

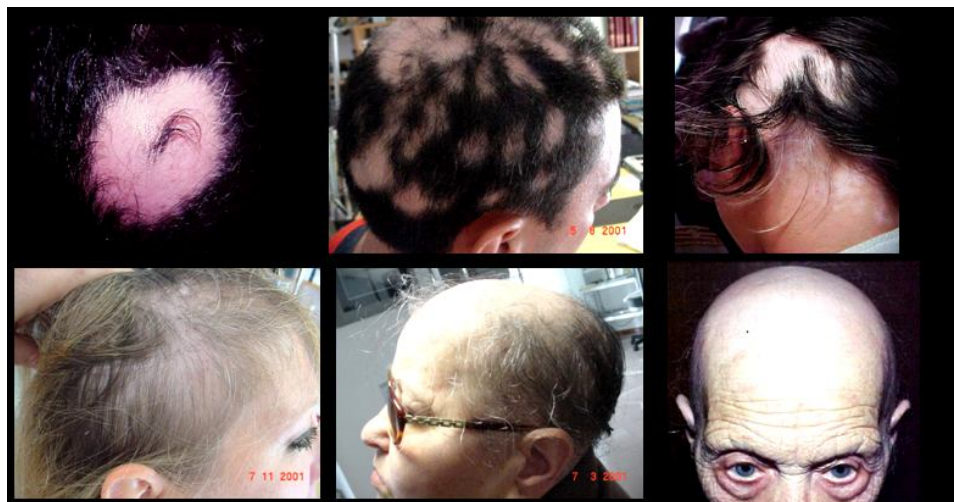
ALOPECIA AREATA

Roberto d'Ovidio

“ Is there another disease in the whole field of dermatology that has more emotional impact, scientific and pseudo-scientific conjecture, or has been more exploited by charlatans, than alopecia areata?” K.J.Freeman (1952)

Introduzione

L'alopecia areata è la patologia più frequente del sistema pilifero, interessa circa l'1% della popolazione, ma probabilmente nelle sue forme più lievi è molto più frequente. Si caratterizza per comparsa di chiazze prive di peli, asintomatiche e non cicatriziali, di forma per lo più rotondeggiante, di numero e di dimensioni variabili e che si possono estendere a tutto il cuoio capelluto e alle altre zone pilifere. Qualche volta la cute si presenta lievemente eritematosa ed edematosa. Nel 10% dei casi sono presenti lesioni ungueali. Molto spesso la remissione è spontanea, ma si stima che il 10%-30% dei pazienti evolvano nelle forme più estese cronico/recidivanti e meno dell' 1% in quella Universale. Non mostra particolare predilezione di sesso e colpisce soprattutto soggetti di razza caucasica ed orientale. L'alopecia areata può esordire a qualsiasi età, ma possono essere evidenziati due picchi di frequenza: prima della pubertà e tra i 20 ed i 40 anni. Nonostante la sua benignità clinica la patologia può avere un impatto devastante sulla qualità della vita dei pazienti e dei loro congiunti, soprattutto nei casi pediatrici e nelle donne.



Cenni storici

La storia dell'alopecia areata è profondamente legata a quella della medicina e in particolare al nascere della dermatologia quale arte coltivata da medici per capire attraverso gli sfoghi della pelle gli umori interni dei pazienti. Medici specializzati in "malattie della testa" (iatroi kefalés) sono presenti già nell'antico Egitto. A Tebe infatti sono stati scoperti papiri "dermatologici" risalenti al 1550 a.C. nei quali vengono descritte patologie cutanee identificabili con sufficiente attendibilità, tra le quali l'alopecia areata. Pare che una delle più belle donne dell'antichità, la regina Nefertiti, ne fosse affetta. Il primo ad adoperare il termine "alopecia" fu Ippocrate, che ne suggeriva il trattamento con oppioidi. Conoscitore dell'opera di Ippocrate fu Aulo Cornelio Celso, che prestava la sua opera di medico a Roma tra il 37 ed il 14 a.C. Celso fu autore di un

