

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

*Alopecia post-COVID-19:
studio osservazionale nei due anni di pandemia*

RELATORE:

Chiar.mo Prof. Emanuele Cozzani

CORRELATORE: .

Dottssa. Giulia Gasparini

CANDIDATO:

Abdallah Saad

Anno Accademico 2021/2022

Shakespeare scrisse nella
Commedia degli Errori: “Ci
sono molti uomini che hanno
più capelli che spirito”.

INDICE

| | |
|--|-----------|
| ABSTRACT | 1 |
| 1. TELOGEN EFFLUVIUM | 2 |
| 1.1 Introduzione..... | 2 |
| 1.2 Classificazione..... | 4 |
| 1.3 Epidemiologia del Telogen..... | 6 |
| 1.4 Patogenesi del Telogen..... | 7 |
| 1.5 Eziologia del Telogen Effluvium | |
| 1.6 Diagnosi..... | 11 |
| 1.7 Gestione e trattamento | 12 |
| 2. COVID-19 | 14 |
| 2.1 Introduzione..... | 14 |
| 2.2 COVID-19 e manifestazioni cutanee..... | 15 |
| 2.3 Telogen effluvium e COVID-19..... | 23 |
| SCOPO DELLA TESI | 28 |
| MATERIALI E METODI | 29 |
| RISULTATI | 30 |
| DISCUSSIONE | 33 |
| CONCLUSIONI | 35 |
| BIBLIOGRAFIA | 36 |

ABSTRACT

Introduzione: Il telogen effluvium acuto è una forma di alopecia non cicatriziale acuta, che di solito si verifica 3 mesi dopo un evento stressante e può durare fino a 6 mesi. Studi in letteratura hanno associato il telogen effluvium acuto all'infezione da Sars-CoV-2.

Obiettivo: Valutare l'incidenza del telogen effluvium acuto in una coorte di pazienti ricoverati affetti da Sars-CoV-2 .

Pazienti e metodi: Abbiamo condotto uno studio osservazionale presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova, nel periodo compreso tra ottobre 2021 e marzo 2022, su una coorte di pazienti con perdita di capelli post infezione da Sars-CoV-2. La diagnosi di telogen effluvium è stata clinica e strumentale mediante esame obiettivo, la tricoscopia e il test di trazione dei capelli.

Risultati: Sono stati reclutati 32 pazienti di genere femminili con un'età media di 70 anni ($\pm 22,3$ D.S.). Ventisei (81.3%) dei 32 pazienti avevano sviluppato una malattia grave tale da richiedere l'ospedalizzazione.

Tutte le pazienti hanno mostrato un quadro di alopecia non cicatriziale attribuibile a telogen effluvium acuto. In media, la caduta dei capelli è iniziata 25 giorni (range 7-150 giorni) dopo il primo tampone positivo per SARS-CoV-2. La durata totale del TE era in media di 76 giorni (range 21 a 150 giorni). Solo due pazienti riferivano tricodinia associata. Il Pull test era positivo nella totalità dei casi e fortemente positivo in 9 (28%) pazienti. La dermatoscopia mostrava la miniaturizzazione in 12 (37.5%) casi mentre il 62,5 % delle pazienti non presentava miniaturizzazione.

Conclusioni: Il nostro studio conferma la relazione tra l'infezione da COVID-19 e il telogen effluvium acuto. Rimane ad oggi in dubbio se la causa sia infezione di per sé da SarS-Cov-2, lo stress legato al ricovero o l'utilizzo di farmaci notoriamente legati al telogen effluvium, quali l'eparina. Tuttavia, il periodo di latenza molto ridotto rispetto al normale periodo di latenza del TE acuto *post noxa* potrebbe essere dovuto alla tempesta citochinica tipica del COVID-19.

1. TELOGEN EFFLUVIUM

1.1 Introduzione:

L'alopecia, viene definita come la caduta dei peli in una qualsiasi parte del corpo. La perdita dei peli è spesso causa di grande disagio per il paziente sia dal punto di vista estetico che psicologico, ma può essere anche un segno importante di patologia sistemica.

I capelli crescono in tre fasi: anagen (crescita attiva, circa il 90% dei capelli), catagen (degenerazione, meno del 10% dei capelli) e telogen (riposo, dal 5% al 10% dei capelli). I capelli vengono eliminati durante la fase telogen. (1). Ogni giorno circa 500 capelli raggiungono la fase telogen e cadono; quando un nuovo capello inizia a crescere nel follicolo, il ciclo ricomincia.

Il ciclo di crescita dei capelli può subire 2 tipi di disturbi:

1. **Anagen effluvium:** caratterizzato da un'interruzione della crescita che causa una caduta del capello in fase anagen
2. **Telogen effluvium:** un eccessivo numero di capelli (superiore a 100/die) passa in fase telogen

L'alopecia può essere distinta in alopecia cicatriziale e alopecia non cicatriziale. L'alopecia cicatriziale è legata alla distruzione attiva del follicolo pilifero, che, quando è irreparabilmente danneggiato è sostituito da tessuto fibroso. Questa forma di alopecia vede la perdita permanente dei capelli e ne esistono 2 sottotipi:

- **Primitiva:** nella quale il follicolo stesso è il bersaglio dell'infiammazione
- **Secondaria:** ovvero legata ad un'infiammazione aspecifica che distrugge il follicolo

Invece, l'alopecia non cicatriziale è dovuta a processi che rallentano o riducono la crescita del capello senza creare un danno irreparabile del follicolo pilifero. Tra i diversi tipi di alopecia non cicatriziale, ricordiamo il telogen effluvium, l'alopecia areata, l'anagen effluvium, l'androgenetic alopecia, la tinea capitis, la tricorhexix nodosa e la trichotillomania (tabella 1).

| Table 1. Summary of Nonscarring Alopecia | | |
|---|---|--|
| <i>Type</i> | <i>Significant features</i> | <i>Treatment and comments</i> |
| Alopecia areata | Acute, patchy hair loss; examination shows short, vellus hairs, yellow or black dots, and broken hair shafts | Intralesional triamcinolone acetonide injected intradermally High rate of spontaneous remission |
| Anagen effluvium | Diffuse hair loss days to weeks after exposure to a chemotherapeutic agent; incidence after chemotherapy is estimated at 65% | No pharmacologic intervention has been proven effective; scalp cooling not recommended Minoxidil may help during regrowth period |
| Androgenetic alopecia | Family history of hair loss; gradually progressive course Men: bitemporal thinning of the frontal and vertex scalp, complete hair loss with some hair at the occiput and temporal fringes Women: diffuse hair thinning of the vertex with sparing of the frontal hairline | Men: topical minoxidil (2% or 5% solution) Women: topical minoxidil (2% solution) Treatment should continue indefinitely because hair loss reoccurs when treatment is discontinued Adverse effects include hypertrichosis (excessive hair growth for age, sex, and race) and irritant or contact dermatitis |
| Telogen effluvium | Clumps of hair come out in the shower or in hairbrush; associated with physiologic or emotional stress | Treatment involves removing the underlying cause and providing reassurance Condition is usually self-limited and resolves within two to six months |
| Tinea capitis | Dermatophyte infection of the hair shaft and follicles; patients present with patchy alopecia with or without scaling | Requires systemic treatment because topical antifungals do not penetrate hair follicles <i>Trichophyton</i> species: oral terbinafine (Lamisil), itraconazole (Sporanox), fluconazole (Diflucan), or griseofulvin <i>Microsporum</i> species: griseofulvin |
| Trichorrhexis nodosa | Hairs break secondary to trauma or because of fragile hair (congenital or genetic); causative traumas include excessive brushing, heat application, hairstyles that pull on hairs, and conditions that cause excessive scalp scratching | Stop offending actions |
| Trichotillomania | Patches of alopecia, typically frontoparietal, that progress backward and may include the eyelashes and eyebrows | Optimal treatment is unknown; strong evidence is lacking for selective serotonin reuptake inhibitors; cognitive behavior therapy with habit reversal and medications may be more effective than either approach alone Psychiatric referral may be indicated |

Tabella 1 (1)

Il telogen effluvium è una patologia del cuoio capelluto caratterizzata dalla caduta diffusa e non cicatriziale dei capelli. Il termine ‘telogen effluvium’ è stato proposto per differenziare tale fenomeno dalla caduta fisiologica dei capelli. Sono state avanzate varie ipotesi sulla fisiopatologia del telogen effluvium. Headington ha proposto cinque diversi tipi funzionali di telogen effluvium, basati su alterazioni in particolari fasi del ciclo follicolare (2). La sua classificazione, tuttavia, non è mai stata applicata, forse a causa della sua difficoltà. (3)

1.2 Classificazione

Il telogen effluvium si presenta in 2 forme:

- **Acuta:** la forma acuta è caratterizzata dalla caduta dei capelli della durata di meno di sei mesi. Generalmente, la perdita dei capelli, si verifica da due a tre mesi dopo l'esposizione al fattore scatenante. In circa il 33% dei casi, la causa rimane sconosciuta (4). In circa il 95% dei casi, il telogen effluvium acuto va incontro a remissione spontanea. Una delle variante del telogen effluvium acuto è quella associata alla gravidanza, ovvero il telogen gravidarum, che solitamente si verifica da due a cinque mesi dopo il parto.
- **Cronica:** nella forma cronica la caduta dei capelli dura per più di sei mesi, è frequente soprattutto nelle donne di mezza età e presenta un decorso cronico recidivante. All'esame del cuoio capelluto i capelli sono di spessore normale e si associano segni di ricrescita di capelli, che appaiono più corti nelle zone temporali e frontali. Whiting ha definito il telogen effluvium cronico come disturbo idiopatico. (4)

Inoltre, il telogen effluvium si presenta in **3 tipi patogenetici:** teloptosi prematura, teloptosi collettiva, ed entrata prematura nella fase telogen. (3)

- **Tipo 1: teloptosi prematura**

La teloptosi prematura può essere analoga al rilascio telogen immediato di Headington. Si verifica dopo il trattamento con acido retinoico all-trans topico e con acido salicilico, entrambi usati in shampoo medicati, ma anche nelle prime settimane di trattamento con minoxidil. È stato dimostrato che entrambi gli acidi danneggiano le caderine che mantengono i capelli esogeni ormeggiati al follicolo. L'acido retinoico disintegra sia i desmosomi che gli emidesmosomi e, interrompendo l'adesione cellula-cellula, promuove un prematuro dislocamento del pelo esogeno. Si può ipotizzare un meccanismo simile per la lozione di minoxidil. Spiegare la caduta autunnale dei capelli di cui il popolo si lamenta spesso è più difficile. Sarebbe l'intensa esposizione ai raggi UV nell'estate precedente a causare la rottura della caderina e la caduta due-tre mesi dopo. Infatti, nella cataratta, è stato dimostrato che le radiazioni UV riducono la regolazione della proteina desmosomiale desmogleina-2.

