione generale.¹⁷

Le cause del Long-COVID sono ancora incerte e in aggiunta non sembra esserci una correlazione tra la gravità dell'infezione primaria e la probabilità di sviluppare questa sindrome: è dunque anche molto difficile riuscire a definire il rischio di un soggetto che ha contratto il SARS-Cov-2 di svilupparla.

I meccanismi fisiopatologici alla base potrebbero riguardare l'invasione diretta degli organi da parte del virus, con conseguente danno tissutale (come nel caso dell'anosmia, provocata dalla migrazione diretta attraverso le terminazioni nervose olfattive fino al lobo orbitale frontale dell'encefalo), la tempesta citochinica e il danno al sistema immunitario innescati dalla risposta immunitaria al coronavirus, lo stato di ipercoagulabilità (presente soprattutto nei pazienti più gravi ed ospedalizzati) o una combinazione dei fattori precedenti.¹⁸

Oltre ai sintomi di carattere generale, è stato dimostrato l'interessamento degli organi vitali nella sindrome Long-COVID, in particolar modo cuore, polmoni ed encefalo con danno miocardico e aumento della troponina, insorgenza di miocarditi ed aritmie, fibrosi interstiziale del polmone rilevabile all'imaging, riduzione della DLCO (diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio), indebolimento dei muscoli respiratori, encefaliti, convulsioni, disturbi dell'umore, ictus ischemico ed emorragico ed altre manifestazioni severe di danno d'organo.^{16,18} In questi pazienti è presente un aumento del rischio di AKI (acute kidney injury), di fenomeni trombotici e tromboembolici anche legati alla riduzione della tolleranza all'esercizio fisico (legata alla comparsa di dispnea e mialgie) e di complicanze legate a patologie endocrine preesistenti come il diabete mellito.

1.1.8 Manifestazioni dermatologiche del COVID-19

Come descritto precedentemente, il SARS-Cov-2 non è un virus che dà un interessamento polmonare esclusivo e nel corso della pandemia è stata dimostrata l'insorgenza in pazienti

affetti da COVID-19 di un'eterogeneità di manifestazioni cliniche di natura dermatologica. Nel primissimo periodo di emergenza, queste non venivano riportate negli studi osservazionali soprattutto a causa della numerosità e della criticità dei pazienti che giungevano all'attenzione medica, pertanto la loro incidenza risulta ampiamente sottostimata.

La patogenesi alla base del corredo di segni e sintomi riguardanti la cute risulta ancora parzialmente sconosciuta, ma sono stati ipotizzati dei meccanismi di danno microvascolare, di attivazione del complemento e di iperattività della risposta immunitaria al virus, che sarebbero alla base dello sviluppo delle lesioni cutanee.

In base ad un'analisi sistematica della letteratura sono state classificate le lesioni cutanee insorte nei pazienti positivi al SARS-Cov-2 in due principali gruppi, contenenti a loro volta delle sottoclassi di lesioni.¹⁹

- *Lesioni infiammatorie ed esantematiche:*
 - rash orticarioide
 - rash confluyente eritematoso maculopapulare morbilliforme
 - esantema papulovesicolare

- *Lesioni vasculopatiche e vasculitiche:*
 - lesioni acrali gelone-like
 - pattern livedo reticularis-like/livedo racemosa-like
 - pattern purpurico vasculitico

Altre lesioni riportate in letteratura includono casi di eritema multiforme, di esantema varicelliforme e riattivazioni del virus Herpes Simplex a livello orale.¹⁹



Figura 1: manifestazioni cutanee associate a COVID-19 (a) Rash orticarioide (b) Rash confluente eritematoso sul petto con lesioni petecchiali sull'addome e estremità superiori (c) Lesioni acrali sul piede (d) Esantema vescicolare (e) Porpora palpabile sulle ginocchia (f) Lesioni livedo racemosa-like sulle cosce. Riprodotta con il permesso di John Wiley and sons. Figura originale accreditata a G.A. Vena et al.¹⁹

In generale le lesioni infiammatorie sono riscontrate più frequentemente rispetto alle lesioni vasculopatiche e vasculitiche, soprattutto il rash orticarioide che viene riferito con estrema frequenza dai pazienti affetti da COVID-19.

Le lesioni orticarioidi si presentano con pomfi e/o angioedema distribuiti al tronco e agli arti tipicamente accompagnati da prurito ed avevano una prevalenza importante nella popolazione già prima dello scoppio della pandemia. Nel COVID-19 la patogenesi potrebbe essere parzialmente legata a un danno diretto del virus a livello cutaneo ma anche ad una risposta immunitaria non controllata e all'assunzione di varie classi di farmaci.



Figura 2: rash orticarioide sulla coscia (a) e sul dorso (b) di una donna affetta da COVID-19. Riprodotta con il permesso di John Wiley and sons. Figura originale accreditata a O. Accaputo et al.²⁰



Figura 3: rash orticarioide in paziente uomo con ARDS da COVID-19. Riprodotta con il permesso di John Wiley and sons. Figura originale accreditata ad A.M. Offidani et al.²¹

Le lesioni maculopapulari sono maggiormente rappresentate nella popolazione di mezza età o età avanzata, con distribuzione prevalente al tronco e meno alle estremità. Queste lesioni sono frequenti anche in corso di altre infezioni virali e come effetto collaterale dell'assunzione di farmaci; non è pertanto escluso che possano in alcuni casi derivare dalla terapia intrapresa dal paziente positivo al SARS-Cov-2, specie se con malattia severa e in corso di ospedalizzazione.²²



Figura 4: maculopapule eritematoso-violacee confluenti nell'area ascellare (a) maculopapule eritematose confluenti su dorso e natiche (b) chiazze eritematose non ben definite e diffuse sul tronco (c) macule eritematose confluenti e maldefinite sul dorso (d) maculopapule eritematose confluenti su tronco e pieghe ascellari ed inguinali (e) intense maculopapule eritematose confluenti sul dorso (f). Riprodotta con il permesso di John Wiley and sons. Figura originale accreditata a M. Herrero-Moyano et al.²³

Le lesioni vescicolari, a contenuto liquido e di diametro solitamente inferiore ad 1 cm, sono più rare rispetto alle precedenti nei pazienti con COVID-19 e tipicamente si presentano in pazienti di mezza età, soprattutto a livello del tronco ma anche delle estremità.²²

Uno studio in particolare ha dimostrato la presenza di segni istologici di infezione virale alla biopsia delle vescicole comparse in pazienti con COVID-19, sebbene non sia stato possibile risalire al SARS-Cov-2 tramite PCR per la mancanza di primer specifici.²⁴

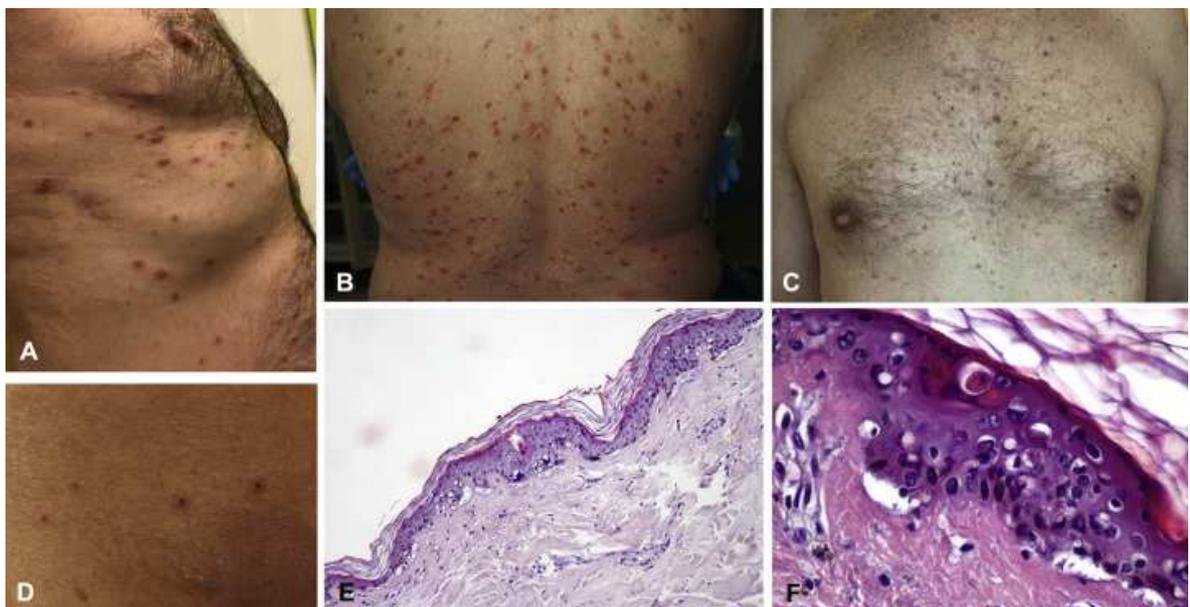


Figura 5: esantema papulovesicolare in 4 pazienti con COVID-19. (A-D), ipercheratosi basket-wave; epidermide lievemente atrofica e degenerazione vacuolare dello strato basale con cheratinociti ipercromici multinucleati e cellule discheratotiche, in ematossilina-eosina, ingrandimento 4x (E) epidermide atrofica, degenerazione vacuolare con cheratinociti disorganizzati e cheratinociti multinucleati con cellule discheratotiche, in ematossilina-eosina, ingrandimento 20x (F). Riprodotta con il permesso di Elsevier. Figura originale accreditata a A. V. Marzano et al.²⁴

Le lesioni acrali, attribuibili ad un quadro simile alla perniosi, sono state tipicamente riscontrate nella popolazione giovane e adolescente in corso di pandemia, con un interessamento prevalente delle estremità delle dita dei piedi rispetto all'interessamento delle mani.

La particolarità di queste lesioni acroischemiche visivamente somiglianti ai geloni (macule, papule o noduli eritemato-violacei con possibile evoluzione bollosa accompagnati a gonfiore e pallore delle dita e in alcuni casi a fenomeno di Reynaud) è che, differentemente dalla perniosi, sembrano insorgere in assenza di esposizione alle basse temperature (“fuori stagione”) e in assenza di comorbidità o altri potenziali trigger.^{19,25}



Figura 6: Lesioni acrali eritemato-edematose (A) e bollose (B). Figura originale accreditata a V. Piccolo et al.²⁵

La livedo reticularis è dovuta ad una riduzione generalizzata del flusso sanguigno ed è uno scolorimento screziato della cute, in cui chiazze cianotiche di colorazione blu-rossastra assumono una conformazione simile ad una rete intorno ad aree di cute normali.

Per livedo racemosa si intendono invece delle eruzioni livedo-like secondarie ad altre patologie. Rappresentano la manifestazione cutanea meno frequente in assoluto in corso di COVID-19 e sembrano isolate a pochi casi di pazienti anziani e con malattia grave.²²



Figura 7: area livedoide in paziente con COVID-19. Riprodotta con il permesso di John Wiley and sons. Figura originale accreditata a C. Galván Casas et al.²⁶

Le petecchie sono degli spot eritematosi tipicamente sotto ai 2 mm di diametro che non scompaiono alla digitopressione, la porpora ha le stesse caratteristiche ma ha un diametro superiore ai 2 mm. Entrambi i tipi di lesione hanno alla base una patogenesi vasculopatica, legata probabilmente al deposito di frazioni del complemento nei piccoli vasi in corso di infezione da SARS-Cov-2 oppure alla risposta dell'organismo ad alcuni farmaci.²²



Figura 8: esantema maculopapulare purpurico distribuito sul tronco (a) e sulle estremità (b) di un paziente con COVID-19. Riprodotta con il permesso di John Wiley and sons. Figura originale accreditata a V. Caputo et al.²⁷

Tutte queste lesioni compaiono solitamente a seguito degli altri sintomi di COVID-19 o, meno frequentemente, in contemporanea.²⁸ Per quanto riguarda la durata delle manifestazioni, è stato dimostrato che le eruzioni orticarioidi e morbilliformi sono relativamente effimere, con una durata di pochi giorni fino ad una settimana, mentre gli esantemi papulovesiccolari e soprattutto la perniosi risultano più duraturi.²⁹

Nella popolazione pediatrica le manifestazioni dermatologiche sembrano invece isolate a una fascia di pazienti con COVID-19 in forma severa che sviluppano la cosiddetta MIS-C (sindrome infiammatoria multisistemica dei bambini), che presenta delle caratteristiche della malattia di Kawasaki associate a delle caratteristiche della TSS (sindrome da shock tossico). Come nel Kawasaki, i bambini presentano rash eritematosi aspecifici e in alcuni casi lesioni purpuriche, ma rispetto alla forma classica di malattia ha insorgenza più tardiva e maggiore incidenza di sintomatologia addominale ed interessamento cardiaco.²²

Nei bambini sopra ai 10 anni di età è stata inoltre dimostrata la presenza di lesioni acrali geloni-like, con un quadro videocapillaroscopico alterato di mani e piedi. Queste lesioni vanno spesso tuttavia incontro a remissione spontanea.³⁰

In queste lesioni è stata riscontrata nel tessuto bioptico la presenza citoplasmatica della proteina S del SARS-Cov-2 nelle cellule endoteliali presenti nel derma (come anche nei più rari eritemi multiformi e pattern purpurici e livedo-like pediatrici): il che implica un danno diretto del virus a livello cutaneo.³¹



Figura 9: lo spettro di lesioni acrali ischemiche nei bambini con COVID-19. Riprodotta con il permesso di John Wiley and sons. Figura originale accreditata a D. Andina et al.³⁰



Figura 10: lesioni acrali in una bambina di 12 anni positiva al SARS-Cov-2 (A) e in un bambino di 8 anni con il padre positivo al SARS-Cov-2 (B). Riprodotta con il permesso di John Wiley and sons. Figura originale accreditata ad A. M. Offidani et al.²¹

Oltre alle lesioni cutanee legate all'infezione primitiva, sono riportate in letteratura anche delle manifestazioni cutanee riferite invece alla somministrazione del vaccino anti-COVID. Tra queste ultime le più frequenti sono le reazioni cutanee localizzate nel sito di iniezione, che compaiono entro 7 giorni dalla vaccinazione (ma più spesso nei primi giorni successivi a questa) e si presentano con dolore che regredisce spontaneamente entro 48 ore, eritema, edema e indurimento dell'area. Queste reazioni possono essere determinate da tutti i vaccini attualmente in commercio e sono reazioni da ipersensibilità di tipo I o IgE-mediate, causate non tanto dall'antigene virale, quanto da altre proteine contenute nel vaccino.³²⁻³³

Esistono poi delle reazioni localizzate ritardate, con comparsa dai 4 agli 8 giorni dopo la somministrazione di chiazze eritematose localizzate al sito di iniezione e dolore. Risultano più frequenti nei giovani e maggiormente descritte per il vaccino Moderna, i riscontri istopatologici sono compatibili con delle reazioni da ipersensibilità di tipo IV o cellulo-mediata.³²⁻³³

Manifestazioni più raramente riferite sono: esantemi morbilliformi e maculopapulari che vanno generalmente incontro a risoluzione nel giro di una settimana, rash purpurici, rash aspecifici accompagnati da ipereosinofilia³⁴, lesioni acrali gelone-like, riattivazioni di

patologie autoimmuni come lupus eritematoso, pemfigoide bolloso, vasculite leucocitoclastica, vitiligine, alopecia areata, dermatomiosite (specialmente a seguito di somministrazione del vaccino Moderna, più immunogenico rispetto allo Pfizer BioNTech o al J&J)³⁵, riattivazione del virus varicella zoster (VZV) con comparsa di herpes zoster con tipica distribuzione dermatomericata anche in assenza di fattori di rischio per la riattivazione (legata quindi probabilmente alla linfopenia transitoria causata dalla vaccinazione)³⁶, eritema multiforme (con ipereosinofilia; a seguito di somministrazione del Moderna)³⁷, sindrome di Stevens-Johnson (reazione da ipersensibilità generalmente scatenata dall'assunzione di farmaci, caratterizzata da necrolisi epidermica tossica limitata però a meno del 10% della superficie corporea; nel caso dei vaccini può essere scatenata sia dagli antigeni che dagli eccipienti)³⁸, orticaria sia precoce che tardiva (soprattutto a seguito di somministrazione di Pfizer BioNTech e Moderna)³⁹ e reazioni allergiche di varia entità fino all'anafilassi.