trattato, il "De Re Medica", di capitale importanza per la medicina in generale e per la dermatologia in particolare, nei cui libri IV e V viene descritta l'alopecia areata nella varietà ofiasica, e viene già distinta dal defluvio. Bisogna arrivare al Rinascimento per ritrovare le tracce dell' "Area Celsi", come veniva chiamata all'epoca. Fu Nicolò V, Papa dal 1471 al 1484, a riscoprire e divulgare il "De Re Medica". In quegli anni un famoso dermatologo di Ferrara, tale Giovanni Mainardi, cultore in special modo delle malattie del cuoio capelluto, tenne a sottolineare la differenza tra l'Area Celsi, vera malattia, e l'alopecia "volgare" (l' alopecia androgenetica) nella quale i capelli cadono, scrisse il Mainardi, probabilmente per scarsità di "umori". La prima definizione di "Alopecia Areata" risale al francese Sauvage nella sua Nosologia Medica del 1760. Robert Willan conìò il termine "Porrigo Tonsurans", che il barone Alibert (allora medico in capo dell'ospedale Saint Louis di Parigi) nel suo famoso "Trattato compiuto delle malattie della pelle" considererà sinonimo di "Porrigo Decalvans". Si fa cenno all'alopecia areata nel capitolo delle dermatosi tignose, cioè: "di quelle eruzioni aventi per special sede il derma capelluto" con riferimento alle porrigini, cioè alle infiammazioni del cuoio capelluto con o senza perdita di capelli. La varietà con perdita di capelli prende il nome di porrigo tonsoria o decalvante. Nel descrivere questa forma, l'autore crea confusione poiché sottolinea la presenza di numerosi casi negli ospizi e in molti collegi di Parigi e aggiunge che forse Celso abbia voluto comprendere queste (le porrigini tonsorie) in un genere da esso creato col nome di "area". Queste affermazioni ebbero conseguenze funeste sull'inquadramento nosologico della malattia. A metà del 1600 nasce il microscopio e Marcello Malpighi fu il primo a guardare la pelle con questo nuovo strumento. Negli anni successivi le malattie dermatologiche vennero studiate analizzando capelli, squame, forfore. Nel 1840 si verificò in Francia una epidemia scolastica di perdita di capelli a chiazze. La malattia venne descritta dal dermatologo Cazenave e da lui definita "herpes tonsurans capilliti". Fu David Gruby, ungherese, di stanza a Parigi ed appassionato microscopista, a descrivere nel 1843 le spore di un fungo (il microsporum) in questa particolare forma di alopecia da lui sventuratamente etichettata -seguendo i dettami di Alibert.- "Porrigo Decalvans detta area di Celso", dando così inizio all'ipotesi patogenetica parassitaria dell'Alopecia Areata. Si trattava invece di una epidemia di tigna microsporica, con perdita di capelli a grandi chiazze circolari, ancora sconosciuta in Europa e verosimilmente importata dalle colonie francesi del sud-est asiatico, dove la malattia era endemica, dai figli dei diplomatici e degli amministratori. "



Nel 1851 Hebra distinguerà chiaramente l'Herpes Tonsurans dall'Alopecia Areata, pur rispettandone per molto tempo l'ipotesi patogenetica parassitaria. E' necessario sottolineare, d'altro canto, che, a quell'epoca, la spinta all'osservazione microscopica porta a trovare parassiti dappertutto e non solo nell'alopecia areata. George Thin descrive un "Bacterium Decalvans", Sabouraud nel 1896 attribuisce la malattia al "Microbaccio della seborrea" che non era altro che il Pityrosporum, agente causale della Pityriasis Versicolor. Pentiti forse di questa confusione, attualmente per i Francesi l'Alopecia Areata è sinteticamente definita "Pelade". Ancora nel 1913 i dermatologi americani non escludevano un'origine parassitaria dell'Alopecia Areata, mentre negli anni più recenti è stata proposta un'etiologia virale, che ha trovato però scarsi riscontri. Bisogna dire del resto che ancora non esiste una spiegazione esaustiva per le epidemie di Alopecia Areata in alcune comunità chiuse. Nel 1858 il berlinese Von Barenprung propose per l'Alopecia Areata l'ipotesi patogenetica "Trofoneurotica", che postula un disturbo trofico della papilla pilare dovuto al danneggiamento dell'asse neurovascolare che la nutre. Questa ipotesi è supportata dalla comparsa di alopecia (ma non con le caratteristiche cliniche dell'AA) in animali da esperimento dopo sezione dell'innervazione locale, dalla comparsa dell'Area Celsi dopo stress emozionali o traumatismi locali (vasospasmo) e dai recenti studi sul ruolo dei neuropeptidi nella regolazione del ciclo pilare. La patogenesi "focale" dell'Alopecia Areata si ricollega a quella trofoneurotica, postulando un "riflesso nervoso" su base flogistica (ascessi dentari, sinusiti...) o semplicemente irritativa come malocclusioni dentarie, otturazioni incongrue, difetti di rifrazione e accomodazione. Haynes e Parry nel 1949 riportarono la guarigione in 3 mesi e senza recidive di 59 casi di AA su 61 attraverso la correzione con occhiali dei loro problemi di rifrazione. Attualmente i Dermatologi tendono a trascurare od a negare l'importanza di questi fattori. Tra gli anni '30 e '50 si affaccia l'ipotesi patogenetica endocrina. Alla sua base ci sono le seguenti ragioni:

- 1) La malattia è più grave se insorge prima della pubertà.
- 2) E' possibile un miglioramento spontaneo nel corso della gravidanza.
- 3) Si associa spesso a patologie tiroidee.

Qualche successo viene riportato con trattamenti a base di estratti ipofisari, corticosurrenali, tiroidei od ormoni sia femminili che maschili. Negli anni '60 l'irruzione sulla scena di una nuova disciplina, l'Immunologia, apre nuove prospettive all'interpretazione anche di questa patologia. Le eventuali contestuali alterazioni endocrinologiche vengono attribuite a reazioni autoimmunitarie organo-specifiche nei confronti di Tiroide, Surreni, Timo e Gonadi ed infine anche l'Alopecia Areata entra a far parte negli anni '80 della nuova grande famiglia delle malattie autoimmuni. Conseguentemente anche l'approccio terapeutico si orienta verso l'immunomodulazione/immunosoppressione sia topica che sistemica, con risultati spesso deludenti, ma che comunque possono essere utili nell'identificazione dei processi patogenetici di questa sindrome.

Manifestazioni cliniche

La lesione iniziale di AA e nei casi più caratteristici una chiazza circoscritta totalmente glabra e liscia. La superficie della chiazza è bianca o più raramente rosea, soprattutto nelle fasi iniziali, liscia e senza squame. Ai suoi margini possono essere presenti *capelli a punto esclamativo* e *peli cadaverizzati*.. I primi sono peli corti (2-4

millimetri dall'ostio follicolare), con diametro e colore che si riducono in senso prossimale. I secondi sono piccoli punti neri a livello della cute alopecica, dovuti all'accumulo di cheratina, sebo e melanina a livello degli infundibuli dilatati dei follicoli piliferi. Entrambi venivano considerati un segno di attività della malattia, ma i primi sono capelli con bulbo in Telogen e quindi il processo che li ha causati può risalire a diverse settimane prima, senza contare che in alcuni casi si può assistere al fenomeno della "rivitalizzazione" del pelo a punto esclamativo. Ci è infatti capitato di osservare in soggetti in fase di remissione spontanea o sotto terapia steroidea capelli con il tipico aspetto distale a clava, ma più lunghi di quelli tipici e con radice in Anagen normale o leggermente distrofica (fig.1) (1).