Le citochine proinfiammatorie, come il TNF-alfa, possono essere cause endogene putative della rottura della desmogleina. La forfora è spesso incriminata dai pazienti

per causare la caduta dei loro capelli, un sospetto che è troppo spesso scartato dai dermatologi. Tuttavia, è stato dimostrato che il TNF-alfa abbassa la regolazione di E-caderina causando interruzioni della giunzione cellula-cellula e alti livelli di TNF-alfa sono stati recuperati dal cuoio capelluto con forfora. (3)

- **Tipo2: teloptosi collettiva**

La teloptosi collettiva può essere equivalente a quella di Headington con rilascio ritardato di anagen e telogen. Negli adulti, il ciclo dei capelli è individuale, vale a dire che ogni capello segue il suo naturale ciclo, indipendentemente da quello vicino. Tuttavia, ci sono impostazioni fisiologiche o indotte da farmaci in cui i cicli di capelli vengono sincronizzati. Qualsiasi evento che causa la perdita dei capelli si traduce, quindi, in un allarmante caduta che ricorda una muta. (3)

- **Tipo 3: entrata prematura nella fase telogen**

La fase anagen viene interrotta prematuramente, e i capelli accelerano la loro normale progressione verso il telogen. In questa fase, rimangono per 3 mesi prima di essere spostati.

La fase anagen può essere interrotta da un arresto delle mitosi dei cheratinociti nella matrice del pelo. Qualunque sia l'agente quando un insulto antimitotico si verifica su una cellula ordinaria, il risultato è soggetto solo a due fattori: la forza dell'insulto (cioè il dosaggio di un farmaco) e/o la sua estensione temporale. In contrasto con altri obiettivi epiteliali, tuttavia, il follicolo pilifero è un bersaglio. I cheratinociti dei capelli, infatti, passano attraverso fasi periodiche e fasi regolari di attività mitotica e di riposo. Il risultato finale dell'insulto dipende quindi da altri due fattori: la fase del ciclo pilifero in cui l'insulto trova il follicolo pilifero e dalla coesistenza di fattori che modificano la normale lunghezza delle fasi del ciclo (più spesso AGA). La fase del ciclo è in cui l'insulto trova il follicolo è di fondamentale importanza. Se il follicolo si trova in una sottofase con la massima attività mitotica (anagen I-V), una grande quantità di mitosi sarebbe bloccata e i capelli verrebbe sciolto come un capello distrofico. Al contrario, se il follicolo si avvicina alla fine della fase anagen (anagen VI), in cui le mitosi stanno già diminuendo, il risultato sarebbe la semplice accelerazione del normale progresso verso il telogen. Come fase mitoticamente inattiva, il telogen diventa un santuario in cui il capello insultato può rifugiarsi e rimanere per 3 mesi prima di essere espulso. Naturalmente, se l'insulto è forte o dura

abbastanza, la caduta dei capelli sarebbe massiccia e sia di tipo distrofico che telogenico. Il follicolo pilifero si comporta negli stessi due modi se l'insulto è generato da un farmaco antimitotico o da linfotossicità T, come nell'alopecia areata. In questa malattia, si possono osservare entrambi i modi di caduta. In alcuni casi, il profuso caduta telogenico può prevalere senza formare una definita chiazza calva (alopecia areata incognita), una diagnosi che viene fatta quando la MWT rileva pochi capelli distrofici. Quando l'AGA coesiste, il rapporto tra la lunghezza dell'anagen e quella del telogen diventa un fattore critico per la qualità della risposta del capello all'insulto. Se questo rapporto è basso, come nell'AGA in cui la lunghezza dell'anagen è abbreviata, le probabilità che l'insulto trovi cheratinociti con un alto tasso mitotico sono ridotte. Poiché l'AGA è molto comune tra i caucasici, quindi, il rapporto lunghezza anagen/telogen è caratterizzato nella maggior parte dei pazienti dalla prevalenza della durata telogen. TE sarebbe quindi la modalità abituale di caduta.

In breve, lo stesso insulto che blocca la mitosi può causare l'effluvio anagen o la TE indipendentemente dalla sua qualità. Anche una combinazione di entrambi gli effluvi è possibile.

L'arresto prematuro della mitosi può verificarsi a causa di farmaci dotati di attività citostatica, a causa di insufficienze nutrizionali e, eventualmente, a causa dell'attività linfocitotossica

1.3 Epidemiologia del Telogen

Nella maggioranza dei casi il telogen effluvium è acuto. Colpisce entrambi i sessi con una prevalenza nel sesso femminile. Tuttavia, tale dato epidemiologico potrebbe essere falsato, tenendo in considerazione il fatto che le donne prendono il problema della caduta dei capelli più seriamente rispetto agli uomini (2). L'associazione del telogen effluvium con l'età non è chiara; tuttavia, le donne anziane sono note per essere più suscettibili al telogen effluvium acuto in seguito a febbre, trauma, emorragia o stress psicologico. Alcuni studi hanno riportato che l'incidenza del telogen effluvium nei bambini è di circa il 2,7%. (4)

1.4 Patogenesi del Telogen

La causa principale del telogen effluvium è l'alterazione del ciclo di crescita dei capelli, che a sua volta è innescato da numerosi fattori.

I cinque meccanismi con i quali la caduta dei capelli può avvenire nel telogen effluvium sono i seguenti:

- 1) **Rilascio anagen immediato:** i follicoli lasciano la fase anagen ed entrano ancora immaturi nella fase telogen, portando ad un aumento della caduta da due a tre mesi dopo.
- 2) **Sindrome dell'anagen breve:** questa è dovuta ad un accorciamento idiopatico della fase anagen, che porta ad un telogen effluvium persistente. (4) Questa sindrome è la causa della maggior parte dei casi del telogen effluvium cronico.
- 3) **Rilascio immediato del telogen:** dovuto all'accorciamento della fase del telogen seguito da un rilascio massiccio di peli di clava.
- 4) **Rilascio ritardato del telogen:** dovuto ad una fase telogen prolungata ed a una transizione ritardata alla fase anagen.
- 5) **Rilascio ritardato dell'anagen:** dovuto al prolungamento della fase anagen a cui consegue una caduta importante in telogen.

1.5 Eziologia del Telogen Effluvium

Vari fattori possono disturbare il normale ciclo di crescita dei capelli. Tra queste cause ricordiamo quelle più frequenti (tabella 2):

| Cause del telogen effluvium |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Caduta del neonato (fisiologico)• Post-partum (fisiologico)• Telogen effluvium cronico (nessuna causa o malattia attribuibile)• Post-febbrile (febbri estremamente alte, per esempio la malaria)• Infezione grave• Malattia cronica grave (es. malattia da HIV, lupus eritematoso sistemico)• Stress psicologico grave e prolungato• Post-chirurgico (implica una procedura chirurgica importante)• Ipotiroidismo e altre endocrinopatie (es. iperparatiroidismo, ipertiroidismo)• Diete proteiche drastiche o liquide; fame/malnutrizione• Farmaci:<ul style="list-style-type: none">- Interruzione dei contraccettivi orali- Retinoidi (actretina, isotretinoina) e eccesso di vitamina A- Anticoagulanti (specialmente eparina)- Antitiroide (propiltiouracile, metimazolo)- Anticonvulsivi (ad esempio fenitoina, acido valproico, carbamazepina)- Interferone-α-2b- Metalli pesanti- B-bloccanti (es. propranololo) |

Tabella 2 (5)

- **Telogen effluvium e stress fisiologico**

Tante cause stressanti come il trauma chirurgico, la febbre alta, la malattia sistemica cronica e l'emorragia possono causare il telogen effluvium. (2)

- **Telogen effluvium dopo il parto**

Un caso tipico di telogen effluvium è quello del periodo post-partum: durante la gravidanza, l'aumentata produzione di estrogeni sincronizzano la crescita dei capelli

che entrano nella fase telogen e favorisce l'attività dei follicoli che, dopo il parto, invece, non sono più così stimolati. Inoltre, l'allattamento è correlato all'incremento dell'attività della prolattina, un ormone che indebolisce ulteriormente i capelli, contribuendo all'aumento del fenomeno della caduta. (2)

- **Stress emotivo**

Esiste una relazione ambigua tra lo stress emotivo e la perdita di capelli la perdita poiché di capelli stessa è una fonte di stress emotivo per il paziente.

- **Farmaci**

Numerosi farmaci possono causare la perdita di capelli telogen e di solito tale perdita inizia dopo circa 12 settimane dall'assunzione del farmaco. Le variazioni nel dosaggio dei farmaci possono anche portare ad un'eccessiva perdita di capelli. (4) Tra i farmaci che possono causare il telogen effluvium ricordiamo le pillole contraccettive orali, androgeni, retinoidi, beta-bloccanti, inibitori ACE, anticonvulsivanti, antidepressivi e anticoagulanti (eparina).

- **Condizioni mediche**

Sia l'ipotiroidismo che l'ipertiroidismo possono causare il telogen effluvium, che va incontro a regressione una volta raggiunto lo stato eutiroideo. Anche i disturbi cronici come l'amiloidosi sistemica, l'insufficienza epatica, l'insufficienza renale cronica, le malattie infiammatorie intestinali e i disturbi linfoproliferativi possono causare il telogen effluvium. (4). Il telogen effluvium è anche riportato in alcune malattie infiammatorie croniche come la dermatite seborroica e la psoriasi. Inoltre, è anche presente in alcune malattie autoimmuni, tra cui la dermatomiosite, e nelle infezioni croniche, come l'HIV e la sifilide secondaria.

- **Cause alimentari**

Le insufficienze nutrizionali possono causare la caduta dei capelli, soprattutto in caso di anoressia cronica. (3)

La restrizione calorica e la carenza di proteine, acidi grassi, zinco, ferro, vitamina D e biotina possono portare al telogen effluvium. Una carenza grave di acidi grassi porta al telogen effluvium, e questo solitamente si verifica da due a quattro mesi dopo il periodo carenziale.