1.1.9 Manifestazioni dermatologiche del Long-COVID

Come avviene nel corso dell'infezione attiva da SARS-Cov-2, anche nel Long-COVID si riscontra la possibile comparsa di manifestazioni che esulano dal comune interessamento delle vie respiratorie causato dal coronavirus e che riguardano in parte anche la cute.

Nella fase postacuta del COVID-19 il danno determinato dall'agente infettivo si riscontra soprattutto a livello del follicolo pilifero. Uno studio cinese del 2021 ha dimostrato che, a distanza di 6 mesi dalla dimissione dall'ospedale in cui erano stati ricoverati a causa dell'infezione da SARS-Cov-2, in una coorte di 1733 pazienti oltre il 20% riferiva perdita di capelli.⁴⁰

Questo studio conferma ciò che era già stato riscontrato in uno studio del 2020, in cui erano stati somministrati dei questionari per la valutazione dei sintomi insorti dopo la dimissione in pazienti ospedalizzati 110 giorni prima a causa del COVID-19. Qui il 24% di 120 pazienti riferiva perdita di capelli nel contesto della sintomatologia del Long COVID.⁴¹

Le principali forme di perdita di capelli riscontrata sono due: il telogen effluvium (TE) e l'alopecia areata (AA).

Il telogen effluvium si caratterizza per una perdita di capelli più diffusa e meno localizzata dell'alopecia areata, che provoca invece la tipica caduta improvvisa dei capelli a chiazze. Inoltre, il telogen effluvium può avere alla base molte possibili cause, mentre l'alopecia areata è una malattia infiammatoria cronica con esacerbazioni seguite da remissioni spontanee basata su una predisposizione genetica a sviluppare un meccanismo autoimmune rivolto contro il follicolo pilifero.

Uno studio del 2021 su 128 pazienti positivi al COVID-19 ha riscontrato 84 casi di telogen effluvium (di cui il 47.8% compariva dopo 12 settimane dall'esordio dell'infezione) e 74 casi di tricodinia (una disestesia percepita come prurito, bruciore, dolore o formicolio al cuoio capelluto), riferita come di grado severo nel 32% dei casi. Nel 42.2% dei casi è stata riscontrata un'associazione tra telogen effluvium e tricodinia. La maggior parte dei casi andava incontro a risoluzione spontanea.⁴²



Figura 11: paziente con telogen effluvium indotto da SARS-Cov-2, con ridotta densità dei capelli alle tempie. Riprodotta con il permesso di John Wiley and sons. Figura originale accreditata a O.M. Moreno-Arrones et al.⁴³

Un'altra manifestazione dermatologica che può presentarsi nella fase del Long-COVID è la dermatite seborroica (SD); malattia infiammatoria che si presenta con la comparsa di lesioni eritematose a bordi ben definiti accompagnate da forfora e squame crostose e giallastre nelle zone a maggiore densità di ghiandole sebacee, come il volto, il cuoio capelluto e la zona sternale. A livello del cuoio capelluto l'aspetto più secco delle squame fa sì che si presentino spesso con forfora. Tuttavia, l'insorgenza e la riattivazione della dermatite seborroica è generalmente legata alla presenza di qualche fattore di stress fisico e/o psicologico e non è pertanto possibile escludere che la causa sottostante ad un aumento della frequenza nel riscontro della SD nel COVID-19 postacuto sia legata allo stress emotivo che la malattia ed ancor più l'isolamento portano con sé.⁴⁴

1.2 Telogen effluvium

1.2.1 Il ciclo vitale del capello e la perdita dei capelli

Il follicolo pilifero è una struttura epidermica, ancorata nel derma, formata da un'asta (o fusto) del pelo che emerge dalla cute e una radice circondata da guaine che affonda invece nella cute. Fanno parte del complesso del follicolo pilifero anche la ghiandola sebacea, che riversa il secreto che produce nel follicolo e il muscolo erettore del pelo, che si contrae in risposta al freddo o a una sensazione di paura, provocando la piloerezione.

Il fusto del pelo è formato da tre strati che dall'interno verso l'esterno consistono in midollo, corteccia e cuticola. La parte inferiore del follicolo è invece chiamata bulbo pilifero, che è una struttura formata dal pelo circondato da una guaina epiteliale interna (che conferisce rigidità al pelo), a sua volta circondata da una guaina epiteliale esterna e da una membrana connettivale, entrambe con funzione di supporto. Il bulbo accoglie nella parte inferiore la papilla dermica (struttura molto vascolarizzata di grande importanza nella crescita del pelo) e contiene inoltre i melanociti che conferiscono la pigmentazione del pelo o del capello e le cellule indifferenziate della matrice (presenti a livello della guaina epiteliale interna) che andranno a costituire tutte le varie strutture del pelo.

Non tutti i capelli del cuoio capelluto si trovano nella stessa fase di crescita allo stesso momento, ma crescono e cadono in momenti differenti e con ritmi differenti. Il ciclo vitale del capello o ciclo follicolare consta di tre fasi: *anagen*, *catagen* e *telogen*. La durata del ciclo e delle singole fasi e la lunghezza del fusto del capello variano sensibilmente da individuo a individuo.

L'*anagen* o *fase di crescita* è la fase più lunga del ciclo follicolare, della durata di 2-7 anni (in base a fattori ereditari e legati al sesso) caratterizzata dalla proliferazione cellulare nella parte profonda del follicolo che determina la formazione di tutte le strutture dell'annessò pilifero. In questa fase il capello cresce di circa 3-4 mm al giorno ed è ben ancorato al cuoio capelluto; può pertanto essere strappato via solo attraverso una forte trazione. È suddivisa in 6 sottofasi: nelle prime 4 inizia l'attività mitotica delle cellule staminali della zona protuberante e la loro discesa nella parte inferiore del follicolo con

formazione di bulbo e papilla dermica, colonizzazione della matrice e comparsa della guaina epiteliale interna; nelle ultime 2 il pelo si allunga in maniera progressiva fino a superare l'ostio follicolare.

Il *catagen* o *fase di involuzione* è una fase della durata di 2-3 settimane che consiste nell'arresto dell'allungamento del capello a causa di un blocco dell'attività proliferativa e apoptosi delle cellule della matrice (e dei melanociti), con involuzione della guaina epiteliale interna e della papilla. In questa fase il capello inizia a risalire verso la superficie del cuoio capelluto, con il bulbo che resta connesso alla papilla dermica mediante un sacco corneificato formato dalla guaina epiteliale esterna che contiene le ultime cellule prodotte dall'attività mitotica.

Il *telogen* o *fase di riposo*, la cui durata è di 2-3 mesi, è la fase terminale del ciclo follicolare in cui il capello si trova ancora all'interno del follicolo, ancorato tramite deboli legami intercellulari, ma tutte le attività vitali al suo interno sono cessate. Terminata la risalita, quando il bulbo è già proiettato al di fuori del cuoio capelluto, il capello cade semplicemente esercitando una modesta trazione (ad esempio durante il lavaggio o lo spazzolamento). L'*exogen* è la parte finale della fase telogen e consiste nel momento in cui il pelo perde l'ancoraggio al follicolo, mentre per *teloptosi* si intende il momento stesso della caduta.⁴⁵

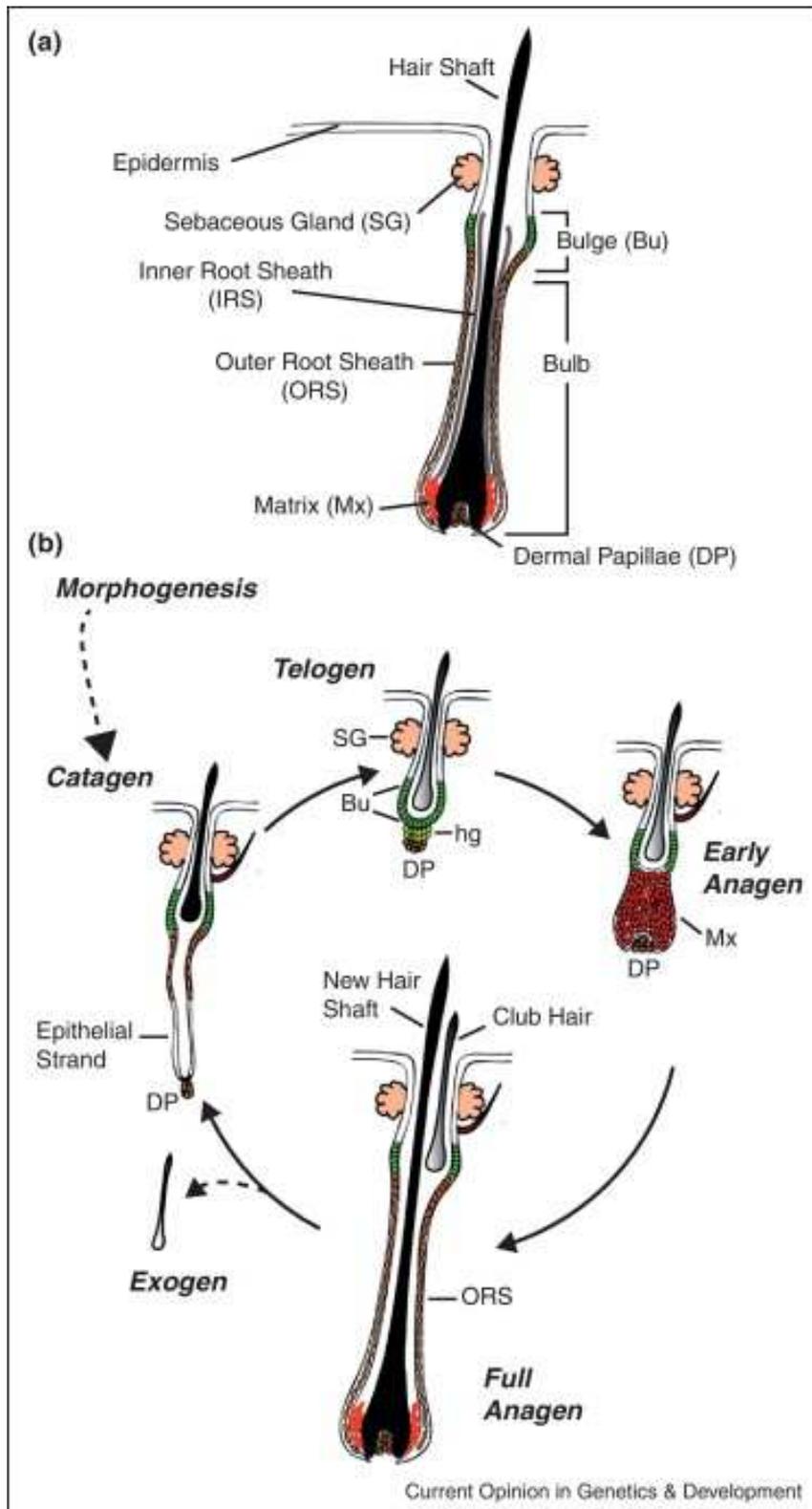


Figura 12: morfogenesi e ciclo follicolare. Riprodotta con il permesso di Elsevier. Figura originale accreditata a R.E. Baker et al.⁷⁷

Al termine delle tre fasi, se il capello è stato asportato meccanicamente alla radice, il follicolo può rientrare immediatamente in fase anagen, altrimenti entra in una fase detta *kenogen* in cui resta vuoto per un certo periodo di tempo prima di rientrare di nuovo in fase anagen.

La caduta dei capelli può essere fisiologica o patologica e, specie se patologica, rappresenta una problematica estremamente diffusa all'interno della popolazione generale e spesso allarmante per l'individuo che ne fa esperienza. L'*effluvium* è definito come una caduta abbondante di capelli, omogenea per quanto riguarda la fase del ciclo vitale del capello interessata dalla caduta stessa.

I disturbi del ciclo di crescita del capello possono riguardare sia la fase anagen che la fase telogen: l'*anagen effluvium* è un'anomala perdita di capelli durante la fase anagen determinata da un'interruzione della crescita del capello in seguito a esposizione a tossici o a radiazioni, mentre il *telogen effluvium* sta ad indicare una caduta abbondante di capelli in fase telogen, determinata da un precoce ingresso del capello in fase di riposo. Nel telogen effluvium la perdita di capelli è diffusa su tutto il cuoio capelluto e causa quindi una caduta omogenea e ad esordio spesso improvviso. La causa può essere ascrivibile a stress fisici e/o psicologici, carenze nutrizionali, disfunzioni endocrine come ipotiroidismo e ipertiroidismo ed infine farmaci come chemioterapici, anticoagulanti, retinoidi, contraccettivi orali, ACE-inibitori, beta-bloccanti, litio, farmaci antitiroidei, anticonvulsivanti.

