

ARTICULO ORIGINAL

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGIA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

ASPECTOS CLÍNICOS E INMUNOPATOGENÉTICOS DE LA ALOPECIA AREATA

CLINICAL AND IMMUNOPATHOGENICAL ASPECTS OF ALOPECIA AREATA



ABR - JUN 2019 | VOL. 100 N°2

Artículo original | Original article
Rev. argent. dermatol. 2019; 100 (2): 18-30
Publicado en línea 2019, Junio 30 / Published online 2019 Jun 30
Aspectos clínicos e inmunopatogénicos de la alopecia areata

Autores | Contacto

C Echavarría* y M M Velásquez**

* Residente de Dermatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

** MD, DrSc ciencias básicas biomédicas, énfasis en Inmunología Sección de Dermatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia – Carrera 51 D # 62 – 29

Medellin, Antioquia, Colombia Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

Recibido: 07.06.2018

Recibido primer Corrector: 01.09.2018

Recibido segundo corrector: 01.11.2018

Aceptado para su Publicación: 01.02.2019

Dirección:

Dra. Mirta Cristina Verdi

e-mail: margarita.velasquez@udea.educacion.co

RESUMEN

La alopecia areata es una enfermedad autoinmune caracterizada por pérdida no cicatricial de pelo, en forma de parches localizados o generalizados, en la que se pierde el privilegio inmunológico del folículo piloso. Factores ambientales, neuroendocrinos y/o psicológicos en individuos genéticamente predispuestos llevan a la activación inmunológica que conduce a la alopecia. La tercera parte de los pacientes tienen familiares afectados y se ha descrito asociación con antígenos del HLA clase I y II, y de polimorfismos de nucleótido único en genes relacionados con la activación del linfocito T. Neuropeptidos como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el péptido intestinal vasoactivo, producidos por los nervios cutáneos, participan en la inmunopatogénesis. Como otras entidades dermatológicas, puede ser subestimada y catalogada como un problema estético, sin tener en cuenta que tiene alto impacto en la calidad de vida y se asocia a comorbilidades psiquiátricas, autoinmunes y endocrinas.

PALABRAS CLAVE:

Alopecia areata, inmunopatogénesis, neuropeptidos

SUMMARY

Alopecia areata (AA) is an autoimmune disease characterized by non-cicatricial hair loss, in the form of localized or generalized patches, in which the immunological privilege of the hair follicle is lost. Environmental, neuroendocrine and / or psychological factors in genetically predisposed individuals lead to immune activation and hence, alopecia. One third of the patients has affected relatives, association with HLA class I and II antigens, and single nucleotide polymorphisms in genes related to the activation of the T lymphocyte. Neuropeptides such as substance P, the peptide related to the Calcitonin gene and vasoactive intestinal peptide, produced by cutaneous nerves, participate in the immunopathogenesis of AA. Like other dermatological entities, it can be underestimated and cataloged as an aesthetic problem, without considering its high impact on quality of life and its association with psychiatric, autoimmune and endocrine comorbidities.

KEY WORDS:

Alopecia areata, immunopathogenesis, neuropeptides

INTRODUCCIÓN

La alopecia areata (AA) es la causa más frecuente de pérdida de pelo inducida por inflamación y afecta a 4.5 millones de personas en Estados Unidos; la prevalencia puede variar de 0.1 a 0.2% de la población, con un riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida de 1.7%. Los hombres y las mujeres están igualmente afectados,² aunque en los adultos puede haber predominio en el sexo masculino.³ Esta enfermedad inflamatoria se manifiesta en el folículo piloso y puede tener afectación de las uñas hasta en el 66% de los pacientes. El pico de prevalencia está entre los 20 a 40 años; sin embargo, cerca del 60% de los pacientes presentarán el primer parche alopécico antes de los 20 años.⁴

La AA se manifiesta usualmente como parches alopécicos bien delimitados, no cicatriciales, únicos o múltiples, de aparición súbita; el cuero cabelludo es el sitio más comprometido (90%). El patrón de pérdida completa del pelo en el cuero cabelludo es conocido como alopecia totalis y el compromiso de todo el pelo corporal se denomina alopecia universalis. Otros patrones de alopecia menos comunes son la ofiasis, en la que se observa pérdida de pelo en banda a lo largo de los márgenes temporal y occipital del cuero cabelludo; ofiasis inversa (sisaifo) que compromete las regiones frontal, temporal y parietal del cuero cabelludo, pero respeta la periferia;⁵ y alopecia aguda difusa, caracterizada por adelgazamiento capilar generalizado. Predomina en el sexo femenino y es de buen pronóstico (Figura 1).

A la dermatoscopia se observan pelos en signo de exclamación, que son fracturados y cortos con un extremo distal más ancho que el proximal, especialmente en los bordes del área afectada. Afecta los pelos pigmentados, respetando los no pigmentados, y el pelo que crece nuevamente inicialmente es blanco⁶ (Figura 2).

Puede haber compromiso en las uñas, con punteado ungular, traquioniquia, onicomadesis, onicolisis, coiloniquia, lúnula roja o lúnula moteada.⁷

HISTOPATOLOGIA

El diagnóstico de la AA es eminentemente clínico; sin embargo, el estudio histopatológico es útil para establecer el diagnóstico diferencial frente a otros tipos de alopecia y para evaluar el pronóstico.

