

ALOPECIA AREATA

Gerardo A. Moreno Arias (a),

935893067@telefonica.net

Juan Ferrando Barberá (b)

ferrando@ub.edu

a Centro Médico Teknon, Barcelona (España)

b Departamento de Dermatología, Hospital Clínic-

Universidad de Barcelona (España)

España

Introducción

La alopecia areata (AA) es una enfermedad multifactorial caracterizada por áreas alopécicas no cicatriciales, generalmente asintomáticas, que afecta aproximadamente al 2% de los pacientes de la consultas dermatológica. La AA es una enfermedad de base autoinmune con diversos factores que actúan como

desencadenantes del episodio agudo o de las recidivas, pero aún se desconoce cuál es su exacta participación en el mecanismo de producción de la enfermedad.

Definición

El Grupo de Consenso para la investigación en AA la define como una enfermedad dermatológica caracterizada en su forma limitada por placas alopécicas, redondas u ovaladas con márgenes bien delimitados entre la piel normal y el cuero cabelludo afectado. Sin embargo, cursa sin descamación, induración o pérdida del ostium folicular. Puede progresar hasta la pérdida completa del pelo del cuero cabelludo y/o cuerpo y puede afectar a las uñas.

Aspectos Históricos

Los hechos históricos más relevantes de la alopecia areata se esquematizan a continuación:

- **Celsus (14-37 AC)**: describió por primera vez el cuadro clínico.
- **Sauvages (1763)**: asigna el nombre de alopecia areata.
- **Willan y Gruby (1843)**: etiología fúngica.
- **von Barendsprung (1858)**: teoría trofoneurótica.
- **Thin (1881)**: describió el *Bacterium decalvans* como posible agente causal.
- **Jaquet (1902)**: teoría distrófica, suponía una causa dental.
- **Siglo XX**: combinación de la teoría trofoneurótica y endocrina.
- **Siglo XXI**: origen autoinmune de la enfermedad.

Epidemiología

La enfermedad puede iniciarse a cualquier edad pero se ha observado un pico entre los 20 y 50 años. Afecta por igual a ambos sexos. En más de la mitad de los casos la enfermedad inicia antes de los 20 años y llega a afectar alrededor del 0.5-1% por mil de la población.

Etiopatogenia

La AA afecta al pelo en general y a las uñas en algunos pacientes, sobre todo en los casos más acentuados. Se inicia a partir de la presencia de un infiltrado inflamatorio peribulbar que da lugar a una interrupción en la evolución del ciclo folicular, dando lugar

finalmente al desprendimiento del pelo. Una vez cesa la acción de este infiltrado es recuperable. La AA siempre puede ser reversible.

Como ya hemos comentados antes, enfermedad es multifactorial y en ella participan factores genéticos, reacciones inmunológicas órgano-específicas no completamente aclaradas, la atopia y el llamado estado atópico, el estrés y otros factores desencadenantes (focos de infección crónica, etc.).

Las evidencias que respaldan la participación de los factores genéticos en la aparición de la AA son:

- Antecedentes familiares de AA en el 4-27% de los casos con un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable en algunas familias,
- Afectación de gemelos,
- Asociación al llamado estado atópico,
- Asociación al síndrome de Down,
- Mayor incidencia de la enfermedad en japoneses residentes en Hawaii y
- Expresión de ciertos antígenos HLA (Human Leucocyte Antigens).
 - HLA DQ3 y DQB1*03: susceptibilidad general a presentar AA.
 - HLA DQ3: susceptibilidad a padecer AA en placas.
 - HLA DR4, DR5, DQ7 y DR: relacionados con la AA total (AAt) de larga evolución.
 - HLA DR5: asociado a formas acentuadas.

Por lo anteriormente expuesto, se acepta la existencia de cierto grado de predisposición genética.

Por otro lado, las evidencias de orden inmunológico encontradas en la AA pueden agruparse en:

Autoinmunidad:

Básicamente se supone que la AA es el resultado de una respuesta autoinmune por el fenotipo celular de los infiltrados inflamatorios peribulbares que se hallan al practicar una biopsia de una placa. Mayormente se trata de macrófagos y linfocitos T, concretamente LT colaboradores (CD4+) (fig. 1). La mayoría de estas células inflamatorias expresan el HLA-DR en su superficie, pero además existe expresión ectópica de tales antígenos (HLA DR) en las células epiteliales del cortex y la vaina epitelial de los folículos pilosos afectados. También se han encontrado complejos inmunes

como C3, IgG e IgM en la membrana basal de la mitad inferior del folículo piloso afecto. Otro hallazgo inmunológico interesante es la importante presencia de células de Langerhans (CD1+) en la región de la matriz folicular y la papila dérmica, así como en los infiltrados inflamatorios peribulbares, ya en fases precoces de la enfermedad. Dado que estas células son potentes presentadoras de antígenos, podría deducirse que existiría una inducción local de la respuesta inmune. Otro hallazgo en defensa de la etiopatogenia inmune de la AA es el efecto favorable que produce en ésta la acción de agentes inmunomoduladores e inmunosupresores (corticoides, ciclosporina A, etc.), que presenten en común el modificar la naturaleza del infiltrado inflamatorio. Otro factor prácticamente definitivo en cuanto a la naturaleza autoinmune de la AA es su asociación a enfermedades por autoanticuerpos. La enfermedad tiroidea está asociada al 8% de los casos es más frecuente en niños (24 %), pudiéndose encontrar anticuerpos antimicrosomales y/o alteraciones de las pruebas de función tiroidea.



Fig 1 Infiltrados perivasculares y perifoliculares a expensas de linfocitos T

cooperadores

Finalmente, se han descrito asociaciones con diversas

enfermedades autoinmunes como son:

- Anemia perniciosa,
- Artritis reumatoide,
- Colitis ulcerosa,
- Enfermedad de Addison,
- Enfermedad de Hashimoto,
- Enfermedad gonadal,
- Liquen plano
- Lupus eritematoso sistémico,
- Miastenia gravis,
- Polimialgia reumática,
- Síndrome endocrinopatía-candidiasis y
- Vitíligo.

Inmunidad humoral

La prevalencia de autoanticuerpos no órgano específicos (antinucleares, anti-músculoliso, antimitocondriales y anti-membrana basal) llega al 64% cuando se considera positiva una dilución de 1:10; sin embargo, la misma baja al 41% cuando la dilución es 1:40. Se han detectado anticuerpos antitiroideos en el 30% de las mujeres y 10 % de los hombres afectados, anti-células parietales gástricas (4%), anti-microsomales tiroideos (11%) y anti-músculo liso (16%). También se han detectado anticuerpos frente a los folículos pilosos en un modelo animal de AA.

Inmunidad celular

los linfocitos T (LT) pueden estar en número normal o disminuidos, relacionándose este último hallazgo con cuadros más agresivos. Los LT supresores pueden ser normales en número, estar disminuidos o aumentados, mientras que la función de los LT colaboradores puede hallarse disminuida; hallazgos que se reflejan en los cuadros clínicos más severos. La respuesta citotóxica mediada por células y la espontánea no antígeno específica pueden estar aumentadas.

Las tentativas por correlacionar la enfermedad a un agente infeccioso viral han sido fallidas.

Finalmente, el estrés puede ser un factor precipitante. Los sucesos perturbadores de carácter social como los robos, atracos, contactos con la policía, demandas judiciales, divorcios y revelaciones

sorprendentes; así como los sucesos inesperados, o dificultades relacionadas con la salud y el trabajo se comportan como factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en el individuo susceptible.

Histopatología

En las biopsias de las placas de AA, especialmente en el borde de progresión de las mismas, se hallan infiltrados de células redondas primariamente alrededor de los vasos de la papila dérmica de los folículos pilosos en anágeno (fig 2). Dichos infiltrados penetran en la matriz folicular y una vez caracterizados están formados mayoritariamente por macrófagos y LT colaboradores. Se ha demostrado que estas células liberan gran cantidad de linfocinas y, por otro lado, se ha visto que los vasos dérmicos perifoliculares expresan moléculas de adhesión en este proceso.