Altre cause frequenti di perdita dei capelli sono le *alopecie*, che determinano una riduzione della quantità ma anche della qualità di peli e capelli, con variazioni di colore e spessore; queste vengono distinte in cicatriziali e non cicatriziali: le prime vedono una sostituzione completa del follicolo con tessuto fibroso e sono pertanto irreversibili, mentre le seconde sono caratterizzate da meccanismi che rallentano o riducono la crescita dei capelli ed hanno dunque carattere di reversibilità. Le alopecie più comuni sono l'*alopecia androgenetica* di tipo maschile o femminile (che può essere familiare, da iperandrogenismo primitivo o secondario o da sindrome dell'ovaio policistico) e l'*alopecia areata* (che può essere diffusa, ma più spesso totale o universale e si manifesta con caduta dei capelli a chiazze).

1.2.2 Telogen effluvium: epidemiologia, classificazione e patogenesi

Il telogen effluvium rappresenta la seconda causa di caduta dei capelli patologica dopo l'alopecia androgenetica e la prima causa di alopecia diffusa⁴⁵, poiché può presentarsi in forma subclinica, non è facile definire con certezza l'incidenza di questa patologia.

Colpisce sia gli uomini che le donne, con una maggiore incidenza riportata nelle donne; è però necessario tenere in considerazione il fatto che le donne giungono più frequentemente all'attenzione medica rispetto agli uomini per problemi riguardanti la caduta dei capelli e cercano più spesso un trattamento medico per risolvere tale problematica. In aggiunta, non sembrano esserci reali differenze di incidenza nelle varie etnie, mentre è verosimile un aumento dell'incidenza correlato all'età avanzata, specialmente nelle donne.⁴⁷

Il telogen effluvium è per definizione una caduta di capelli dal cuoio capelluto non cicatriziale e diffusa; viene classificato in *telogen effluvium acuto* (che si manifesta circa 3 mesi dopo un evento scatenante e va incontro a remissione spontanea nel 95% dei casi e generalmente entro 6 mesi) e *telogen effluvium cronico* (che ha una durata prolungata, di oltre 6 mesi e colpisce più frequentemente pazienti donne di mezza età). La perdita dei capelli riguarda generalmente meno del 50% dei capelli totali presenti sullo scalpo.⁴⁶⁻⁴⁷

Una variante particolare e molto frequente del telogen acuto è il *telogen gravidarum* o *post-partum*, associato alla gravidanza, che si presenta mediamente entro 2-5 mesi dal momento del parto.⁴⁷ Questa variante è legata al fatto che in gravidanza i follicoli piliferi rimangono più a lungo in fase anagen e dunque, a seguito del parto, aumenta drasticamente il numero di follicoli che si trovano contemporaneamente in fase telogen; ciò provoca una caduta abbondante di capelli che può esitare in un diradamento.⁴⁶

La patogenesi del telogen effluvium va infatti ricercata nell'alterazione del normale ciclo follicolare: normalmente in una persona sana l'85-90% dei capelli a livello del cuoio capelluto si trovano contemporaneamente in fase anagen e il restante 10-15% in fase telogen. Una minoranza si trova in fase catagen. La caduta fisiologica di capelli in fase telogen consiste di circa 100-150 capelli al giorno.⁴⁶⁻⁴⁸

Il telogen effluvium è scatenato da un qualsiasi fattore di stress che determina il passaggio improvviso in fase telogen di una grande percentuale di capelli che si trovano in un determinato momento in fase anagen. Quando i capelli entrano in fase telogen, il paziente non nota immediatamente la caduta, ma quando i follicoli ricominciano il ciclo follicolare rientrando in fase anagen, i capelli in telogen vengono estrusi dall'ostio follicolare e cadono in maniera quasi contemporanea, allarmando di conseguenza il paziente.⁴⁸

Esistono cinque meccanismi fondamentali che identificano altrettanti tipi funzionali di telogen effluvium:

- *rilascio immediato dell'anagen*, in cui i follicoli lasciano la fase anagen e vengono stimolati ad entrare precocemente in telogen, portando ad una caduta che si manifesta 2-3 mesi dopo.
- *rilascio ritardato dell'anagen*, comporta il prolungamento dell'anagen, con conseguente perdita di capelli ritardata, ma sincrona ed abbondante.
- *sindrome dell'anagen corto*, dovuta ad un accorciamento idiopatico della fase anagen che porta ad un telogen effluvium persistente, con incapacità di far crescere i capelli lunghi. È responsabile della maggior parte dei casi di telogen effluvium cronico.
- *rilascio immediato del telogen*, si verifica con l'accorciamento del telogen che porta al rientro prematuro dei follicoli in fase anagen; c'è dunque una massiccia caduta di capelli con bulbo "a bacchetta di tamburo" (ovvero la tipica forma del bulbo in fase telogen).
- *rilascio ritardato del telogen*, comporta il prolungamento del telogen seguito da una transizione ritardata all'anagen; questo è probabilmente il meccanismo responsabile della caduta stagionale dei capelli nell'uomo, nonché del cambiamento stagionale del mantello nei mammiferi.⁴⁶⁻⁴⁷

Le cause scatenanti l'insorgenza del telogen effluvium sono numerose. Tra le principali si ricordano:

- *farmaci*, quali contraccettivi orali, androgeni, retinoidi, beta-bloccanti, ACE-inibitori, anticonvulsivanti, antidepressivi ed anticoagulanti. Anche modificazioni del dosaggio possono innescare l'effluvium.
- *stress fisici*, come un intervento chirurgico, febbre alta, una malattia sistemica cronica, un'emorragia, un parto.
- *stress psicologici*.
- *patologie*, quali ipotiroidismo ed ipertiroidismo, amiloidosi sistemica, insufficienza epatica, insufficienza renale cronica, malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), disordini linfoproliferativi, patologie autoimmuni come la dermatomiosite, infezioni croniche come l'HIV o la sifilide secondaria, malattie infiammatorie come la psoriasi o la dermatite seborroica.
- *fattori dietetici*, come la restrizione calorica o un grave deficit proteico, di acidi grassi (soprattutto essenziali), di zinco, di vitamina D e di biotina.
- *esposizione ai raggi UV*.⁴⁷

1.2.3 Clinica e diagnosi del telogen effluvium

La diagnosi del telogen effluvium è una diagnosi essenzialmente clinica ed è fondamentale distinguere le manifestazioni di questa patologia da possibili altre cause di perdita dei capelli che con essa entrano in diagnosi differenziale, quali l'alopecia areata, l'alopecia androgenetica, l'anagen effluvium, le alopecie cicatriziali e la tricotillomania.⁴⁸

Il paziente di solito lamenta un diradamento dei capelli ad esordio improvviso e inaspettato, non sempre chiaramente riferibile ad un evento scatenante: sta infatti al medico risalire tramite un'anamnesi accurata ad un possibile fattore di stress che possa aver determinato la manifestazione. Non è sempre facile risalire alla causa, soprattutto perché l'evento può essere accaduto da 1 a 6 mesi (in media 2-3) prima dell'insorgenza

dell'effluvium e il paziente spesso si è già totalmente ripreso dall'evento acuto e può avere difficoltà a trovare una correlazione tra i due accadimenti.⁴⁸

La durata riferita della perdita di capelli è di solito di 2-3 mesi, seguita da un arresto spontaneo. Non è infrequente, tuttavia, che il paziente giunga all'attenzione medica ancor prima di questo lasso temporale, allarmato dall'abbondante caduta dei capelli soprattutto durante lo spazzolamento e/o il lavaggio con shampoo. Il paziente, soprattutto se di sesso femminile, molto spesso si presenta ansioso perché teme di andare incontro alla calvizie.

Un sintomo non raro che il paziente lamenta è la comparsa di tricodinia, che si presenta come un dolore, un indolenzimento, un formicolio, un bruciore, un prurito o una sensazione puntoria a livello del cuoio capelluto.⁴⁷ Questa tende a scomparire quando il telogen effluvium si avvicina al momento della risoluzione.

All'esame obiettivo il paziente si presenta con un diradamento diffuso su tutto il cuoio capelluto, che può però essere difficile da individuare da parte del medico se non si conosce la situazione di partenza del paziente per quanto riguarda la normale densità dei capelli di quest'ultimo. Può essere pertanto utile fare riferimento a delle fotografie precedenti alla riferita comparsa dei sintomi.

In altri casi, per quanto la patologia determini un indebolimento omogeneo dei capelli, può presentarsi almeno nelle prime fasi come una stempiatura bitemporale.⁴⁶

In caso di telogen effluvium cronico il paziente invece avrà episodi ricorrenti di caduta di capelli, di durata minima di 6 mesi, in assenza spesso di un riconoscibile evento scatenante. In questo caso il paziente presenta una normale densità dei capelli, anche se ci possono essere delle aree di rarefazione soprattutto in regione frontotemporale, con capelli più corti rispetto al resto del cuoio capelluto.⁴⁶



Figura 13: caduta dei capelli diffusa da telogen effluvium in paziente con COVID-19. Figura originale accreditata a P. Monari et al.⁴⁹

La diagnosi differenziale con l'alopecia androgenetica viene fatta in base alla distribuzione del diradamento, che in quest'ultima si localizza soprattutto a livello della zona del vertice del cuoio capelluto ed inizia nella regione delle tempie e della zona del vertice in quella di tipo maschile e a livello frontale, parietale e del vertice in quella femminile. Nelle donne si ricerca anche la presenza di segni di iperandrogenismo come acne, irsutismo, acantosi nigricans, sovrappeso/obesità ed infertilità.



Figura 14: alopecia androgenetica con pattern maschile, con perdita di capelli in regione frontale, temporale e del vertice. Figura originale accreditata a A.M. Al Aboud et al.⁵⁰



Figura 15: alopecia androgenetica con pattern femminile, con perdita di capelli “ad albero di Natale” con risparmio dell’attaccatura frontale dei capelli. Riprodotta con il permesso di Elsevier. Figura originale accreditata a Vera H. Price.⁵¹

L'alopecia areata invece dà una perdita di capelli localizzata, a chiazze tondeggianti, pallide o rosee, con iniziale localizzazione soprattutto a livello nucale. È una forma non cicatriziale di alopecia, su base autoimmune, che tende nel tempo ad estendersi su tutto il corpo e a non limitarsi al cuoio capelluto.



Figura 15: alopecia areata. Riprodotta con il permesso di John Wiley and sons. Figura originale accreditata a R.Hara et al.⁵²

La tricotillomania può invece avere una distribuzione variabile in base alle abitudini del paziente ma si accompagna spesso ad altri disturbi psichiatrici come sindromi ansioso-depressive, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo da escoriazione, disturbi del comportamento alimentare o abuso di sostanze.



Figura 16: paziente con tricotillomania. Riprodotta con il permesso di ©DermNet NZ & © Raimo Suhonen www.dermnetnz.org 2022.

Nell'anagen effluvium invece il paziente presenta un'improvvisa caduta dei capelli che coinvolge fino al 90% dei capelli sul cuoio capelluto, provocando una parziale o totale calvizie; in aggiunta possono essere interessati dalla caduta anche le ciglia, le sopracciglia e i peli corporei. Insorge a seguito di utilizzo di farmaci chemioterapici, radioterapia e interventi chirurgici.



Figura 17: perdita di capelli diffusa dovuta a un anagen effluvium da metotrexate. Figura originale accreditata a A. Sinha et al.⁵³

Le alopecie cicatriziali sono una serie di alopecie con presentazioni differenti a seconda delle cause, ma in generale sono tutte caratterizzate da una perdita di capelli irreversibile, con distribuzione a chiazze, spesso accompagnata o preceduta da prurito e/o bruciore.



*Figura 18: alopecia cicatriziale da lichen planopilaris attivo. Graphic 90009 Version 3.0
© 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.*

Esistono dei test che possono essere effettuati nei pazienti in cui si sospetta l'insorgenza di un telogen effluvium e che permettono anche la diagnosi differenziale con le altre cause di alopecia.

Il *modified wash test* permette di identificare i soggetti con telogen effluvium e alopecia androgenetica e di definirne la severità. In questo test il paziente deve lavare i capelli in una bacinella o in un lavandino dopo cinque giorni di astensione dallo shampoo. Una volta effettuato il lavaggio, il paziente raccoglie i capelli, che verranno contati e divisi in capelli vellus (di lunghezza inferiore a 3 cm, scarsamente pigmentati e fini, con un ciclo follicolare molto rapido) e capelli più lunghi di 3 cm. Si fa diagnosi di telogen effluvium se ci sono almeno 100 capelli caduti e meno del 10% è formato da capelli vellus, mentre si fa diagnosi di alopecia androgenetica se ci sono meno di 100 capelli caduti, ma più del 10% è rappresentato da capelli vellus.⁴⁷

Il *pull test* prevede invece una lieve trazione che viene effettuata su un ciuffo di capelli (40-60 capelli) su almeno 3 aree differenti del cuoio capelluto. I capelli strappati vengono esaminati al microscopio: ad ogni trazione di solito vengono estratti meno di 3 capelli in fase telogen, ma se ne vengono estratti più di 4-6 si è di fronte a un caso di telogen effluvium.

Il *test dello strappamento* prevede invece di tirare energicamente alla radice circa 50 capelli per poi procedere all'osservazione microscopica per valutare la fase del ciclo follicolare in cui si trovano (*tricogramma*). Nel caso del telogen effluvium, troveremo almeno il 20-25% dei capelli in fase telogen (ovvero con il tipico aspetto "a bacchetta di tamburo").⁴⁶

Esiste anche un metodo meno accurato, che è quello della *conta quotidiana dei capelli*, effettuata dal paziente stesso a domicilio, di solito durante lo spazzolamento per circa 14 giorni consecutivi. Una perdita quotidiana sopra ai 100 capelli è considerata anormale, tranne quando il paziente fa lo shampoo. Questa metodica risulta però molto meno attendibile dei test precedentemente descritti.

La *dermatoscopia* e la *videodermatoscopia* rappresentano il gold standard per la distinzione dei vari tipi di alopecia e vengono utilizzate per visualizzare il cuoio capelluto ingrandito rispetto alle dimensioni reali; la seconda permette anche e di acquisire fotografie fino a 400x. La videodermatoscopia è utile, pertanto, non solo per identificare un diradamento e per definirne la causa, ma anche nel follow up del paziente per verificare la regressione o, al contrario, l'avanzamento del fenomeno.