Las características histopatológicas de la AA dependen de la fase en la que se encuentre la enfermedad.⁸ Se deben realizar biopsias de 4 mm de diámetro en la periferia de la lesión, idealmente con secciones horizontales, que dan una mejor representación del pronóstico de re-crecimiento de los folículos pilosos; un conteo promedio de menos de un folículo por mm² se asocia con menor probabilidad de re-crecimiento.⁹

En la fase aguda se observa un infiltrado inflamatorio linfocitario intra y peribulbar alrededor de los folículos en fase anágena, que semeja un “panal de abejas”. Los linfocitos están principalmente alrededor de la matriz y la papila dérmica y respetan el área de la protuberancia, lo que causa edema folicular, necrosis celular, microvesiculación e incontinencia de pigmento. Las células CD4+ predominan en el infiltrado que rodea los folículos pilosos y las células T CD8+ predominan en el epitelio folicular.¹⁰ También se pueden encontrar células plasmáticas, eosinófilos, células de

Langerhans y mastocitos.¹¹⁻¹³ La inflamación linfocitaria puede causar debilitamiento y fractura del tallo capilar, con el clásico signo de pelos en “signo de exclamación” previamente mencionado.

En la fase subaguda se observa una alta proporción de folículos pilosos en catágeno con respecto a los que están en telógeno.

En la fase crónica se aprecia miniaturización folicular con infiltrado inflamatorio variable en la dermis papilar. La proporción pelo terminal: vello disminuye a 1:1, a diferencia de los sujetos sanos, que es de 7:1.⁹

En la fase de recuperación hay un incremento en pelos terminales en anágeno, disminución de los pelos en telógeno e inflamación escasa o ausente⁹ (Figura 3).

ETIOPATOGENIA

La AA es considerada una enfermedad autoinmune órgano-específica pero su etiología aún no está completamente esclarecida. Se han identificado factores de susceptibilidad genética, posibles desencadenantes ambientales y la activación de la respuesta inmunológica en el folículo piloso con pérdida del privilegio inmunológico.

Factores genéticos

Las bases genéticas en la AA están apoyadas en observaciones de herencia en parientes en primer grado de consanguinidad, en estudios de gemelos y en análisis de asociación genómica en familias con AA. El 28% de los pacientes tienen por lo menos un familiar afectado y la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos es de 42 a 55 %.¹⁴

En un estudio de asociación genómica (GWAS, *genome-wide association study*), de 1054 casos de AA y 3278 controles, se identificaron 139 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) asociados de forma significativa con AA, ubicados en 8 regiones genómicas que contienen genes implicados en las respuestas inmunes innata y adaptativa, relacionados con las células T o el folículo piloso (IL2/IL21, IL2RA, CTLA4, IKZF4, HLA, ligandos de activación de NK, ILBP6, ULBP6, STX17, y PRDX5). Además, se encontró una región de asociación con el grupo del gen de la proteína de unión del citomegalovirus UL16 (ULBP, cytomegalo- virus UL16-binding protein), gen que codifica la activación de ligandos del receptor de las células NK (NKG2D). Se encontró que la expresión de ULBP3 participa en lesiones de AA y ha sido implicada en desencadenar autoinmunidad.¹⁵

La asociación de la AA con el HLA fue demostrada mediante un estudio de búsqueda de ligamiento genómico de 20 familias con AA compuestas por 102 individuos afectados y 118 no afectados.¹⁶ De los genes HLA clase II que se sabe tienen asociación con AA, están relacionados los alelos DQ3, DQ7, DR4, DR5 y DPW4.¹⁷ Estas asociaciones HLA-DR y HLA-DQ sugieren la participación de los linfocitos T CD4+ en la AA.¹⁸ Algunos alelos del HLA clase I también están implicados (aunque menos frecuentemente), como HLA A1, B13, B18, B52-Cw*0704, B27, B40, B44, B62.

Por otra parte, se han encontrado diferencias genéticas entre el riesgo de AA en parches y la alopecia totalis. En pacientes con alopecia totalis persistente y crónica, mas no en pacientes con alopecia en parches, se ha encontrado una asociación con HLA- DQB1*0301, pero ambos grupos de pacientes tuvieron una asociación positiva con HLA DQ3.¹⁶ Los alelos HLA DRB1-0401 y HLA DQB1-0303 son

identificados como marcadores de enfermedad grave y de larga duración.¹⁹ También se describen SNPs en los genes de la IL-16, IL-18, IL-4, IL-17, en regiones promotoras de las quimiocinas CXCL1 y CXCL2, que confieren susceptibilidad para AA.²⁰⁻²⁴

Factores ambientales

En el desarrollo de la alopecia areata se presentan varios eventos inmunológicos predisponentes, como la liberación de citocinas proinflamatorias por estímulos inespecíficos como microtrauma localizado, agentes infecciosos, superantígenos microbianos o inflamación neurogénica, lo cual puede llevar a la expresión anormal de MHC (*Major Histocompatibility Complex*, Complejo Mayor de Histocompatibilidad) en la parte inferior del epitelio folicular y el bulbo piloso; estas moléculas de MHC podrían presentar péptidos inmunogénicos derivados de los melanocitos o del proceso de la melanogénesis.