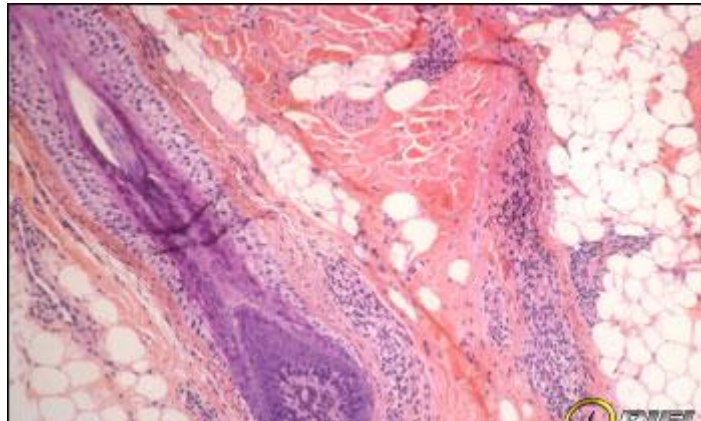


Figura 2 Infiltrado inflamatorio perifolicular de células redondas

Todo ello lleva a formular la siguiente **hipótesis**, como la más probable, en la etiopatogenia de la AA:

En primer lugar, existiría una anomalía intrínseca, genéticamente determinada, del queratinocito folicular.

En segundo lugar, mediante la acción de agentes internos y/o externos (enfermedad asociada, focos infecciosos, estrés, etc.), el queratinocito produciría citocinas que activarían el endotelio vascular.

A partir de aquí, con la actuación de las moléculas de adhesión endotelial, se desarrollarían los infiltrados inflamatorios peribulbares, cuyas células liberarían linfocinas que alterarían el normal funcionamiento folicular.

La alteración folicular daría lugar a la liberación de productos celulares con capacidad antigénica, que estimularían la formación de autoanticuerpos, que ayudarían a perpetuar el proceso.

Por otro lado, el patrón característico es la presencia de un infiltrado linfocitario moderadamente denso alrededor del bulbo y papila, encontrándose la mayoría de los folículos terminales en un sólo estadio evolutivo (catágeno precoz o tardío). Las lesiones recientes muestran un infiltrado linfocitario peribulbar y peripapilar más denso; los folículos en anágeno pasan rápidamente a catágeno, observándose un aumento de queratinocitos necróticos (apoptosis) en la vaina radicular externa, especialmente en la porción inferior. Los melanocitos localizados en la base del bulbo piloso liberan melanina a la dermis y ésta es fagocitada por los macrófagos (melanófagos). Hay engrosamiento y se forman pliegues en la membrana basal especialmente del segmento inferior del folículo piloso. La papila parece alejarse del epitelio folicular. La mayoría de los folículos se hallan en catágeno o en telógeno, se localizan al mismo nivel en la dermis y en el proceso involutivo éstos suben al mismo ritmo, dejando tras de sí tractos fibrosos. Se observan capilares dilatados dispuestos paralelamente, mucina y numerosos mastocitos dentro del folículo piloso. Finalmente, los folículos terminales acortados aparecen como proyecciones digitiformes de una misma longitud sin infiltrado linfocitario, siendo este hallazgo junto con la presencia de fibras de colágeno en espiral criterios diagnósticos útiles en caso de lesiones tardías de alopecia areata.

Para Ackerman y cols. los criterios más relevantes del diagnóstico de la alopecia areata se resumen en:

1. Presencia de infiltrado linfocitario difuso alrededor del bulbo y papila en las lesiones recientes.
2. Presencia de folículos en catágeno a una misma profundidad en la dermis, en las lesiones ya establecidas de la AA.
3. Presencia de fibras de colágeno, en espiral, con restos de la membrana basal (aspecto en vidrio esmerilado) a una mismo nivel en la dermis reticular profunda en los puntos que una vez ocuparon los folículos pilosos.

También se ha demostrado como el infiltrado linfocitario afecta el área del promontorio.

Sinclair ha resumido de forma didáctica la patogénesis de la AA. La inflamación linfocitaria peribulbar es específica para los pelos

anágenos, ocasionándoles una estrechez y su posterior fractura, situación que eventualmente detiene la fase anagénica e induce el catágeno y seguidamente el telógeno. Sin embargo, no afecta las células progenitoras y los pelos en telógeno pueden entrar nuevamente en anágeno que continúa hasta la fase anágeno IV cuando reaparece el infiltrado peribulbar estimulando una vez más la parada de la fase anagénica. El ciclo continúa produciendo pelos anagénicos cuyo crecimiento se detiene cuando aún son muy cortos y no alcanzan la superficie.

Dicho infiltrado es CD4+ y expresa los antígenos del CMH-II (HLA-DR), así como también expresa células de Langerhans, el complejo de ataque de membrana y factores de adhesión endotelial.

Inmunohistoquímica

Durante la fase de progresión

La **piel afectada** muestra un infiltrado perivascular y peribulbar rico en linfocitos CD4+ y células dendríticas CD1a+; las células endoteliales expresan moléculas de adherencia celular (*intercellular adhesion molecule*, ICAM-1, *endothelial leucocyte adhesion molecule*, ELAM-1, *lymphocyte function associated*, LFA-1) y los queratinocitos e infiltrado linfocitario peribulbar expresan HLA-DR. Las moléculas ELAM-1 e ICAM-1. expresadas por parte de las células endoteliales de la microcirculación, podrían mediar la adherencia de los leucocitos al endotelio y su posterior paso a la dermis. Las células foliculares expresan ICAM-1, mientras que los leucocitos mononucleares expresan LFA-1; hallazgos que sugieren el paso de monocitos y macrófagos al endotelio folicular donde liberarían citoquinas capaces de provocar el daño endotelial.

Por otra parte, la **piel sana** muestra un infiltrado denso perivascular a expensas de CD4+ y CD1a+. La región perifolicular expresa débilmente CD3+, CD4+ y CD1a+, mientras que las células endoteliales de los vasos dérmicos peribulbares expresan ICAM-1.

Durante la fase de estabilidad

En la **piel afectada** se observa un infiltrado peribulbar muy escaso, con expresión débil de CD3+, CD4+, CD1a+ y HLA-DR. El endotelio peribulbar y los queratinocitos expresan además ICAM-1.

En la **piel sana** el infiltrado se localiza peribulbarmente, con expresión ocasional de CD4+ y CD1a+.

Finalmente, el hallazgo de infiltrado exclusivamente perivascular en la piel sana sugiere que hay una fase subclínica con participación activa de la microcirculación que mediante procesos bioquímicos más complejos perpetuarán al enfermedad.

Microscopía Electrónica

Durante la fase de progresión

En la **piel afectada** se observa un infiltrado perivascular y peribulbar a expensas de células dendríticas indeterminadas o pertenecientes al linaje de las células de Langerhans (CD1a+); mientras que la **piel sana** muestra un predominio de macrófagos dendríticos perivasculares (CD36+). Los macrófagos dendríticos perivasculares, CD36+, presentarían antígenos en la región perivascular durante la fase de progresión de la enfermedad, tanto en la piel sana como afectada.

En la fase estable

El infiltrado perivascular y peribulbar es escaso y se localiza tanto en la piel sana como afectada; observándose, además, aumento del grosor de la membrana basal.

Clasificación Clínica

La AA se clasifica de acuerdo al patrón de presentación o la extensión de la pérdida de pelo. Se distinguen las siguientes formas clínicas:

Según el patrón de presentación:

- AA en placas
- AA reticular
- Ofiasis
- Ofiasis inversa (Sisaifo)
- AA Difusa

Según la extensión:

- Alopecia areata en placas focal o multifocal
- Total
- Universal

Formas clínicas clásicas

La lesión fundamental de la AA es una placa redonda u ovalada, calva, lisa, brillante, sin escamas, en la que se puede efectuar un pellizcamiento de prácticamente el espesor total de la piel, maniobra que se conoce como **signo del pliegue de Jacquet**. Se localiza en el cuero cabelludo u otras áreas pilosas. En la periferia de la lesión se observan pelos cortos (entre 2 y 6 mm por término medio) que bajo el microscopio de luz óptica aparecen en forma de **signo de admiración**, son los llamados **cabellos peládicos de Sabouraud**. Corresponden a la progresión última del tallo piloso de los folículos afectados, una vez que se ha producido la detención folicular por la acción del infiltrado inflamatorio, por tanto su presencia indica actividad de la enfermedad. Por el contrario, la presencia de unos finos vellos en el centro de la placa indica el inicio de repoblación de la misma.

El inicio de la enfermedad es abrupto y el paciente se queja del aumento de la caída del pelo en áreas circunscritas. Además, puede asociarse a parestesias leves, prurito, sensibilidad, escozor o dolor; sin embargo, la mayoría de las veces las lesiones son completamente asintomáticas.

La AA en placa única o focal (AAf)

Se caracteriza por la presencia de una placa ovalada o redonda, calva, circunscrita, lisa, desprovista de escamas, con pelos de apariencia normal en la periferia pero que son extraídos fácilmente con una tracción mínima; son los llamados “pelos en signo de admiración” o “cabellos peládicos de Sabouraud”. Es la forma de presentación más frecuente y de mejor pronóstico. Muchas veces cura espontáneamente y no suele asociarse a enfermedad alguna. Afecta a niños y personas jóvenes (fig. 3).