Nella videodermatoscopia del paziente sano, è possibile riscontrare un'omogeneità nelle dimensioni dei fusti dei capelli e un normale pattern di vascolarizzazione del cuoio capelluto, con piccoli vasi a distribuzione circolare o arboriforme, disposti tra le unità follicolari formate da 1-4 fusti.⁵⁴ Nel telogen effluvium la videodermatoscopia mostra numerosi capelli corti che stanno ricrescendo, ma senza alterazioni visibili della densità dei capelli.⁴⁷



Figura 19: Fusti di capelli terminali con diametro uniforme e multipli capelli corti in ricrescita (ingrandimento originale 20x). Graphic 114974 Version 2.0 © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

La biopsia dello scalpo non è sempre necessaria a conferma della diagnosi di telogen effluvium, ma può essere effettuata nei casi risultati dubbi al pull test e in tutti quei casi in cui la caduta dei capelli perdura oltre i 6 mesi. Fare biopsie multiple aumenta l'accuratezza diagnostica di questa tecnica. La biopsia distingue anche con ottima accuratezza le forme cicatriziali di alopecia da quelle non cicatriziali. In caso di telogen effluvium acuto troviamo un normale rapporto capelli in anagen/capelli in telogen^{47,55}, mentre nel cronico c'è una maggior quantità di capelli in telogen con un rapporto anagen/telogen ridotto.⁴⁷

Specialmente se dall'anamnesi sorge il sospetto di un telogen effluvium cronico, è necessario richiedere dei test di laboratorio per indagare ulteriormente la causa sottostante, come l'emocromo e il profilo marziale (per valutare la presenza un'eventuale anemia sideropenica), TSH, T3 e T4 (per escludere un ipotiroidismo), prolattina (se c'è un sospetto di iperprolattinemia), androgeni (se si sospetta un iperandrogenismo), acido folico e vitamina B12 (per evidenziare eventuali carenze vitaminiche riferibili a malnutrizione o iponutrizione) e il VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) se si sospetta un'infezione da *Treponema pallidum*.⁴⁶⁻⁴⁸

1.2.4 Prognosi e gestione del telogen effluvium

Le conseguenze del telogen non sono gravi dal punto di vista della morbilità, essendo limitate a una lieve alterazione della densità del cuoio capelluto che impatta esclusivamente sull'estetica del paziente.

È noto però come il telogen effluvium e le altre patologie che causano una perdita acuta dei capelli provochino nei pazienti ansia e stress molto profondi, spesso oltre l'oggettiva severità della patologia: ciò riflette l'importanza simbolica e psicosociale che i capelli hanno per l'uomo, e ancor di più per la donna. Nonostante sia una condizione medica benigna, l'importante stress psico-emozionale che l'effluvium causa, può portare ad una riduzione della qualità della vita e a morbilità secondarie.⁵⁶

Questa patologia è tuttavia spontaneamente reversibile e porta quindi in genere ad un outcome cosmetico favorevole: questo vale anche per il telogen effluvium cronico, nonostante in questa condizione la caduta dei capelli perduri nel tempo.⁴⁸

Poiché la ricrescita spontanea dei capelli può richiedere più di 6 mesi (ed altri mesi ancora perché il paziente possa apprezzarla visivamente), può essere utile rassicurare il paziente sulla benignità della sua condizione e su quello che sarà il risultato finale. Bisogna anche rassicurare il paziente riguardo al fatto che il normale lavaggio e spazzolamento dei capelli non contribuirà a peggiorare il diradamento.⁴⁸

Soprattutto se si è di fronte a una forma cronica di telogen effluvium, è necessario andare ad individuare ed eliminare il fattore di stress sottostante alla manifestazione, ad esempio trattando i disturbi endocrini promotori della fase catagen (come l'ipotiroidismo, l'iperandrogenismo e l'iperprolattinemia), l'anemia, o reintegrando nella dieta eventuali elementi carenti. Una dieta varia e bilanciata andrebbe comunque consigliata a tutti i pazienti con una perdita di capelli patologica.

Se il paziente assume farmaci che possono aver scatenato la manifestazione, è possibile sospendere il farmaco sospettato, qualora le comorbidità e le condizioni generali di salute del paziente lo consentano.

Poiché lo stress psicologico rappresenta quasi sempre un cofattore che causa o mantiene nel tempo il telogen effluvium, il counseling psicologico è fortemente indicato nei pazienti che ne soffrono.⁴⁶

Non esistono ad oggi dei farmaci approvati dall'FDA efficaci nell'induzione della fase anagen o nell'inibizione della fase catagen.^{46,47} Il *minoxidil* topico (in lozione o in schiuma) può essere utilizzato anche se non è un farmaco specifico per il trattamento del telogen effluvium, in quanto prolunga la fase anagen e stimola la ripresa dell'anagen alla fine della fase telogen. Il *minoxidil* sistemico per via orale può essere utilizzato come preparato galenico.

Un tipico regime terapeutico prevede l'applicazione di *minoxidil* topico 5% una volta al giorno sull'intero cuoio capelluto. Un'alternativa può essere l'applicazione bigiornaliera di minoxidil 2%.

In uno studio retrospettivo su 36 donne con telogen effluvium cronico, si è visto che il trattamento con *minoxidil* per via orale (da 0.25 a 2.5 mg al giorno) era associato con una riduzione negli score di caduta dei capelli. Sono tuttavia necessary ulteriori studi per stabilire l'effettiva efficacia del trattamento sistemico con *minoxidil*.⁵⁷

Dei farmaci che vengono comunemente utilizzati nel trattamento del telogen effluvium, soprattutto nella forma cronica, e che non vanno ad agire direttamente sulle cause scatenanti sono i *corticosteroidi*, che rappresentano la principale terapia di supporto da effettuare in attesa della spontanea remissione della patologia e possono essere usati come farmaci topici (in lozione) o sistemici (preferibili se la causa alla base del telogen è una causa sistemica). L'insorgenza di tricodinia a seguito della somministrazione topica di corticosteroidi si è dimostrata un indice di successo della terapia.⁴⁷

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Nonostante una complessiva riduzione del numero di pazienti giunti all'attenzione medica per problematiche di natura dermatologica durante i primi mesi di pandemia (riferibile soprattutto alla politica adottata da molti governi nel mondo basata sui lockdown e sulla raccomandazione di rimanere in casa quanto più possibile)⁵⁸, sono stati fin da subito riportati casi di manifestazioni dermatologiche in pazienti positivi al COVID-19.

In Cina sono stati riscontrati i primi casi di lesioni acrali già nei pazienti ricoverati a Wuhan nel febbraio 2020.⁵⁹

Il 26 marzo 2020 è stato pubblicato un primo studio italiano in cui sono stati visitati 148 pazienti positivi al SARS-Cov-2, di cui ben 60 esclusi a causa di una recente introduzione nella terapia di farmaci mai assunti prima (che pertanto avrebbero potuto provocare una reazione cutanea farmaco-indotta). È stato riscontrato che il 20,4% dei restanti 88 pazienti aveva sviluppato manifestazioni cutanee: 8 pazienti al momento dell'insorgenza dei sintomi e i restanti 10 a seguito dell'ospedalizzazione.⁶⁰

Si è cercato dunque di sistematizzare in registri internazionali i casi di natura dermatologica legati al COVID-19, iniziando quindi a tener conto della durata delle manifestazioni dermatologiche, dei sintomi del COVID-19 e dei pazienti che mostravano una persistenza dei sintomi anche dopo la guarigione dall'infezione.²⁹

Il limite è che i pazienti non sono stati rivalutati a lungo termine nella maggior parte degli studi mentre, come riportato da Olds et al., alcune manifestazioni dermatologiche caratteristiche del COVID-19 postacuto come il telogen effluvium, possono comparire anche 50 giorni dopo l'insorgenza dei primi sintomi.⁶¹

Pertanto, l'obiettivo del presente studio è quello di verificare, prendendo in esame pazienti con una pregressa infezione da SARS-Cov-2 di grado da moderato a severo, l'esistenza di una vera e propria sindrome dermatologica nel contesto sia della Post COVID-19 condition che della sindrome Long-COVID nella casistica real life della Clinica Dermatologica di Ancona.

3. MATERIALI E METODI

Il presente studio è uno studio prospettico di coorte effettuato presso l'ambulatorio integrato dermato-infettivologico dell'Ospedale Umberto I di Ancona, Italia, centro dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche. L'ambulatorio è stato appositamente allestito nel 2020 per l'osservazione dei pazienti con COVID-19 postacuto.

3.1 Pazienti

Da settembre 2020 a luglio 2021 sono stati osservati e visitati in ambulatorio 104 pazienti, di entrambi i sessi, tutti di età superiore ai 18 anni, precedentemente risultati positivi al tampone naso-faringeo (RT-PCR) per SARS-CoV-2 e ricoverati presso l'Ospedale Umberto I di Ancona a causa di una polmonite da COVID-19.

3.2 Metodi

I pazienti hanno espresso il loro consenso alla partecipazione allo studio e sono stati dunque visitati da un dermatologo ed un infettivologo rispettivamente ad 1, 3 e 6 mesi dopo la dimissione ospedaliera.

I medici durante le visite si sono avvalsi dell'utilizzo di un form appositamente creato per la raccolta dei dati utili allo studio. Il form è suddiviso in quattro parti, di cui tre dedicate ai dati di natura anamnestica ed una ai riscontri obiettivi del medico.

La prima parte del form raccoglie i dati demografici del paziente e le variabili raccolte in questa fase sono l'età, l'etnia e il sesso.

La seconda parte del form è relativa all'anamnesi farmacologica e patologica del paziente e prevede la raccolta dei dati relativi all'infezione da SARS-CoV-2, in particolare la data di positività al tampone naso-faringeo con metodica RT-PCR e la data di negatività alla stessa infezione. In questa stessa parte si raccolgono i sintomi manifestati dal paziente in corso di infezione da SARS-Cov-2, indicando uno o più sintomi tra: nessuno, febbre

(>37,5°C), febbre (<37,5°C), tosse, difficoltà respiratoria, mialgia/artralgie, cefalea, nausea, vomito, diarrea, astenia, faringodinia, rinorrea, ageusia, anosmia, altro (eventualmente da specificare). È richiesto quindi di indicare la data di inizio del primo sintomo e la data di fine dell'ultimo sintomo.

Sempre nella seconda parte è necessario indicare le cause del ricovero ospedaliero e la data di ricovero e di dimissione relative a tali cause. Inoltre, va segnalato se è stata prescritta o effettuata una terapia in relazione all'infezione da SARS-CoV-2 o alla sintomatologia presentata e, se sì, quali farmaci sono stati assunti e per quanto tempo. In questo contesto viene chiesto al paziente se in corso di infezione da SARS-CoV-2 assumeva altri farmaci per patologie croniche e, se sì, quali e per quale patologia.

Tutti i pazienti sono stati trattati secondo i protocolli ospedalieri in uso nel periodo di riferimento. L'infezione è stata classificata di grado severo nei pazienti che hanno avuto necessità di supporto ventilatorio di qualsiasi genere.

La terza parte del form è dedicata all'anamnesi dermatologica sia prossima che remota. Si chiede al paziente quali lesioni cutanee ha sviluppato in corso di infezione da SARS-CoV-2 tra: nessuna, orticaria (lesioni pomfoidi), chiazze eritematose, geloni (eritema a dita di mani e piedi), esantema "varicella-like", porpora o lesioni purpuriche, prurito o altro (eventualmente da specificare); di queste si riporta la localizzazione sul corpo del paziente. In aggiunta, si indaga l'anamnesi dermatologica remota, precedente dunque al COVID-19, segnandola come negativa oppure positiva per eczemi (dermatiti), positiva per psoriasi, positiva per geloni, positiva per altro (da specificare).

Nella quarta parte del form viene inserita dal medico la data della visita in modo da poter risalire al tempo del follow-up per ogni singolo paziente, vengono inserite eventuali modifiche subite dalle terapie assunte dal paziente e se il paziente assume un nuovo farmaco, si indica la patologia per cui lo assume. Inoltre, il medico riporta se ci sono al momento della visita delle manifestazioni dermatologiche rilevate all'anamnesi e/o all'esame obiettivo (e, se sì, va a specificare quali) e se il paziente ha eventuali altri sintomi da segnalare.

Di seguito il form utilizzato come supporto alla raccolta dati durante le visite.

1. DATI PAZIENTE: DEMOGRAFIA	
NOME _____	COGNOME _____ Tel. _____ email _____
1.1 ETA' _____	DATA DI NASCITA _____
1.2 SESSO	<input type="radio"/> MASCHIO <input type="radio"/> FEMMINA
1.3 ETNIA	<input type="radio"/> CAUCASICA <input type="radio"/> ISPANICA <input type="radio"/> ASIATICA <input type="radio"/> NERA <input type="radio"/> ALTRO _____
2. DATI PAZIENTE: ANAMNESI FARMACOLOGICA E PATOLOGICA	
2.1 Dati relativi all'infezione SARS-CoV2. Il paziente è risultato:	1) SARS-CoV2 positivo: <input type="radio"/> sierologia eseguita in data: _____ <input type="radio"/> tampone eseguito in data: _____ 2) SARS-CoV2 negativo: <input type="radio"/> sierologia eseguita in data: _____ <input type="radio"/> tampone eseguito in data: _____
2.2 Quali sintomi ha manifestato il paziente in corso di infezione da SARS-CoV2? Indicare qui sotto la data di inizio del primo sintomo e la data di fine dell'ultimo sintomo: DATA DI INIZIO: _____ DATA DI FINE: _____ Ricovero per _____ Dal _____ Al _____	<input type="radio"/> NESSUNO <input type="radio"/> FEBBRE (>37,5) <input type="radio"/> FEBBRICOLA (<37,5) <input type="radio"/> TOSSE <input type="radio"/> DIFFICOLTA' RESPIRATORIA <input type="radio"/> MIALGIA/ATRALGIE <input type="radio"/> CEFALEA <input type="radio"/> NAUSEA <input type="radio"/> VOMITO <input type="radio"/> DIARREA <input type="radio"/> ASTENIA <input type="radio"/> FARINGODINIA <input type="radio"/> RINORREA <input type="radio"/> AGEUSIA <input type="radio"/> ANOSMIA <input type="radio"/> ALTRO _____
2.3 E' stata prescritta o effettuata una terapia in relazione all'infezione SARS-CoV2 o alla sintomatologia presentata?	<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI (indicare quali farmaci e per quanto tempo) _____ _____ _____
2.4 In corso di infezione SARS-CoV2 il paziente assumeva farmaci per patologie croniche? (es. ipertensione...)	<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI (indicare quali e per quale patologia) _____ _____
3. DATI PAZIENTE: ANAMNESI DERMATOLOGICA	
3.1 Quali delle seguenti lesioni della cute il paziente ha manifestato in corso di infezione SARS-CoV2?	<input type="radio"/> NESSUNO <input type="radio"/> ORTICARIA (LESIONI POMFOIDI) <input type="radio"/> CHIAZZE ERITEMATOSE localizzate a _____ _____ _____ <input type="radio"/> GELONI (ERITEMA DITA MANI E PIEDI) localizzati a _____ <input type="radio"/> ESANTEMA "VARICELLA-LIKE" <input type="radio"/> PORPORA o LESIONI PURPURICHE localizzate a _____ <input type="radio"/> PRURITO <input type="radio"/> ALTRO _____
3.2 Anamnesi dermatologica	<input type="radio"/> NEGATIVA <input type="radio"/> POSITIVA PER: <input type="radio"/> ECZEMI (DERMATITI) <input type="radio"/> PSORIASI <input type="radio"/> GELONI <input type="radio"/> ALTRO _____
4. OSSERVAZIONE ODIERNA IN DATA _____	
4.1 Attualmente assume una terapia?	<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI (indicare quali e per quale patologia) _____ _____
4.2 Manifestazioni dermatologiche da segnalare	<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI _____ _____ _____
4.3 Altri sintomi da segnalare?	_____ _____

Figura 20: form per la raccolta dati utilizzato nello studio.