Se ha propuesto la hipótesis de que ciertos virus pueden ser disparadores de la AA, incluyendo hepatitis B, hepatitis C, Epstein-Barr y gripe porcina. También se propuso la asociación con el citomegalovirus pero estudios posteriores contravirtieron este planteamiento.¹⁶⁻²⁹ En cuanto a bacterias, la evidencia también es controvertida. Se ha planteado la asociación con infección por *Borrelia* y *Helicobacter pylori*.³¹⁻³³ El papel de los agentes microbianos, a la fecha, no es claro.

Estrés emocional y neuropéptidos

El papel del estrés psicosocial en la AA es controvertido, ya que los resultados de los estudios son inconsistentes; algunos plantean un papel insignificante de factores emocionales y psicológicos en el inicio de dicha patología;³⁴ en otros, se ha encontrado una incidencia aumentada de trastornos de depresión y ansiedad, que puede deberse a la pérdida del pelo, lo cual tiene un impacto negativo en la calidad de vida;³⁵ de igual manera, se ha identificado que acontecimientos vitales estresantes, factores sociales como pobre soporte, y de la personalidad, como el apego evitativo y la alexitimia, pueden llevar al inicio y progresión de la enfermedad.³⁶⁻³⁹

No obstante, estudios neuroendocrinos apoyan el concepto de que el estrés psicológico pueda intervenir en la patogénesis de la AA. Se ha encontrado que neuropéptidos producidos por los nervios cutáneos modulan la inflamación en la piel, como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) y el péptido intestinal vasoactivo (PIV).⁴⁰ La sustancia P y el factor de crecimiento nervioso son mediadores de la inhibición del crecimiento de pelo en ratones, inducida por estrés.^{41,42} El PRGC liberado de las terminaciones nerviosas cutáneas puede provocar en los mastocitos la degranulación y liberación de las citocinas como TNF-alfa e IL-10,⁴³ lo que, entre otros efectos puede inhibir la expresión de la molécula coestimuladora CD86 por las células de Langerhans, con la consiguiente inhibición de su función de presentación antigénica. El PRGC también es un inductor potente de vasodilatación cutánea; así, su deficiencia puede dar lugar a un aumento en la respuesta inmune y a vasoconstricción, eventos que pueden ser importantes en la patogénesis de la AA.^{44,45} Asimismo, los pacientes con AA pueden tener un aumento en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con la participación de hormonas específicas del estrés como eventuales disparadoras de la enfermedad,⁴⁶ tal como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que junto con sus receptores CRH-R1 son expresados en la vaina radicular externa del folículo piloso, y las transcripciones de los genes de ambos, hormona y receptor, se llevan a cabo en el folículo piloso.⁴⁷ Mediante observaciones clínicas, se ha descrito que las áreas afectadas de AA, especialmente

la epidermis y las glándulas sebáceas del folículo piloso, tienen expresión aumentada de CRH, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y hormona estimulante de melanocitos-alfa (α MSH).⁴⁸

Inmunobiología del folículo piloso: privilegio inmune / colapso del privilegio inmune

El folículo piloso es considerado un sitio de privilegio inmunológico, con un ambiente inmunosupresor que disminuye las respuestas autoinmunes contra autoantígenos expresados en el interior del folículo piloso durante la fase anágena del ciclo capilar (Figura 4).

El privilegio está dado por varios factores: a) ausencia de expresión de moléculas del MHC clase I y II en el folículo piloso;⁴⁹ b) presencia de pocas células de Langerhans;⁵⁰ c) microambiente inmunoregulador dado por la presencia de citocinas inmunosupresoras como α MSH, TGF-beta (factor transformante de crecimiento – beta) e IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo I);⁵¹ y d) ausencia de moléculas inductoras de muerte celular como Fas ligando.⁵²

Estudios en humanos y ratones C3H/HeJ con AA han reportado eventos que llevan a la pérdida del privilegio inmunológico; entre ellos, la expresión anormal de MHC clases I y II en el epitelio folicular, inducida por el IFN- gamma (Interferon gamma).^{40,42-45,50} Se postula que los complejos MHC clase I presentan autoantígenos derivados del pigmento melánico, que son altamente inmunogénicos, a los linfocitos T CD8+, y estos a su vez montan una respuesta efectora contra los pelos pigmentados.⁵⁵ Ello es consistente con la preservación de los pelos no pigmentados y el re-crecimiento de los pelos inicialmente blancos o grises.⁵⁶ Otras citocinas que potencialmente pueden estar implicadas en la patogénesis de la AA son la IL-1, IL-2, IL-4 y IL-10 y TNF.^{57, 58} En cuanto a las quimiocinas, CXCL9/MIG y CXCL10/IP-10, son las más significativas en pacientes con AA, se pueden correlacionar positivamente sus niveles con la actividad de la enfermedad.^{59, 60}

