

Aumento del rischio di affaticamento cronico e perdita di capelli a seguito di COVID-19 in individui con displasia ectodermica ipoidrotica

- [Verena Hennig](#) ,
- [Wolfgang Schuh](#) ,
- [Antje Neubert](#) ,
- [Dirk Mielenz](#) ,
- [Hans-Martin Jäck](#) &
- [Holm Schneider](#)

[Orphanet Journal of Rare Diseases](#) volume 16 , Numero articolo: 373 (2021) [Cita questo articolo](#)

- **697** accessi
- **1** Altmetrico
- [Metrica particolari](#)

Astratto

Sfondo

La displasia ectodermica ipoidrotica (HED) è un gruppo di genodermatosi in cui un deficit di segnalazione dell'ectodisplasia A porta al cattivo sviluppo degli annessi cutanei, di varie ghiandole eccrine e dei denti. Gli individui con HED hanno spesso le barriere epiteliali interrotte e, pertanto, si sospettava che fossero più suscettibili all'infezione da coronavirus.

metodi

56 famiglie con almeno un membro che aveva la malattia da coronavirus del 2019 (COVID-19) sono state arruolate in uno studio longitudinale per confrontare il decorso della malattia, le risposte immunitarie e le conseguenze a lungo termine della sindrome respiratoria acuta grave-coronavirus 2 (SARS- Infezione da CoV-2) in pazienti con HED (n = 15, età 9-52 anni) e soggetti di controllo della stessa fascia di età (n = 149).

Risultati

In 14 pazienti HED, sono stati osservati sintomi tipici COVID-19 lievi o moderati che sono durati per 4-45 giorni. La febbre durante i primi giorni a volte richiedeva misure di raffreddamento esterno. Il decorso di COVID-19 era simile a quello dei soggetti di controllo se i pazienti sviluppavano anticorpi che bloccavano la proteina spike di SARS-CoV-2. Cinque su sei pazienti HED con segnalazione di ectodisplasia A completamente abrogata (83%) soffrivano di affaticamento cronico, in due casi molto grave a seguito di COVID-19, mentre solo il 25% dei pazienti HED con attività residua di questa via e il 21% dei soggetti di controllo il recupero da COVID-19 ha sperimentato affaticamento post-infettivo. La perdita di capelli dopo COVID-19 è stata anche più frequente tra i pazienti con HED (64%) rispetto al gruppo di controllo (13%).

Conclusioni

L'HED sembra essere associato a un aumentato rischio di conseguenze a lungo termine di un'infezione da SARS-CoV-2. La vaccinazione preventiva contro il COVID-19 dovrebbe essere raccomandata per le persone affette da questa rara malattia genetica.

introduzione

Le condizioni genetiche possono svolgere un ruolo nella suscettibilità al COVID-19, nella sua progressione e nel suo esito [[1](#) , [2](#)]. La displasia ectodermica ipoidrotica (HED) è un gruppo di malattie genetiche rare che colpiscono lo sviluppo di strutture derivate dall'ectoderma embrionale, come i capelli, le ghiandole sudoripare e sebacee, le ghiandole lacrimali e di Meibomio delle palpebre, le ghiandole sottomuose delle vie aeree e i denti [[3](#)]. Questi disturbi sono causati da varianti patologiche di geni coinvolti nella via di segnalazione dell'ectodisplasia A [[4](#) , [5](#)]. Gli individui con HED hanno mucose molto seccate nel tratto respiratorio superiore e gli occhi, portando a barriere epiteliali perturbate [[6](#) , [7](#)] che potrebbe facilitare l'ingresso nell'organismo della sindrome respiratoria acuta grave-coronavirus di tipo 2 (SARS-CoV-2). La carenza di segnali di ectodisplasia A potrebbe anche limitare le risposte immunitarie antivirali [[4](#)]. Inoltre, la mancanza di ghiandole sudoripare è associata ad un alto rischio di ipertermia pericolosa per la vita durante la malattia febbrile, in particolare nella prima infanzia [[8](#) , [9](#)]. Sulla base di questa conoscenza, si sospettava che i pazienti con HED fossero più inclini all'infezione da SARS-CoV-2 e a un grave decorso di COVID-19, indipendentemente dalla loro età.

I bambini vengono infettati meno frequentemente da SARS-CoV-2 e di solito hanno sintomi meno intensi rispetto agli adulti con COVID-19 [[10](#) , [11](#)]. Ricercatori cinesi che hanno studiato i contatti familiari di un gruppo più ampio di pazienti COVID-19 hanno riportato un tasso di attacco secondario del 4% per i bambini rispetto al 17,1% per gli adulti [[12](#)]. Anche gli studi su famiglie complete sembravano essere un metodo appropriato per valutare la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti pediatrici e adulti con HED e sia la gravità della malattia che le sue conseguenze a lungo termine in questa sottopopolazione.

Durante i primi mesi della pandemia di COVID-19, il nostro centro di esperti, quindi, ha avviato uno studio longitudinale per indagare il decorso della malattia, le risposte immunitarie, le complicanze e i sintomi a esordio tardivo del COVID-19, come l'affaticamento postinfettivo, in famiglie complete con bambini o adolescenti.

Materie e metodi

Disegno dello studio e reclutamento dei pazienti

Sette individui di sesso maschile e otto di sesso femminile di età compresa tra 9 e 52 anni con HED geneticamente confermata sono stati arruolati in uno studio osservazionale longitudinale di 56 famiglie complete con almeno un membro affetto da COVID-19 per indagare sulla diffusione e il decorso della malattia, le risposte immunitarie, e conseguenze a lungo termine dell'infezione da SARS-CoV-2 (identificatore di ClinicalTrials.gov: NCT04741412). Un totale di 149 soggetti della stessa fascia di età, ma provenienti da famiglie senza una storia familiare di HED, sono serviti come controlli. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Università di Erlangen-Nürnberg e condotto secondo i principi della dichiarazione di Helsinki. Tutti gli individui o i loro tutori legali hanno fornito il consenso informato scritto a partecipare.