A seguito dell'identificazione di un nutrito gruppo di pazienti che presentava telogen effluvium, è stato anche effettuato un confronto tra il gruppo di pazienti con telogen e il gruppo di pazienti senza telogen, al fine di stabilire se il telogen effluvium fosse attribuibile alla pregressa infezione da SARS-CoV-2 o ad altra causa.

È stata quindi presa in esame nei due gruppi una variabile continua, ovvero l'età, e quattro variabili qualitative dicotomiche: sesso femminile, sesso maschile, polmonite severa (intesa come polmonite di severità tale da indicare l'utilizzo di un qualsiasi supporto ventilatorio) e uso di enoxaparina.

3.3 Analisi statistica

I confronti tra i due gruppi sono stati effettuati utilizzando il test esatto di Fisher per le variabili qualitative e il test di Kruskal-Wallis per le variabili quantitative.

È stato applicato il metodo Benjamini-Hochberg per adattare i p -value a test multipli effettuati sugli stessi campioni di dati.

La significatività statistica è stata posta per $p < 0,05$.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate con il software SPSS, versione 20.

4. RISULTATI

Il campione preso in esame è formato da 104 pazienti afferiti all'ambulatorio dermatoinfettivologico da settembre 2020 a luglio 2021. Le caratteristiche del campione sono riportate in *Tabella 1*.

L'età media dei partecipanti era di 61.66 anni (deviazione standard DS 12.7). Di questi 104 pazienti, 57 (54.8%) sono di sesso maschile e 47 (45.19%) di sesso femminile. I pazienti di etnia caucasica sono 100 (96.15%), quelli di etnia nera sono 3 (2.88%) e 1 paziente (0.96%) è di etnia ispanica.

Tutti i pazienti (n=104) riferivano una sintomatologia di natura sistemica da COVID-19 precedente all'ospedalizzazione: 86 pazienti (82.69%) avevano febbre (>38°C), 59 (56.73%) avevano dispnea, 50 (48.07%) avevano tosse, 38 (36.54%) lamentavano astenia, 37 (35.57%) riferivano mialgie, 34 (32.69%) riferivano artralgie, 32 (30.77%) riferivano iposmia, 31 (29.81%) riferivano disgeusia, 23 (22.12%) lamentavano cefalea, 11 (10.58%) avevano nausea e vomito, 11 (10.58%) avevano diarrea, 5 (4.81%) avevano faringodinia, 4 (3.85%) avevano rinorrea, 3 (2.88%) riferivano ipoacusia e 6 pazienti (5.77%) riferivano altri sintomi, in particolare acufeni, disturbi del sonno, sensazione di instabilità, inappetenza, ipovisione e febbricola (<38°C).

La media della durata di tali sintomi precedenti il ricovero ospedaliero era di 5.86 giorni (DS 4.5); la media espressa in giorni della positività di questi pazienti al SARS-CoV-2 era invece di 27.78 giorni (DS 10.53).

Risalendo alle motivazioni che hanno portato all'ospedalizzazione, si è evidenziato che, sul totale di 104 pazienti, 102 (98.08%) sono stati ricoverati a causa di una polmonite bilaterale da SARS-CoV-2 e 2 (1.92%) a causa di una polmonite monolaterale da SARS-CoV-2. 1 paziente (0.96%) ha necessitato di ventilazione non invasiva con C-PAP (Continuous Positive Airway Pressure), mentre 16 pazienti (15.38%) sono stati sottoposti a ventilazione invasiva tramite intubazione orotracheale.

Sono state valutate anche le comorbidità dei 104 pazienti: 26 (25%) soffrivano di ipertensione, 17 (16.34%) di diabete mellito di tipo II, 9 (8.65%) di dislipidemia, 3

(2.88%) di cardiopatia ischemica, 5 (4.8%) di fibrillazione atriale, 5 (4.8%) di sindromi ansioso-depressive, 2 (1.9%) di trombosi venosa profonda (TVP) e 9 (8.6%) di embolia polmonare (EP).

La mediana del tempo di ospedalizzazione espresso in giorni è di 19.58 giorni (scarto interquartile IQR 4 – 75).

In relazione alle terapie che sono state somministrate nel corso del ricovero ospedaliero, a 55 pazienti (52.9%) è stato somministrato ceftriaxone, a 14 (13.5%) azitromicina, a 19 (18.2%) altri antibiotici (tra cui piperacillina/tazobactam, claritromicina, rifampicina, colistimetato di sodio, daptomicina/imipenem, levofloxacina, amoxicillina/acido clavulanico, ampicillina/sulbactam, fosfomicina, linezolid e gentamicina). Inoltre, è stata somministrata enoxaparina a dosaggio profilattico in 45 pazienti (43.27%) e a dosaggio terapeutico anticoagulante in 28 pazienti (26.92%). È stato somministrato desametasone a 36 pazienti (34.62%) ed altri steroidi a 8 pazienti (7.69%). Il remdesivir è stato utilizzato per trattare 15 pazienti (14.42%).

Variabili	N=104
Età (anni) – m (DS)	61.66 (12.7)
Genere (maschile) – n (%)	57 (54.8)
Etnia – n (%)	
Caucasica	100 (96.15)
Ispanica	1 (0.96)
Nera	3 (2.88)
Sintomi generali prima dell'ospedalizzazione – n (%)	
Febbre (>38°C)	86 (82.69)
Dispnea	59 (56.73)
Tosse	50 (48.07)
Astenia	38 (36.54)
Mialgia	37 (35.57)
Artralgia	34 (32.69)
Nausea/vomito	11 (10.58)
Diarrea	11 (10.58)

Cefalea	23 (22.12)
Disgeusia	31 (29.81)
Iposmia	32 (30.77)
Faringodinia	5 (4.81)
Rinorrea	4 (3.85)
Ipoacusia	3 (2.88)
Altri	6 (5.77)
Durata dei sintomi prima dell'ospedalizzazione (giorni) – m (DS)	5.86 (4.5)
Durata della positività a SARS-CoV-2 (giorni) – m (DS)	27.78 (10.53)
Patologia causa dell'ospedalizzazione – n (%)	
Polmonite bilaterale da SARS-CoV-2	102 (98.08)
<i>Polmonite bilaterale da SARS-CoV-2 con C-PAP</i>	1 (0.96)
<i>Polmonite bilaterale da SARS-CoV-2 con intubazione orotracheale</i>	16 (15.38)
Polmonite monolaterale da SARS-CoV-2	2 (1.92)
Comorbidità – n (%)	
Ipertensione	26 (25)
Diabete mellito tipo II	17 (16.34)
Dislipidemia	9 (8.65)
Cardiopatía ischemica	3 (2.88)
Fibrillazione atriale	5 (4.8)
Sindrome ansioso-depressiva	5 (4.8)
Trombosi venosa profonda	2 (1.9)
Embolia polmonare	9 (8.6)
Tempo di ospedalizzazione (giorni) – mediana (IQR)	19.58 (4 – 75)
Principali terapie effettuate durante l'ospedalizzazione – n (%)	
Ceftriaxone	55 (52.9)
Azitromicina	14 (13.5)
Enoxaparina (profilassi)	45 (43.27)
Enoxaparina (terapia anticoagulante)	28 (26.92)

Desametasone	36 (34.62)
Remdesivir	15 (14.42)
Altri steroidi	8 (7.69)
Altri antibiotici	19 (18.2)

Tabella 1: caratteristiche demografiche del campione di pazienti ricoverati per COVID-19 affetti all'ambulatorio dermato-infettivologico.

78 dei 104 pazienti (75%) non presentavano alcuna patologia di pertinenza dermatologica precedentemente all'ospedalizzazione per COVID-19, 1 paziente (0.96%) soffriva invece di orticaria, 1 (0.96%) di psoriasi, 9 (8.65%) avevano avuto un eczema e 15 (14.42%) altre manifestazioni cutanee, tra cui alopecia androgenetica, dermatite allergica da contatto, dermatite seborroica, acne, acne rosacea, herpes labiale, herpes zoster e lichen planus.

Durante l'ospedalizzazione, 3 pazienti (2.88%) riferivano la comparsa di prurito, 8 pazienti (7.69%) di xerosi cutanea, 2 pazienti (1.92%) lamentavano la comparsa di telogen effluvium e 7 pazienti (6.73%) di altre manifestazioni quali edema del volto, eritemi e desquamazione cutanea.

Alla prima visita di follow-up, effettuata 1 mese dopo la dimissione ospedaliera, 6 pazienti (5.77%) presentavano xerosi cutanea, 4 pazienti (3.85%) riferivano comparsa di telogen effluvium e 4 (3.85%) di altre patologie di pertinenza dermatologica, tra cui 1 (0.96%) di follicolite, 1 (0.96%) di pitiriasi versicolor e 2 (1.92%) di ulcere legate all'utilizzo della C-PAP, per un totale di 14 pazienti su 104 (13.46%) che lamentavano manifestazioni cutanee.

Alla seconda visita di follow-up, effettuata 3 mesi dopo la dimissione ospedaliera, su 100 pazienti visitati (4 persi al follow-up), 1 paziente (1%) riportava una riacutizzazione di psoriasi, 2 pazienti (2%) di eczema, 3 pazienti (3%) riferivano la comparsa di un esantema vescicolare, 3 pazienti (3%) di prurito, 4 (4%) di xerosi cutanea e ben 24 pazienti (24%) riferivano telogen effluvium. 2 pazienti (2%) riferivano altre lesioni cutanee: 1 (1%) un'ulcera da C-PAP e 1 (1%) gli esiti di una follicolite. In totale 30 pazienti (30%) riferivano manifestazioni cutanee.

Alla terza visita di follow-up, effettuata 6 mesi dopo la dimissione ospedaliera, su 89 pazienti ancora aderenti al follow-up, 1 paziente (1.12%) presentava psoriasi guttata, 5 pazienti (5.61%) avevano una persistenza del telogen effluvium, di cui 1 caso (1.12%) associato a prurito, e 3 (3.37%) riferivano altre patologie dermatologiche, tra cui 1 caso (1.12%) di intertrigine e 1 caso (1.12%) di capillarite purpurica risolta in 15 giorni, per un totale di 10 casi (11.24%) di interesse dermatologico.

Variabili	
Patologie cutanee prima dell'ospedalizzazione – n (%)	N=104
Nessuna	78 (75)
Orticaria	1 (0.96)
Eczema	9 (8.65)
Psoriasi	1 (0.96)
Geloni	0 (0)
Altre	15 (14.42)
Patologie cutanee durante l'ospedalizzazione – n (%)	N=104
Lesioni pomfoidi	0 (0)
Psoriasi	0 (0)
Geloni	0 (0)
Porpora	0 (0)
Esantema vescicolare	0 (0)
Prurito	3 (2.88)
Xerosi	8 (7.69)
Telogen effluvium	2 (1.92)
Altre	7 (6.73)
Patologie cutanee 1 mese dopo l'ospedalizzazione – n (%)	N=104
Lesioni pomfoidi	0 (0)
Psoriasi	0 (0)
Eczema	0 (0)
Geloni	0 (0)
Porpora	0 (0)
Esantema vescicolare	0 (0)

Prurito	0 (0)
Xerosi	6 (5.77)
Telogen effluvium	4 (3.85)
Altre	4 (3.85)
Totale	14 (13.46)
Patologie cutanee 3 mesi dopo l'ospedalizzazione – n (%)	N=100
Lesioni pomfoidi	0 (0)
Psoriasi	1 (1)
Eczema	2 (2)
Geloni	0 (0)
Porpora	0 (0)
Esantema vescicolare	3 (3)
Prurito	3 (3)
Xerosi	4 (4)
Telogen effluvium	24 (24)
Altre	2 (2)
Totale	30 (30)
Patologie cutanee 6 mesi dopo l'ospedalizzazione – n (%)	N=89
Lesioni pomfoidi	0 (0)
Psoriasi	1 (1.12)
Eczema	0 (0)
Geloni	0 (0)
Porpora	0 (0)
Esantema vescicolare	0 (0)
Prurito	1 (1.12)
Xerosi	0 (0)
Telogen effluvium	5 (5.61)
Altre	3 (3.37)
Totale	10 (11.24)

Tabella 2: manifestazioni cutanee nel campione di pazienti ricoverati per COVID-19 afferiti all'ambulatorio dermatoinfettivologico.

Dall'analisi della popolazione è emerso che l'unica manifestazione cutanea rilevante nella fase postacuta del COVID-19 è il telogen effluvium.

È stato infatti notato che sul totale di 104 pazienti, ben 30 pazienti (28.85%) avevano sviluppato telogen effluvium dall'inizio dell'osservazione. Pertanto, sono state evidenziate anche le caratteristiche demografiche e cliniche del campione di pazienti precedentemente ricoverati per COVID-19 e affetti da telogen effluvium, come riportato nelle *Tabelle 3 e 4*.

Dei 30 pazienti che presentavano telogen effluvium, di età media di 64.9 anni (DS 11.1), tutti (100%) erano di etnia caucasica e la maggioranza (27/30) erano donne (90%).

Precedentemente all'ospedalizzazione, in riferimento all'infezione da SARS-CoV-2, sul totale di 30 pazienti, 26 (86.67%) avevano avuto febbre (>38°C), 14 (46.67%) dispnea, 11 (36.67%) tosse, 13 (43.33%) astenia, 15 (50%) riferivano di aver avuto mialgie, 15 (50%) artralgie, 4 (13.33%) nausea e vomito, 4 (13.33%) diarrea, 7 (23.33%) riportavano cefalea, 13 (43.33%) disgeusia, 11 (36.67%) iposmia, 2 (6.67%) faringodinia, 2 (6.67%) ipoacusia e 1 (3.33%) ipovisione. Nessuno riportava rinorrea.