(2)

- **TE e linfocitotossicità (TE autoimmune)**

Tipicamente, la paziente è una signora che riferisce di aver avuto una "testa piena di capelli" ma ha notato che "ha iniziato improvvisamente" a "uscire a manciate". Di solito, e diversamente dall'AGA, la paziente è precisa nel dare la data di inizio della sua perdita di capelli. Inoltre, spesso si lamenta di un "dolore nei capelli" (tricotinia), un sintomo che dovrebbe essere chiesto perché i pazienti sono timidi a confessarlo spontaneamente. In alcuni casi, il disturbo è attribuibile a uno stress emotivo verificatosi tre mesi prima della sua comparsa, ma in altri casi o la signora preferisce non rivelare i suoi eventi stressanti spesso persi nel suo passato o sono cronici e irrimediabili. Di solito è una persona che sta bene, senza segni di anoressia o insufficienze nutrizionali, e spesso la sua TE è cronica/intermittente. Come affermato da Kligman, l'alopecia non si osserva. Tuttavia, può essere presente in forma discreta in aree normalmente risparmiate dall'AGA, specialmente l'area sovra-auricolare (osservazione personale). (3)

- **TE post-febbrile**

è eccezionalmente incontrata nella pratica tricologica quotidiana, ma è stata comune durante l'epidemia di influenza che si è sviluppata in tutto il mondo dopo la guerra 1914-18. Segue, dopo 2-6 settimane, la comparsa di una febbre alta. Secondo Sabouraud la febbre deve essere tra 39° e 39,5° (cioè, 103°F) continuando per circa 6 settimane. La quantità di caduta dei capelli è grande, ma i pazienti non diventano mai completamente calvi. La patogenesi è oscura, ma si può supporre una vasculite dei piccoli vasi papillari o peripapillari. (3)

- **Luce ultravioletta**

I ricercatori hanno trovato una maggiore frequenza di telogen effluvium nel periodo estivo tra luglio e ottobre. Hanno ipotizzato che potrebbe trattarsi di effluvium attinico, ovvero indotto dalla luce solare e dai raggi ultravioletti (UV), che si manifesta in autunno. La microscopia elettronica dei capelli esposti alla luce solare ha rivelato alterazioni nelle componenti cellulari e danni alla cuticola e alla corteccia dei capelli. Entrambi questi meccanismi possono concorrere all'aumento della caduta dei capelli nel telogen.

1.6 Diagnosi

- **Tricodinia**

Uno dei sintomi principali del telogen effluvium è la tricodinia. I pazienti riferiscono sintomi quali dolore, bruciore, prurito. (2)

- **Test di lavaggio modificato e conteggio della perdita di capelli**

Il test di lavaggio modificato è una procedura d'ufficio che permette di identificare i pazienti con telogen effluvium o alopecia androgenetica, e la gravità delle malattie. Viene eseguito dopo 5 giorni di astensione dal lavaggio dei capelli. Ai pazienti viene chiesto di lavare e sciacquare i capelli in un lavandino coperto da una garza, raccogliere i capelli, lasciarli asciugare e metterli in una busta. In seguito, i capelli raccolti vengono contati insieme alla percentuale di capelli vellus. I risultati e la possibile diagnosi sono le seguenti: (2)

1. Telogen effluvium: più di 100 capelli, meno del 10% vellus.
2. Alopecia androgenetica: meno di 100 capelli, più del 10% vellus.
3. Associazione di telogen effluvium e alopecia androgenetica: più di 100 capelli, più del 10% vellus.
4. Telogen effluvium normale o remittente: meno di 100 capelli, meno del 10% vellus.

- **Tricogramma**

È una plucking capelli in un'area definita (40-60 capelli). I casi di telogen effluvium mostrano una riduzione significativa del rapporto anagen:telogen. Più del 25% dei capelli si trovano nella fase telogen nel caso di telogen effluvium. (2)

- **Fototricogramma e Trichoscan**

Questa tecnica consiste nel tagliare i capelli di un'area di 2cm del cuoio capelluto, e nel fotografare la stessa area in giorni diversi e poi confrontare con la densità dei capelli, la loro crescita e il tasso di caduta. Poiché solo i capelli in anagen si allungano, questo aiuta a valutare il rapporto tra capelli in anagen e in telogen. Un Trichoscan è un fototricogramma completamente computerizzato. Un trichoscan è più semplice, non invasivo, riproducibile e più sensibile di un tricogramma classico e molto utile nella diagnosi delle alopecie. (2)

- **Biopsia del cuoio capelluto**

È una tecnica alla quale raramente si ricorre, poiché la diagnosi di telogen effluvium è sostanzialmente clinica. Tuttavia può essere raccomandata nei casi dubbi o nei quali la

perdita di telogen duri più di sei mesi. L'esecuzione di biopsie multiple aumenta l'accuratezza diagnostica del telogen effluvium. In caso di telogen effluvium acuto, il rapporto anagen:telogen risulta normale o superiore al normale. Nel telogen effluvium cronico non si riscontrano la miniaturizzazione follicolare e infiltrato infiammatorio peribulbare, ma si riscontrano invece un aumento dei capelli in telogen e un rapporto anagen:telogen di 8:1 rispetto a 14:1 sul cuoio capelluto normale biopsia. (2)

1.7 Gestione e trattamento

- **Caduta acuta rispetto a caduta cronica**

Il telogen effluvium acuto si autolimita se il fattore scatenante viene identificato e rimosso. Le condizioni causali quali l'infiammazione del cuoio capelluto (per esempio, psoriasi, dermatite seborroica) dovrebbero essere trattate. L'anamnesi farmacologica del paziente dovrebbe essere ottenuta in dettaglio, e i farmaci sospetti dovrebbero essere sostituiti o interrotti. Più lunga è la durata della caduta, più probabile è il coinvolgimento di fattori scatenanti multipli e ripetitivi come carenze nutrizionali, malattie della tiroide, malattie sistemiche o infezioni. Questo rende più difficile la ricerca dei fattori scatenanti e può richiedere visite frequenti. (2)

- **Educazione del paziente**

L'educazione del paziente è importante nella gestione della malattia. La correlazione della malattia con i fattori scatenanti e la tempistica della perdita di capelli dovrebbe essere spiegata e le frustrazioni affrontate. I capelli sono una parte importante del corpo umano; il grado di disabilità psicologica dovuto alla perdita dei capelli varia da persona a persona. (2)

- **Correzione delle carenze**

Se fosse stata trovata una carenza misurabile, questa dovrebbe essere corretta. Una dieta equilibrata e un peso corporeo nei range sono importanti. Anche se l'uso di composti polifenolici come quelli del tè verde è stato segnalato per migliorare la perdita di capelli nei topi, non sono disponibili studi controllati per gli esseri umani. (2)

- **Minoxidil e Finasteride**

I farmaci standard attualmente disponibili, minoxidil e finasteride non sono né inibitori catagenici efficienti né induttori anagen. I farmaci che inducono il catagen (ad esempio, betabloccanti, retinoidi, anticoagulanti, farmaci antitiroidei) dovrebbero essere evitati, e i

disturbi endocrini che inducono il catagen (ad esempio disordini endocrini che inducono il catagen) (per esempio, disordini androgeni, disordini tiroidei, livelli anormali di prolattina) dovrebbero essere trattati. (2)

- **Corticosteriodi topici**

I corticosteroidi topici sono impiegati dai dermatologi nel trattamento. Se il paziente riferisce una diminuzione della tricodinia dopo l'applicazione di corticosteroidi topici, è un segno di efficacia della terapia. (2)

- **Corticosteriodi sistemici**

Nel telogen effluvium cronico, i corticosteroidi possono essere somministrati per via sistemica soprattutto se il telogen effluvium è la manifestazione di un disturbo sistemico sottostante come il LES. (2)

- **CNPDA**

Davis et al. hanno riportato un nuovo trattamento per il diradamento dei capelli. Questo nuovo trattamento chiamato CNPDA comprende una combinazione di caffeina, niacinamide, pantenolo, dimeticone e un acrilato polimero. Questa combinazione porta ad un aumento della sezione trasversale del singolo terminale del cuoio capelluto del 10%. (2)

2. COVID-19

2.1 Introduzione

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è un'infezione causata dal coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave di tipo 2 (SARS-CoV-2), ed è stata registrata per la prima volta a Wuhan nella Cina centrale nel dicembre 2019. (6)

Il virus si diffonde principalmente tramite goccioline respiratorie, ma il contatto diretto e le escrezioni fecali sono altre possibili fonti di infezione. La trasmissione verticale può essere possibile. Il bersaglio primario del SARS-CoV-2 è la mucosa respiratoria superiore, e il recettore per l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) agisce come un recettore funzionale per le proteine virali di superficie (proteina spike), ovvero per l'ingresso del virus nelle cellule dell'ospite. L'espressione del gene che codifica per il recettore ACE2, è stata dimostrata in numerosi tessuti umani, tra cui la cute ed il tessuto adiposo. Una delle ragioni principali del coinvolgimento polmonare durante la malattia attiva è lo sviluppo di un'estesa fibrosi polmonare.

Il tempo di incubazione di COVID-19 è fino a 14 giorni.

La diagnosi si basa sull'anamnesi medica sui contatti con pazienti COVID-19 positivi e sui sintomi clinici. La conferma diagnostica avviene tramite il rilevamento dell'RNA virale con la reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR) da campioni raccolti con i tamponi nasofaringei o da liquido broncoalveolare. I fattori indipendenti per la malattia grave e il cattivo esito sono l'età >65 anni, il sesso maschile, i disturbi cardiovascolari e il diabete mellito.

I sintomi clinici includono: febbre, tosse secca, mal di gola, affaticamento, diarrea, congiuntivite, iposmia e ipogeusia. (7) Se, fin dall'inizio della pandemia, è stata prestata grande attenzione alle manifestazioni cardiovascolari e polmonari di SARS-COV-2 pericolose per la vita, recentemente il COVID-19 è stato collegato anche a manifestazioni extra-polmonari, tra cui quelle le dermatologiche. (7)

2.2 COVID-19 e manifestazioni cutanee

Le manifestazioni cutanee del COVID-19 si presentano soprattutto come sequele tardive indotte dal virus anche se, in una percentuale minore, si possono riscontrare anche durante la fase acuta della malattia. Gli studi iniziali dalla Cina centrale hanno riportato basse frequenze di malattie cutanee e su 1099 casi confermati a Wuhan, solo lo 0,2% presentava sintomi cutanei.

Successivamente, grazie ad un più stretto coinvolgimento del dermatologo nella lotta contro la pandemia, l'interesse sui segni cutanei dell'infezione da SARS-CoV-2 è aumentato.