Il protocollo includeva la raccolta di dati clinici rilevanti da cartelle cliniche, analisi della reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR) di materiale da tamponi delle vie respiratorie, prelievi e analisi ripetuti del sangue, esami clinici e interviste strutturate. L'infezione da SARS-CoV-2 è stata diagnosticata sulla base dell'anamnesi dell'esposizione, della manifestazione clinica e di un risultato positivo della RT-PCR. In assenza di risultati PCR specifici, una combinazione di sintomi COVID-19 o il contatto quotidiano con un membro della famiglia affetto e la successiva rilevabilità degli anticorpi contro la proteina spike SARS-CoV-2 e/o il nucleocapside in due o più momenti hanno portato a la diagnosi retrospettiva di un'infezione da SARS-CoV-2. Le conseguenze a lungo termine del COVID-19 riportate dai pazienti sono state registrate utilizzando un questionario specifico e seguite da ripetute interviste telefoniche e raccolta di tutti i documenti medici pertinenti. Le segnalazioni di grave perdita di capelli sono state confermate dall'esame clinico. L'analisi finale dei dati è stata condotta nel maggio 2021.

I soggetti sono stati inclusi solo se uno o più membri della famiglia erano stati registrati come pazienti nei database dell'Ospedale universitario di Erlangen e se almeno una persona nella famiglia aveva meno di 18 anni. I criteri di esclusione erano la mancanza del consenso informato di uno o più membri della famiglia e le barriere linguistiche alla comunicazione che avrebbero impedito il consenso informato.

Analisi PCR

La RT-PCR per rilevare SARS-CoV-2 è stata eseguita utilizzando il test qualitativo Cobas SARS-CoV-2 dual-target RT-PCR (target specifico SARS-CoV-2 1: regione ORF1/a; target 2 specifico pan-Sarbecovirus). : busta E regione) di Roche Diagnostics (Mannheim, Germania). È stato studiato il materiale dei tamponi delle vie respiratorie. Questo test, eseguito su un sistema PCR automatizzato (Cobas 6800; Roche Diagnostics, Mannheim, Germania), visualizza i valori di soglia del ciclo (Ct) sia per le sequenze virali bersaglio che per il controllo interno. Secondo la valutazione del produttore, il limite di rilevamento dell'RNA SARS-CoV-2 nei tamponi delle vie respiratorie è 0,009 dose infettiva di coltura tissutale 50% (TCID50)/mL per l'obiettivo 1 e 0,003 TCID50/mL per l'obiettivo 2.

Rilevazione di anticorpi specifici

I sieri dei pazienti sono stati sottoposti a screening per gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 utilizzando il test NADAL COVID-19 IgG/IgM (nal von minden GmbH, Moers, Germania) o l'Anti-SARS-CoV-2 ELISA (Euroimmun, Lubecca, Germania) secondo le istruzioni del produttore.

Il rilevamento basato sulla citometria a flusso di anticorpi (IgA, IgM e IgG) contro la proteina spike SARS-CoV-2 è stato condotto come descritto in precedenza [[13](#) , [14](#)]. In breve: un plasmide codificante per il picco SARS-CoV-2 (QHD43416.1, aa1-1273, posizione 21,580-25,400 da GenBank NC_045512) è stato co-trasfettato insieme a un plasmide codificante per la proteina fluorescente verde (GFP) in cellule HEK293T. Due giorni dopo le cellule sono state incubate con campioni di siero dei pazienti (diluizione 1:100), seguite dalla colorazione con una miscela di anticorpi secondari di IgA antiumane coniugate con PE (Southern Biotech, Birmingham, USA), antiumane coniugate con AF647. Anticorpi IgG (Southern Biotech) e anti-IgM umane coniugati con DyLight405 (Jackson ImmunoResearch, Ely, UK). Le popolazioni di cellule colorate sono state analizzate utilizzando un citometro a flusso Gallios (Beckman-Coulter). L'anticorpo TRES 224 [[15](#)] che riconosce la proteina spike SARS-CoV-2 è servito come controllo positivo.

Anticorpi specifici che bloccano la proteina spike di SARS-CoV-2 sono stati identificati utilizzando un test di blocco surrogato di spike SARS-CoV-2 basato su cellule, i cui dettagli sono stati pubblicati in un manoscritto separato dal nostro gruppo [[14](#)].

La quantificazione delle IgG specifiche per il nucleocapside SARS-CoV-2 o la proteina spike S1 è stata eseguita da SYNLAB International GmbH (Weiden, Germania).

Valutazione della funzione polmonare

I test di funzionalità polmonare includevano valutazioni della capacità vitale (VC In), volume espiratorio forzato oltre 1 s (FEV1), flusso di picco (PEF) e flusso espiratorio massimo al 75% della capacità vitale forzata (MEF75). I risultati sono stati interpretati da uno pneumologo pediatrico esperto.

analisi statistica

I set di dati sono stati analizzati con t-test non accoppiati utilizzando il software GraphPad Prism 7 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA).