In questi 30 pazienti, la durata media dei sintomi prima di essere ricoverati era di 6.2 giorni (DS 3.98) e la durata media della positività al SARS-CoV-2 era di 30.28 giorni (DS 9.2). La patologia causa dell'ospedalizzazione è stata per tutti (100%) una polmonite bilaterale da SARS-CoV-2; 7 pazienti (23.33%) hanno necessitato anche di ventilazione non invasiva tramite C-PAP.

Su 30 pazienti 2 (6.67%) soffrivano anche di ipertensione arteriosa, 1 (3.33%) di diabete mellito di tipo II, 2 (6.67%) di dislipidemia, 2 (6.67%) di fibrillazione atriale, 2 (6.67%) riferivano una pregressa cardiopatia ischemica, 1 (3.33%) una trombosi venosa profonda, 1 (3.33%) un'embolia polmonare.

La mediana del tempo di ospedalizzazione del campione è di 18 giorni (IQR 0 – 62). Le principali terapie somministrate durante l'ospedalizzazione sono state: ceftriaxone in 10 pazienti (33.33%), azitromicina in 4 pazienti (13.33%) e altri antibiotici in 12 pazienti (40%), enoxaparina (a dosaggio profilattico) in 22 (73.33%) dei pazienti ed enoxaparina (a dosaggio anticoagulante) in 4 pazienti (13.33%). Sono inoltre stati utilizzati remdesivir

in 11 pazienti (36.67%), desametasone in 20 pazienti (66.67%) e non sono stati utilizzati altri tipi di corticosteroidi.

Variabili	N=30
Età (anni) – m (DS)	64.93 (11.1)
Genere (maschile) – n (%)	3 (10)
Etnia – n (%)	
Caucasica	30 (100)
Ispanica	0 (0)
Nera	0 (0)
Sintomi generali prima dell'ospedalizzazione – n (%)	
Febbre (>38°C)	26 (86.67)
Dispnea	14 (46.67)
Tosse	11 (36.67)
Astenia	13 (43.33)
Mialgia	15 (50)
Artralgia	15 (50)
Nausea/vomito	4 (13.33)
Diarrea	4 (13.33)
Cefalea	7 (23.33)
Disgeusia	13 (43.33)
Iposmia	11 (36.67)
Faringodinia	2 (6.67)
Rinorrea	0 (0)
Ipoacusia	2 (6.67)
Altri	1 (3.33)
Durata dei sintomi prima dell'ospedalizzazione (giorni) – m (DS)	6.2 (3.98)
Durata della positività a SARS-CoV-2 (giorni) – m (DS)	30.28 (9.2)
Patologia causa dell'ospedalizzazione – n (%)	
Polmonite bilaterale da SARS-CoV-2	30 (100)
Polmonite bilaterale da SARS-CoV-2 con C-PAP	7 (23.33)

<i>Polmonite bilaterale da SARS-CoV-2 con intubazione orotracheale</i>	0 (0)
Polmonite monolaterale da SARS-CoV-2	0 (0)
Comorbidità – n (%)	
Ipertensione	2 (6.67)
Diabete mellito tipo II	1 (3.33)
Dislipidemia	2 (6.67)
Cardiopatía ischemica	2 (6.67)
Fibrillazione atriale	2 (6.67)
Sindrome ansioso-depressiva	0 (0)
Trombosi venosa profonda	1 (3.33)
Embolia polmonare	1 (3.33)
Tempo di ospedalizzazione (giorni) – mediana (IQR)	18 (0 – 62)
Principali terapie effettuate durante l'ospedalizzazione – n (%)	
Ceftriaxone	10 (33.33)
Azitromicina	4 (13.33)
Enoxaparina (profilassi)	22 (73.33)
Enoxaparina (terapia anticoagulante)	4 (13.33)
Desametasone	20 (66.67)
Remdesivir	11 (36.67)
Altri steroidi	0 (0)
Altri antibiotici	12 (40)

Tabella 3: caratteristiche demografiche del campione di pazienti ricoverati per COVID-19 afferiti all'ambulatorio dermato-infettivologico con telogen effluvium.

In questo campione osservato di 30 pazienti, 21 pazienti (70%) riferivano di non aver avuto alcuna manifestazione cutanea precedentemente all'ospedalizzazione, 2 (6.67%) riferivano di aver avuto eczemi e 5 (16.67%) altre patologie dermatologiche, in particolare 1 paziente (3.33%) riportava un granuloma anulare, 2 pazienti (6.67%) verruche e 2 pazienti (6.67%) pregressi melanomi.

Durante l'ospedalizzazione invece, 2 pazienti (6.67%) riferivano di aver avuto prurito, 6 pazienti (20%) xerosi cutanea, 2 pazienti (6.67%) riportavano la comparsa di telogen effluvium e 4 pazienti (13.33%) altre manifestazioni cutanee, tra cui eritemi ed ipercheratosi plantare.

Alla prima visita di follow-up, 1 mese dopo la dimissione ospedaliera, nel campione di 30 pazienti, 1 paziente (3.33%) presentava xerosi cutanea e 4 pazienti (13.33%) presentavano telogen effluvium.

Alla seconda visita di follow-up, 3 mesi dopo la dimissione, su 30 pazienti osservati, 2 (6.67%) manifestavano un esantema vescicolare, 2 (6.67%) riferivano prurito, 4 pazienti (13.33%) presentavano xerosi cutanea e 24 pazienti (80%) telogen effluvium.

Alla terza visita di follow-up, effettuata 6 mesi dopo la dimissione ospedaliera, sui 30 pazienti, 1 paziente (3.33%) presentava una psoriasi guttata e 5 pazienti (16.67%) presentavano persistenza di telogen effluvium, di cui 1 (3.33%) con prurito.

Si può notare che la maggioranza dei pazienti che hanno manifestato la comparsa di telogen effluvium (24/30; 80%) ha avuto il picco della caduta di capelli approssimativamente 3 mesi dopo l'infezione attiva. Questo confermerebbe che il telogen effluvium osservato in questa coorte sia causato da un'interruzione della fase anagen del ciclo follicolare (telogen effluvium late onset).

Variabili	N=30
Patologie cutanee prima dell'ospedalizzazione – n (%)	
Nessuna	21 (70)
Orticaria	0 (0)
Eczema	2 (6.67)
Psoriasi	0 (0)
Geloni	0 (0)
Altre	5 (16.67)
Patologie cutanee durante l'ospedalizzazione – n (%)	
Lesioni pomfoidi	0 (0)
Psoriasi	0 (0)

Geloni	0 (0)
Porpora	0 (0)
Esantema vescicolare	0 (0)
Prurito	2 (6.67)
Xerosi	6 (20)
Telogen effluvium	2 (6.67)
Altre	4 (13.33)
Patologie cutanee 1 mese dopo l'ospedalizzazione – n (%)	
Lesioni pomfoidi	0 (0)
Psoriasi	0 (0)
Eczema	0 (0)
Geloni	0 (0)
Porpora	0 (0)
Esantema vescicolare	0 (0)
Prurito	0 (0)
Xerosi	1 (3.33)
Telogen effluvium	4 (13.33)
Altre	0 (0)
Patologie cutanee 3 mesi dopo l'ospedalizzazione – n (%)	
Lesioni pomfoidi	0 (0)
Psoriasi	0 (0)
Eczema	0 (0)
Geloni	0 (0)
Porpora	0 (0)
Esantema vescicolare	2 (6.67)
Prurito	2 (6.67)
Xerosi	4 (13.33)
Telogen effluvium	24 (80)
Altre	0 (0)
Patologie cutanee 6 mesi dopo l'ospedalizzazione – n (%)	
Lesioni pomfoidi	0 (0)
Psoriasi	1 (3.33)

Eczema	0 (0)
Geloni	0 (0)
Porpora	0 (0)
Esantema vescicolare	0 (0)
Prurito	1 (3.33)
Xerosi	0 (0)
Telogen effluvium	5 (16.67)
Altre	0 (0)

Tabella 4: manifestazioni cutanee nel campione di pazienti ricoverati per COVID-19 afferiti all'ambulatorio dermato-infettivologico con telogen effluvium.

L'analisi statistica univariata utilizzata per confrontare le caratteristiche del gruppo di pazienti che ha manifestato telogen effluvium con il gruppo di pazienti che non lo ha manifestato ha dimostrato che c'è una differenza statisticamente significativa riguardante il sesso dei pazienti colpiti da telogen effluvium, con una netta prevalenza nel sesso femminile rispetto a quello maschile.

Non esiste invece una correlazione statisticamente significativa con l'età, l'uso dell'enoxaparina e la severità della polmonite da SARS-CoV-2 (indicata dalla necessità di utilizzo di un supporto ventilatorio): tutti fattori, secondo la letteratura, potenzialmente implicati nella comparsa del telogen effluvium nel COVID-19 postacuto.

Caratteristiche della popolazione	Totale (n)	Pazienti con telogen	Pazienti senza telogen	p-value
Femmine – n (%)	48 (46)	27 (56.25)	21 (43.75)	<0.001
Maschi – n (%)	56 (54)	3 (5.4)	53 (94.6)	<i>ns</i>
Età – m (DS)	61.6 (12.7)	64.9 (11.1)	61.6 (11.7)	0.688
Polmonite grave – n (%)	52 (50)	16 (53.30)	36 (48.6)	0.665
Uso di enoxaparina – n (%)	98 (94.2)	28 (93.30)	70 (94.6)	0.803

Tabella 5: confronto tra il gruppo di pazienti con telogen effluvium e il gruppo di pazienti senza telogen effluvium nella fase postacuta del COVID-19.

5. DISCUSSIONE

Molti studi hanno tentato di definire meglio la Post COVID-19 condition e la sindrome del Long-COVID e le possibili manifestazioni dermatologiche ad esse correlate.^{29,62,63}

Il telogen effluvium è stato riscontrato fin dal 2020 in pazienti che avevano avuto un'infezione da SARS-CoV-2, comparso in questi pazienti mediamente 2-3 mesi dopo l'infezione attiva. Quest'ultima è stata individuata fin da subito come possibile evento scatenante.⁶¹

A dimostrazione di questo, alcuni studi come quello di Cline et al. hanno riportato un aumento statisticamente significativo dei casi di telogen effluvium a New York in concomitanza con il picco di casi in città di luglio e agosto 2020.⁶⁴

Olds et al. hanno osservato le manifestazioni cutanee comparse in un campione di 552 pazienti a seguito di una pregressa infezione da SARS-CoV-2, concludendo che, ad esclusione del telogen effluvium, la maggior parte delle patologie dermatologiche osservate in questa coorte non fosse attribuibile al COVID-19.⁶¹

Altri studi hanno evidenziato il telogen effluvium come unica manifestazione dermatologica del COVID-19 postacuto. Rizzetto et al. hanno riportato tre casi di telogen effluvium in donne colpite 3 mesi prima dal virus SARS-CoV-2 in assenza di una pregressa diagnosi di telogen effluvium; il che permette di indicare ragionevolmente il COVID-19 come un fattore di stress coinvolto nella patogenesi del telogen preso in esame.⁶⁵

Starace et al. ha raccolto i dati di 128 pazienti colpiti da COVID-19, osservando la comparsa di telogen effluvium nel 66.3% dei pazienti e di tricodinia nel 58.4% dei pazienti. Nella maggioranza dei pazienti i segni si manifestavano 1 mese dopo l'infezione attiva, mentre nel 47.8% dei pazienti dopo 12 settimane, dimostrando che il telogen effluvium è la manifestazione dermatologica cardine della fase postacuta del COVID-19, in linea con i risultati del presente studio.⁶⁶

Rossi et al. hanno osservato la comparsa di telogen effluvium in 14 pazienti nel Post COVID-19, studiandone poi le caratteristiche con il pull test, la tricoscopia e il

tricogramma. Anche qui, in linea con i risultati del nostro studio, si è concluso che esiste un picco di insorgenza del telogen effluvium da 1 a 3 mesi dopo l'infezione attiva (più precocemente quindi rispetto al telogen effluvium classico) ma che non ci sono altre differenze obiettive e strumentali tra telogen effluvium classico e telogen effluvium nel Post COVID-19.⁶⁷

Anche Mieczkowska et al. riportano 10 casi di pazienti di sesso femminile con telogen effluvium comparso da settimane a mesi dopo l'infezione attiva da SARS-CoV-2, in completa assenza di altri fattori causali quali patologie autoimmuni, deficit vitaminici o disturbi ormonali.⁶⁸

Il presente studio ha dimostrato che il telogen effluvium è nettamente più frequente nelle donne rispetto agli uomini, come riportato anche dalla letteratura: lo studio di Turkmen et al., in cui è stato effettuato un confronto in termini di genere dei pazienti, ha dimostrato in maniera statisticamente significativa che il telogen effluvium è più frequente nelle pazienti di sesso femminile che nei pazienti di sesso maschile, sia per quanto riguarda il periodo della pandemia che precedentemente ad essa.⁶⁹

Anche nello studio di Aksoy et al. è stata riscontrata un'incidenza più alta statisticamente significativa del telogen effluvium associato al COVID-19 (CATE) nel sesso femminile rispetto al sesso maschile.⁷⁰

Per quanto è a nostra conoscenza, in letteratura sono presenti dati discordanti riguardo alla possibile correlazione tra la comparsa di telogen effluvium e la severità della patologia, che nel nostro studio non si è dimostrata statisticamente significativa.

Esistono invece evidenze di un'incidenza superiore di telogen effluvium in pazienti che manifestano sintomi respiratori durante il COVID-19 e in pazienti con pregresse comorbidità, in particolare l'ipertensione arteriosa.⁷⁰

Uno studio di Monari et al. riporta che non esiste un'associazione tra il telogen effluvium ed altre caratteristiche del COVID-19, quali i giorni di ospedalizzazione, i giorni di positività e i giorni di febbre.⁷¹

Nel presente studio è stato riscontrato che non esiste un'associazione statisticamente significativa tra l'insorgenza del telogen effluvium e l'età dei pazienti, in linea con i dati riportati in letteratura.

Il nostro studio esclude inoltre un'associazione statisticamente significativa tra la comparsa del telogen effluvium e l'utilizzo di enoxaparina a dosi profilattiche o terapeutiche durante l'ospedalizzazione.