Figura 3 Alopecia areata Focal

La AA en placas múltiples o multifocal (AAmf)

Está constituida por varias placas ovaladas o redondas, dispersas, pudiendo confluir y dar origen a variantes clínicas diversas, que pasaremos a describir a continuación (fig. 4). Se presenta en jóvenes y adultos y puede evolucionar a AA total o universal, suele asociarse a enfermedad autoinmune y atopia. En el síndrome de Down suele presentarse esta forma de AA.

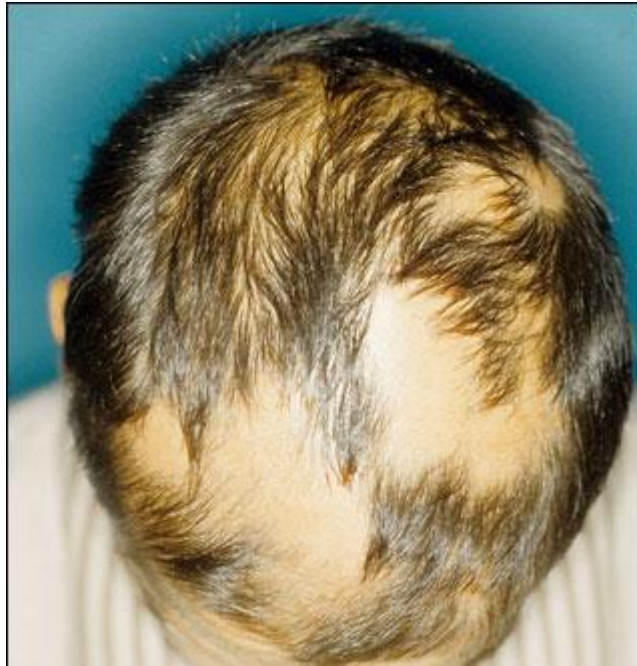


Figura 4 Alopecia areata Multifocal

La AA total (AAt)

Existe una pérdida total (100%) del pelo terminal del cuero cabelludo con afectación exclusiva de éste, aunque puede comprometer a las uñas y conllevar enfermedad asociada. Es de curso crónico y de difícil recuperación, pero no imposible (fig. 5).



Figura 5 Alopecia Areata Total

En la AA universal (AAU)

Hay una pérdida generalizada del pelo, afectando al cuero cabelludo, barba, pestañas y cejas, así como el vello corporal, axilar y genital, es decir, la pérdida alcanza el 100% en el cuero cabelludo y casi este porcentaje en el resto del cuerpo. Suele acompañarse de afectación ungueal y enfermedad autoinmune; es muy difícil de recuperar (fig. 6).

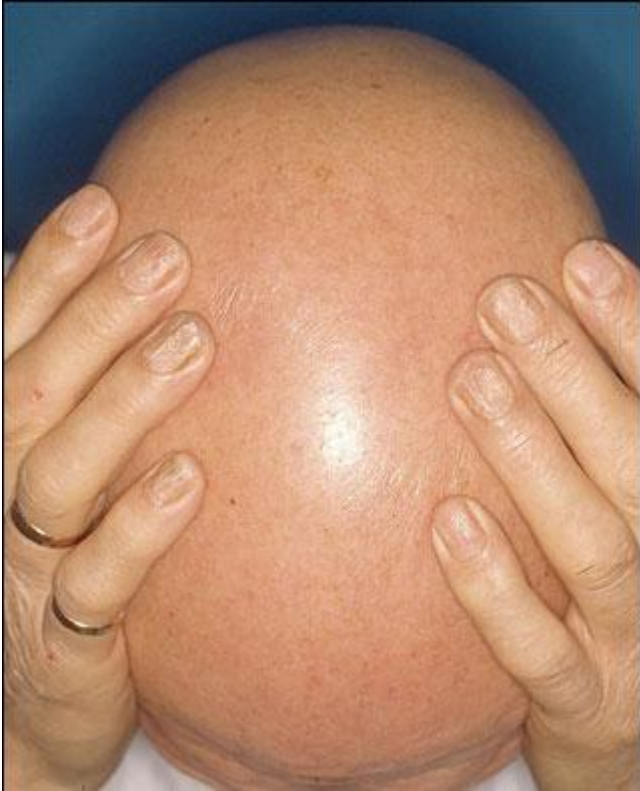


Figura 6 Alopecia Areata Universal afectando uñas

AA ofiásica (AAo)

Hay pérdida del pelo en la línea de implantación pilosa temporo-occipital. De acuerdo a Shapiro y cols. la pérdida del pelo sigue un patrón en banda y se localiza en la línea de implantación temporo-occipital del cuero cabelludo (fig. 7).



Figura 7 Alopecia Areata multifocal Ofiásica

Formas clínicas atípicas

AA sisaifo (AAS) u ofiasis inversa

La pérdida del cabello tiene lugar en todo el cuero cabelludo, excepto en el área de implantación pilosa ténporo-occipital. Es la imagen clínica en negativo de la ofiasis y por ello Camacho la denomina SISAIFO que es ofiasis al revés.

AA reticular (AAr)

Denominada así por el aspecto en malla o reticular, debido a la coexistencia de múltiples placas alopécicas y zonas de cabellos entre las mismas.

La AA difusa (AAd)

Consiste en la pérdida del pelo terminal de forma aguda y difusa. Suele imitar a las formas crónicas multifocales, especialmente al recuperarse a las formas tipo MAGA o FAGA. Esta forma aguda suele presentarse de novo como una forma de inicio de la enfermedad sobre todo en niños y adolescentes, aunque también se presenta en formas de AA en placas ya establecidas. El paciente refiere caída del pelo de varias semanas o meses de evolución y el signo de tracción o **pull test** (también conocida como maniobra de Sabouraud) es francamente positivo con pérdida de cientos de cabellos con una tracción leve, además se pueden apreciar pelos en forma de signo de exclamación. Sin tratamiento la mayoría de estos pacientes progresan a AAt o AAu. El diagnóstico de seguridad se establece mediante biopsia pero puede ser difícil de precisar, sobre todo si hay poco infiltrado linfocitario peribulbar que también puede verse en el cuero cabelludo normal. En este último caso la repoblación pilosa después de un ciclo corto de corticoides sistémicos confirma el diagnóstico.

AA enrocada

Existe una pérdida casi total del pelo del cuero cabelludo, excepto por la persistencia de uno o pocos mechones de pelo terminal.

AA tipo MAGA

La pérdida pilosa sigue un patrón semejante al de una alopecia androgenética masculina, pudiéndose confundir con ésta.

AA tipo FAGA

En esta el patrón morfológico de la AA es similar a una alopecia androgénica femenina.

AA tipo María Antonieta

En ella persisten únicamente las canas después de un episodio agudo en el que se pierden los pelos terminales oscuros, dando la impresión de una “canicie” súbita.

En la **Reunión de Consenso para la Investigación en AA** se propuso la siguiente valoración del **grado de severidad** clínica del cuadro teniendo en cuenta la afectación de cuero cabelludo, resto del cuerpo y uñas; así como el porcentaje de pérdida de pelo.

Para el cuero cabelludo (S= scalp)

S0: 0%

S1: <25%

S2: 26-50%

S3: 51-75%

S4: 76-99%: (76-95% y 96-99%)

S5: 100%

Para las áreas corporales (B= body)

B0: Sin pérdida de pelo terminal corporal.

B1: algunas áreas con pérdida del pelo terminal corporal.

B2: 100% de pérdida del pelo terminal corporal, sin pérdida a nivel del cuero cabelludo.

En caso de distrofia ungueal asociada (N= nail)

N0: sin alteraciones ungueales.

N1: con distrofia en algunas uñas.

N2: distrofia de las 20 uñas (traquioniquia).

La **AA_t** corresponde a S5-B0 y la pérdida debe ser del 100% del pelo terminal del cuero cabelludo, la **AA_u** equivale a S5-B2 e

implica la pérdida del 100% del pelo terminal del cuero cabelludo y corporal. Más recientemente, Colombo y cols. han definido dos tipos de AA:

- AAt /AAu de inicio precoz y evolución lenta, con incidencia familiar, cuadro clínico más acusado y asociada a HLA-DR4, HLA-DR11 (DRB1*1104) y HLA-DQ7 (DQB1*0301) y
- AA en placas, de inicio tardío, con baja incidencia familiar, de corta duración y con un cuadro clínico más benigno. Durante la fase de repoblación pilosa pueden observarse dos fenómenos; al primero de ellos se le ha denominado fenómeno **CASTLING** que consiste en la aparición de pelo en zonas diferentes a las tratadas con inmunoterapia y el fenómeno **RENBÖK** (Köbner deletreado al revés) que consiste en la aparición de pelo en las placas de psoriasis en pacientes afectos de AA y aquella enfermedad.