Risultati

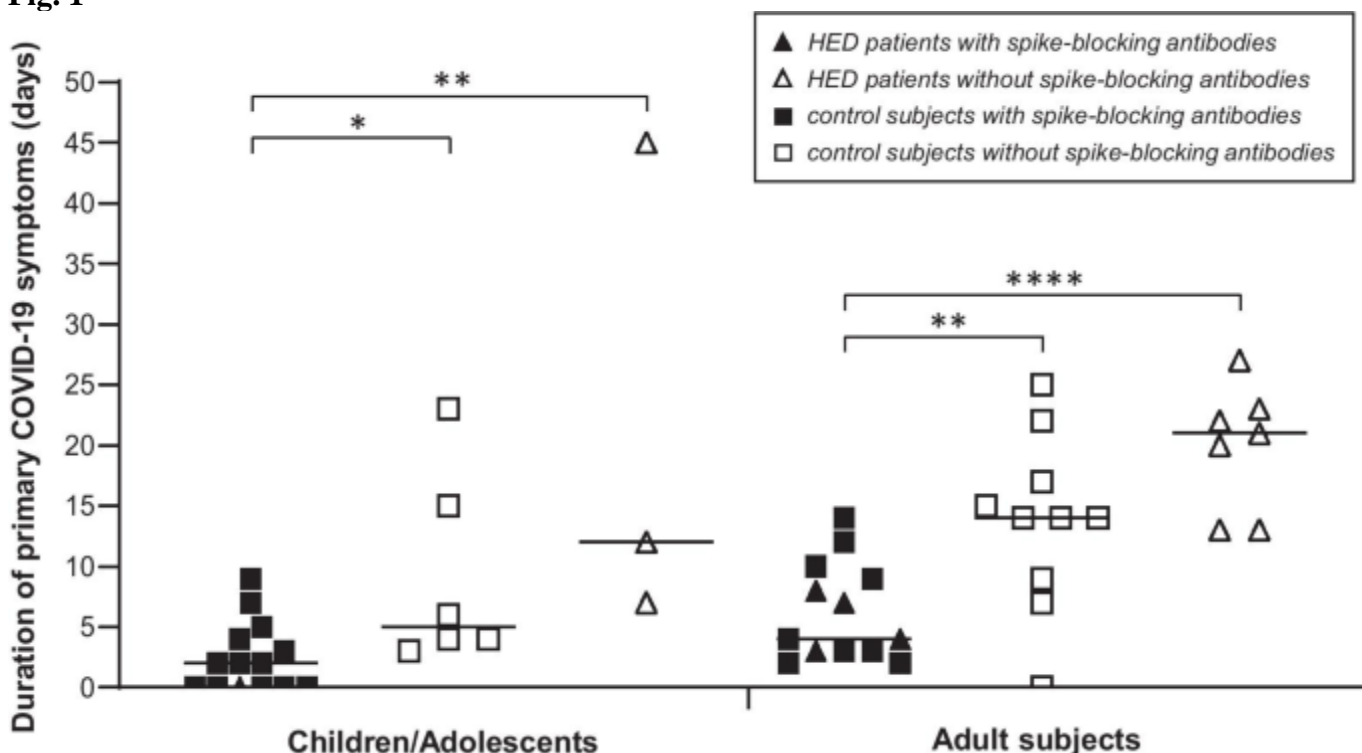
Nella nostra coorte di individui con HED, nove dei 15 soggetti hanno acquisito l'infezione da SARS-CoV-2 all'interno della loro famiglia da familiari affetti, gli altri sei pazienti da contatti esterni. I sintomi del COVID-19 (febbre, cefalea, mialgia, mal di gola, raucedine, tosse, oppressione toracica, sintomi neurologici e gastrointestinali) erano da lievi a moderati e non differivano da quelli dei soggetti di controllo. La febbre durante i primi giorni, tuttavia, ha richiesto misure di raffreddamento esterno in cinque adulti con il fenotipo conclamato di HED, sebbene nessuno di questi pazienti sia stato ricoverato in ospedale. Il test PCR per SARS-CoV-2 è stato eseguito 1-11 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, ad eccezione di due donne che sono state messe in quarantena sulla base di risultati clinici tipici nel marzo 2020 (all'inizio della prima ondata di COVID-19 in Germania) e il figlio asintomatico di uno di loro. I risultati della PCR hanno confermato in ogni caso la diagnosi clinica di COVID-19. Le caratteristiche demografiche e genetiche dei pazienti con HED indagati sono riassunte nella Tabella 1.

Tabella 1 Caratteristiche dei 15 soggetti con displasia ectodermica ipoidrotica (HED) indagati in questo studio

Risposte immunitarie a SARS-CoV-2

Le IgG contro SARS-CoV-2 (rilevate mediante ELISA e citometria a flusso) si sono sviluppate nel giro di poche settimane e sono rimaste rilevabili nel sangue per almeno quattro mesi in 14 dei 15 pazienti con HED (93,3%) e nel 95,9% dei soggetti di controllo (dati non mostrati). Tutti i bambini e la maggior parte degli adulti con infezione da SARS-CoV-2 hanno prodotto anche IgA contro questo virus. L'immunità cellulare non è stata studiata sistematicamente. Nei sieri di cinque pazienti HED (quattro adulti, un bambino), abbiamo trovato anticorpi specifici che bloccano l'interazione della proteina spike di SARS-CoV-2 con l'enzima di conversione dell'angiotensina umana ricombinante 2 (ACE2) (Fig. 1 e file aggiuntivo 1: Figura S1). I sintomi di COVID-19 di questi pazienti sono durati per un massimo di 8 giorni, ben all'interno del range del gruppo di controllo, mentre la durata dei sintomi primari di COVID-19 è stata molto più lunga nei soggetti senza tali anticorpi anti-spike (in media 21,3 giorni nei bambini/adolescenti e 19,9 giorni negli adulti affetti da HED, rispetto a 9,2 e 13,7 giorni rispettivamente nei bambini/adolescenti di controllo e negli adulti di controllo).