È noto che il telogen effluvium può essere conseguente all'assunzione di farmaci, come i contraccettivi orali, gli androgeni, i retinoidi, i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori, gli anticonvulsivanti e gli anticoagulanti.^{71,72}

Il ruolo degli anticoagulanti nello scatenare la comparsa di telogen effluvium è però ancora controverso: sono stati riportati in letteratura casi di telogen effluvium a seguito dell'utilizzo di anticoagulanti tradizionali, come il warfarin e l'eparina, in assenza di correlazione con l'età e il sesso dei pazienti trattati. Non c'è tuttavia negli studi esaminati unanimità riguardo all'influenza del dosaggio e della durata del trattamento anticoagulante sulla caduta dei capelli. Ad oggi non c'è neanche consenso sul meccanismo patogenetico alla base del telogen effluvium potenzialmente causato da anticoagulanti.⁷³

Si ricorda inoltre che tipicamente il telogen effluvium classico, provocato nella stragrande maggioranza dei casi dai farmaci o dallo stress psicologico, insorge tipicamente dopo 3-4 mesi dall'esposizione al fattore scatenante, in contrasto con l'insorgenza più precoce del telogen effluvium nel COVID-19 postacuto.⁶⁸

In uno studio sono anche stati effettuati esami di laboratorio al fine di escludere eventuali carenze nutrizionali che potessero essere alla base del telogen effluvium ed è stato infatti dimostrato che i deficit riscontrati di zinco e ferro non erano correlati all'insorgenza della caduta di capelli: questo permette di suggerire che il telogen effluvium in quella coorte di pazienti fosse legato esclusivamente allo stato infiammatorio causato dal SARS-CoV-2.⁷¹

Alla luce di ciò è possibile ipotizzare quali siano i meccanismi patogenetici alla base del telogen effluvium associato al COVID. In primo luogo, il telogen effluvium acuto

potrebbe essere provocato dalla tempesta citochinica conseguente all'infezione virale, in quanto il SARS-CoV-2 scatena una forte risposta immunitaria antivirale, specialmente con produzione di interferone: una molecola notoriamente legata all'induzione di telogen effluvium.⁶⁷

Altre citochine pro-infiammatorie potenzialmente implicate sono l'IL-6 (interleuchina 6), prodotta in corso di COVID-19 severo, che induce la fase catagen ed inibisce la proliferazione follicolare e l'allungamento del fusto del capello, e l'IL-4 (interleuchina 4) che ha un ruolo chiave nel COVID-19 così come anche nell'indurre apoptosi dei cheratinociti nel follicolo pilifero. In aggiunta, potrebbero avere un ruolo nella patogenesi del telogen effluvium le metalloproteinasi 1 e 3 e l'IL-1 β (interleuchina 1 β) che possono inibire la crescita del follicolo pilifero.⁶⁷

Considerando inoltre la netta prevalenza di pazienti di sesso femminile con telogen effluvium nel COVID-19 postacuto, si è valutato anche il ruolo di estrogeni e progesterone nella fisiopatologia di questa condizione: questi ormoni sono infatti noti per la loro azione immunomodulante ed antinfiammatoria come anche per la loro azione protettiva sui follicoli piliferi.⁷⁴

L'estradiolo è noto per la sua capacità di alterare il ciclo follicolare e il progesterone riduce la conversione del testosterone in diidrotosterone, molecola coinvolta nella caduta dei capelli. Non è escluso che l'infezione virale acuta possa determinare una riduzione relativa ma significativa dei livelli di estrogeni e progesterone, tale da causare la perdita dei capelli.⁷⁴

In aggiunta, la cascata della coagulazione si attiva in risposta all'infezione da SARS-CoV-2, con una riduzione delle proteine anticoagulanti a causa di una ridotta produzione e di un maggior consumo. Questo fenomeno può portare alla formazione di microtrombi, che potrebbero ridurre l'apporto ematico al follicolo pilifero, provocando il telogen effluvium.⁶¹

Infine, è stato ipotizzato il danno virale diretto a livello del follicolo pilifero come possibile meccanismo patogenetico del telogen effluvium. Per entrare nella cellula bersaglio, il virus SARS-CoV-2 lega attraverso la proteina S di superficie l'ACE-2

espresso dalla cellula ospite, ma questo non è l'unico meccanismo di ingresso del virus, sebbene sia il più noto e frequente.

Altri meccanismi di ingresso ipotizzati includono l'ADE (antibody-dependent enhancement) o potenziamento anticorpo-dipendente, dovuto alla presenza di anticorpi specifici (in questo caso per i coronavirus) non neutralizzanti che medierebbero l'ingresso del virus nella cellula ospite mediante l'interazione del virus con il sito di legame per l'antigene e l'interazione dell'anticorpo con dei recettori Fc (frazione costante) espressi dalla cellula bersaglio.⁶⁷

È stato dunque proposto che il fenomeno dell'ADE possa provocare degli effetti diretti sulle cellule della papilla dermica del follicolo pilifero determinando la caduta dei capelli per insulto virale diretto, come è stato dimostrato in passato per il virus dengue e per i precedenti coronavirus SARS-CoV e MERS-CoV.⁶⁷

Indipendentemente dal meccanismo patogenetico alla base, il punto cardine della gestione del paziente con telogen effluvium nella fase postacuta del COVID-19 si basa sull'informazione del paziente riguardo alla reversibilità della sua condizione: i capelli smettono infatti da soli di cadere e iniziano a ricrescere, nonostante possano essere necessari fino a 18 mesi perché sia evidente un ritorno alla normale densità dei capelli del paziente.⁶¹

Il trattamento principale del telogen effluvium classico è infatti quello di correggere la causa sottostante ed eliminare il fattore scatenante, sia esso una patologia, un deficit nutrizionale o una terapia farmacologica. Tutti i pazienti presi in esame nei vari studi riportati sono stati osservati anche a seguito della guarigione dall'infezione attiva, per cui si presume che il principale fattore di stress sia già stato eliminato: bisogna però considerare che il telogen effluvium può comunque durare mesi dopo lo stress iniziale.⁶¹

Nel 50% dei pazienti osservati nello studio di Olds et al. è stato somministrato minoxidil topico, nonostante non esistano forti evidenze riguardanti la sua efficacia nel telogen effluvium.⁶¹

In ogni caso, poiché le informazioni ad oggi note riguardo al tempo di insorgenza e alla severità del telogen effluvium associato al COVID-19 sono estremamente simili a quelle note per il tipico telogen effluvium post-infettivo, è ragionevole pensare che anche l'evoluzione e la prognosi possano essere sovrapponibili; ci si aspetta pertanto una completa risoluzione del quadro anche in assenza di trattamenti specifici.⁴³

È stato infine dimostrato che è stato ed è particolarmente utile nella gestione di questi pazienti mantenere un follow-up regolare con il dermatologo di riferimento (anche con l'aiuto della telemedicina, soprattutto nei periodi di lockdown, di quarantena o di isolamento) e fornire al paziente un supporto psicologico, al fine di monitorare l'attività del telogen effluvium, rassicurare periodicamente il paziente sulla sua condizione e tenere bassi i suoi livelli di stress psicologico al fine di accelerare, per quanto possibile, la sua guarigione.⁷⁵

6. CONCLUSIONI

Il presente studio ha evidenziato e dimostrato l'esistenza di una sindrome dermatologica nella fase postacuta del COVID-19 che consiste in maniera nettamente prevalente nella comparsa del telogen effluvium nei mesi successivi all'infezione attiva.

Abbiamo dimostrato che il picco di insorgenza del telogen effluvium si ha tra 1 e 3 mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2, dunque nel contesto della Post COVID-19 condition, in linea con i risultati della letteratura.

Abbiamo anche dimostrato che esiste una correlazione statisticamente significativa tra la caduta dei capelli e il sesso femminile, con un'incidenza superiore rispetto al sesso maschile, come è stato confermato anche da altri studi.

Abbiamo inoltre evidenziato che non esiste correlazione tra la manifestazione del telogen effluvium nel COVID-19 postacuto e l'età dei pazienti.

Abbiamo dimostrato che non esiste correlazione tra il telogen effluvium comparso in questi pazienti e la severità del COVID-19.

Abbiamo infine dimostrato che in questa coorte di pazienti non esiste correlazione tra il telogen effluvium e l'uso di enoxaparina a scopo profilattico o terapeutico.

Alla luce dei risultati ottenuti, va tenuto in considerazione che esiste ancora disaccordo in letteratura per quanto riguarda la correlazione tra la comparsa del telogen effluvium nel COVID-19 postacuto e la severità di malattia, e tra il telogen effluvium e l'utilizzo di enoxaparina o altri anticoagulanti.

Il nostro studio presenta sicuramente dei limiti relativi alla numerosità campionaria e alla ridotta compliance dei pazienti osservati al follow-up, con un elevato numero di pazienti persi nel corso dei 6 mesi intercorsi tra la dimissione ospedaliera e l'ultima osservazione in ambulatorio.

Un altro limite è riferito al fatto che, con controlli più ravvicinati nel tempo, sarebbe stato possibile definire con maggiore precisione i tempi di insorgenza del telogen effluvium.

Sarebbe anche auspicabile poter continuare ad osservare i pazienti nel tempo per valutare in maniera più precisa i tempi medi di guarigione.

Inoltre, nel contesto del presente studio, non è stato possibile effettuare nella coorte di pazienti presa in esame una diagnosi di telogen effluvium che non fosse basata esclusivamente sulla presentazione clinica, ma che includesse analisi istopatologiche dei capelli dei pazienti.

Per la stessa motivazione, è possibile che i pazienti che hanno fatto esperienza di una caduta di capelli molto lieve (specialmente di sesso maschile) non abbiano riportato il dato, non dando importanza alla manifestazione.

Pertanto, è possibile che ci sia stata una sovrastima o, al contrario, una sottostima nella diagnosi del telogen effluvium.

Nonostante questi limiti, il nostro studio ha effettuato un'attenta analisi epidemiologica della popolazione affetta da telogen effluvium a seguito della diagnosi di COVID-19, mettendo in evidenza un segno tanto frequente quanto sottovalutato della sindrome Long-COVID e soprattutto della Post COVID-19 condition, fondamentale da valutare nel paziente soprattutto per l'impatto psicologico che determina e che va a sommarsi all'esperienza già spiacevole dell'isolamento e, in questo caso, della necessaria ospedalizzazione.

Per il futuro, sarebbe utile l'attuazione di ulteriori ricerche in questo campo, focalizzate soprattutto sull'analisi istopatologica dettagliata dei capelli e dei follicoli piliferi nei pazienti con COVID-19 postacuto e sullo studio della patogenesi del fenomeno, al fine di poter definire con più certezza la prognosi di questa tipologia di telogen effluvium ed eventualmente di trovare nuove strategie terapeutiche per bloccare la caduta dei capelli ed accelerare la guarigione dei pazienti.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) WHO, WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China part, Joint WHO-China Study 14 January-10 February 2021: joint report. <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
- (2) Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223),497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- (3) Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8),727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- (4) Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>

- (5) Boopathi, S., Poma, A. B., & Kolandaivel, P. (2021). Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of biomolecular structure & dynamics*, 39(9),3409–3418.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
- (6) Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A. V., Bukelo, M. M., Rao, J. S., Abrahao-Machado, L. F., Dahal, S., Kumar, H., & Kv, D. (2020). Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate medical journal*, 96(1142), 753–758.
<https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>
- (7) Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M. M. (2021). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 49(2), 199–213. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
- (8) Ochani, R., Asad, A., Yasmin, F., Shaikh, S., Khalid, H., Batra, S., Sohail, M. R., Mahmood, S. F., Ochani, R., Hussham Arshad, M., Kumar, A., & Surani, S. (2021). COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Le infezioni in medicina*, 29(1), 20–36.
- (9) Lin, L., Lu, L., Cao, W., & Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 727–732. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>

- (10) Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., Akdis, C. A., & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), 1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
- (11) Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021). COVID-19 diagnosis - A review of current methods. *Biosensors & bioelectronics*, 172, 112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>
- (12) AIFA, RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI per la gestione domiciliare di COVID-19 Vers. 9 – Agg. 31/05/2022, https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers9_31.05.2022.pdf
- (13) AIFA, TRATTAMENTI UTILIZZABILI NEI PAZIENTI COVID-19 NEL SETTING OSPEDALIERO Ultima versione: 06/06/2022 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/SOC_ospedaliera_03_06.06.2022.pdf
- (14) Di Giacinto I., Grasselli G., Maggiore S. M., Maugeri J., Pasero D., Viaggi B. SIAARTI (2020). Raccomandazioni per la gestione del paziente critico COVID-19. https://www.flipsnack.com/siaarti/siaarti_-_raccomandazioni_per_la_gestione_del_paziente_criti/full-view.html
- (15) Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

- (16) Shivani, F., Kumari, N., Bai, P., Rakesh, F., Haseeb, M., Kumar, S., Jamil, A., Zaidi, M., Shaukat, F., & Rizwan, A. (2022). Long-Term Symptoms of COVID-19: One-Year Follow-Up Study. *Cureus*, *14*(6), e25937. <https://doi.org/10.7759/cureus.25937>
- (17) Huang, L., Yao, Q., Gu, X., Wang, Q., Ren, L., Wang, Y., Hu, P., Guo, L., Liu, M., Xu, J., Zhang, X., Qu, Y., Fan, Y., Li, X., Li, C., Yu, T., Xia, J., Wei, M., Chen, L., Li, Y., ... Cao, B. (2021). 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet (London, England)*, *398*(10302), 747–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)
- (18) Del Rio, C., Collins, L. F., & Malani, P. (2020). Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*, *324*(17), 1723–1724. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719>
- (19) Marzano, A. V., Cassano, N., Genovese, G., Moltrasio, C., & Vena, G. A. (2020). Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *The British journal of dermatology*, *183*(3), 431–442. <https://doi.org/10.1111/bjd.19264>
- (20) van Damme, C., Berlingin, E., Saussez, S., & Accaputo, O. (2020). Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, *34*(7), e300–e301. <https://doi.org/10.1111/jdv.16523>
- (21) Diotallevi, F., Campanati, A., Bianchelli, T., Bobyr, I., Luchetti, M. M., Marconi, B., Martina, E., Radi, G., & Offidani, A. (2020). Skin involvement in SARS-CoV-2 infection: Case series. *Journal of medical virology*, *92*(11), 2332–2334. <https://doi.org/10.1002/jmv.26012>

- (22) Singh, H., Kaur, H., Singh, K., & Sen, C. K. (2021). Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Advances in wound care*, 10(2), 51–80. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1309>
- (23) Herrero-Moyano, M., Capusan, T. M., Andreu-Barasoain, M., Alcántara-González, J., Ruano-Del Salado, M., Sánchez-Largo Uceda, M. E., Calzado-Villarreal, L., & Pérez-González, Y. (2020). A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 34(9), e460–e464. <https://doi.org/10.1111/jdv.16631>
- (24) Marzano, A. V., Genovese, G., Fabbrocini, G., Pigatto, P., Monfrecola, G., Piraccini, B. M., Veraldi, S., Rubegni, P., Cusini, M., Caputo, V., Rongioletti, F., Berti, E., & Calzavara-Pinton, P. (2020). Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(1), 280-285. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>
- (25) Bassi, A., Russo, T., Argenziano, G., Mazzatenta, C., Venturini, E., Neri, I., & Piccolo, V. (2021). Chilblain-Like Lesions during COVID-19 Pandemic: The State of the Art. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(1), 23. <https://doi.org/10.3390/life11010023>