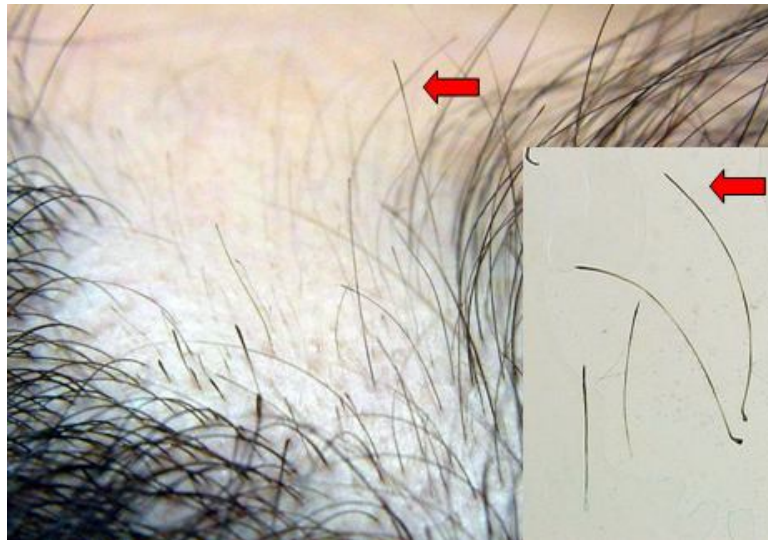


Fig.1 Peli a punto esclamativo normali a sn; peli a punto esclamativo "rianimati" a dx (freccia rossa)

Questo riscontro, che va considerato quindi un segno prognostico positivo, è importante anche perché ci conferma che l'induzione del Catagen anche nell'Alopecia Areata, come si è visto in chemio- o radioterapia- è un fenomeno reversibile (2). I peli cadaverizzati o pseudo comedoni, che quando contengono solo residui non pigmentati vengono invece definiti "yellow dots", possono permanere fino alla loro espulsione da parte del pelo in ricrescita e quindi anch'essi non possono essere considerati segno di attività della malattia (3). Ai bordi delle chiazze i capelli possono essere facilmente estratti con bulbi in Telogen o spezzati, in Anagen distrofico, nelle fasi acute e questo corrisponde al dato istopatologico di un discreto infiltrato linfomononucleare che avvolge "a sciame d'api" la porzione bulbare del follicolo (4). Sono generalmente assenti sintomi soggettivi, ma alcuni pazienti lamentano prurito, sensibilità o parestesie dolorose immediatamente precedenti lo sviluppo di una nuova lesione. La chiazza iniziale può guarire in pochi mesi, o possono apparire nuove chiazze dopo un intervallo di 3-6 settimane, anche mentre la prima va in remissione. Spesso queste nuove lesioni non sono da considerare recidive, ma sono coeve rispetto alle prime, ma conseguenza di un ritardato Telogen Effluvium, rispetto all'Anagen Effluvium che ha interessato le prime lesioni. Le chiazze isolate possono confluire più o meno rapidamente per una diffusa perdita dei rimanenti capelli. In alcuni casi, comunque, la perdita iniziale dei capelli è diffusa e una alopecia totale del cuoio capelluto si può

verificare nel giro di 48 ore. Quando inizia la ricrescita dei capelli essi sono all'inizio solitamente sottili e non pigmentati.. I capelli bianchi sono spesso risparmiati dalla malattia e se questa insorge in modo acuto in paziente brizzolato questi può ritrovarsi improvvisamente imbiancato, in quanto la patologia colpisce soprattutto –ma non esclusivamente- i capelli pigmentati, che poi gradualmente riprendono il loro normale calibro e colore. Questo fenomeno prende il nome dalla sovrana Maria Antonietta si verifica spesso in circostanze drammatiche dove un grave stress induce un' AA acuta ed ha colpito anche altre illustri figure storiche soggette alla decapitazione, come Maria Stuarda e Francesco Bacone (5) (fig.2).



Fig.2 Fenomeno di Maria Antonietta in remissione

L'estensione dell' alopecia lungo i margini del cuoio capelluto è conosciuta con il termine di **Ofiasi** poiché le chiazze presenti sul bordo del capillizio tendono ad estendersi serpeggiando verso le aree più centrali del cuoio capelluto. La definizione **Alopecia Totale** viene applicata ai casi di una totale o quasi totale perdita di capelli e il quella di **Alopecia Universale** si applica ai casi in cui vengono persi anche tutti i peli del corpo. L'AA può rimanere confinata a singole chiazze del cuoio capelluto, o della barba, o a una estremità, o sulle ciglia o sulle sopracciglia magari di un occhio soltanto, zone con anageni di breve durata e telogen relativamente lungo e quindi teoricamente meno interessabili da una patologia che dovrebbe interessare i peli anageni a più alto indice mitotico (cfr " Patodinamica"). D'altro canto qualsiasi sia la zona di inizio non può essere esclusa una successiva generalizzazione della malattia.