Fig. 1



Durata di COVID-19 in pazienti con HED con o senza anticorpi che bloccano il legame della proteina spike SARS-CoV-2 al suo recettore ACE2. Sieri di individui con infezione da HED e SARS-

CoV-2 (triangoli, n = 15, età 9-52 anni) e da soggetti di controllo della stessa fascia di età che erano stati esposti a SARS-CoV-2 (quadrati, n = 38) sono stati studiati per anticorpi anti-spike specifici contro questo virus. Se tali anticorpi erano presenti, la durata dei sintomi primari di COVID-19 (febbre, mal di testa e mal di corpo, diarrea, esaurimento, tosse, mancanza di respiro e oppressione toracica) era simile a quella dei soggetti di controllo. In assenza di anticorpi anti-spike contro SARS-CoV-2, tuttavia, il decorso del COVID-19 è stato spesso notevolmente lungo

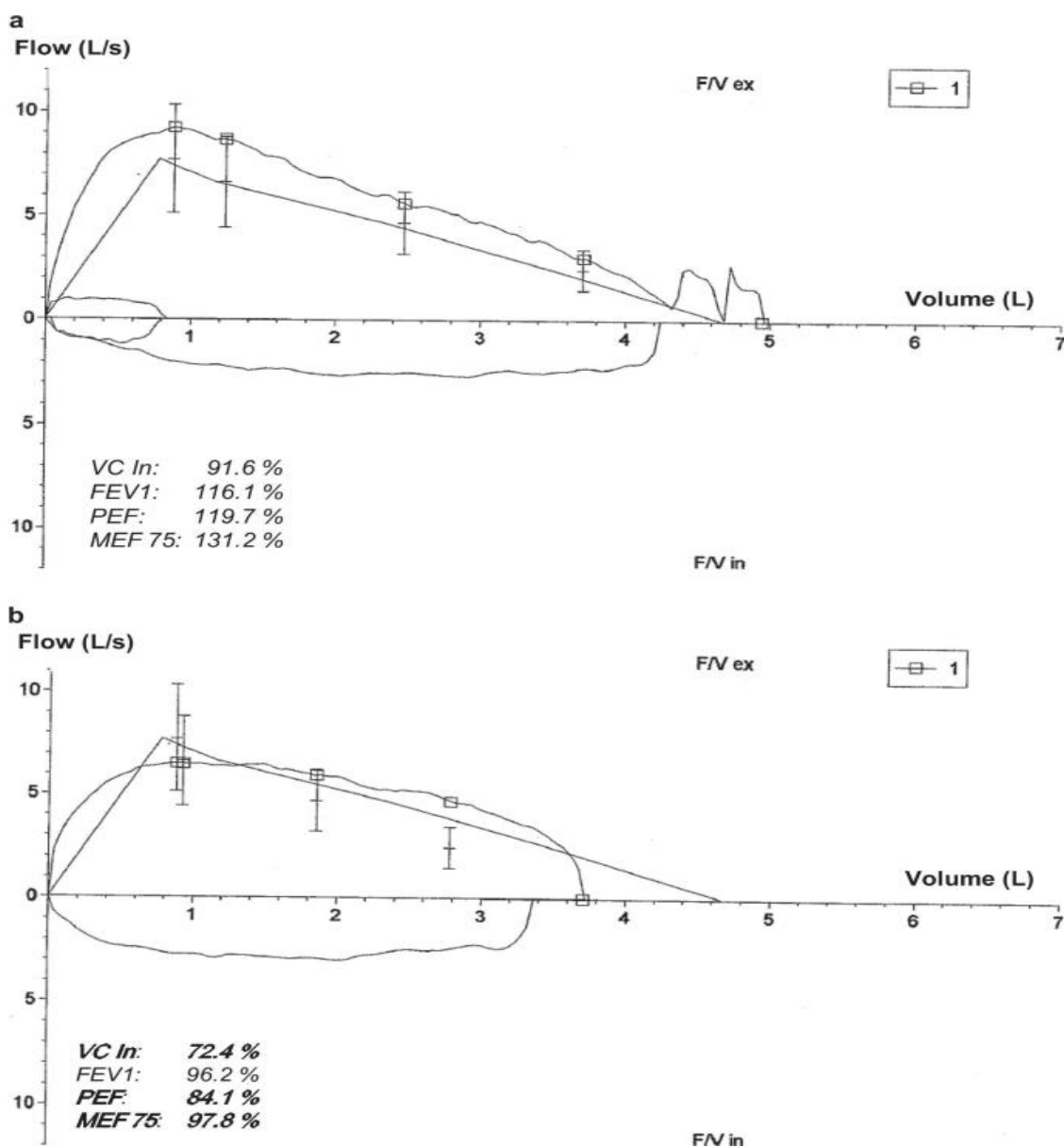
Nella maggior parte dei soggetti indagati per oltre 12 mesi, gli anticorpi SARS-CoV-2 erano ancora rilevabili mediante ELISA un anno dopo l'infezione da coronavirus: IgG contro il nucleocapside di SARS-CoV-2 nel 70,6% degli adulti e nel 77,8% dei bambini/adolescenti, IgG contro la proteina spike SARS-CoV-2 nel 58,8% degli adulti e nel 77,8% dei bambini/adolescenti con o senza HED, sebbene le concentrazioni sieriche di entrambi i tipi di IgG abbiano mostrato una tendenza ad essere inferiori nei pazienti con HED rispetto ai soggetti sani di controllo (Tabella [2](#)).