- (26) Galván Casas, C., Català, A., Carretero Hernández, G., Rodríguez-Jiménez, P., Fernández-Nieto, D., Rodríguez-Villa Lario, A., Navarro Fernández, I., Ruiz-Villaverde, R., Falkenhain-López, D., Llamas Velasco, M., García-Gavín, J., Baniandrés, O., González-Cruz, C., Morillas-Lahuerta, V., Cubiró, X., Figueras Nart, I., Selda-Enriquez, G., Romani, J., Fustà-Novell, X., Melian-Olivera, A., ... García-Doval, I. (2020). Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *The British journal of dermatology*, 183(1), 71–77. <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
- (27) Caputo, V., Schroeder, J., & Rongioletti, F. (2020). A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID-19. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 34(10), e579–e581. <https://doi.org/10.1111/jdv.16737>
- (28) Freeman, E. E., McMahon, D. E., Lipoff, J. B., Rosenbach, M., Kovarik, C., Desai, S. R., Harp, J., Takeshita, J., French, L. E., Lim, H. W., Thiers, B. H., Hruza, G. J., & Fox, L. P. (2020). The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(4), 1118–1129. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1016>
- (29) McMahon, D. E., Gallman, A. E., Hruza, G. J., Rosenbach, M., Lipoff, J. B., Desai, S. R., French, L. E., Lim, H., Cyster, J. G., Fox, L. P., Fassett, M. S., & Freeman, E. E. (2021). Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(3), 313–314. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30986-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30986-5)

- (30) Andina, D., Belloni-Fortina, A., Bodemer, C., Bonifazi, E., Chiriac, A., Colmenero, I., Diociaiuti, A., El-Hachem, M., Fertitta, L., van Gysel, D., Hernández-Martín, A., Hubiche, T., Luca, C., Martos-Cabrera, L., Maruani, A., Mazzotta, F., Akkaya, A. D., Casals, M., Ferrando, J., Grimalt, R., ... ESPD Group for the Skin Manifestations of COVID-19 (2021). Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clinical and experimental dermatology*, 46(3), 444–450.
<https://doi.org/10.1111/ced.14481>
- (31) Andina, D., Belloni-Fortina, A., Bodemer, C., Bonifazi, E., Chiriac, A., Colmenero, I., Diociaiuti, A., El-Hachem, M., Fertitta, L., van Gysel, D., Hernández-Martín, A., Hubiche, T., Luca, C., Martos-Cabrera, L., Maruani, A., Mazzotta, F., Akkaya, A. D., Casals, M., Ferrando, J., Grimalt, R., ... ESPD Group for the Skin Manifestations of COVID-19 (2021). Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 3. *Clinical and experimental dermatology*, 46(3), 462–472.
<https://doi.org/10.1111/ced.14483>
- (32) Sun, Q., Fathy, R., McMahon, D. E., & Freeman, E. E. (2021). COVID-19 Vaccines and the Skin: The Landscape of Cutaneous Vaccine Reactions Worldwide. *Dermatologic clinics*, 39(4), 653–673.
<https://doi.org/10.1016/j.det.2021.05.016>
- (33) Gambichler, T., Boms, S., Susok, L., Dickel, H., Finis, C., Abu Rached, N., Barras, M., Stücker, M., & Kasakovski, D. (2022). Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 36(2), 172–180. <https://doi.org/10.1111/jdv.17744>

- (34) Zafar, M., Ewnetu, B., Ahmed, S., Iqbal, U., & Whitehead, M. (2021). COVID-19 Vaccination-Induced Rash: Does the Choice of Vaccine Matter? *Cureus*, *13*(6), e15490. <https://doi.org/10.7759/cureus.15490>
- (35) Sprow, G., Afarideh, M., Dan, J., Feng, R., Keyes, E., Grinnell, M., Concha, J., & Werth, V. P. (2022). Autoimmune Skin Disease Exacerbations Following COVID-19 Vaccination. *Frontiers in immunology*, *13*, 899526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.899526>
- (36) van Dam, C. S., Lede, I., Schaar, J., Al-Dulaimy, M., Rösken, R., & Smits, M. (2021). Herpes zoster after COVID vaccination. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, *111*, 169–171. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.048>
- (37) Khalid, M., Lipka, O., & Becker, C. (2021). Moderna COVID-19 vaccine induced skin rash. *Visual journal of emergency medicine*, *25*, 101108. <https://doi.org/10.1016/j.visj.2021.101108>
- (38) Dash, S., Sirka, C. S., Mishra, S., & Viswan, P. (2021). COVID-19 vaccine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Clinical and experimental dermatology*, *46*(8), 1615–1617. <https://doi.org/10.1111/ced.14784>
- (39) Pitlick, M. M., Joshi, A. Y., Gonzalez-Estrada, A., & Chiarella, S. E. (2022). Delayed systemic urticarial reactions following mRNA COVID-19 vaccination. *Allergy and asthma proceedings*, *43*(1), 40–43. <https://doi.org/10.2500/aap.2022.43.210101>

- (40) Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., Li, Y., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 397(10270), 220–232.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- (41) Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., Doucet, L., Berkani, S., Oliosi, E., Mallart, E., Corre, F., Zarrouk, V., Moyer, J. D., Galy, A., Honsel, V., Fantin, B., & Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *The Journal of infection*, 81(6), e4–e6.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- (42) Starace, M., Iorizzo, M., Sechi, A., Alessandrini, A. M., Carpanese, M., Bruni, F., Vara, G., Apalla, Z., Asz-Sigall, D., Barruscotti, S., Camacho, F., Doche, I., Estrada, B. D., Dhurat, R., Gavazzoni, M. F., Grimalt, R., Harries, M., Ioannidis, D., McMichael, A., Melo, D. F., ... Piraccini, B. M. (2021). Trichodynia and telogen effluvium in COVID-19 patients: Results of an international expert opinion survey on diagnosis and management. *JAAD international*, 5, 11–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.07.006>
- (43) Moreno-Arrones, O. M., Lobato-Berezo, A., Gomez-Zubiaur, A., Arias-Santiago, S., Saceda-Corralo, D., Bernardez-Guerra, C., Grimalt, R., Fernandez-Crehuet, P., Ferrando, J., Gil, R., Hermosa-Gelbard, A., Rodrigues-Barata, R., Fernandez-Nieto, D., Merlos-Navarro, S., & Vañó-Galván, S. (2021). SARS-CoV-2-induced telogen effluvium: a multicentric study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 35(3), e181–e183.
<https://doi.org/10.1111/jdv.17045>

- (44) Turkmen, D., Altunisik, N., Sener, S., & Colak, C. (2020). Evaluation of the effects of COVID-19 pandemic on hair diseases through a web-based questionnaire. *Dermatologic therapy*, 33(6), e13923.
<https://doi.org/10.1111/dth.13923>
- (45) Stenn, K. S., & Paus, R. (2001). Controls of hair follicle cycling. *Physiological reviews*, 81(1), 449–494.
<https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.1.449>
- (46) Malkud S. (2015). Telogen Effluvium: A Review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(9), WE01–WE3.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15219.6492>
- (47) Asghar, F., Shamim, N., Farooque, U., Sheikh, H., & Aqeel, R. (2020). Telogen Effluvium: A Review of the Literature. *Cureus*, 12(5), e8320.
<https://doi.org/10.7759/cureus.8320>
- (48) Hughes, E. C., & Saleh, D. (2022). Telogen Effluvium. *In StatPearls*. StatPearls Publishing.
- (49) Monari, P., Gualdi, G., Bettoni, G., Costa, R., Ragni, G., Zani, F., Bianchi, G., Casella, S., Casella, E., Crippa, M., Calzavara Pinton, P., Di Nicola, M., Porreca, A., Amerio, P., & Guizzi, P. (2022). Post-SARS-CoV-2 Acute Telogen Effluvium: An Expected Complication. *Journal of clinical medicine*, 11(5), 1234. <https://doi.org/10.3390/jcm11051234>
- (50) Al Aboud, A. M., & Zito, P. M. (2022). Alopecia. *In StatPearls*. StatPearls Publishing.
- (51) Vera H. Price, Androgenetic Alopecia in Women, *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 8(1), 2003, Pages 24-27, ISSN 1087-0024, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12168.x>.

- (52) Hara, R. and Sawada, Y. (2022), Alopecia areata following pembrolizumab: A case report and literature review. *J Cutan Immunol Allergy*. <https://doi.org/10.1002/cia2.12236>
- (53) Sinha, P., Bhatt, S., Radhakrishnan, S., Neema, S., & Sinha, A. (2020). Anagen Effluvium after Methotrexate: An Idiosyncratic Reaction. *International journal of trichology*, 12(2), 93–96. https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_49_20
- (54) Werner, B., & Mulinari-Brenner, F. (2012). Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata - part I. *Anais brasileiros de dermatologia*, 87(5), 742–747. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962012000500012>
- (55) Eudy, G., & Solomon, A. R. (2006). The histopathology of noncicatricial alopecia. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 25(1), 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2006.01.005>
- (56) Hadshiew, I. M., Foitzik, K., Arck, P. C., & Paus, R. (2004). Burden of hair loss: stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia. *The Journal of investigative dermatology*, 123(3), 455–457. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23237.x>
- (57) Perera, E., & Sinclair, R. (2017). Treatment of chronic telogen effluvium with oral minoxidil: A retrospective study. *F1000Research*, 6, 1650. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11775.1>

- (58) Kutlu, Ö., Güneş, R., Coerdt, K., Metin, A., & Khachemoune, A. (2020). The effect of the "stay-at-home" policy on requests for dermatology outpatient clinic visits after the COVID-19 outbreak. *Dermatologic therapy*, 33(4), e13581. <https://doi.org/10.1111/dth.13581>
- (59) Y. Zhang, W. Cao, M. Xiao. (2020). Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia, *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, p. E006, 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006
- (60) Recalcati S. (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 34(5), e212–e213. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>
- (61) Olds, H., Liu, J., Luk, K., Lim, H. W., Ozog, D., & Rambhatla, P. V. (2021). Telogen effluvium associated with COVID-19 infection. *Dermatologic therapy*, 34(2), e14761. <https://doi.org/10.1111/dth.14761>
- (62) Venkatesan P. (2021). NICE guideline on long COVID. *The Lancet. Respiratory medicine*, 9(2), 129. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X)
- (63) Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

- (64) Cline, A., Kazemi, A., Moy, J., Safai, B., & Marmon, S. (2021). A surge in the incidence of telogen effluvium in minority predominant communities heavily impacted by COVID-19. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(3), 773–775. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.032>
- (65) Rizzetto, G., Diotallevi, F., Campanati, A., Radi, G., Bianchelli, T., Molinelli, E., Mazzanti, S., & Offidani, A. (2021). Telogen effluvium related to post severe Sars-Cov-2 infection: Clinical aspects and our management experience. *Dermatologic therapy*, 34(1), e14547. <https://doi.org/10.1111/dth.14547>
- (66) Starace, M., Iorizzo, M., Sechi, A., Alessandrini, A. M., Carpanese, M., Bruni, F., Vara, G., Apalla, Z., Asz-Sigall, D., Barruscotti, S., Camacho, F., Doche, I., Estrada, B. D., Dhurat, R., Gavazzoni, M. F., Grimalt, R., Harries, M., Ioannidis, D., McMichael, A., Melo, D. F., ... Piraccini, B. M. (2021). Trichodynia and telogen effluvium in COVID-19 patients: Results of an international expert opinion survey on diagnosis and management. *JAAD international*, 5, 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.07.006>
- (67) Rossi, A., Magri, F., Sernicola, A., Michelini, S., Caro, G., Muscianese, M., Di Fraia, M., Chello, C., Fortuna, M. C., & Grieco, T. (2021). Telogen Effluvium after SARS-CoV-2 Infection: A Series of Cases and Possible Pathogenetic Mechanisms. *Skin appendage disorders*, 21(5), 1–5. <https://doi.org/10.1159/000517223>
- (68) Mieczkowska, K., Deutsch, A., Borok, J., Guzman, A. K., Fruchter, R., Patel, P., Wind, O., McLellan, B. N., Mann, R. E., & Halverstam, C. P. (2021). Telogen effluvium: a sequela of COVID-19. *International journal of dermatology*, 60(1), 122–124. <https://doi.org/10.1111/ijd.15313>

- (69) Turkmen, D., Altunisik, N., Sener, S., & Colak, C. (2020). Evaluation of the effects of COVID-19 pandemic on hair diseases through a web-based questionnaire. *Dermatologic therapy*, 33(6), e13923. <https://doi.org/10.1111/dth.13923>
- (70) Aksoy, H., Yildirim, U. M., Ergen, P., & Gürel, M. S. (2021). COVID-19 induced telogen effluvium. *Dermatologic therapy*, 34(6), e15175. <https://doi.org/10.1111/dth.15175>
- (71) Monari, P., Gualdi, G., Bettoni, G., Costa, R., Ragni, G., Zani, F., Bianchi, G., Casella, S., Casella, E., Crippa, M., Calzavara Pinton, P., Di Nicola, M., Porreca, A., Amerio, P., & Guizzi, P. (2022). Post-SARS-CoV-2 Acute Telogen Effluvium: An Expected Complication. *Journal of clinical medicine*, 11(5), 1234. <https://doi.org/10.3390/jcm11051234>
- (72) Harrison, S., & Bergfeld, W. (2009). Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 76(6), 361–367. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76a.08080>
- (73) Watras, M. M., Patel, J. P., & Arya, R. (2016). Traditional Anticoagulants and Hair Loss: A Role for Direct Oral Anticoagulants? A Review of the Literature. *Drugs - real world outcomes*, 3(1), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s40801-015-0056-z>
- (74) Czech, T., Sugihara, S., & Nishimura, Y. (2022). Characteristics of hair loss after COVID-19: A systematic scoping review. *Journal of cosmetic dermatology*, 10.1111/jocd.15218. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jocd.15218>

(75) Rivetti, N., & Barruscotti, S. (2020). Management of telogen effluvium during the COVID-19 emergency: Psychological implications. *Dermatologic therapy*, 33(4), e13648. <https://doi.org/10.1111/dth.13648>

(76) Ruth E Baker, Philip J Murray, Understanding hair follicle cycling: a systems approach, *Current Opinion in Genetics & Development*, 22,(6), 2012, Pages 607-612, ISSN 0959-437X, <https://doi.org/10.1016/j.gde.2012.11.007>