Si bien la regulación a la baja de las moléculas MHC clase I puede servir para reducir el riesgo de que los autoantígenos asociados al folículo piloso sean presentados a las células T CD8 +, esto también implica el riesgo de ser blanco de las respuestas mediadas por las células NK, dado que éstas eliminan células que no expresan el MHC.⁶¹ Para reducir este riesgo, los folículos pilosos sanos parecen regular a la baja la expresión de ligandos activadores de las células NK, NKG2D, y secretan moléculas que inhiben a las células NK, tales como TGF beta1 y beta2, MSH-alfa y factor inhibitorio de la migración de macrófagos.⁶² Los NKG2D también se activan por el reconocimiento de algunas glicoproteínas de superficie que unen a la proteína de unión del citomegalovirus UL16 y por las proteínas relacionadas con MHC clase I (MICA/MICB).⁶³ En pacientes con AA la vaina radicular externa presenta proteínas MICA, lo que lleva a las células NK, a través del NKG2D, a atacar al folículo piloso.⁶²

En modelos murinos de AA, ratones C3H/HeJ manifiestan características patológicas de la AA como infiltración de células T CD8+ NKG2+ alrededor de las capas epiteliales del FP. La transferencia de células T CD8+ NKG2D+ de ratones C3H/HeJ con alopecia induce AA en los ratones receptores sanos mientras que la transferencia de células del ganglio linfático que carecen de NKG2D+ no tiene ningún efecto. Ratones C3H/HeJ también desarrollan características de AA cuando son inyectados con IFN-gamma, lo que provoca la expresión de MHC clase I y II en el folículo (64,65). En la tabla 1 se resumen los principales eventos inmunopatogénicos.

CONCLUSIÓN

La alopecia areata es una enfermedad caracterizada por la pérdida no cicatricial del pelo, que se manifiesta clínicamente en forma de parches alopécicos localizados o generalizados. En su desarrollo están involucrados diferentes factores ambientales, genéticos, neuroendocrinos y autoinmunes que llevan a la acumulación de un infiltrado de linfocitos T y a la anormal expresión de moléculas del MHC clase I y II en el epitelio del folículo piloso, lo que resulta en la pérdida del privilegio inmunológico de este. El mayor entendimiento de las bases etiológicas e inmunopatogénicas de la AA ha permitido el progreso hacia nuevas estrategias terapéuticas para ofrecer a los pacientes y hacia la búsqueda de respuestas que aún permanecen sin dilucidar.



Figura 1. Manifestaciones clínicas de la alopecia areata. La pérdida del pelo puede observarse de diferentes patrones. Parches alopécicos (A), Difusa (B), Ofiacea (C), Universal (D). Fotos Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