Tabella 2 Rilevabilità degli anticorpi contro SARS-CoV-2 un anno dopo l'infezione

Stanchezza post-infettiva

Il soggetto ED-Y2, un adolescente maschio di 16 anni con HED e giocatore di baseball attivo che aveva regolarmente preso parte a competizioni a squadre nella seconda lega nazionale tedesca più alta, ha manifestato sintomi di COVID-19 tra cui mal di testa, febbre, mialgia e tosse per un totale di 11 giorni. Il paziente si è ripreso completamente e ha ripreso a praticare sport. Quattro giorni dopo la fine della sua quarantena, sviluppò improvvisamente un affaticamento molto grave: lamentava una costante mancanza di energia, non riusciva ad alzarsi dal letto per più di 30-40 minuti al giorno, aveva difficoltà a rimanere sveglio quando mangiava e poteva non prendere parte alle lezioni scolastiche online. I disturbi neurologici o cardiovascolari e la depressione sono stati esclusi dai medici specialisti. Un test di funzionalità polmonare ha indicato una malattia polmonare restrittiva (Fig. 2) che, tuttavia, non spiegava l'estrema fatica. Questa condizione è persistita per 12 settimane, prima che si notasse un lieve miglioramento. L'affaticamento post-infettivo escludendo il ritorno allo sport non si è ancora risolto, a sei mesi dal contagio, mentre le restrizioni polmonari e i disturbi cognitivi sono quasi scomparsi. Dopo una lunga e complessa riabilitazione, il paziente spera di poter tornare a scuola nelle settimane successive.

Fig. 2



Risultati dei test di funzionalità polmonare di un soggetto di 16 anni con HED prima dell'infezione da SARS-CoV-2 (**a**) e 7 giorni dopo il recupero dai sintomi primari di COVID-19 (**b**). Questo ragazzo ha anche sperimentato un'estrema stanchezza post-infettiva

Quattro degli altri cinque pazienti con HED che sono emi- o omozigoti per mutazioni nulle nel gene che causa la malattia (tre uomini, una donna; Tabella [1](#)) si sono lamentati di un affaticamento prolungato e spesso grave in seguito a COVID-19 che ha avuto un impatto importante sulla loro capacità di lavorare. Questo è stato accompagnato da mancanza di respiro in due soggetti. L'affaticamento cronico era chiaramente più frequente tra gli individui con segnalazione dell'ectodislasina A completamente abrogata (83%) rispetto ai pazienti con HED con attività residua della via ectodisplasina-NF-kB (2/8; 25%). Quest'ultimo sottogruppo ha sperimentato l'affaticamento postinfettivo con una frequenza simile a quella dei soggetti di controllo che si stavano riprendendo da COVID-19 (23/108; 21%).

Perdita di capelli post-infettiva e altri problemi

Otto pazienti adulti con HED (sei donne e due uomini) hanno riportato una notevole perdita di capelli in seguito a COVID-19. Anche in questo caso, questo fenomeno ha colpito i pazienti con HED (8/14; 64%) più spesso rispetto ai soggetti di controllo (14/108; 13%) ed è stato un problema di salute rilevante, in particolare per le pazienti di sesso femminile (Fig. 3). La caduta dei capelli è iniziata improvvisamente con la caduta di ciuffi di capelli durante la pettinatura o la spazzolatura (Fig. 3) circa due mesi dopo l'insorgenza dei sintomi di COVID-19 ed è durata fino a sei mesi.

Fig. 3



Perdita di capelli dieci settimane dopo il recupero da COVID-19 in una donna di 27 anni con HED autosomica recessiva. **a**, **b** Riduzione progressiva del numero di peli, soprattutto nelle regioni centrale, frontale e parietale del cuoio capelluto. **c** Diffuso assottigliamento delle regioni biparietale superiore e del vertice e conservazione della linea di impianto dei capelli

anteriore. **d** Ciuffi di capelli cadono dopo una leggera trazione sui capelli del cuoio capelluto durante la spazzolatura quotidiana

Interviste telefoniche ed esami clinici hanno anche evidenziato problemi ricorrenti delle unghie che colpiscono transitoriamente sia le unghie delle mani che quelle dei piedi, come le unghie fragili che spesso si spezzano o si spezzano, ma non è stata segnalata alcuna perdita di unghie intere.