Il primo rapporto dal Nord Italia su 88 pazienti COVID ha osservato sintomi cutanei in 18 pazienti (20,4%) di cui 8 pazienti hanno sviluppato segni cutanei all'esordio, 10 pazienti dopo l'ospedalizzazione (7). Purtroppo, non erano disponibili né fotografie né istologia. In una recente lettera dalla Thailandia, è stato dichiarato che quasi tutti i COVID-19 avevano segni cutanei (7). Non sono stati riportati segni cutanei in pazienti tibetani che vivono nell'area dell'altopiano, dove il decorso della malattia era generalmente lieve. Non conosciamo la ragione di questi diversi quadri. Una spiegazione potrebbe essere il coinvolgimento dei dermatologi nel triage, il che si traduce in un più alto tasso di malattie della pelle diagnosticate. Un'altra spiegazione è l'impostazione. I pazienti con malattie gravi in unità di cura intensiva ricevevano più attenzione per tutti i possibili risultati clinici rispetto a quelli con malattia lieve e assistenza ambulatoriale. Inoltre, ci potrebbe essere un contributo genetico ma sono necessari ulteriori studi.

Un'importante iniziativa per ottenere dati validi è stata recentemente creata dall'American Academy of Dermatology (AAD) COVID-19 Task Force, che ha lanciato un registro dermatologico COVID-19 online: www.aad.org/covidregistry. Lo scopo principale è quello di raccogliere rapidamente le varie manifestazioni cutanee. (7)

La natura polimorfica delle manifestazioni cutanee associate a COVID-19 ha portato a proporre una classificazione che distingue diversi modelli clinici.

1) ERUZIONE CUTANEA SIMILE ALLA VARICELLA

Eruzioni cutanee simili alla varicella con piccole vescicole monomorfe localizzate sul tronco sono state notate in pazienti COVID-19 di mezza età in fino al 9% dei casi (Figura 1). Recalcati nel 2020 ha osservato un caso su 88 pazienti italiani COVID-19 gravemente malati. La vera varicella e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) vanno poste in diagnosi differenziale. (7)



Figura 1 (7)

2)ACRO-ISCHEMIA

Il COVID-19 grave può portare ad uno stato di ipercoagulazione e coagulazione intravascolare disseminata con risultati di laboratorio come aumento dei livelli di D-dimero, fibrinogeno e prodotti di degradazione del fibrinogeno e tempo di protrombina prolungato. Questi pazienti malati critici presentano acro-ischemia con cianosi delle dita delle mani e dei piedi, bolle cutanee, e gangrena secca. Caratteristiche simili a quelle del Livedo e necrosi sono state notate nel 6% dei pazienti spagnoli COVID-19, per lo più persone anziane. Questi risultati sono stati associati a un tasso di mortalità del 10%. Altri due casi temporanei sono stati riportati in una donna di 47 anni e un maschio di 67 anni di Atlanta, GA, USA. Le indagini istopatologiche di vari tessuti in tre pazienti deceduti a causa della malattia COVID-19 hanno rivelato trombi ialini nei micro-vasi della pelle. (7)

3) ERUZIONE CUTANEA ORTICARIOIDEA

Può essere presente prima della comparsa dei sintomi tipici del COVID-19, come la tosse e la piressia. Due casi sono stati riportati dal Belgio: una donna di 39 anni e un uomo di 71 anni che presentavano orticaria e piressia (7) Entrambi sono risultati positivi al test per SARSCoV-2-RNA. Similmente, i gruppi spagnoli hanno riportato un'eruzione orticaria senza coinvolgimento delle mucose in una donna di 32 anni che è iniziata 6 giorni dopo l'insorgenza della malattia COVID-19 e un'orticaria che è iniziata 10 giorni dopo l'insorgenza di COVID-19 in una donna di 28 anni (7). Le lesioni possono essere

morbilliformi o placche più grandi. Gli antistaminici orali hanno migliorato i sintomi. Tre pazienti italiani COVID-19 gravemente malati hanno presentato un'eruzione orticaria diffusa. Su 103 pazienti francesi COVID-19, solo 2 presentavano un rash orticario (7). La frequenza del rash orticario in uno studio spagnolo più ampio era del 19% ed era associata a un decorso più grave della malattia (7). In letteratura è riportato un caso di un'eruzione orticaria acuta in una bambina di 2 mesi dalla Spagna che è iniziato sul viso, si è diffuso in tutto il corpo, tranne alle mucose e alla pelle palmoplantare e che è scomparso dopo 9 giorni. In conclusione, il rash orticarioide in combinazione con la piressia è suggestivo della malattia COVID-19. I pazienti tendono a presentare tali lesioni nella fase iniziale dell'infezione e la diagnosi differenziale è con l'orticaria idiopatica acuta e l'eruzione orticaria indotta da farmaci anche se, anche la sifilide deve essere presa in considerazione. Molte infezioni virali sviluppano eruzioni cutanee con coinvolgimento delle mucose in contrasto con il COVID-19. (7)

4) ERUZIONE CUTANEA CHE RICORDA L'ESANTEMA SIMMETRICO INTERTRIGINOSO E FLESSORIO LEGATO AI FARMACI:

Una donna di 64 anni con diabete e COVID-19 ha sviluppato 4 giorni dopo l'inizio dei sintomi dell'infezione da coronavirus, un'eruzione eritematosa mal definita su entrambe le fosse antecubitali, che si è estesa nei giorni successivi al tronco e alla piega ascellare e che ricordava l'esantema intertriginoso e flessorio legato al farmaco.

5) ERUZIONI SIMILI ALLA PITIRIASI ROSEA:

Un'eruzione cutanea simile alla pitiriasi rosea è stata riportata in un paziente adulto di Teheran, Iran. Una variante digitata è stata osservata in un uomo anziano ricoverato in ospedale a causa di una grave malattia COVID-19. Una biopsia cutanea ha rivelato una lieve spongiosi epidermica diffusa, vescicole spongiotiche contenenti linfociti e cellule di Langerhans. Il derma papillare era leggermente edematoso. Nel derma superiore è stato notato un infiltrato linfocitario. (7)

Veraldi S. e Spigariolo C.B; riportano due casi di PR tipica, apparsa circa 6 settimane dopo le prime manifestazioni cliniche di COVID-19 in due pazienti. Il primo paziente era una ragazza caucasica di 26 anni che ha sviluppato, nel marzo 2020, tosse, febbre ($< 37,8^{\circ}$), grave debolezza, anosmia e disgeusia. Gli esami di laboratorio hanno rivelato una linfopenia (1.600 linfociti/mm³ = 11%). Il tampone nasale era positivo per SARS-CoV-2. La paziente è stata trattata solo con paracetamolo. Due tamponi nasali erano negativi nell'aprile 2020. I

test di laboratorio hanno confermato la linfopenia. Nel maggio 2020, la paziente ha sviluppato una tipica PT. Attualmente la paziente sta bene, tranne che per l'anosmia (biblio). Il secondo paziente era un uomo caucasico di 25 anni che ha sviluppato, nel luglio 2020, mal di testa, debolezza, sonnolenza, artralgia, mialgia e febbre (<38.2°C). Gli esami di laboratorio hanno mostrato una leucopenia, linfopenia (1.300 linfociti/mmc=9%), con riduzione delle cellule T CD4+ e CD8+, e un lieve aumento della VES. Il tampone nasale era positivo per l'RNA di SARS-CoV-2. Le radiografie del torace erano negative; il paziente è stato seguito a casa propria e trattato solo con paracetamolo. Tre settimane dopo, le immunoglobuline totali anti-N SARS-CoV-2 (test di immunità di immunità in elettrochemiluminescenza) sono risultati positivi. Due tamponi nasali sono risultati negativi due settimane dopo. La linfopenia persiste per 6 settimane, quando appare una tipica pitiriasi. Gli anticorpi IgG e IgM contro HHV-6 e HHV-7 (Hepresvirus umano 6 e 7) erano positivi. Il paziente non è stato trattato. (biblio).

Anche se i dati della letteratura sulla relazione tra pitiriasi rosea e COVID-10 sono scarsi, è possibile che la PR sia una manifestazione cutanea legata alla malattia. (biblio)

6) RASH MACULOPAPULARE:

Il rash maculopapulare è stato osservato nel 47% dei pazienti spagnoli COVID-19, più della metà di loro ha riportato prurito (7). È durato per circa 9 giorni ed era associato a un decorso più grave dell'infezione da coronavirus. I risultati istopatologici sono stati riportati raramente. In una serie di tre pazienti anziani con eruzione eritematosa da Milano, Italia, sono stati riportati microtrombi e vasculite linfocitaria (7). Un altro caso è quello di una donna tedesca di 57 anni sintomatica con lesioni maculopapulose eritematose diffuse e sbiadite, asintomatiche, che ha riportato una lieve spongiosi, vasculizzazione delle cellule basali e un lieve infiltrato linfocitico perivascolare (7). La PCR della pelle intera per la SARS-CoV-2 è risultata negativa. Una donna italiana di 67 anni con COVID-19 si è presentata con un rash eritematoso, prurito non ben definito, che non interessava la pelle palmoplantare e facciale, e la mucosa visibile. L'esame istopatologico da una biopsia cutanea ha dimostrato un lieve infiltrato linfocitario perivascolare in combinazione con vasi dilatati nel derma superiore e medio. Un'eruzione morbilliforme non purpurica è stata osservata in un uomo ispanico di 58 anni senza febbre che è durato per 6 giorni. Lesioni eritematose sono state osservate su gambe, cosce, avambracci, braccia, spalle e tronco. Si sono aggregate in grandi chiazze eritematose confluenti chiazze eritematose confluenti sul tronco. Il viso, le mani e i piedi erano risparmiati, e sono stati riportati sintomi intraorali. Soffriva di dolore

alle mani e alle gambe. L'esantema è scomparso con gli steroidi topici. La RT-PCR era positiva per il SARS-CoV-2 RNA. Il rash maculopapulare è raro tra i bambini COVID-19-positivi. Un bambino di 6 anni di Barcellona, Spagna, ha sviluppato un'eruzione maculopapulare circa 2 settimane dopo i primi sintomi di COVID-19. È degno di nota che in questo caso è stata coinvolta la pelle palmoplantare. L'eruzione cutanea persistette per 5 giorni. In conclusione, il rash maculopapulare associato al COVID-19 è comunemente associato a un decorso più grave della malattia. Le diagnosi differenziale include morbillo, infezione da virus Epstein-Barr, esantema indotto da farmaci e malattia dell'innesto contro l'ospite. (7)

7)ERUZIONE CUTANEA ASPECIFICA:

Su 103 pazienti COVID-19 provenienti dalla Francia, 2 hanno presentato eruzioni eritematose aspecifiche su viso e parte superiore del tronco. Tra 88 pazienti dell'Ospedale di Lecco in Lombardia, Italia, è stato notato un rash eritematoso in 14 pazienti. L'eruzione cutanea non specificata richiede una diagnosi più dettagliata. L'esantema virale e il rash indotto da farmaci sono importanti diagnosi differenziali. (7)