Afectación ungueal

Su incidencia se ha citado de forma muy variable, pero lo que sí parece claro es que es más frecuente con la severidad de cuadro. Pueden observarse surcos transversales y longitudinales, depresiones puntiformes (*“pitting”*), coiloniquia, adelgazamiento y ruptura, lúnula roja, surcos de Beau, onicólisis, onicomadesis, onicorrexis, paquioniquia y leuconiquia puntata o trasversa.

En relación a la traquioniquia, ésta se observa en el 3.3% de los adultos y en el 12% de los niños con AA. Su prevalencia varía de acuerdo al cuadro clínico, así vemos que es de apenas el 2.2% en caso de AA en placas, 3.7% en AAt pero llega al 15.4% en pacientes afectos de AAu. Tosti y cols. han sugerido que la traquioniquia idiopática podría corresponder a una forma limitada de AA, sin embargo, durante el seguimiento de los 23 pacientes estudiados no hubo evidencias clínicas de la enfermedad.

Se distinguen dos patrones:

- Traquioniquia en “papel de lija” o remitente:
 - En ella toda la matriz ungueal está afectada por el infiltrado inflamatorio subyacente (fig. 7).
- Traquioniquia brillante (*“peened nails”*):
 - Caracterizada por numerosas depresiones en la lámina ungueal que corresponden a la pérdida focal de onicocitos que se

desprenden por la disminución de la adhesión celular. Sin embargo, la lámina ungueal entre las depresiones es normal. El aspecto clínico de las uñas se debe a episodios de inflamación focal, alternos con períodos de normalidad de la función de la lámina ungueal; por este motivo también se le conoce como traquioniquia intermitente. El estudio histopatológico de diversas uñas muestra espongirosis, infiltrado linfocitario discreto asociado a exocitosis en el pliegue proximal, matriz, lecho e hiponiquio. Dicho infiltrado inflamatorio es a expensas de LT periféricos, CD45R+, con una relación de T4/T5 y T4/T8 de 2:1. Algunos linfocitos expresan receptores para interleucina 2 (IL-2) y células de Langerhans (CD1a+, CD4*) en la matriz ungueal.

En general, las alteraciones ungueales pueden preceder, ser concomitantes o aparecer ya con la AA ya establecida.

Afectación ocular

En cuanto a las alteraciones oculares, los reflejos corneano y palatino pueden estar abolidos. En pacientes con AAt /AAu se han demostrado alteraciones electrooculográficas que sugieren una disfunción del epitelio pigmentario retiniano, así como la evidencia indirecta de la participación de los melanocitos en la patogénesis de la enfermedad. En la retina se ha observado drusas (excrecencias amarillas bajo el epitelio pigmentario) e hipopigmentación localizada. En el cristalino pueden observarse opacidades (21%) y dispersión de la luz (7.5%), catarata subcapsular posterior, disminución de la agudeza visual, síndrome de Horner, ectopia pupilar, atrofia del iris, tortuosidad de los vasos del fondo, heterocromía del iris, ptosis palpebral y miosis.

Nevo flámeo

El nevo flámeo en la nuca ha sido observado en el 86.7% de los casos de AAT, 95.8% de los casos de AAU y en el 55.5% de los pacientes con AAo, por lo que se ha sugerido como marcador de mal pronóstico y curso más agresivo; aunque la confirmación de este hecho queda en entredicho puesto que se trata de un proceso muy frecuente y de herencia dominante.

Datos de laboratorio

La IgE puede estar elevada y se han detectado anticuerpos

antimicrosomales, antitiroglobulina, anti-células parietales gástricas, anti-células adrenales, anti-músculo liso y frente a células endoteliales. En los casos de AAmf, AAt y AAu el índice CD4/CD8 es superior a 2, cuando generalmente es 4/1 a expensas de la disminución de los CD8; los LT activados expresan antígenos HLA DR+CD3+. También puede presentarse un aumento de las células *natural killer*.

Se han observado en **estudios electroencefalográficos** ondas *theta* biparietales relacionadas con el estrés al que se encuentra sometido el paciente afecto de AA.

Tricograma

El tricograma debe efectuarse del borde del área alopecica y cuando sea posible también de otra área sana que sirva de control. Se distinguen tres tipos de pelo: en signo de exclamación, en clava (catágeno) y distrófico (anágeno). El *pelo en signo de exclamación* se debe a la lesión de la zona queratogena lo que acelera el paso del anágeno-catágeno-telógeno y facilita la ruptura pilosa cuando la zona queratogena alcanza el canal folicular donde puede quedar en forma de detritus piloso. Al microscopio óptico se observa un pelo telogénico con contracción del bulbo donde se hallan también las vainas. Por encima de dicha contracción hay pigmentación pero se halla ausente por debajo de aquella debido a la disfunción de las células de la matriz folicular. Posteriormente y mediante la microscopía electrónica de barrido se ha demostrado que la lesión pilosa ocurre en la médula y el cortex, quedando éste al descubierto, sin cutícula y en forma de "ramillete" distal.

Asociaciones

Son diversas las enfermedades que pueden encontrarse asociadas a la AA.

Entre ellas podemos citar (Tabla 1):

- Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex asociada a carcinoma espinocelular,
- Alteraciones cromosómicas,
- Alteraciones oculares,
- Alteraciones ungueales,
- Atrofia testicular,
- Dermatitis atópica,

- Disfunción de las glándulas sudoríparas ecrinas,
- Procesos autoinmunes,
- Mucinosiis folicular con predominio de CD4
- Persistencia de pelos en un nevo melanocítico piloso congénito en un paciente con AAu
- *Pili annulati* y
- SIDA.

Pronóstico

La evolución de la AA es impredecible. La enfermedad cursa con fases de repoblación del cabello seguidas de pérdida del mismo a lo largo de la vida del paciente. La repoblación puede ser completa, parcial o puede que no ocurra. Aproximadamente el 50% de los pacientes no tratados experimentan repoblación completa en el primer año de la enfermedad, especialmente en las formas limitadas pero entre el 7-10% progresan a una forma crónica y severa de la enfermedad.

Entre los factores de mal pronóstico podemos citar los siguientes:

- Alteraciones ungueales,
- Atopia,
- Enfermedades autoinmunes,
- Historia familiar de AA,
- Inicio precoz de la enfermedad y
- Ofiiasis.

Colombo y col. y García-Hernández y col. han demostrado que el inicio precoz (antes de los 15 años), la presencia de alteraciones ungueales y el antecedente familiar de vitiligo son marcadores pronósticos de AAu/AAAt o AA extensa. El nevo flámeo en la nuca fue considerado un marcador de mal pronóstico y curso más severo; no obstante, actualmente no se le da el mismo valor que antaño .

La AA puede dividirse en un subtipo benigno y otro de mal pronóstico, clasificación que consideramos de gran utilidad en el momento de orientar el tratamiento. En realidad, Fanti y col. hablan de los casos de AA que no responden a ningún tratamiento y presentan un patrón histopatológico cicatricial.

Diagnóstico

El diagnóstico generalmente es clínico, sobre todo en aquellos casos en los que la enfermedad se presenta en la forma típica de placas, patrón ofiásico o hay una pérdida completa (AA totalis) o generalizada del pelo (AA universalis). Sin embargo, cuando la AA presenta un aspecto inusual (AA difusa crónica) se debe recurrir a la biopsia para confirmar el diagnóstico.

Diagnóstico Diferencial

Deben tenerse en cuenta las siguientes entidades en el diagnóstico diferencial de la AA:

Alopecia androgenética (MAGA y FAGA),

- Efluvio telógeno,
- Tricotilomanía,
- Mucinosis folicular,
- Tiña del cuero cabelludo,
- Pseudopelada de Brocq,
- Liquen plano,
- Lupus eritematoso,
- Alopecia triangular temporal congénita y
- Sífilis secundaria.

La alopecia androgenética sigue un patrón específico (MAGA o FAGA) y no hay pérdida profusa de pelo, el pull test es negativo y el examen histopatológico muestra folículos miniaturizados.

En el efluvio telógeno agudo la pérdida del pelo es generalizada y podría confundirse con una AAD, en éste el tricograma muestra un predominio franco de los pelos en telógeno.

La tricotilomanía puede semejar la AA, sin embargo, puede diferenciarse clínicamente de ésta por la morfología irregular de las placas conteniendo cabellos de diferente longitud y diámetro y además en que las pestañas más cortas del párpado inferior generalmente están presentes. Al examen histopatológico se observa poco infiltrado o ausencia del mismo, predominio de folículos en anágeno y tricomalacia.