Discussione

Sebbene lo sviluppo carente di varie ghiandole eccrine nei pazienti con HED comporti infezioni respiratorie ricorrenti, rinite atrofica e cheratoconguntivite secca [[6](#) , [16](#)], né il decorso del COVID-19 né le risposte immunitarie umorali alla SARS-CoV-2 sembrano differire notevolmente da quelli nei soggetti di controllo. I nostri dati suggeriscono inoltre che gli anticorpi sierici che bloccano il legame della proteina spike SARS-CoV-2 con ACE2 sono un fattore con un'influenza rilevante sulla durata di COVID-19 sia nei pazienti con HED che nei soggetti di controllo. Differenze notevoli e inaspettate, tuttavia, sono state osservate per quanto riguarda l'affaticamento postinfettivo, una malattia cronica con sintomi costituzionali e neurocognitivi che persistono molto tempo dopo la scomparsa dell'infezione iniziale [[17](#)]. L'affaticamento cronico è una conseguenza multifattoriale e poco conosciuta di una varietà di infezioni prevalentemente virali. È stato ipotizzato che Coxiella burnetii, virus di Epstein-Barr, virus dell'influenza e altri agenti infettivi causino una persistente disregolazione della risposta infiammatoria e delle vie metaboliche, molto probabilmente correlata a una cattiva comunicazione nelle reti di citochine [[17](#) , [18](#)]. C'è un numero crescente di individui che soffrono di COVID-19 post-acute, un'entità di malattia ancora più complessa caratterizzata da sintomi persistenti e/o complicanze ritardate o a lungo termine oltre le 4 settimane dall'insorgenza dei sintomi [[19](#) , [20](#)], tra cui anosmia, debolezza muscolare, disturbi cognitivi e del sonno, dolore toracico, palpitazioni e perdita di capelli. Una meta-analisi sistematica di studi di coorte [[21](#)] ha rivelato effetti prolungati dopo COVID-19 acuto nell'80% della popolazione dello studio di età compresa tra 17 e 87 anni. Sintomi respiratori persistenti, piuttosto indipendenti dalla gravità del coinvolgimento polmonare iniziale [[22](#)], sono stati spesso registrati e il follow-up di ampi gruppi di pazienti ha indicato che la dispnea è uno dei problemi di salute postinfettivi più frequenti [[23](#) , [24](#)]. Questo era evidente anche tra i nostri pazienti HED. Sebbene ci si aspettassero problemi polmonari in pazienti con un fenotipo conclamato di HED, la notevole differenza nella frequenza e nella gravità della fatica cronica è stata sorprendente. Contrariamente alla popolazione generale, dove i "trasportatori a lungo raggio" sono prevalentemente donne [[25](#)], i soggetti di sesso maschile con HED sono stati colpiti più spesso da stanchezza cronica rispetto alle donne con questo raro disturbo. Ciò è spiegato dalla grande percentuale di HED legata all'X nella nostra coorte (93,3%).

La perdita dei capelli, il secondo problema più frequente tra i soggetti con HED rispetto ai soggetti di controllo che si stanno riprendendo da COVID-19, può essere una conseguenza di qualsiasi malattia acuta con febbre. La caduta dei capelli osservata molte settimane dopo l'infezione da SARS-CoV-2 è coerente con il telogen effluvium (TE), una condizione caratterizzata da una perdita di capelli improvvisa e senza cicatrici 2-3 mesi dopo un evento scatenante [[26](#)]. Nel caso di TE associata a COVID-19, si ipotizzava che l'insulto potesse indurre un rilascio immediato dei follicoli piliferi dalla fase anagen e un passaggio alla fase catagen e successivamente telogen [[27](#)]. Perdita di capelli evidente, segnalata da circa il 20% dei sopravvissuti a COVID-19 [[20](#)], è stato associato a un decorso più grave della malattia. Il numero di soggetti nel nostro studio, tuttavia, era troppo basso per trarre conclusioni su questa associazione. La TE colpisce tipicamente meno della metà del cuoio capelluto e dura circa sei mesi [[26](#)]; un capello che cade viene sostituito da un capello nuovo e in crescita. Poiché i pazienti con HED, a causa della mancanza di capacità di sudorazione [[28](#)], dovrebbero sviluppare febbre alta nel processo di un'infezione da SARS-CoV-2 e, quindi, potrebbero sperimentare uno stress fisico ed emotivo più significativo rispetto ai soggetti di controllo con COVID-19, l'aumento della frequenza di TE poteva essere previsto. Può anche essere sottovalutato nella nostra coorte perché gli adolescenti con HED spesso soffrono di una profusa perdita di capelli correlata alla malattia [[29](#)] e molti pazienti maschi di HED diventano calvi durante la terza o la quarta decade di vita.

Conclusioni

L'HED sembra andare di pari passo con un aumento del rischio di conseguenze post-acute di un'infezione da SARS-CoV-2, come affaticamento cronico e perdita di capelli. Un'attenzione particolare a questi problemi può essere richiesta negli adolescenti e nei giovani adulti e la vaccinazione preventiva contro il COVID-19 dovrebbe essere raccomandata per tutti gli individui affetti da HED.

Disponibilità di dati e materiali

I set di dati utilizzati e analizzati durante lo studio in corso sono disponibili presso l'autore corrispondente su richiesta ragionevole.

Abbreviazioni

COVID-19:

Malattia da coronavirus del 2019

FEV1:

Volume espiratorio forzato oltre 1 s

PICCANTE:

Displasia ectodermica ipoidrotica

MEF 75:

Flusso espiratorio massimo al 75% della capacità vitale forzata

PEF:

Flusso massimo

RT-PCR:

Reazione a catena della trascrizione inversa-polimerasi

SARS-CoV-2:

Sindrome respiratoria acuta grave-coronavirus tipo 2

A:

Telogen effluvio

TU:

Capacità vitale

Riferimenti

1. 1.

Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi Z, et al. Fattori virali e dell'ospite correlati all'esito clinico di COVID-19. *Natura*. 2020;583:437–40.

[ASTUCCIO Articolo Google Scholar](#)

2. 2.

Il gruppo GWAS grave Covid-19. Studio di associazione Genomewide di grave Covid-19 con insufficienza respiratoria. *N inglese J Med*. 2020; 383:1522-34.

3. 3.

Wright JT, Grange DK, Fete M. Displasia ectodermica ipoidrotica. 28 aprile 2003 [aggiornato il 1 giugno 2017]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editori. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): Università di Washington, Seattle; 1993-2020.

4. 4.

Trzeciak WH, Koczorowski R. Basi molecolari della displasia ectodermica ipoidrotica: un aggiornamento. *J Appl Genet.* 2016; 57:51-61.

[**ASTUCCIO** **Articolo** **Google Scholar**](#)

5. 5.

Wohlfart S, Hammersen J, Schneider H. Spettro mutazionale in 101 pazienti con displasia ectodermica ipoidrotica e mappatura del punto di rottura in casi indipendenti di rari riarrangiamenti genomici. *J Hum Genet.* 2016; 61: 891-7.