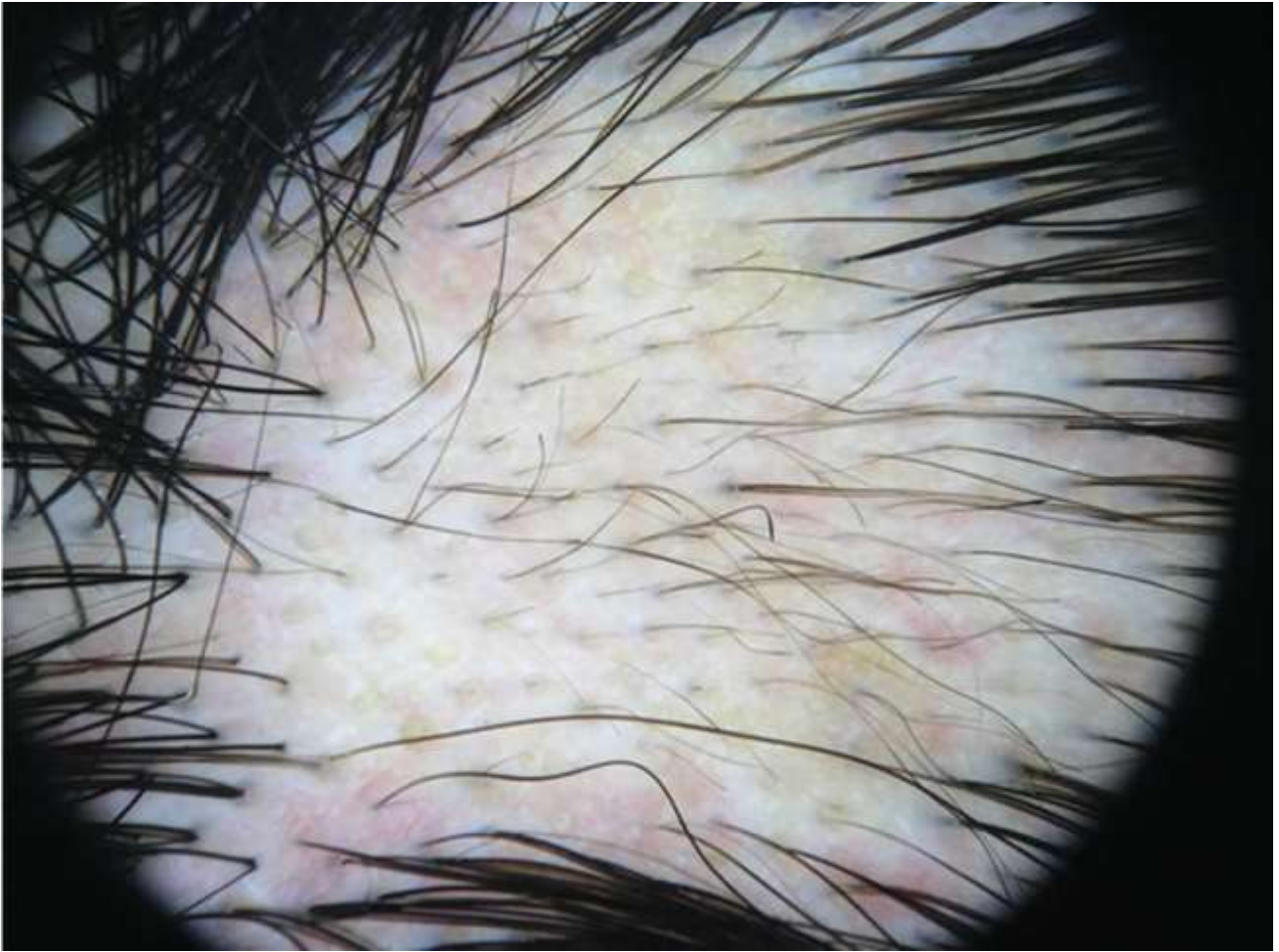


Figura 2. Dermatoscopia de la alopecia areata. Disminución de la densidad de pelos, pelos en signos de admiración con el extremo distal más ancho que el proximal, presencia de puntos amarillos perifoliculares. Foto cortesía del Dr. Gener Alejandro Mancilla.

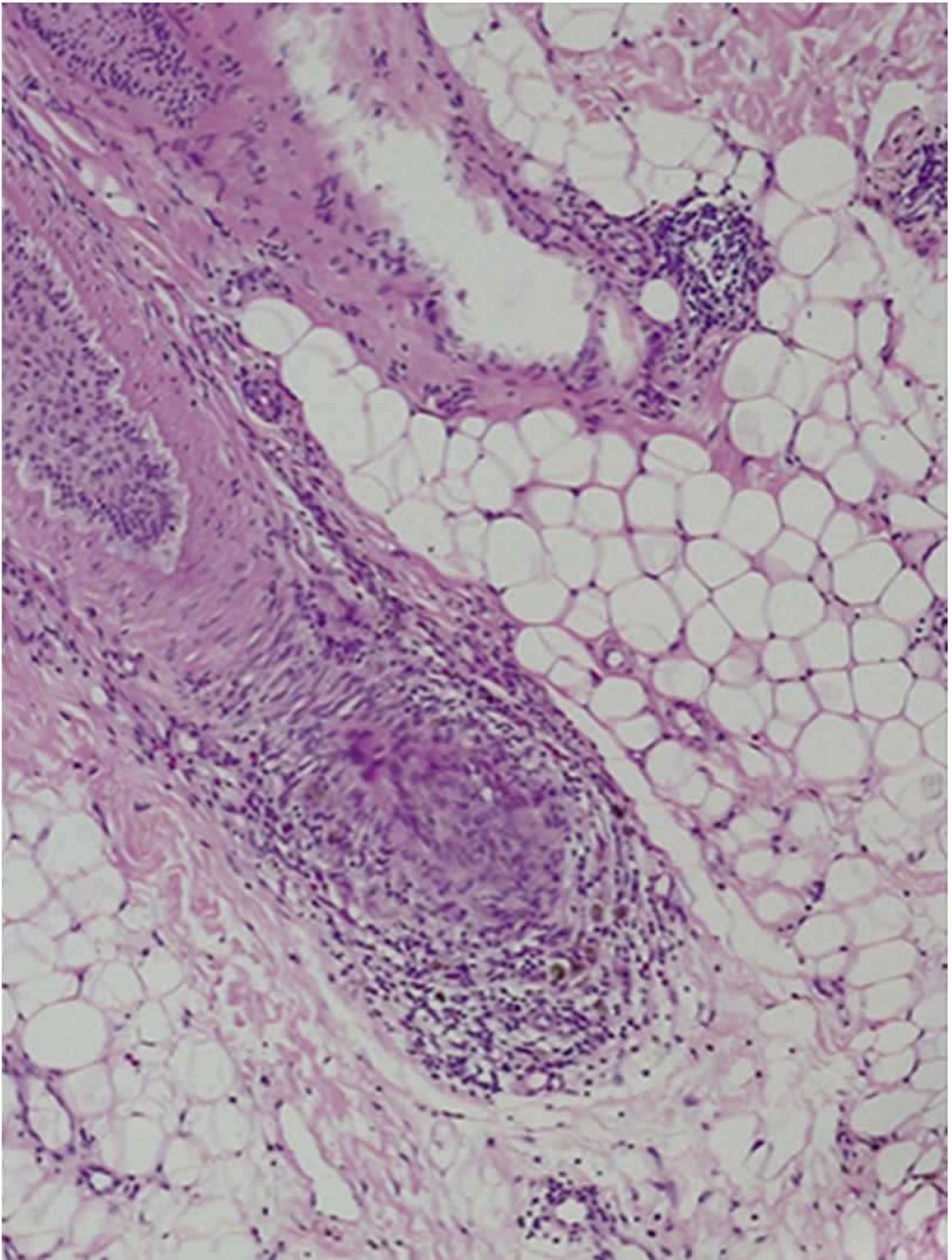


Figura 3. Histopatología de la alopecia areata. Abundante linfocítico peribulbar, que da la apariencia de “panal de abejas”. Foto cortesía Dr. Luis Alfonso Correa. Laboratorio de Dermatopatología, Profesor Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