8)ERITEMA MULTIFORME SIMILE A UN'ERUZIONE CUTANEA:

Tra 27 bambini con malattia lieve, 2 hanno sviluppato lesioni targetoidi che ricordano l'eritema multiforme. Non soffrivano di infezione da herpes simplex. In uno studio del Nord Italia, 2 bambini hanno sviluppato lesioni targetoidi sulle mani e sui gomiti pochi giorni dopo lo sviluppo di eruzioni acrali simili a geloni. In conclusione, le lesioni simili all'eritema multiforme sono più comuni nei bambini e associate a un decorso COVID-19 lieve (Figura 2). La diagnosi differenziale principale in questo gruppo di età è l'eritema multiforme associato all'herpes simplex. (7)



Figura 2 (7)

9)ERUZIONI SIMILI A GELONI SULLE DITA DELLE MANI E DEI PIEDI

Sono state osservate eruzioni edematose ed eritematose simili ai geloni nei casi più lievi di COVID-19 e in particolare nei giovani adulti, che scompaiono dopo l'infezione senza lasciare cicatrice. Le eruzioni simili al gelone sono per lo più distribuite in modo asimmetrico. Su 375 pazienti COVID-19 della Spagna, il 19% ha presentato "pseudo geloni". Possono essere associati a prurito o dolore e scompaiono in media dopo 2 settimane.¹⁵ In un gruppo WhatsApp di dermatologi francesi, 295 casi con eruzioni cutanee di tipo geloniano sono stati esaminati. Il reperto cutaneo più comune era l'eruzione simile al gelone con 146 messaggi. La maggior parte dei partecipanti erano dermatologi nella pratica privata con casi più lievi di possibile malattia COVID-19. Lesioni simili a geloni in pazienti pediatrici ambulatoriali dermatologici (età media 14 anni) sono state notate in 25 bambini in Spagna. Nessuno di questi bambini aveva i sintomi tipici di COVID 19, tranne uno che soffriva di diarrea. Due terzi di loro erano maschi, spesso le lesioni erano asintomatiche. Dolori lievi (22%) o prurito (11%) erano i sintomi associati. Le lesioni sono scomparse entro 2 settimane senza trattamento. Dalla Lombardia sono stati riportati 14 casi tra cui 11 bambini (età media 14 anni) e 3 giovani adulti (età media 29 anni) con eruzioni simili a geloni e c'erano leggermente più femmine coinvolte. Gli autori hanno descritto papule e macule eritemato-violacee - alcune con bolle - e gonfiore digitale. Leggero prurito è stato riportato in tre casi. In un tentativo di telemedicina dal Nord Italia, sono stati analizzati clinicamente 63 casi di eruzione acrale simile al gelone. Non c'era una preferenza di genere. L'età mediana

era di 14 anni. Le dita dei piedi e dei piedi erano più spesso colpite rispetto alle dita delle mani. Le lesioni eritemato-edematose erano la caratteristica predominante, mentre la formazione di vesciche è stata osservata in circa la metà dei casi (Figura 3). Dolore e prurito sono stati riportati nel 27% ciascuno, il dolore con prurito si è verificato nel 20,6% dei pazienti. Le lesioni erano completamente asintomatiche nel 25,4%. Il tempo mediano dall'insorgenza alla diagnosi clinica è stato di 10 giorni. La malattia COVID19 era lieve con piressia in meno del 5%. In una serie di sei pazienti con eruzioni acrali simili a geloni, quelli che erano giovani (15-44 anni) erano asintomatici o avevano solo sintomi lievi di COVID-19. Un paziente maschio di 91 anni è stato ricoverato ma si è ripreso dopo 3 settimane. In conclusione, le eruzioni simili a geloni (COVID dita delle mani e dei piedi) sono segni della malattia COVID-19 più lieve nei pazienti più giovani. La più importanti diagnosi differenziali sono le pernosi e il lupus gelatinoso. (7)



Figura 3 (7)

10) ERUZIONE CUTANEA CON PETECCHIE

Un'eruzione cutanea con petecchie che assomiglia alla febbre di dengue è stata osservata in un paziente COVID-19 della Thailandia. Un'eruzione morbilliforme che risparmia la pelle e la mucosa palmoplantare con caratteristiche purpuriche è stata osservata in una donna di 32 anni 6 giorni dopo l'inizio dei sintomi del COVID-19 sintomi. Cinque giorni dopo, ha iniziato a guarire senza lasciare cicatrici. Un uomo sintomatico di 48 anni dalla Spagna ha presentato con macule eritematose confluenti, papule e petecchie in una distribuzione periflessurale simmetrica. Le parti colpite erano le natiche, fossa poplitea, cosce anteriori prossimali e basso addome, ma le pieghe crurali, il viso, la pelle palmoplantare e la mucosa

non erano coinvolte. Una biopsia cutanea ha rivelato un infiltrato linfocitario superficiale perivascolare con abbondante stravasamento di globuli rossi ed edema papillare focale. L'epidermide mostrava una parakeratosi focale e cellule discheratotiche. Non c'erano segni di vasculopatia trombotica. Altri studiosi di lesioni cutanee purpuriche hanno riportato una vasculopatia trombogenica paucinfiammatoria, con deposizione di componenti del complemento C5b-9 e C4d nella pelle coinvolta e in quella di aspetto normale, talvolta colocalizzata con CO pelle, a volte colocalizzati con glicoproteine a punta COVID-19. In conclusione, il rash con petecchie/eritema purpurico (Figura 4) sembra essere un sintomo della malattia COVID-19 più lieve. Tipicamente, risparmia le mucose e la pelle palmoplantare. Le diagnosi differenziali includono il rash indotto da farmaci e il rash dovuto ad altre malattie virali. (7)



Figura 4 (7)

2.3 Telogen effluvium e COVID-19

Nella clinica dermatologica ambulatoriale, una delle manifestazioni tardive del COVID-19 più evidente è stata la perdita di capelli diffusa di nuova insorgenza in pazienti precedentemente infettati da SARS-CoV-2, clinicamente compatibile con il telogen effluvium. (8)

Nello studio condotto da Khalifa E.Sharquie e colleghi (6) sono stati valutati trentanove pazienti; la loro età variava da 22 anni a 67 anni con una media e SD di ± 41.3 anni 11.6 con (92,3%) femmine e 3 maschi (7,69%). Tutti i pazienti con una diagnosi di ATE sono stati arruolati in questo studio e avevano una diagnosi confermata in laboratorio di una precedente infezione da SARS-CoV-2; (1538,46%) i pazienti hanno riportato sintomi COVID lievi, 24 (61,53%) pazienti hanno presentato una malattia moderata e nessun paziente ha richiesto l'ospedalizzazione. Tutti hanno sperimentato un'eccessiva perdita di capelli entro 2-3 mesi dopo l'infezione da COVID-19, che includeva la caduta dei capelli in grossi ciuffi.

Tutti i pazienti avevano i sintomi dell'infezione da SARS-CoV-2, e avevano ricevuto tutte o parte delle linee guida nazionali per la gestione clinica e il trattamento del COVID-19 lieve e moderata: terapia antivirale (favipiravir compressa per la malattia lieve, compressa di favipiravir o compressa di lopinavir-ritonavir per l'infezione moderata), antibiotici (iniezione di ceftriaxone, azitromicina orale o levofloxacina orale), iniezione di desametasone, anticoagulante (enoxaparina), terapia di supporto (antipiretici, tonici come zinco, selenio e vitamine D e C) e ossigeno (O₂). All'esame dermatologico, i pull test erano fortemente positivi (> 10- 50% con una media del 35% di capelli tirati via dal cuoio capelluto), e questo indicava una caduta di capelli da moderata a grave. È stata osservata anche una denutrizione dei capelli da moderata a grave, e il modello di perdita dei capelli ha mostrato che il 43,58% era di tipo diffuso (il più comune), il 30,76% di tipo bitemporale, il 12,82% occipitale, il 7,69% frontoverticale e il 5,12% bitemporo-frontale. Non c'erano macchie alopeciche o desquamazione, eritema o altre anomalie dermatologiche.



Paziente donna di trentadue anni con grave telogen effluvium acuto (diffuso) dove il test di trazione dei capelli è > 40%
(6)

I pazienti con infezione da SARS-CoV-2, hanno mostrato un consistente aumento delle citochine proinfiammatorie (fattore di necrosi tumorale α , interleuchina 1b, interleuchina 6 e interferone di tipo 1 e 2) che può spiegare le manifestazioni cutanee legate all'infezione, come la vasculopatia livedoide, l'orticaria, le dita dei piedi COVID e l'eruzione cutanea simile alla varicella. La tempesta di citochine può avviare lo sviluppo della TE danneggiando le cellule della matrice, e di solito, gli alti livelli di interferoni sono stati confermati per essere associati all'ATE. (6)

Hoffmann et al. hanno dimostrato che il SARS-CoV-2 ha utilizzato la serina proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2) per il priming della proteina S e il recettore del SARS-CoV-2, l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), per entrare. Pertanto, qualsiasi cellula che porta il recettore ACE2, compresa la pelle, è un potenziale bersaglio per SARS-CoV-2. Uno studio recente ha identificato il SARS-CoV-2 nelle ghiandole sudoripare dei pazienti COVID-19. Per chiarire ulteriormente il meccanismo definitivo del TE in seguito all'infezione da COVID-19, sono necessari ulteriori studi sul tessuto del follicolo pilifero. (6)

In uno studio su larga scala a Wuhan, Cina, indagando le sequele cliniche del COVID-19, la prevalenza di alopecia come sequela è stata rilevata nel 28,6% dei pazienti (9). Moreno-Arrones e al. hanno valutato 191 pazienti con ATE (telogen effluvium acuta) che avevano una precedente infezione da SARS-CoV-2, il 78,5% dei quali erano donne; il 75% dei

pazienti aveva ricevuto varie terapie per il COVID-19. Essi hanno suggerito che le citochine proinfiammatorie rilasciate durante la condizione di infezione possono avviare la TE. (6) Anche l'aumento della tensione psicosociale può avere un effetto sul corso di molte condizioni della pelle, portando ad una vera e propria esacerbazione della malattia. Questo è vero in particolare per il TE, una malattia per lo più indotta da condizioni di stress. La relazione tra un fattore di stress e qualsiasi cambiamento successivo nel ciclo di crescita dei capelli ha portato alla nomina di un asse cervello-follicolo pilifero. In particolare, il rilascio di specifici neurotrasmettitori, neuropeptidi e ormoni lungo questo asse può promuovere notevoli cambiamenti nel ciclo di crescita dei capelli, stimolando il passaggio dei capelli anagen alla fase telogen. Il TE è diventato una sequela standard, che colpisce seriamente la condizione psicosociale dei pazienti che si sono ripresi dal COVID-19. Inoltre, l'epidemia di COVID-19 ha un impatto sulla vita sociale delle persone, e alcuni soggetti sono più suscettibili a depressione e ansia, da cui può dipendere il TE. (6)