La pseudopelada de Brocq se caracteriza desde el punto de vista clínico por una alopecia cicatricial de evolución lenta, con placas brillantes, lisas, irregulares, confluentes con eritema perifolicular discreto.

En la alopecia del liquen plano pilar hay pápulas violáceas

foliculares que se hacen queratósicas, pudiendo con el tiempo aparecer áreas atróficas desprovistas de pelo. La histopatología característicamente muestra hipergranulosis en cuña, degeneración vacuolar de la unión dermo-epidérmica, infiltrado linfocitario en banda, fibroplasia periinfundibular, separación del infundíbulo de la dermis afecta y tractos fibrosos que reemplazan los folículos pilosos.

En el lupus eritematoso (LE) podemos hallar placas cicatriciales (LE discoide) en el cuero cabelludo o bien una alopecia difusa aguda o subaguda (LE sistémico) que podría confundirse con una AAd. En el primer caso el cuadro histopatológico se caracteriza por adelgazamiento de la epidermis, degeneración vacuolar y engrosamiento de la membrana basal, así como infiltrado linfocitario perifolicular.

La alopecia triangular temporal congénita se confunde a menudo con formas localizadas de AA.

La sífilis secundaria, al igual que el LE, puede dar un alopecia cicatricial a pequeñas placas, allá donde se localizan las sífilides o bien un efluvio telogénico que pueda semejar una AAd. En ésta el infiltrado generalmente es linfoplasmocitario peribulbar o en el istmo; también puede observarse granulomas en la dermis superior.

Tratamiento

Antes de pasar a estudiar los agentes utilizados en el tratamiento de la AA, haremos algunas consideraciones de orden general.

En general se considera que el tratamiento es sintomático y no altera el pronóstico final de la enfermedad por lo que han de valorarse todos los efectos colaterales y complicaciones a corto y largo plazo; así como los factores de mal pronóstico y los posibles riesgos y beneficios del tratamiento.

Debe considerarse un período mínimo de 3 meses de tratamiento antes de valorar los resultados y proponer cualquier cambio en la terapéutica.

En los casos de AA extensa, ha de tratarse el cuero cabelludo en toda su extensión pues se ha demostrado la presencia de infiltrado inflamatorio en los folículos de áreas no afectadas o aparentemente sanas. Esta medida podría limitar la aparición de nuevas lesiones.

Sin embargo, puede dejarse una placa sin tratar para valorar la remisión espontánea de la enfermedad, en cuyo caso ha de abandonarse el tratamiento.

En cuanto a la politerapia, puede ser más efectiva pero no hay muchos estudios controlados al respecto. Shapiro y col. han demostrado que el 38% de los pacientes afectados de AA crónica extensa (>50% del cuero cabelludo) responden al tratamiento con difenciprona (DFCP); sin embargo, la asociación de minoxidil al 5% no produjo ningún efecto estadísticamente significativo.

En general, se acepta que el tratamiento debe escalonarse, comenzando con medidas menos agresivas y si éstas no son suficientes hay que pasar a terapias más comprometidas. Todo dependerá, obviamente, de la intensidad de la afectación de la AA (Tabla 2).

Tabla 2 - Esquema de tratamiento propuesto por Shapiro y col.
Extensión < 50%:
Conducta expectante:
Repoblación espontánea en 50% de los casos sin tratamiento, especialmente en las formas localizadas que son las más frecuentes.
Corticoesteroide intralesional:
Acetónido de triamcinolona, 5mg/ml, 2 ml en 20 inyecciones de 0.1 ml (aguja 30G) Frecuencia: 4 a 6 semanas. Evaluar respuesta a las 4-8 semanas. Si no hay respuesta en 3-4 meses, pasar al siguiente tratamiento.
Terapia triple:
Mantener el acetónido de triamcinolona, intralesional. Asociar minoxidil al 5% (tópico, 2x/día). Asociar propionato de clobetasol (tópico, aplicar 30 minutos después del minoxidil). Si no hay respuesta, pasar al siguiente tratamiento.
Terapia combinada:
Minoxidil tópico al 5% (2x/día) Asociar a terapia de contacto breve (antralina al 1%, crema, 1 hora/día).
Extensión > 50%:
Difenciprona (DPCP):
Tópica, 2x/semana; 24 semanas. Si no hay respuesta, optar por cualquiera de las siguientes alternativas: - PUVA; - Minoxidil al 5%; - Antralina;

- Corticoide tópico potente.

Niños:

- Minoxidil al 5% (2x/día) y/o Corticoide de media potencia;

- Antralina.

Los agentes utilizados en el tratamiento de la AA son:

Rubefacientes tópicos

La tintura de cantáridas al 5% en solución, fenol, peróxido de benzoílo y otras sustancias pueden ser útiles en caso de placas localizadas; sin embargo, no existen estudios clínicos controlados que confirmen su supuesta eficacia.

Corticoesteroide intralesional

Útil en casos de AA en placas (<50% de extensión), especialmente al inicio del cuadro o en caso de falta de respuesta a otras medidas terapéuticas. Se efectúan varias inyecciones intradérmicas, distanciadas 1 cm entre ellas, cada 4-6 semanas. Suele utilizarse acetónido de triamcinolona (40 mg/ml), acetato de parametasona (20 mg/ml) o betametasona (3 mg de acetato de betametasona y 3 mg de fosfato sódico de betametasona). Es imprescindible realizar un suave masaje tras cada aplicación para evitar una posible atrofia dérmica residual. Así mismo, no se aconseja la infiltración de las áreas fronto-parietales por riesgo de producir con los cristales de corticoides depósitos tromboticos de la arterial central de la retina.

Nosotros tenemos una amplia experiencia en la utilización de placas de mesoterapia de 5 o 7 agujas cada una con este objetivo, con las ventajas de optimizar, economizar y homogenizar el fármaco, menor tiempo de aplicación y minimización del estímulo doloroso.

Aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes responden al tratamiento.

En las cejas se recomienda acetónido de triamcinolona de 10 mg/ml, diluído ¼, aplicaciones mensuales.

En niños con AAf o AA mf (<50% del cuero cabelludo) se recomienda acetónido de triamcinolona, 3 mg/ml, 0.1 ml por área afectada y como máximo 2 ml por sesión, cada 4-6 semanas.

Corticoesteroide tópico potente

El dipropionato de betametasona al 0.05% en crema y el propionato de clobetasol 0.025-0.1%, sólo o combinado con minoxidil, dos aplicaciones al día, son útiles en niños, especialmente en áreas extensas de alopecia. También se pueden utilizar otros principios

activos como la fluocinolona, halcinónido o dexametasona. Los efectos secundarios que pueden presentarse son: eritema, erupción acneiforme, estrías, telangiectasias, demodocidosis, hipertrichosis, hipopigmentación, quistes de millium, púrpura, pseudocicatrices estelares, taquifilaxia y dermatofitosis.

Corticoesteroides sistémicos

Pulsoterapia: la metilprednisolona es útil en caso de AA de rápida progresión o gran extensión; sin embargo, hay caída de pelo después de abandonar el tratamiento⁷⁶. También se ha utilizado en niños con éxito.

Prednisona: muy útil en la AA aguda a dosis de 1 mg/kg/día e ir disminuyendo la dosis al mejorar. Se usa a dosis bajas, con éxito, combinada con ciclosporina (CyA). En formas crónicas de AAmf suele ser útil y con pocos efectos secundarios, el deflazacort a dosis entre 15-30 mg/día, solo o cambiando con CyA.

En niños las dosis de inicio de prednisona y deflazacort son las mismas; sin embargo, las de mantenimiento son de 5mg/día y 7.5 mg/día, respectivamente.

La respuesta a los corticoides depende de la fosforilización de los receptores de glucocorticoides (RGC). En la AA hay predominio de RGC II (lentos) libres y la fosforilización se hace exclusivamente sobre serina que se ha relacionado con la inhibición de la respuesta al crecimiento celular.

Entre los efectos secundarios de los corticoides por vía sistémica o intralesional se han descrito los siguientes: pseudo-Cushing, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, osteonecrosis de la cabeza del fémur, inhibición del crecimiento, cataratas, sudor nocturno, edema, pérdida o ganancia de peso, cefalea y amaurosis por trombosis de la arteria central de la retina.

Terapia de contacto breve

La antralina inhibe la actividad citotóxica y la producción de IL-2, normaliza la función de los LT supresores y tiene un efecto inmunomodulador. Indicada en caso de AAmf y AAt. Se utiliza antralina al 0.5-1% en contacto con la piel durante 20-60 minutos o durante la noche. Debe iniciarse el tratamiento en un área y durante un período corto, aumentando progresivamente las áreas tratadas y el tiempo de exposición al fármaco. Entre los efectos colaterales se han descrito: cambio del color del pelo rubio a marrón oscuro, prurito intenso, adenomegalias regionales y sobreinfección bacteriana localizada.