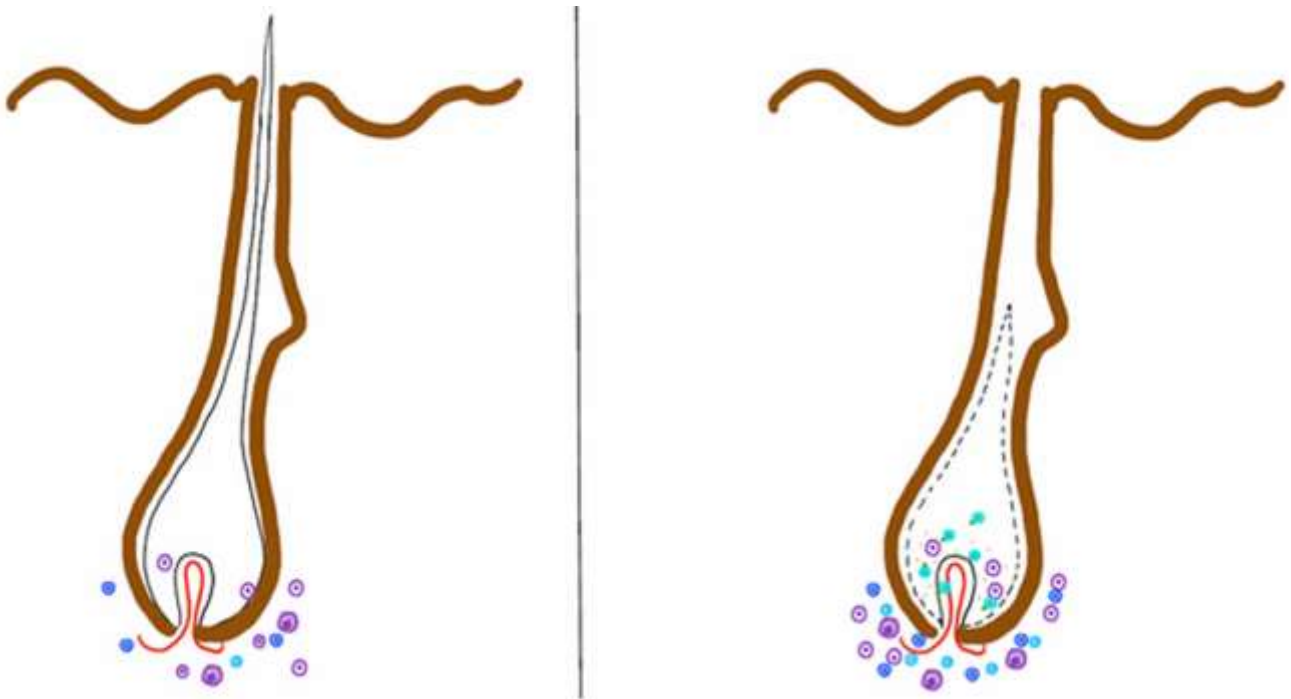


Figura 4. Folículo piloso. Privilegio inmunológico, escasas células infiltrantes (A). Pérdida del privilegio inmunológico, expresión de antígenos relacionados con la melanogénesis. Aumento del infiltrado de mastocitos, linfocitos efectores autorreactivos CD8 y células NK, producción de IFN-gamma y disminución de la regulación inmunológica (B).

Eventos inmunopatogénicos relacionados con la AA	
<i>Evento inductor</i>	<i>Consecuencia desencadenante de la alopecia areata</i>
Aumento de IFN- γ	Expresión anormal MHC I y II en el epitelio folicular
CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10	Aumento del infiltrado linfocítico perifolicular
Aumento en expresión de proteínas MICA (proteína de secuencia A relacionada con el polipéptido MHC de clase I) en la vaina radicular externa del FP	Activación de ligandos activadores de NK (NKG2D): ataque de NK al folículo piloso
Expresión de péptidos relacionados con la melanogénesis	Activación de linfocitos T citotóxicos autorreactivos

Tabla 1. Eventos inmunopatogénicos relacionados con la alopecia areata.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Gener Alejandro Mancilla y Luis Alfonso Correa por las fotos de dermatoscopia e histopatología, respectivamente.