Il ruolo dello stress è messo in evidenza anche dallo studio 'Telogen effluvium associated with COVID-19 infection' (10) secondo cui i fattori di stress che possono causare TE includono gravidanza, trauma psicologico, malattia, ospedalizzazione, chirurgia, malnutrizione e farmaci. La pandemia di COVID-19 è associata a questi fattori di stress; coloro che sono stati infettati dal virus erano sottoposti a un immenso stress psicosociale e fisiologico. Il corpo risponde all'infezione da SARS-CoV-2 creando uno stato proinfiammatorio, che porta a danni ai tessuti e ad altre sequele. Le citochine proinfiammatorie vengono rilasciate e i meccanismi di anticoagulazione compromessi, il che può provocare TE attraverso la risposta infiammatoria sistemica e/o i microtrombi nei follicoli dei capelli. L'Henry Ford Hospital è un centro accademico urbano situato a Detroit, Michigan, con ospedali e cliniche satelliti in tutto il sud-est e il centro-sud del Michigan. Durante la primavera del 2020, all'inizio della pandemia, Detroit ha avuto un'alta incidenza di infezioni da COVID-19. All'Henry Ford Hospital, 15345 pazienti sono stati testati tramite la reazione a catena della polimerasi per l'infezione da SARS-CoV-2 tra il 1° febbraio e il 18 aprile 2020, e il 38,3% di questi pazienti è risultato positivo. Nella tabella sono riportati una serie di casi che suggeriscono come l'infezione da COVID-19 e i fattori di stress ad essa associati, possano indurre TE. (10)

| Caso | Età | Genere | Gara | Insorgenza legata all'infezione da COVID-19 | Ricoverato per COVID-19 | Trattamento dell'infezione da COVID-19 | Risultati dell'esame fisico | Trattamento del telogen effluvium |
|------|-----|---------|-----------------|---|-------------------------|---|---|--|
| 1 | 53 | Femmine | Medio Orientale | 30 giorni | Si | Azitromicina, ceftriaxone | Test di trazione dei capelli telogen positivo | Rassicurazione, triamcinolone lozione prn per il prurito |
| 2 | 50 | Femmine | Bianco | 90 giorni | No | Azitromicina | N/A-visita virtuale | Rassicurazione |
| 3 | 54 | Femmine | Bianco | 21 giorni | Si | Idrossiclorochina, azitromicina | Test di trazione dei capelli telogen positivo | Minoxidil 5% soluzione, integrazione di biotina |
| 4 | 28 | Femmine | Nero | 30 giorni | Si | Idrossiclorochina, antibiotici | Diradamento diffuso dei capelli | Rassicurazione |
| 5 | 56 | Femmine | Nero | 60 giorni | Si | Idrossiclorochina, metilprednisolone | Diradamento diffuso dei capelli, test di trazione dei capelli telogen positivo | Minoxidil 5% soluzione |
| 6 | 47 | Femmine | Nero | 60 giorni | No | Sostegno | Diradamento diffuso dei capelli, test di trazione dei capelli telogen positivo | Minoxidil 5% schiuma, integrazione di ferro |
| 7 | 50 | Femmine | Nero | 30 giorni | Si | Antibiotici | N/A-visita virtuale | Rassicurazione |
| 8 | 28 | Femmine | Nero | 30 giorni | No | Sostegno | Iperpigmentazione post-infiammatoria | Shampoo antiforfora, soluzione di clobetasol, otio di fluocinolone |
| 9 | 57 | Femmine | Bianco | 60 giorni | Si | Idrossiclorochina, metilprednisolone, prednisone, antibiotici | Diradamento del cuoio capelluto frontale e del vertice, test di trazione dei capelli telogen negativo | Minoxidil 5% schiuma |
| 10 | 62 | Maschi | Nero | 90 giorni | Si | Idrossiclorochina, azitromicina, metilprednisolone | Diradamento diffuso dei capelli, miniaturizzazione alla corona, test di trazione dei capelli telogen negativo | Minoxidil 5% soluzione, integrazione di vitamina D |

Tabella 3: Riassunto dei 10 pazienti con diagnosi di TE dopo l'infezione da COVID-19 (10)

Sono stati analizzati i dati demografici dei pazienti, le manifestazioni dermatologiche, l'insorgenza in relazione al primo sintomo COVID-19 e il trattamento delle manifestazioni dermatologiche. Sono stati esaminati anche la storia dermatologica precedente, i risultati del test COVID-19 e le modalità di trattamento dell'infezione da COVID-19. Di questi pazienti, 354 erano donne (64,1%) e 198 uomini (35,9%). La maggior parte dei pazienti erano bianchi (262 pazienti, 47,5%) o neri (218 pazienti, 39,5%). Altre razze rappresentate includono: Latino (15 pazienti, 2,7%), Medio Oriente (8 pazienti, 1,4%), Asia orientale (7 pazienti, 1,3%), e Asia meridionale (3 pazienti, 0,5%). La razza dei restanti 39 pazienti era sconosciuta (7,1%). Molte delle condizioni dermatologiche dei pazienti non erano correlate all'infezione da COVID-19. Il reperto più comunemente associato all'infezione da COVID-19 era il TE. Altre manifestazioni dermatologiche del virus includevano livedo racemosa, pernio, porpora, onicomadesi ed eruzione morbilliforme. Sono stati identificati i pazienti con diagnosi di TE e un paziente è stato escluso in quanto la diagnosi di TE è stata fatta dal suo medico di base ma non è stata osservata dal team dermatologico. (10)

Inoltre, sono stati identificati i pazienti a cui era stata diagnosticata la TE da 3 a 6 mesi dopo la diagnosi di infezione da COVID-19 (tabella 3). L'età media dei pazienti era di 48,5 anni. La grande maggioranza (90%) era di sesso femminile. Sei dei pazienti erano neri, uno mediorientale e tre bianchi. In media, la caduta dei capelli è iniziata 50 giorni dopo il primo sintomo dell'infezione da COVID-19. Circa l'80% di questi pazienti erano stati trattati con antibiotici, corticosteroidi sistemici e/o idrossiclorochina per la loro infezione da COVID-

19 e il 70% è stato ricoverato. (10) Le presentazioni di questi pazienti suggeriscono che l'infezione da COVID-19 può essere un fattore scatenante significativo del TE, forse a causa di stress psicosociale o fisiologico. La maggior parte di questi pazienti aveva un'infezione abbastanza grave da richiedere l'ospedalizzazione e il trattamento con antibiotici, corticosteroidi sistemici e/o idrossiclorochina. In studi precedenti, è stato riportato che quelli con infezioni più gravi avevano livelli più elevati di citochine proinfiammatorie, che potevano essere correlate ad un rischio maggiore di TE. (10) Inoltre, la cascata di coagulazione si attiva in risposta all'infezione COVID-19, e c'è una diminuzione della concentrazione di proteine anticoagulanti dovuta alla diminuzione della produzione e all'aumento del consumo. Questi fattori possono portare alla formazione di microtrombi, che possono occludere l'apporto di sangue al follicolo pilifero. I microtrombi e l'infiammazione sistemica rappresentano due possibili meccanismi per spiegare come l'infezione da COVID-19 possa provocare la TE.

Il perno del trattamento del TE è la correzione della causa sottostante e la rimozione del fattore di stress incitante. Ciò può comportare il trattamento della malattia sottostante, la sospensione dei farmaci causali o la correzione delle carenze nutrizionali. Tutti questi pazienti si erano ripresi dall'infezione da COVID-19, quindi il presunto fattore di stress primario si era risolto; tuttavia, è noto che il TE può durare mesi o più a lungo dopo lo stress iniziale. Anche se il minoxidil topico è stato prescritto nel 50% dei pazienti, non ci sono forti prove che suggeriscano che fosse efficace per il TE. Educare il paziente sul corso naturale autolimitante della condizione è una componente cruciale della gestione: alla fine i capelli smetteranno di cadere e cominceranno a ricrescere, ma possono essere necessari anche 18 mesi prima che lo spessore dei capelli ritorni al livello iniziale.

Lo studio presentava alcune limitazioni: prende in considerazione un singolo sistema sanitario ed è uno studio retrospettivo con un campione relativamente piccolo. Tuttavia, gli unici altri studi che indagano il TE innescato dall'infezione da COVID-19 sono rapporti di casi e tutti suggeriscono come l'infezione da COVID-19, e probabilmente lo stress psicologico e fisiologico che circondano la malattia, siano in grado di indurre TE. Proprio per il proseguire della pandemia, l'alto impatto di infetti e di guariti, sono necessari ulteriori studi per comprendere la prevalenza a lungo termine e la prognosi della TE associata all'infezione da COVID-19. In quest'ottica è stato elaborato il progetto di tesi, sotto riportato.

SCOPO DELLA TESI

Lo scopo della tesi è stato di valutare la relazione tra infezione da SARS-CoV-2 e sviluppo di telogen effluvium acuto.

MATERIALI E METODI

è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova, nel periodo compreso tra ottobre 2021 e marzo 2022. Lo studio osservazionale retrospettivo ha preso in considerazione 32 pazienti che avevano manifestato perdita di capelli in seguito alla malattia da COVID-19 e la cui positività al virus era stata confermata dalla reazione a catena della polimerasi (PCR) o dal test degli anticorpi.

I pazienti erano stati precedentemente visitati o ricoverati presso il reparto di Pneumologia Ospedaliaria del medesimo nosocomio ed era stata richiesta consulenza o visita dermatologica presso l'Ospedale San Martino, avendo, i suddetti pazienti, sviluppato caduta di capelli da 2 settimane a 3 mesi dopo l'esordio di COVID-19.

Per la raccolta dei dati è stata utilizzata una scheda di raccolta dati, allegato n° 1, e sono state esaminate le cartelle cliniche elettroniche dei 32 pazienti presi in esame; I dati ottenuti dall'esaminazione della cartella clinica che includevano sesso, età, etnia, presentazioni cliniche, terapia e ospedalizzazione per COVID-19.