Minoxidil

Útil en el tratamiento de la AA en placas. Se desconoce su mecanismo de acción pero se cree que prolonga la fase anágena de los folículos subóptimos y activa la sintetasa de prostaglandinas. Se emplea en solución a 5% y se potencia su efecto al asociarse con un corticoide tópico o antralina, debido a su mayor absorción. También se usa a menudo asociado a clobetasol (0.05%) y/o ácido retinoico (0.025-0.05%); no obstante, no existen estudios clínicos controlados que confirmen la eficacia de tales asociaciones. Entre los riesgos se ha descrito hipertrichosis facial localizada. En caso de enfermedad extensa puede emplearse difenciprona (DFCP), PUVA, UVB de banda estrecha, combinaciones de cualquiera de las alternativas citadas con corticoide tópico o minoxidil, ciclosporina sistémica, dinitroclorobenzeno (DNCB), dibutil éster del ácido esquárico (SADBE) o difenilciclopropenona (DCP).

Fototerapia

La terapia con UVB o PUVA en general se ha mostrado decepcionante.

Ciclosporina sistémica

Su uso es controvertido pues se han observado casos de AA en pacientes transplantados en tratamiento inmunosupresor con CyA a dosis inferiores a 6mg/kg/día, dosis idónea para disminuir el infiltrado perifolicular de LT CD4. Sin embargo, se sabe que la CyA estimula los linfocitos y la unidad pilosebácea, ocasionando hipertrichosis e hiperplasia sebácea. Nuestro grupo de trabajo tuvo la ocasión de tratar 15 pacientes afectados de formas severas de AA exclusivamente con CyA, consiguiendo la repoblación completa sólo en dos de ellos. Sin embargo, Shapiro y cols. consiguieron mejores resultados combinando CyA y prednisona. Carece de efecto por vía tópica al 10% o en liposomas a la concentración de 100 mg/ml.

Inmunoterapia tópica:

Consiste en sensibilizar al paciente con un alérgeno de laboratorio que habitualmente no se halla en el ambiente. Posteriormente se aplica dicha sustancia química directamente sobre el área alopecica esperando una reacción eccematosa por sensibilidad retardada de forma que provoque un infiltrado inflamatorio capaz de desplazar el infiltrado linfocitario específico de la AA y de esta forma conseguir la

repoplación del cabello.

Dinitroclorobenceno (DNCB)

Inicialmente se comenzó dicha técnica utilizando el DNCB pero hoy en día ha sido abandonado debido al riesgo de carcinogénesis.

Dibutil éster de ácido escuárico (SADBE)

Se efectúa la sensibilización con solución de SADBE en acetona al 2% y después de tres semanas se inicia el tratamiento, con aplicaciones tópicas semanales, iniciando con una concentración de 0.00001%, aumentando progresivamente hasta 1% según respuesta. El objetivo es producir una dermatitis de contacto discreta, caracterizada por eritema y prurito. En niños se observa la repoblación completa en un 30% de los casos⁸⁷ entre los 4 y los 22 meses de tratamiento; sin embargo, la recidiva ocurre aún en vigencia del tratamiento. Entre los efectos colaterales se ha descrito la dermatitis de contacto y desarrollo de adenomegalias.

Difenciprona (DFCP)

Inicialmente debe efectuarse la sensibilización del paciente con una solución al 2%, en un área pequeña de cualquier parte del cuerpo. A los 15 días se realizan unas pruebas epicutáneas con distintas concentraciones de DFCP hasta hallar la mínima concentración que ya produce un leve eritema (fig. 8) y a continuación se prescribirá una solución de DFCP a esta dilución. Una vez sensibilizado debe procederse a la aplicación tópica semanal de la solución, inicialmente a la concentración más baja posible que ha sido capaz de provocar un mínimo eritema con incrementos progresivos según la respuesta clínica. Ha de producirse una reacción eccematosa leve. Los riesgos y complicaciones descritas son: prurito, adenomegalias retroauriculares, vesículas, ampollas, dermatitis de contacto, urticaria, eritema multiforme, vitíligo, pigmentación postinflamatoria.



Figura 8 Positividad a las pruebas epicutáneas a diferentes concentraciones de difenciprona

Se desconoce el mecanismo de acción de la DFCP pero se cree que está mediado por citoquinas, competición antigénica y otros factores comunes a la fase tardía de la dermatitis de contacto alérgica.

Generalmente la repoblación ocurre después de la 12ª semana de tratamiento pero la repoblación cosmética aceptable ocurre después de la 24ª semana. La tasa de respuesta ronda entre el 30 y el 50%; sin embargo se presentan recidivas en la mitad de los casos. Debe discontinuarse su uso si después de 24 semanas de tratamiento no hay respuesta.

Se desconoce el mecanismo de acción de la DFCP pero se cree que está mediado por citoquinas, competición antigénica y otros factores comunes a la difenciprona fase tardía de la dermatitis de contacto alérgica.

Generalmente la repoblación ocurre después de la 12ª semana de tratamiento pero la repoblación cosmética aceptable ocurre después de la 24ª semana. La tasa de respuesta ronda entre el 30 y el 50%; sin embargo se presentan recidivas en la mitad de los casos. Debe discontinuarse su uso si después de 24 semanas de tratamiento no hay respuesta.

Inmunomoduladores:

Biotina

Desde el trabajo de Georgala y col., el grupo de Camacho y el nuestro hemos comprobado la eficacia de la misma en algunos casos, especialmente en niños. Se desconoce el posible

mecanismo de acción.

SDZ ASM 981

Inhibe los LT y mastocitos, limita los episodios de dermatitis de contacto alérgica y restablece la piel afecta de psoriasis; hallazgos que sugieren que podría ser un agente útil en el tratamiento de la AA, así como su homólogo el SDZ 281-240.

Tacrolimus (FK506)

Estudios iniciales mostraron un efecto estimulante folicular de este inmunomodulador. Posteriormente, Price y col. no han observado repoblación después de 24 semanas de tratamiento en once individuos con AA del cuero cabelludo (10-75%) tratados con ungüento al 0.1%. Los autores sugieren que la falta de eficacia se debe a la limitada penetración del ungüento y al sesgo en la selección de los pacientes.

Ácido micofenólico

Por vía tópica y en un modelo animas es capaz de inhibir la dermatitis de contacto durante tres días y se cree que podría tener utilidad en el tratamiento de la AA y otras alopecias cicatriciales mediadas por linfocitos. Por vía sistémica es útil en el tratamiento de la psoriasis pero presenta riesgo de inducir linfoma. Se hallan en fase de experimentación otros inmunomoduladores como: tacrolimus y mofetilmicofenolato.

Otros agentes:

Entre ellos tenemos las vitaminas, los minerales y los aminoácidos. La vitamina B6 o piridoxina participa en el metabolismo neurológico y por ello se indica en casos con alteraciones electroencefalográficas. El ácido pantoténico es necesario en la utilización del cobre que cataliza la oxidación de los grupos sulfhidrilos a disulfuro en el metabolismo piloso. El sulfato de zinc, 200-600 mg/día, ha sido utilizado en el tratamiento de la AA con resultados controvertidos. El aspartato de zinc, 50-100 mg/día, ha sido empleado en niños, pudiéndose asociar a vitamina B y aminoácidos por vía oral o a la aplicación tópica de corticoides. La cistina y metionina son aminoácidos necesarios en el metabolismo piloso y por ello han sido empleados en el tratamiento de la AA. El uso del Inosiplex ha sido abandonado por falta de eficacia. Finalmente, algunos autores han sugerido la utilización de anticuerpos antiinterferón gamma.

Laser:

Algunos estudios han señalado el efecto estimulante de la radiación láser. En el estudio conducido por Waiz y col. se observó la repoblación del 90% de las placas de AA, tras cuatro sesiones semanales de laser de diodo de 904 nm. No obstante, se precisan de nuevos estudios que corroboren estos resultados.