REFERENCIAS

1. Safavi K. Prevalence of Alopecia Areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 702.
2. Mirzoyev S A y Davis R. T. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota 1990-2009. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(4 SUPPL. 1): AB106.
3. Kyriakis KP, Paltatzidou K, Kosma E, Sofouri E, Tadros A Rachioti, ER. Alopecia areata prevalence by gender and age. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009; 23(5): 572-573.
4. Perera E, Yip L ,Sinclair R. Alopecias – Practical Evaluation and Management., *Curr Probl Dermatol.* 2015; Vol. 47: 67-75.
5. Muñoz MA , Camacho F. Sisaipho: A New Form of Presentation of Alopecia Areata. *Arch Dermatol.* 1996; 132: 1255-1256.
6. Amin SS y Sachdeva S. Alopecia areata: An update. *J Pakistan Assoc Dermatologists.* 2013; 23(2): 209-220.
7. Kasumagic-Halilovic, E Prohic A. Nail changes in alopecia areata: Frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009; 23(2): 240-241.
8. Whiting D A . Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol.* 2003; 139(12): 1555-1559.
9. Dy LC y Whiting DA. Histopathology of alopecia areata, acute and chronic: Why is it important to the clinician? *Dermatol Ther.* 2011; 24(3): 369-374.
10. Ghersetich I, Campanile G y Lotti T. Alopecia areata: immunohistochemistry and ultrastructure of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors. *Int J Dermatol.* 1996; 35(1): 28–33.
11. Peckham SJ, Sloan SB y Elston DM. Histologic features of alopecia areata other than peribulbar lymphocytic infiltrates. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(3):615-620.
12. Zhang X, Zhao Y, Ye Y, Li S, Qi S, Yang Y *et al.* Lesional infiltration of mast cells, Langerhans cells, T cells and local cytokine profiles in alopecia areata. *Arch Dermatol Res.* 2015; 307(4): 319-331.
13. Zhang B, Zhao Y, Cai Z, Caulloo S, McElwee KJ, Li Y *et al.* Early stage alopecia areata is associated with inflammation in the upper dermis and damage to the hair follicle infundibulum. *Australas J Dermatol.* 2013; 54(3): 184-191.
14. Rodriguez TA, Fernandes KE, Dresser KL y Duvic M. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(3): 525-527.
15. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y *et al.* Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature.* 2010; 466(7302): 113-117.
16. Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, Petukhova L, Mo J, Gilliam TC *et al.* Genomewide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. *Am J Hum Genet.* 2007; 80(2): 316-328.
17. De Andrade M, Jackow CM, Dahm N, Hordinsky M, Reveille JD y Duvic M. Alopecia areata in families: association with the HLA locus. *J Invest Dermatol.* 1999; 4(3): 220-223.
18. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, Huang H, Redler S, Becker T *et al.* Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun.* 2015 Jan 22; 6: 5966.
19. Megjorni F, Pizzuti A, Mora B, Rizzuti A, Garelli V, Maxia C *et al.* Genetic association of HLA-DQB1 and HLA-DRB1 polymorphisms with alopecia areata in the Italian population. *Br J Dermatol.* 2011; 165(4): 823-827.
20. Lew B-L, Chung, J-H y Sim W-Y. Association between IL16 gene polymorphisms and susceptibility to alopecia areata in the Korean population. *International J Dermatology.* 2014; 53: 319-322.
21. Kim SK, Park HJ, Chung J-H, Kim JW, Seok H, Lew B-L *et al.* Association between interleukin 18 polymorphisms and alopecia areata in Koreans. *J Interf cytokine Res.* 2014; 34(5): 349-353.
22. Aytekin N, Akcali C, Pehlivan S, Kirtak N e Inaloz S. Investigation of interleukin-12, interleukin-17 and interleukin-23 receptor gene polymorphisms in alopecia areata. *J Int Med Res.* 2015 Aug; 43 (4): 526-534.
23. Kalkan G, Karakus N, Baş Y, Takçi Z, Özüğüz P, Ateş Ö *et al.* The association between Interleukin (IL)-4 gene intron 3 VNTR polymorphism and alopecia areata (AA) in Turkish population. *Gene.* 2013; 527(2): 565-569.
24. Kim SK, Chung JH, Park HJ, Kang SW, Lim DJ, Byun SH *et al.* Polymorphisms in the promoter regions of the CXCL1 and CXCL2 genes contribute to increased risk of alopecia areata in the Korean population. *Genet Mol Res.* 2015; 14(3): 9667-9674.