È stato eseguito il Pull test che consiste in un test di trazione dei capelli afferrando 50-60 capelli tra il pollice, l'indice e il medio, nelle regioni frontale, occipitale e temporale del cuoio capelluto. Il test è stato considerato positivo se il numero di capelli raccolti era >20 e più del 10% dei capelli tirati via dal cuoio capelluto erano in fase telogen, ovvero i capelli presentavano un bulbo bianco clavato. È stata, infine, effettuata una valutazione dermatoscopica manuale per valutare le caratteristiche del capillizio. La diagnosi di telogen effluvium dipendeva dall'anamnesi e dall'esame fisico ed era confermata dal Pull test.

Il consenso informato è stato ottenuto da ogni paziente dopo una spiegazione sulla natura dello studio.

RISULTATI

Sono state valutate 32 pazienti di sesso femminile; la loro età variava da 47 e 89 anni con una media di 70 anni ($\pm 22,3$ D.S.).

La maggior parte delle pazienti erano caucasiche (29 pazienti, 91%), una paziente era medio orientale (4%) ed una paziente Sud-americana (4%).

Inoltre, è stata raccolta, per ogni paziente, un'anamnesi approfondita per quanto riguarda l'inizio dell'infezione da COVID-19, l'inizio della caduta di capelli, i segni e i sintomi sistemici o dermatologici associati, la gravità della malattia e il trattamento ricevuto. Delle 32 pazienti prese in esame, 3 hanno avuto un decorso asintomatico del COVID-19, 3 (9,4%) hanno sviluppato sintomi lievi da COVID-19 e non hanno richiesto ricovero ospedaliero mentre 26 pazienti (il 81,3 hanno sviluppato una malattia severa e hanno richiesto l'ospedalizzazione. La durata media della positività al SARS-CoV-2 era di 26,3 giorni (range 12-60) mentre le pazienti ospedalizzate hanno avuto una durata media di degenza di 21 giorni (range 8-50 giorni).

I cinque sintomi più comuni riportati sono stati: febbre (72%), disguesia (46,8%), astenia (43,8%), anosmia (40,6%), mal di testa (37,5%), dispnea (31,3%), diarrea (31,3%), mialgia (18,8%), raffreddore (12,5%) e congiuntivite (9,4%).

Le comorbidità più frequenti in queste pazienti erano: diabete mellito (25%), ipertensione arteriosa (31,3%) tiroidite autoimmune (9,4%), dislipidemia (9,4%) e asma (9,4%). Di conseguenza, la terapia farmacologica cronica vedeva soprattutto la somministrazione di antipertensivi (es. ACE-inibitori e sartani), ipoglicemizzanti orali e statine.

Per quel che concerne la terapia per il trattamento del COVID-19, tutti i 29 pazienti sintomatici hanno ricevuto terapia di supporto con farmaci antipiretici e ossigeno terapia ad alti flussi; il 49 % dei pazienti è stato trattato con corticosteroidi per via sistemica e l'80% ha ricevuto terapia anticoagulante con Enoxaparina o Edoxaban. L'antivirale Remdesivir è stato somministrato a 6 pazienti. Infine, il 40,6% dei pazienti è stato trattato con antibiotici, in particolare sono stati somministrati Ceftriaxone, Vancomicina, Azitromicina e Amoxicillina + Acido Clavulanico, per il rischio di sovra-infezione batterica.

Il 72% delle pazienti aveva ricevuto la vaccinazione con BNT162b2 (Comirnaty, BioNTech, Pfizer) mentre il 26% non era vaccinata.

Alla visita dermatologica tutte le pazienti hanno mostrato un quadro di alopecia non cicatriziale attribuibile a telogen effluvium acuto. Delle 32 pazienti solo 3 (9,4%) avevano presentato durante la vita pregressi episodi di caduta di capelli, correlati alla menopausa e

alla sclerosi multipla. In particolare, 1 paziente aveva avuto alopecia androgenetica associata alla menopausa mentre 2 pazienti avevano avuto TE cronico da sclerosi multipla.

In media, la caduta dei capelli è iniziata 25 giorni (range 7-150 giorni) dopo il primo tampone positivo per SARS-CoV-2. La durata totale del TE era in media 76 giorni (range 21 a 150 giorni). Una paziente presentava una pregressa tricodinia con prurito e parestesie (in una scala da 1 a 10, valore 8) mentre una seconda paziente presenta tricodinia ancora in corso al momento della raccolta dati, con prurito e dolore (in una scala da 1 a 10, valore 7). Nel 100% dei casi la caduta del capello interessava la fase Telogen. In tabella vengono riportati i risultati del Pull test:

| | + | ++ | +++ |
|--------------------|----|----|-----|
| N° pazienti | 15 | 8 | 9 |

Legenda:

- +: tra 20 e 100 capelli
- ++: tra 100 e 200 capelli
- +++: oltre i 200 capelli

Il Pull test era positivo (+) nel 100% dei casi e fortemente positivo (+++) in 9 (28%) pazienti. I risultati della dermatoscopia hanno evidenziato miniaturizzazione in 12 casi (37,5%) mentre il 62,5 % delle pazienti non presentava miniaturizzazione. Inoltre, tutti i casi erano negativi per yellow/black dots.

I farmaci utilizzati per la gestione del telogen effluvium acuto variavano da paziente a paziente. Gli steroidi sono stati i farmaci più comunemente usati in circa l'84% dei casi; in particolare la terapia con corticosteroidi sistemici ha interessato il 44% delle donne mentre quella con corticosteroidi topici il 40% delle pazienti. Il Minoxidil è stato prescritto a 12 pazienti e in 8 su 12 casi era in associazione con la terapia topica a base di corticosteroidi. Meno frequentemente sono stati prescritti vitamina D (2%), biotina (1%) e integratori di ferro (3%).

In seguito al trattamento, solo 2 pazienti mostravano ancora perdita di capelli mentre il 94% delle donne non ha più lamentato la comparsa di TE.

| Caso | Genere | Età | Etnia | Ricoverato per covid-19 | Trattamento dell'infezione da COVID-19 | Risultati dell'esame fisico (Pull test) | Fase di caduta del capello | Trattamento del TE |
|------|--------|-----|-----------------|-------------------------|--|---|----------------------------|---------------------------------|
| 1 | F | 81 | Caucascia | Sì | metilprednisolone, vancomicina, ENOXAPARINA | + | telogen | Minoxidil 5% schiuma |
| 2 | F | 80 | Caucascia | Sì | lixiana | + | telogen | Steroide e Minoxidil 5% schiuma |
| 3 | F | 76 | Caucascia | NO | augmentin - tachipirina-zitromax | ++ | telogen | Minoxidil 5% schiuma |
| 4 | F | 57 | Caucascia | NO | lixiana | + | telogen | Minoxidil 5% schiuma |
| 5 | F | 60 | Caucascia | Sì | enoxaparina | ++ | telogen | Steroide e Minoxidil 5% schiuma |
| 6 | F | 47 | Caucascia | Sì | lixiana | + | telogen | Steroide |
| 7 | F | 80 | Caucascia | Sì | X | + | telogen | Steroide e Minoxidil 5% schiuma |
| 8 | F | 72 | Caucascia | Sì | eNOxaparina, ceftriaxone, metilprednisolone,remdesivir, O2tp | + | telogen | Steroide |
| 9 | F | 59 | Caucascia | Sì | X | ++ | telogen | Steroide |
| 10 | F | 67 | Caucascia | Sì | lixiana | +++ | telogen | Minoxidil 5% schiuma |
| 11 | F | 76 | Caucascia | NO | prednisone - augmentin | +++ | telogen | Steroide |
| 12 | F | 88 | Medio orientale | Sì | lixiana | + | telogen | Steroide |
| 13 | F | 69 | Caucascia | Sì | enoxaparina | + | telogen | Steroide e Minoxidil 5% schiuma |
| 14 | F | 80 | Caucascia | Sì | ceftriaxione, steroidi,remdesivir, enoxaparina | + | telogen | Steroide e Minoxidil 5% schiuma |
| 15 | F | 81 | Caucascia | Sì | lixiana | +++ | telogen | Minoxidil 5% schiuma |
| 16 | F | 49 | Caucascia | Sì | X | ++ | telogen | Steroide |
| 17 | F | 57 | Caucascia | Sì | ceftriaxione, steroidi,remdesivir, enoxaparina | + | telogen | Steroide |
| 18 | F | 72 | Caucascia | Sì | enoxaparina | + | telogen | Steroide |
| 19 | F | 76 | Caucascia | Sì | lixiana | x | telogen | Steroide |
| 20 | F | 78 | Caucascia | Sì | X | x | telogen | Steroide e Minoxidil 5% schiuma |
| 21 | F | 88 | Caucascia | Sì | prednisone - enoxaparina | + | telogen | Steroide |
| 22 | F | 63 | Caucascia | Sì | ATB - brufene | +++ | telogen | Steroide |
| 23 | F | 64 | Caucascia | Sì | enoxaparina, ceftriaxone, metilprednisolone,remdesivir, O2tp | +++ | telogen | Steroide |
| 24 | F | 71 | Caucascia | Sì | ceftriaxione, metilprednisone, enoxaparina | + | telogen | Steroide |
| 25 | F | 82 | Caucascia | Sì | ceftriaxione, steroidi,remdesivir, enoxaparina | x | x | Steroide e Minoxidil 5% schiuma |
| 26 | F | 66 | Caucascia | Sì | ATB - prednisone- enoxaparina | ++ | telogen | Steroide |
| 27 | F | 68 | Caucascia | Sì | X | +++ | telogen | Steroide |
| 28 | F | 64 | Caucascia | Sì | prednisone- enoxaparina | x | x | Steroide |
| 29 | F | 59 | Caucascia | Sì | X | + | telogen | x |
| 30 | F | 80 | Caucascia | Sì | prednisone-enoxaparina - ATB | x | x | Steroide e Minoxidil 5% schiuma |
| 31 | F | 67 | Sud america | Sì | ATB-enoxaparina-remdeSivir-prednisone | ++ | telogen | Steroide |
| 32 | F | 66 | Caucascia | Sì | ATB - enoxaparina-prednisone | + | telogen | Steroide |

Tabella 4

DISCUSSIONE

I risultati del nostro studio suggeriscono che l'infezione da SARS-CoV-2 può essere un fattore scatenante significativo del TE acuto.

Il telogen effluvium acuto correlato all'infezione da SARS-CoV-2 è una condizione con un'incidenza più alta nelle donne, in linea con i risultati del presente elaborato e altri studi riguardanti il TE associato a COVID-19, condotti da Khalifa E. Sharquie et Raed J. Jabbar (2021) e da Hailey Olds et al.; (2021) e con le caratteristiche epidemiologiche del TE acuto in generale (6;10). La diversa incidenza nel sesso maschile e femminile potrebbe essere legata alla maggiore suscettibilità allo stress che interessa il sesso femminile o legato a fattori ormonali.