Plan de tratamiento

Frente a cualquier caso en concreto es importante plantear un plan de tratamiento adecuado, valorando: la severidad de la afectación, la repercusión en el paciente y, en tercer lugar, las posibilidades terapéuticas. Es importante valorar el riesgo/beneficio en cada caso y actuar de forma coherente estableciendo una escala de tratamiento de menor a mayor riesgo según la gravedad del caso y la respuesta terapéutica. Shapiro propone el esquema expuesto en la tabla 2. Nosotros por nuestra parte aconsejamos añadir biotina oral (10-20 mg/día), especialmente en los niños y régimen de CyA (3-5 mg/kg/día según niveles terapéuticos de CyA) con prednisona oral (10-15 mg/día) en los casos más graves. Todo ello con controles clínicos periódicamente (control de presión arterial, función renal, protección gástrica, etc); aunque en muchos casos de AAf o AAmf, la solución hidroalcohólica de minoxidil al 5%, sola o combinada con ácido retinoico del 0.025 al 0.5% y/o propionato de clobetasol al 0.05%, solucionan, al menos temporalmente, el problema clínico (fig. 9 y 10).



Figura 9 Alopecia areata recuperándose



Figura 10 Alopecia Areata Multifocal con buena respuesta al tratamiento.

Bibliografía

1. Dawber RPR, de Berker D, Wojnarowska F. Disorders of hair. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). Rook/Wilkinson/Ebling. Textbook of dermatology. Oxford:Black Science.1998.p.2919-2927.
2. Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. National alopecia areata foundation. J Am Acad Dermatol 1999;40:242-246.
3. Rantuccio F, Mastrolonardo M, Conte A. Area Celsi. Osservazioni personali e revisione della letteratura. G Ital Dermatol Venereol 1995;130:23-35.
4. Dawber R. Alopecia areata. Monogr Dermatol 1989;2:89-102.
5. Thin G. On Bacterium decalvans: An Organism Associated with the Destruction of the Hair in Alopecia Areata Proceedings of the Royal Society of London 1881-1882;33:247-253.
6. Camacho F. Alopecia areata. Cuadros clínicos.

Dermatopatología. En: Camacho F, Montagna W.(Editores).
Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo. Madrid: Grupo
Aula Médica.1996.p.417-418.

7. Ferrando Roqueta FJ, Corral Blanco C, Lobo Satue A et al.
Estudios clínicos y de laboratorios. Estudio de los fenómenos de
estrés y su relación con variables psicopatológicas, clínicas e
inmunológicas en pacientes con alopecia areata. Actas
Dermatofiliogr 1996;87:597-609.

8. Friedmann PS. Alopecia areata and autoimmunity. Br J Dermatol
1981;105:153-157.

9. De-Waard-Van der Spek FB, Oranje AP, De Raeymaecker DMJ
et al. Juvenile versus maturity-onset

alopecia areata -a comparative retrospective clinical study. Clin
Exp Dermatol 1989;14:429-436.

10. Weidmann AI, Zion LS; Mamelok AE. Alopecia areata occurring
simultaneously in identical twins. Arch dermatol 1956;74:424-432.

11. Robinson SS, Tasker S. Alopecia areata associated with
neurodermatitis. Urol Cutan Rev 1948;52:468-473.

12. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata. Arch Dermatol
1963;88:290.

13. Young E, Bruns HM, Berrens L. Alopecia areata and atopy
(Proceedings). Dermatologica 1978;156:308-316.

14. Du Vivier A, Munro DD. Alopecia areata, autoimmunity and
Down's syndrome. Br Med J 1975;1:191-194.

15. Arnold HL. Alopecia areata; prevalence in Japanese and
prognosis after reassurance. Arch Dermatol Syphilol 1954;66:191-
197.

16. Colombe BW, Price V, Khoury EL, Ganovoy MR et al. HLA class
II antigen association helps to define two types of alopecia areata. J
Am Acad Dermatol 1995;33:757-764.

17. Orecchia G, Belvedere MC, Martinetti M, et al. Human leucocyte

antigen region involvement in the genetic predisposition to alopecia areata. *Dermatologica* 1987;175:10-15.

18. Milgraum SS, Mitchell AJ, Bacon GE et al. Alopecia areata, endocrine function and autoantibodies in patients 16 years or younger. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:57-61.

19. Kern F. Laboratory evaluation of patients with alopecia areata. In: Brown AC, ed. *First human hair symposium*. New York:Medcom,1974:222-240.

20. Brown AC, Follard ZF, Jarrett WH. Ocular and testicular abnormalities in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1982;118:546-549.

21. Brenner W, Diem E, Gschnait F. Coincidence of vitiligo, alopecia areata, noycodistrophy, localised scleroderma and lichen planus. *Dermatologica* 1979;159:356-360.

22. Friedmann PS. Clinical and immunological associations of alopecia areata. *Sem Dermatol* 1985;4:9-24.

23. Wiesner-Menzel L, Happle R. Intrabulbar and peribulbar accumulation of dendritic OKT 6-positive cells in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1984;276:333.

24. Messenger AG, Bleehen SS. Expression of HLA-DR by anagen hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1985;85:569-576.

25. Zauli D, Veronesi S, Fusconi M et al. Autoantibodies in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1984;110:247.

26. McElwee KJ, Pickett O, Oliver RF. The DEBR rat, alopecia areata and autoantibodies to the hair follicle. *Br J Dermatol* 1996;134:55-63.

27. Hordinsky MK, Hollgren H, Nelson D, et al. Suppressor cell number and function in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1984;120:188-195.

28. Friedmann PS. Decreased lymphocyte reactivity and autoimmunity in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1981;105:145-152.

29. Skinner RB Jr, Light WH, Bale GF, et al. Alopecia areata and the

presence of cytomegalovirus DNA. JAMA 1995;273:1419-1420.

30. Tosti A, Gentilomi G, Venturoli S, et al. No correlation between cytomegalovirus and alopecia areata. J Invest Dermatol 1996;107:443.

31. Ferrando J. Alopecias. Aula Médica, Madrid. 1995.

32. Shapiro J, Modani S. Alopecia areata: diagnosis and management. Int J Dermatol 1999;38:19-24.

33. Price VH, Colombe BW. Heritable factors distinguish two types of alopecia areata. Dermatol Clin 1996;14:679-689

34. Tosti A, Fanti PA, Morelli R et al. Trachyonychia associated with alopecia areata: a clinical and pathological study. J Am Acad Dermatol 1991;25:266-270.

35. Bergner T, Donhauser G, Ruzicka T. Red lunula in severe alopecia areata. Acta Derm Venereol (Stockh) 1992;72:203-205.

36. Tosti A, Morelli R, Bardazzi F et al. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia areata. Pediatr Dermatol 1994;11:112-115.

37. Sahn EE. Alopecia areata in childhood. Sem Dermatol 1995;14:9-14.

38. Tosti A, Bardazzi F, Piraccini BM et al. Idiopathic trachonychia (twenty-nail dystrophy): a pathological study of 23 patients. Br J Dermatol 1994;131:866-872.

39. Tosti A, Bardazzi F, Piraccini BM et al. Is trachonychia, a variety of alopecia areata, limited to the nails? J Invest Dermatol 1995;104 (Suppl5):27S-28S.

40. Castells A, Calap J. Alopecias anagen y telogen. En: Camacho F y Montagna W (Eds) Tricología. Trichology. Tricologie. 1ªed. Madrid:Garsi Ed.1982:165-181.

41. Tosti A, Colombati S, De Padova MP et al. Retinal pigment

- epithelium function in AA. *J Invest Dermatol* 1986;86:553-555.
42. Tosti A, Colombati S, Caponeri GM et al. Ocular abnormalities occurring with alopecia areata. *Dermatologica* 1985;170:69-73.
43. Muller SA, Brunsting LA. Cataracts associated with dermatologic disorders. *Arch Dermatol* 1963;88:330-339.
44. Hordinsky MA. Alopecia areata. En: Olsen (ed). *Disorders of hair growth. Diagnosis and treatment*. New York. MacGraw-Hill Inc. 1994:195-222.
45. Ikeda T. Produced alopecia areata based on the focal infection theory and mental theory. *Dermatologica* 1967;134:1-11.
46. Camacho F, Hatzis J, Kostakis P et al. Nuchal nevus flammeus as a skin marker of prognosis in alopecia areata. *Dermatologica* 1988;177:149-151.
47. Camacho F, Navas J. Nuchal nevus flammeus i alopecia areata. *Dermatology* 1992;184:158.
48. Camacho F, Rodríguez-Pichardo A, García-Bravo B. Estudio clínico y epidemiológico de la alopecia areata en el sureste de España. *Actas Dermosifiliog* 1992;83:347-349.
49. Price V. Avances en tricología. Alopecia areata. En: Camacho F (Ed). *Avances en dermatología*. Madrid. Aula Médica Ed. 1994:61-80.
50. Imai R, Takamori K, Ogawa H. Changes in population of HLA-DR+CD3+ cells and CD57-CD16+ cells in alopecia areata after corticosteroid therapy. *Dermatology* 1994;188:103-107.
51. Camacho F. Alopecias: Androgenética. Areata. Cicatriciales. *Monogr Dermatol* 1993;6(núm. extra):79-104.
52. Peereboom-Wynia JDR, Koerten HK, Van Joost TH et al. Scanning electron microscopy comparing exclamation mark hairs in alopecia areata with normal hair fibres, mechanically broken by traction. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:47-50.
53. García-Hernández MJ, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F.