25. Geier D y Geier M. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity*. 2005; 38(4): 295-301.
26. Gamal N, Brodosi L, Misciali C, Patrizi A, Vukatana G, Malavolta N *et al*. Alopecia universalis after discontinuation of pegylated interferon and ribavirin combination therapy for hepatitis C: a case report. *Ann Hepatol*. 2014; 13(2): 293-296.
27. Rodriguez TA y Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(1): 137-139.
28. Skinner RB Jr., Light WH, Bale GF, Rosenberg EW Leonardi C. Alopecia Areata and Presence of Cytomegalovirus DNA. *JAMA*. 1995; 273(18): 1419-1420.
29. Offidani A, Amerio P, Bernardini ML, Feliciani C, Bossi G. Role of citomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis. *J Cutan Med Surg*. 2000; 4: 63-65.
30. Ito T y Tokura Y. Alopecia areata triggered or exacerbated by swine flu virus infection. *J Dermatol*. 2011; 38: 1-2.
31. Ekta K y Bhardwaj RMT. Acute diffuse and total alopecia of the female scalp Associated with *Borrelia*-Infection. *Int J Trichology*. 2015; 7(1): 26-29.
32. Campuzano-Maya G. Cure of alopecia areata after eradication of *helicobacter pylori*: A new association? *World J Gastroenterol*. 2011; 17(26): 3165-3170.
33. Hisham Zayan Abdel-Hafez, Ayman Mohamed Mahran, Eman RM Hofny *et al*. Is *Helicobacter pylori* infection associated with alopecia areata? *J Cosmet Dermatol*. 2009; 8(1): 52-55. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00424.x>
34. Van der Steen P, Boezeman J, Duller P y Happle R. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? An uncontrolled evaluation of 178 patients with extensive hair loss. *Acta Derm Venereol*. 1992; 72(4): 279-280.
35. Gulec AT, Tanriverdi N, Duru C, Saray Y y Akcali C. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *Int J Dermatol*. 2004; 43(5): 352-356.
36. Sellami R, Masmoudi J, Mnif L, Aloulou J, Turki H y Jaoua A. P-874 – The psychological impact of alopecia areata: a case-control study of 50 patients. *Eur Psychiatry*. 2012; 27: 1.
37. Matzer F, Egger JW y Kopera D. Psychosocial stress and coping in alopecia areata: A questionnaire survey and qualitative study among 45 patients. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91(3): 318-327.
38. Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, Gaetano P, Baliva G, Melchi CF *et al*. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics*. 2003; 44(5): 374-381.
39. Alfani S, Antinone V, Mozzetta A, Di Pietro C, Mazzanti C, Stella P *et al*. Psychological status of patients with alopecia areata. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92(3): 304-306.
40. Luger TA y Lottib T. Neuropeptides: role in inflammatory skin diseases. 1998; 10: 207-211.
41. Toyoda M, Makino T, Kagoura M y Morohashi M. Expression of neuropeptide-degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study. *British Journal of Dermatol* Jan 2001; (144): 46-54.
42. Peters EM, Arck C y Paus R. Hair growth inhibition by psychoemotional stress: a mouse model for neural mechanisms in hair growth control. *Exp Dermatol* 2006 Jan; 15 (1):1-13.
43. Streilein JW, Alard P y Niizeki H. Neural Influences on Induction of Contact Hypersensitivity. *Ann NY Acad Sci*. 1999 oct 20; 885: 196-208.
44. Torii H, Tamaki K y Granstein RD. The effect of neuropeptides / hormones on Langerhans cells. *J Dermatol Sci*. 1999; 20: 21-28.
45. Daly TJ. Alopecia areata has low plasma levels of the vasodilator/ immunomodulator calcitonin gene-related peptide. *Arch Dermatol*. 1998 sept; 134(9): 1164-1165.
46. Ito N, Ito T, Kromminga A, Bettermann A, Takigawa M, Kees F *et al*. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and synthesize cortisol. 2005; 26: 1-26.
47. Arck PC, Handjiski B, Peters EMJ, Peter AS, Hagen E, Fischer A *et al*. Stress Inhibits Hair Growth in Mice by Induction of Premature Catagen Development and Deleterious Perifollicular Inflammatory Events via Neuropeptide Substance P-Dependent Pathways. *Am J Pathol*. 2003; 162(3): 803–84.
48. Kim HS, Cho DH, Kim HJ, Lee JY, Cho BK, Park HJ. Immunoreactivity of corticotropin- releasing hormone , adrenocorticotrophic hormone and a -melanocyte-stimulating hormone in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2006; 15: 515-522.

49. Paus R, Christoph T y Müller-Röver S. Immunology of the hair follicle: a short journey into terra incognita. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1999; 4(3): 226-234.
50. Gilhar A, Etzioni A, Assy B y Eidelman S. Response of grafts from patients with alopecia areata transplanted onto nude mice, to administration of interferon-gamma. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993; 66(2): 120-126.
51. Ito T, Ito N, Bettermann A, Tokura Y, Takigawa M y Paus R. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model. *Am J Pathol.* 2004; 164(2): 623-634.
52. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G *et al.* The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol.* 2000; 142(5): 862-873.
53. Paus R, Nickoloff BJ e Ito T. A "hairy" privilege. *Trends Immunol.* 2005; 26 Jan (1): 32-40.
54. Meyer KC, Klatte JE, Dinh H V., Harries MJ, Reithmayer K, Meyer W *et al.* Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol.* 2008; 159(5): 1077-1085.
55. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S y Kalish RS. Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdcscid mice. *J Invest Dermatol.* 2001; 117(6): 1357-1362.
56. Tobin DJ, Fenton DA y Kendall MD. Ultrastructural observations on the hair bulb melanocytes and melanosomes in acute alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 1990; 94(6): 803-807.
57. Hoffmann R. The potential role of cytokines and T cells in alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1999; 4(3): 235-238.
58. Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kalogeromitros D y Rigopoulos D. Cytokines and other mediators in alopecia areata. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 928030.doi:10.1155/2010/928030
59. Benoit S, Toksoy A, Goebeler M y Gillitzer R. Selective expression of chemokine monokine induced by interferon-gamma in alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2003; 121(4): 933-935.
60. Ito T, Hashizume H, Shimauchi T, Funakoshi A, Ito N, Fukamizu H *et al.* CXCL10 produced from hair follicles induces Th1 and Tc1 cell infiltration in the acute phase of alopecia areata followed by sustained Tc1 accumulation in the chronic phase. *J Dermatol Sci.* 2013; 69(2): 140-147.
61. Höglund P y Brodin P. Current perspectives of natural killer cell education by MHC class I molecules. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10(10): 724-734.
62. Ito T, Ito N, Saatoff M, Hashizume H, Fukamizu H, Nickoloff BJ *et al.* Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(5): 1196-1206.
63. Bauer S, Groh V, Wu J, Steinle A, Phillips JH, Lanier LL *et al.* Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science.* 1999; 285(5428): 727-729.
64. Sundberg JP, Cordy WR y King Jr. LE. Alopecia areata in aging C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol.* 1994; 102(6): 847-856.
65. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins C A. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Am.* 2014; 20(9): 1043-1049.