[**ASTUCCIO** **Articolo** **Google Scholar**](#)

6. 6.

Dietz J, Kaercher T, Schneider AT, Zimmermann T, Huttner K, Johnson R, et al. Coinvolgimento respiratorio e oculare precoce nella displasia ectodermica ipoidrotica legata all'X. *Eur J Pediatr.* 2013;172:1023-31.

[**ASTUCCIO** **Articolo** **Google Scholar**](#)

7. 7.

Li S, Zhou J, Zhang L, Li J, Yu J, Ning K, et al. L'ectodisplasina A regola la funzione della barriera epiteliale attraverso la via di segnalazione del riccio sonico. *J Cell Mol Med.* 2018;22:230-40.

[**ASTUCCIO** **Articolo** **Google Scholar**](#)

8. 8.

Clarke A, Phillips DI, Brown R, Harper PS. Aspetti clinici della displasia ectodermica ipoidrotica legata all'X. *Arch Dis bambino.* 1987; 62: 989-96.

[**ASTUCCIO** **Articolo** **Google Scholar**](#)

9. 9.

Blüschke G, Nüsken KD, Schneider H. Prevalenza e prevenzione di gravi complicanze della displasia ectodermica ipoidrotica nell'infanzia. *Early Hum Dev.* 2010;86:397-9.

[Articolo Google Scholar](#)

10.10.

Wu Z, McGoogan JM. Caratteristiche e lezioni importanti dall'epidemia di Coronavirus 2019 (COVID-19) in Cina: sintesi di un rapporto di 72314 casi del Centro cinese per il controllo e la prevenzione delle malattie. *JAMA.* 2020;323:1239-42.

[ASTUCCIO Articolo Google Scholar](#)

11. 11.

Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. Infezione da SARS-CoV-2 nei bambini. *N inglese J Med.* 2020; 382: 1663-5.

[Articolo Google Scholar](#)

12.12.

Li W, Zhang B, Lu J, Liu S, Chang Z, Peng C, et al. Le caratteristiche della trasmissione domestica del COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1943-6.

[ASTUCCIO Articolo Google Scholar](#)

13.13.

Lapiente D, Maier C, Irrgang P, Hübner J, Peter AS, Hoffmann M, et al. Saggio citometrico a flusso a risposta rapida per il rilevamento di risposte anticorpali a SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40:751-9.

[ASTUCCIO Articolo Google Scholar](#)

14.14.

Schuh W, Baus L, Steinmetz T, Schulz SR, Weckwerth L, Roth E, et al. Saggio di blocco surrogato dello spike SARS-CoV-2 basato su cellule (SUBA). *Eur J Immunol.* in corso di revisione

15.15.

Peter AS, Roth E, Schulz SR, Fraedrich K, Steinmetz T, Damm D, et al. Una coppia di anticorpi monoclonali umani neutralizzanti non competitivi che proteggono dalla malattia in un modello di infezione da SARS-CoV-2. Eur J Immunol. 2021 (in corso di stampa). <https://doi.org/10.1002/eji.202149374>

16.16.

Al-Jassim AH, Swift AC. Croste nasali persistenti dovute a displasia ectodermica ipoidrotica. J Laryngol Otol. 1996;110:379–82.

[ASTUCCIO Articolo Google Scholar](#)

17.17.

Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 e encefalomielite mialgica post-infettiva/sindrome da stanchezza cronica: una revisione narrativa. Ther Adv Infectious Dis. 2021; 8:1–16. <https://doi.org/10.1177/20499361211009385>.

[Articolo Google Scholar](#)

18.18.

Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, et al. Sequele di COVID-19 negli adulti di età inferiore ai 50 anni: una revisione sistematica. Travel Med Infect Dis. 2021;40:101995. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>.

[Articolo PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

19.19.

Couzin-Frankel J. Il lungo raggio. Scienza. 2020;369:614-7.

[ASTUCCIO Articolo Google Scholar](#)

20. 20.

Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Sindrome post-acuta da COVID-19. Nat Med. 2021; 27: 601–15.

[ASTUCCIO Articolo Google Scholar](#)

21.21.

Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, Cuapio A, et al. Più di 50 effetti a lungo termine di COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi. Res mq. 2021 marzo 1;rs.3.rs-266574 (prestampa), <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-266574/v1>

22. 22.

Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, et al. Sintomi COVID-19: evoluzione longitudinale e persistenza in ambito ambulatoriale. Ann Intern Med. 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-5926> .

[Articolo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

23. 23.

Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Sintomi post-dimissione e bisogni riabilitativi nei sopravvissuti all'infezione da COVID-19: una valutazione trasversale. J Med Virol. 2020;93:1013–22.

[Articolo Google Scholar](#)

24. 24.

Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. Long-COVID': uno studio trasversale sui sintomi persistenti, sui biomarcatori e sulle anomalie dell'imaging a seguito del ricovero per COVID-19. Torace. 2020. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818> .

[Articolo PubMed](#) [Google Scholar](#)

25. 25.

Rubin R. Man mano che il loro numero cresce, esperti di monconi COVID-19 "Long Haulers". JAMA. 2020;324:1381-3.

ASTUCCIO [Articolo Google Scholar](#)

26. 26.

Chien Yin GO, Siong-See JL, Wang ECE. Telogen Effluvium: una revisione della scienza e degli ostacoli attuali. J Dermatol Sci. 2021;101:156–63.

ASTUCCIO [Articolo Google Scholar](#)

27.27.