Multivariate analysis in alopecia areata: Risk factors and validity of clinical forms. *Arch Dermatol* 1999;135:998-999.

54. Schonwetter RS, Nelson ER. Alopecia areata and the Acquired Immunodeficiency-Syndrome-Related-Complex. *Ann Int Med* 1986;104:287.

55. Sawaya ME, Bakshandeh H, Hordinsky MK et al. CD44 expression in alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Cutan Pathol* 1994;21:229-232.

56. Smith SR, Kirkpatrick RC, Kerr JM et al. Alopecia areata in a patient with pili annulati. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:816-818.

57. Hara M, Hunayama M, Aiba S et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) associated with primary cutaneous cell carcinoma on the lower leg, vitiligo and alopecia areata. *Br J Dermatol* 1995;133:121-124.

58. Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Durán C. Hairy pigmented congenital naevocellular naevus in a patient with alopecia universalis. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:162-163.

59. Fanti PA, Tosti A, Morelli R et al. Follicular mucinosis in alopecia areata. *Am J Dermatopathol* 1992;14:542-545.

60. Hatzis J, Kostakis P, Tosca A et al. Nuchal nevi flammeus as a skin marker of prognosis in alopecia areata. *Dermatologica* 1987;177:149-151.

61. Fanti PA, Tosti A, Bardazzi F et al. Alopecia areata. A pathological study of nonresponders patients. *Am J Dermatopathol* 1994;16:167-170.

62. Ackerman AB, Guo Y, Vitale O. Clues to diagnosis in dermatopathology II. Hong Kong: Everbest Printing Company Inc. 1992, p.330-332.

63. Ackerman AB, Mendonça AMN, Guo Y. Differential diagnosis in dermatopathology I. First edition. Philadelphia: Lea&Febiger. 1992, p.70-77.

64. Sinclair R. Diffuse hair loss. *Int J Dermatol* 1999;38(Suppl 1):8-

65. Ghersetich I, Campanile G, Lotti T. Alopecia areata: immunohistochemistry and ultrastructural of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors. *Int J Dermatol* 1996;35:28-33.
66. Jordaan HF, Louw M. The moth eaten alopecia of secondary syphilis. A histopathological study of 12 patients. *Am J Dermatopathol* 1995;17:158-162.
67. Lee Y, Hsu ML. Alopecia syphilitica, a simulator of alopecia areata: histopathology and differential diagnosis. *J Cutan Pathol* 1991;18:87-92.).
68. Whiting DA. The diagnosis of alopecia areata. Current concepts. Kalamazoo. Upjohn Co.1990.
69. Braun-Falco O, Imai S, Schmoeckel CH, Steger O, Bergner TH. Pseudopelade of Brocq. *Dermatologica* 1986;172:18-23.
70. Sahl WJ. Pseudopelade: an inherited alopecia. *Int J Dermatol* 1996;35:715-719.
71. Sullivan JR, Kossard S. Acquired scalp alopecia. Part II: a review. *Australas J Dermatol* 1999;40:61-72.
72. Shapiro J, Tan J, Ho V, Tron V. Treatment of severe alopecia areata with topical diphenylcyclopropenone and 5% minoxidil; a clinical and immunopathological evaluation. *J Invest Dermatol* 1995;104(5,Suppl):36S.
73. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und venerologie*. Berlin: Springer.1996.p.1025.
74. Ferrando J, Moreno-Arias GA. Multi-injection plate for intralesional corticosteroid treatment of patchy alopecia areata. *Dermatologic Surg* 2000;26:690-691.
75. Shapiro J. Alopecia areata. Update on therapy. *Dermatol Clin* 1993;11:35-46.
76. Fiedler VC. Alopecia areata *Arch Dermatol* 1992;128:1519-1529.

77. Perriard-Wolfensberger J, Pasche-Koo F, Mainetti C, Labarthe MP, Salomon D, Sauret JH. Pulse of methylprednisolone in alopecia areata. *Dermatology* 1973;187:282-285.

78. Sharma VK, Muralidhar S. Treatment of widespread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse. *Pediatr Dermatol* 1998;15:313-317.

79. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and low prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:114-117.

80. Fiedler-Weiss VC, Buys CM. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1987;123:149-1493.

81. Michelet JF, Commo S, Billoni N, Mahe YF, Berbard BA. Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possible explanation for its growth-stimulating effect. *J Invest Dermatol* 1997;108:205-209.

82. Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 yeras' experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995;133:914-918.

83. Misciali C, Peluso AM, Caneli N et al. Occurrence of alopecia areata in a patient receiving systemic cyclosporine A. *Arch Dermatol* 1996;132:843-844.

84. Ferrando J, Grimalt R. Partial response of severe alopecia areata to Cyclosporine A. *Dermatology* 1999;199:67-69.

85. Gilhar A, Pillar T, Etzioni A. Topical cyclosporin A in alopecia areata. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;69:252-253.

86. Mauduit G, Lenvers P, Barthelemy H et al. Traitment des pelades sévère par application locales de cyclosporine A. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:507-510.

87. Nelson BR, Ratner D, Weiner ND et al. Efficacy of topical

cyclosporin A in the treatment of alopecia areata J Dermatol Treat 1994;5:77-79.

88. Orecchia G, Malagoli P. Topical immunotherapy in children with alopecia areata. J Invest Dermatol 1995;104(Suppl5):35S-36S.

89. Tosti A, Guidetti MS, Bardazzi F et al. Long-term results of topical immunotherapy in children with alopecia totalis or alopecia universalis. J Am Acad Dermatol 1996;35:199-201.

90. Happle R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata. Arch Dermatol Res 1980;122:109-114.

91. van der Steen PHM, Boezeman JBM, Happle R. Topical immunotherapy for alopecia areata: Re-evaluation of 139 cases after an additional follow-up period of 19 months. Dermatology 1992;184:198-201.

92. Shapiro J, Tan J, Ho V. Treatment of chronic severe alopecia areata with topical diphencyclopropenone and 5% minoxidil: a clinical and immunopathologic evaluation. J Am Acad Dermatol 1993;29:729-735.

93. Van der Steen P, Van Baar H, Perret C. Treatment of alopecia areata with diphencyclopropenone. J Am Acad Dermatol 1991;24:253-257.

94. Georgala S, et al. Possible involvement of partial biotinidase deficiency in alopecia areata. J Eur Dermatol Venereol 1996;7:135-138.

95. Ferrando J, Grimalt R, LaCueva L et al. Biotinidase activity and biotin treatment in alopecia areata. Second Intercontinental Meeting of Hair Research Societies, Washington 1998.

96. Meingassner JC, Grassberger M, Fahrngruber H et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: In vivo pharmacology. Br J Dermatol 1997;137:568-576.

97. Rappesberger K, Meingassner JG, Fialla R, et al. Clearing of psoriasis by a novel immunosuppressive macrolide. J Invest Dermatol 1996;106:701-710.

98. Sainsbury TS, Duncan JI, Whiting PH, Hewick DS, Johnson BE, Thomson AW, Oliver RF. Differential effects of FK 506 and cyclosporine on hair regrowth in the DEBR model of alopecia areata. *Transplant Proc* 1991;23:3332-3334.

99. Shoji Y, Fukumura T, Kudo M et al. Effect of topical preparation of mycophenolic acid on experimental allergic contact dermatitis of guinea-pigs induced by dinitrofluorobenzene. *J Pharm Pharmacol* 1994;46:643-646.

100. Wolowa F, Jablonska S. Zinc in the treatment of alopecia areata. In: Kober T, Montagna E (Eds). *Biology and diseases of the hair*. Tokyo. University Park Press. 1976:305.

101. Lutz G. Value of zinc in treatment of alopecia areata. 2nd Meeting of the European Hair Research Society. Bologna, April 14, 1991.

102. Skurkovich B, Skurkovich S. Inhibition of IFN-gamma as a method of treatment of various autoimmune diseases, including skin diseases. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2006;56:1-27.

103. Skurkovich S, Korotky NG, Sharova NM, Skurkovich B. Treatment of alopecia areata with anti-interferon-gamma antibodies. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005;10:283-284.

104. Waiz M, Saleh AZ, Hayani R, Jubory SO. Use of the pulsed infrared diode laser (904 nm) in the treatment of alopecia areata. *J Cosmet Laser Ther* 2006;8:27-30.