Dai risultati dello studio è emerso che l'età media delle donne era pari a 70 anni; si tratta di un risultato che si discosta da quello degli altri studi, in cui l'età media era decisamente più bassa, variando tra i 41,3 anni dello studio di Khalifa E. Sharquie et Raed J. Jabbar (2021) e i 48,5 anni dello studio di Hailey Olds et al.; (2021). In letteratura non è definito un range di età in cui si ha una maggiore comparsa di TE acuto.

È interessante notare, che il tempo di latenza del Telogen effluvium post-COVID è più breve rispetto a quello classicamente riportato per il TE acuto indotto da altri fattori scatenanti. Nel nostro studio l'insorgenza del telogen è stata, in media, 25 giorni dopo il tampone PCR positivo mentre, classicamente, la caduta dei capelli si verifica dopo circa 3-4 mesi dall'evento scatenante.

Tuttavia, i risultati tricoscopici e i tricogrammi dei vari studi non differiscono dalla forma classica.

In studi precedenti è stato anche riportato che i livelli di citochine proinfiammatorie erano più alti nei soggetti che avevano riportato infezioni più gravi e questo potrebbe essere legato ad un rischio maggiore di TE dato lo stato infiammatorio. Ciò è in linea con i risultati del nostro studio, in cui il 90% delle pazienti aveva richiesto ospedalizzazione per sintomatologia da moderata a grave. Tuttavia, alcuni studi si discostano da questi risultati, ad esempio nello studio osservazionale trasversale di Khalifa E. Sharquie et Raed J. Jabbar (2021), in cui sono stati valutati e arruolati 39 pazienti, nessuno di essi aveva richiesto ospedalizzazione ma tutti avevano sperimentato un'eccessiva perdita di capelli entro 2-3 mesi dall'infezione da COVID-19.

La terapia farmacologica delle pazienti era in linea con le Linee Guida ISS e l'80% delle assistite ha ricevuto terapia anticoagulante. Dal nostro studio non è possibile escludere una correlazione tra l'utilizzo dell'eparina e lo sviluppo del TE. Ciò impedisce di escludere a

priori il ruolo dell'eparina nell'eziopatogenesi del TE e necessita di ulteriori studi di approfondimento. Infatti, la caduta dei capelli era iniziata circa 25 giorni dopo la negativizzazione e non 2-3 mesi dopo, come accade classicamente. Anche nello studio di Watras et al.; che ha fatto luce sul ruolo degli anticoagulanti nel TE, la caduta di capelli era iniziato 3 settimane dopo la terapia (11). Tuttavia, la dose mediana utilizzata in questo studio era più alta di quella classica e quindi questo potrebbe essere correlato alla caduta dei capelli. Altri farmaci utilizzati, come antivirali, antipiretici, corticosteroidi, sono stati esclusi come causa di Telogen effluvium acuto (TEA) in quanto non sono menzionati in letteratura come causa di telogen effluvium acuto.

Il perno del trattamento è la correzione della causa sottostante e la rimozione del fattore di stress incitante. In un range variabile da 20 a 150 giorni il 94% delle pazienti di questo studio non lamentava più caduta di capelli.

Lo studio presenta delle limitazioni in quanto prende in considerazione un campione piccolo di soggetti e un singolo sistema sanitario. Inoltre, è necessario indagare e studiare più approfonditamente la condizione di stress psicologico e fisiologico che ha circondato e ancora circonda la malattia da COVID-19, così da riuscire a determinare quale sia l'eziopatogenesi alla base del TE correlato all'infezione da COVID-19 e impostare il giusto trattamento, rimuovendo la causa sottostante. Questo studio vuole essere un utile strumento per dimostrare la correlazione tra COVID-19 e caduta dei capelli e un primo passo verso una più completa comprensione di una delle tante sequele della pandemia da Coronavirus. Oggi, che la situazione globale di emergenza pandemica si sta sempre più evolvendo verso un approccio di "convivenza" con il virus e che la circolazione virale rimane molto elevata- si pensi che solo nelle due settimane dal 28 febbraio al 13 marzo 2022, in Italia sono stati diagnosticati e segnalati 603.053 nuovi casi (Report ISS)- è sempre più necessario porre attenzione ed interesse nei confronti delle conseguenze croniche dettate da quella che all'inizio poteva essere considerata come una patologia acuta ma che, ad oggi, è sempre più chiaro portare con sé sequele che impattano, per mesi se non per anni, sulla salute e la qualità di vita di milioni di persone.

CONCLUSIONI

In conclusione, abbiamo riportato 32 casi di TE acuto di nuova insorgenza che si è verificato tra 1 e 3 mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2. Abbiamo ipotizzato diversi meccanismi patogenetici ma i meccanismi esatti con cui questo virus induce la caduta dei capelli non sono ben noti, ma quello più accettabile è il rilascio di citochine storm durante l'infezione con questo virus, e questo processo può iniziare lo sviluppo di TE danneggiando le cellule della matrice dei capelli.

Inoltre, la condizione psico-sociale dei pazienti che sono guariti dal COVID-19 è stata seriamente colpita. L'epidemia di COVID-19 ha un impatto sulla vita sociale delle persone, e alcuni soggetti sono più suscettibili alla depressione e all'ansia, da cui può verificarsi la TE. I farmaci che sono stati ricevuti dai nostri pazienti durante il trattamento del COVID-19 sono stati esclusi come causa di ATE. Il TE viene riportato sempre più spesso nell'ambito del COVID-19, e i medici dovrebbero essere informati di questa possibile sequela.

Sono necessari, in futuro, ulteriori studi che mettano in luce e chiariscano definitivamente il meccanismo patogenetico alla base del TE correlato al COVID-19. Solo così sarà possibile impostare un percorso diagnostico e terapeutico che sia in grado di sostenere ed aiutare i pazienti.

Il TE come sequela del COVID-19 viene riportato sempre più spesso e porta con sé un carico di sofferenza e disagio per i pazienti, un peggioramento della qualità di vita e una preoccupazione di rilievo che si aggiunge alla situazione di stress ed ansia direttamente correlati alla pandemia. In questo scenario i medici dovrebbero essere informati su questa possibile sequela, sulla patogenesi, la diagnosi e il percorso terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. *Hair Loss: Common Causes and Treatment*. T. Grant Phillips, MD, W. Paul Slomially, MD and Robert Allison, DO. 6, 2017, Vol. 96.
2. Fahham Asghar, Nazia Shamim , Umar Farooque , Haris Sheikh , Ramsha Aqeel. Telogen Effluvium: A Review of the Literature. 05/27/2020.
3. Rebora, Alfredo. Telogen effluvium: a comprehensive review. 2019, december 2019.
4. *Telogen Effluvium: A Review of the Literature*. Asghar, Fahham, et al. 2020, Cureus .
5. Leonard C. Sperling, Rodney D. Sinclair and Laila El Shabrwai-Caelen. Alopecias. [book auth.] Bologna. *Dermatology*. 2017.
6. Khalifa E. Shaequie, Raed I. Jabbar. COVID-19 infection is a major cause of acute telogen effluvium. 2021, 25 August 2021.
7. Uwe Wollina, Ayse Serap Karadag, Christopher Rowland-Payne, Anca Chiriac, Torello Lotti. Cutaneous signs in COVID-19 patienti: A review. 2020.
8. *International Journal of Dermatology 2020*. 2020.
9. Qiutang Xiong 1, y. 2021, 2021.
10. |, Hailey Olds¹ | Jesse Liu² | Kevin Luk² | Henry W. Lim² | David Ozog². Telogen effluvium associated with COVID-19 infection. 2020, 30 december 2020.
11. Magdalena M. Watras, Jignesh P. Patel, Roopen Arya. Traditional Anticoagulants and Hair Loss: A Role for Direct Oral Anticoagulants? A Review of the Literature. 2016, 7 January 2016.
12. Giovanni Genovese, Chiara Moltrasio, Emilio Berti, Angelo Valerio Marzano. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. 2020, 10 November 2020.
13. Nabeel Hussain, Preeti Agarwala, Kinza Iqbal, Hanaa Mohamed Sheikh Omar, Gurusha Jangid, Vraj Patel, Sawai Singh Rathore, Chandani Kumari, Felipe Velasquez-Botero, Guadalupe Abigail Benitez Lopez, Yogesh Vishwakarma, Airin Parvin Nipiu, Noman

Khurshid Ah. A systemic review of acute telogen effluvium, a harrowing post COVID-19 manifestation. 2022, 2022.

14. Abrantes TF, Artounian KA, Falsey R, et al. Time of onset and duration of post-COVID-19 acute telogen effluvium. 2021, 21-07-2021.

15. Roda A, Oliviera-SoaresR. Acute telogen effluvium in patients recently infected with SARS-CoV-2. 2021. 2021.

16. Starace W, Hussain I, Altaf F. Telogen effluvium: long term Covid-19 symptom. 2020, 2020.

17. Olds H, Liu J, Luk K, Lim HW, Ozog D, Rambhatla PV. Telogen Effluvium associated with COVID-19 infection. 2021, 2021.

18. Rizzetto G, Diotallevi F, Campanati A, et al. Telogen effluvium related to post severe Sars-Cov-2 infection: clinical aspects ad our management experience. 2021, 2021.

ALLEGATI

Allegato 1



OSPEDALE POLIKLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l'Oncologia
Dipartimento di Medicina Specialistica
U.O. Clinica Dermatologica
Direttore: Prof. Andrea Pierotti

CRF- SCHEDA RACCOLTA DATI

N° progressivo del paziente: _____

VISITA DI ARRUOLAMENTO: ANAMNESI

Terapia farmacologica cronica _____

Comorbilità (es. ipertensione, diabete, ipertiroidismo, etc..) _____

Ospedalizzazione per COVID-19: SI NO

Pregressi disturbi di caduta di capelli? NO SI quali? _____

Durata del COVID-19 (periodo dal primo all'ultimo tampone positivo) _____

Sintomi clinici di COVID-19 (cerchiare):
febbre anosmia disgeusia astenia
mal di testa raffreddore mialgia dispnea
diarrea congiuntivite altro _____

Terapie ricevute pro COVID-19 _____

Vaccinazione anti COVID-19? NO SI (quale) _____

TELOGEN EFFLUVIUM

Tempo di latenza tra i tampone COVID-19 e l'insorgenza del TE _____

Durata totale del TE: _____

E' ancora presente TE? NO SI

Associazione con altro pattern di caduta di capelli? AGA AA TRICOTILLOMANIA

TRICODINIA

Pregressa tricodinia? NO SI