Moreno-Arrones OM, Lobato-Berezo A, Gomez-Zubiaur A, Arias-Santiago S, Saceda-Corralo D, Bernardez-Guerra C. Telogen effluvium indotto da SARS-CoV-2: uno studio multicentrico. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 35:e181-3.

28. 28.

Schneider H, Hammersen J, Preisler-Adams S, Huttner K, Rascher W, Bohring A. Capacità di sudorazione e genotipo in individui con displasia ectodermica ipoidrotica legata all'X. *J Med Genet.* 2011;48:426–32.

[ASTUCCIO Articolo Google Scholar](#)

29. 29.

Burger K, Schneider AT, Wohlfart S, Kiesewetter F, Huttner K, Johnson R, et al. Correlazione genotipo-fenotipo nei ragazzi con displasia ectodermica ipoidrotica legata all'X. *Am J Med Genet A.* 2014;164:2424-32.

[ASTUCCIO Articolo Google Scholar](#)

[Scarica i riferimenti](#)

Ringraziamenti

Siamo molto grati alle famiglie per aver partecipato a questo studio, nonché a tutti i membri delle équipe mediche coinvolte nella loro cura, in particolare i dott. Katharina Hermes, Jochen Noss, Angela Kropp e Manfred Rauh. La maggior parte del lavoro è stato svolto da VH in adempimento dei requisiti per il conseguimento della laurea "Dr. med." dalla Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

Finanziamento

Finanziamenti ad accesso aperto abilitati e organizzati da Projekt DEAL. Questo lavoro è stato supportato da un assegno di ricerca dell'organizzazione dei pazienti con displasia ectodermica tedesco-svizzero-austriaca (a HS) e in parte dalla Deutsche Forschungsgemeinschaft (da TRR130 a WS, DM e HMJ), dal BMBF (COVIM e 01KI2043A, entrambi a HMJ), la Bayerische Forschungsförderung (da CORACd a HMJ) e il Ministero bavarese della scienza e dell'arte (a HMJ).

Informazioni sull'autore

affiliazioni

- 1. Dipartimento di Pediatria, Ospedale universitario di Erlangen, Università di Erlangen-Nürnberg, Loschgestr. 15, 91054, Erlangen, Germania**
Verena Hennig, Antje Neubert e Holm Schneider
- 2. Centro per le displasie ectodermiche, Ospedale universitario di Erlangen, Università di Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germania**
Verena Hennig e Holm Schneider

3. Divisione di immunologia molecolare, Ospedale universitario di Erlangen, Università di Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germania

Wolfgang Schuh, Dirk Mielenz e Hans-Martin Jäck

Contributi

AN e HS hanno concettualizzato e progettato lo studio. VH e HS hanno raccolto e valutato i dati e redatto il manoscritto iniziale. WS e DM hanno eseguito analisi di laboratorio. HMJ ha stabilito metodi diagnostici e dati curati. Tutti gli autori hanno esaminato criticamente il manoscritto per il contenuto intellettuale, approvato la sua versione finale e accettano di essere responsabili di tutti gli aspetti del lavoro.

autore corrispondente

Corrispondenza con Holm Schneider .

Dichiarazioni etiche

Approvazione etica e consenso a partecipare

Questo studio è stato approvato da un comitato etico istituzionale indipendente e registrato con il titolo *Infezioni pediatriche SARS-CoV-2: corso di COVID-19, risposte immunitarie, complicazioni e conseguenze a lungo termine* (PEDCOVID-19; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04741412>). È stato ottenuto il consenso informato scritto di tutti i partecipanti o dei loro tutori legali.

Consenso alla pubblicazione

La donna la cui testa è mostrata in Fig. [3 ha](#) acconsentito alla pubblicazione di queste foto.

Interessi conflittuali

Gli autori dichiarano di non avere interessi in gioco.

Informazioni aggiuntive

Nota dell'editore

Springer Nature rimane neutrale rispetto alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Informazione supplementare

File aggiuntivo 1: Figura S1.

Analisi degli anticorpi anti-spike SARS-CoV-2 nei sieri di pazienti con HED utilizzando il test SUBA (Schuh et al., 2021). In breve, le piastre da 96 pozzetti sono state rivestite con ACE2 umano ricombinante. Le cellule Ramos che esprimono spike (cellule Rsp) sono state quindi lasciate legare ad ACE2 in assenza o presenza di sieri contenenti anticorpi che legano e bloccano gli spike. Le cellule Rsp legate sono state quindi fissate e colorate con cristalvioletto. La colorazione del cristalvioletto è stata quantificata utilizzando uno spettrofotometro. I dati sono presentati come % media di legame cellulare Rsp dei triplicati rispetto al controllo (cellule Rsp in assenza di siero o anticorpi bloccanti). Un campione di siero che riduceva il legame alle cellule Rsp a meno del 50% è stato definito "siero con anticorpi bloccanti la punta".

Diritti e permessi

Accesso aperto Questo articolo è concesso in licenza con una licenza internazionale Creative Commons Attribuzione 4.0, che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione in

qualsiasi mezzo o formato, a condizione che si dia il giusto credito all'autore o agli autori originali e alla fonte, fornire un collegamento alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche. Le immagini o altro materiale di terzi in questo articolo sono inclusi nella licenza Creative Commons dell'articolo, se non diversamente indicato in una linea di credito al materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons dell'articolo e l'uso previsto non è consentito dalla normativa o eccede l'uso consentito, sarà necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal detentore del copyright. Per visualizzare una copia di questa licenza, visitare <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> . La rinuncia alla Dedizione al Pubblico Dominio di Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) si applica ai dati resi disponibili in questo articolo, se non diversamente indicato in una linea di credito per i dati.