Forme Atipiche di Alopecia Areata

Molto più raramente l'AA può presentarsi in forme atipiche, spesso fonte di errori diagnostici. Le più rare sono le forme Androgenetica-like (fig.3), che in genere si osservano nei casi in ricrescita, con pattern maschile o femminile. Sono più facilmente diagnosticabili nei casi pediatrici, ma sono presenti anche in adulti. Spesso si tratta di pazienti precedentemente trattati con steroidi sistemici

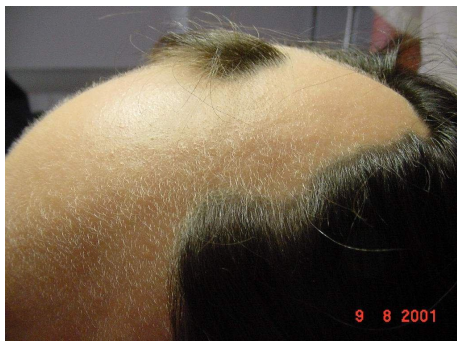


Fig. 3. A.Androgenetica-like con vellus

Un'altra forma rara è la Sisaipho, definizione spiritosa per ciò che altri preferiscono definire "Ophiasis Inversus". La definizione fa comprendere che si tratta di un'AA che invece di partire dai bordi del cuoio capelluto, si espande a partire dalle aree centrali.



fig.4 Sisaipho con ricrescita "a bersaglio".

La fig.4 mostra un caso di Sisaipho con un pattern di ricrescita particolare detto "targetoid", cioè con ricrescita concentrica a figura di bersaglio. Si è ipotizzato che potrebbe rappresentare l'aspetto speculare dell'espansione a "onda patologica centrifuga" che Eckert (6) ha identificato nel meccanismo di espansione delle chiazze alopeciche (vedi "Patodinamica").

La forma che pone più problemi diagnostici e nosologici, oltre che patogenetici è l'alopecia areata diffusa o "incognita" (7). Si presenta con un diradamento diffuso di lunga durata, senza evidenti chiazze alopeciche, che interessa tutto l'ambito del cuoio capelluto (fig.5). All'esame dermatoscopico si osservano yellow dots e capelli miniaturizzati (8). Istologicamente si possono osservare capelli miniaturizzati ed un infiltrato infiammatorio peribulbare che può coinvolgere però anche il compartimento staminale (9).



Fig.5 Alopecia Areata incognita, trattata incongruamente

Alterazioni cliniche associate

Unghie. La alopecia areata si accompagna spesso anche ad alterazioni ungueali, a dimostrazione che la noxa patogena che colpisce i peli colpisce altre strutture cheratinizzate come le unghie, più frequentemente nelle forme gravi. L'incidenza della distrofia delle unghie varia da più del 60% al 2-3% dei casi, chiaramente dipendendo dalla diligenza con cui tali alterazioni vengono cercate, ma essa dipende anche dalla gravità dell'AA (10). I danni ungueali possono presentarsi in vario modo (fig.6): il pitting è l'alterazione più comune, si tratta di depressioni cupuliformi disposte "a ditale da cucito". Talvolta si osservano anche avvallamenti trasversali (linee di Beau), probabilmente in relazione ad una noxa patogena più forte che ha agito in uno spazio di tempo ristretto. In un numero limitato di pazienti, valutato intorno al 3%, l'alopecia areata si associa ad onicopatia grave che coinvolge tutte le venti unghie "twenty nail dystrophy" o "trachionichia" (tracus = ruvido). Nella trachionichia la lamina ungueale assume un aspetto simile a quello di una superficie scartavetrata. La trachionichia è più frequente nei bambini ed il suo esordio può precedere o seguire quello della alopecia areata anche di anni ed il suo decorso non appare quindi legato a quello della alopecia areata, cosa che vale del resto anche per le alterazioni meno gravi. La trachionichia ha comunque andamento benigno e tende ad una lenta regressione spontanea nel giro di qualche anno. Più raro è il fenomeno della "red lunula", presente anche in altre immunopatie come LES, Artrite Reumatoide, Psoriasi, ma anche nell'etilismo e nell'insufficienza cardiovascolare e respiratoria, legato alla congestione dei capillari sub ungueali della lunula (11).



Fig.6. Alterazioni ungueali. a) pitting; b) linee di Beau; c) leuconichia punctata; d) trachionichia.

Occhi.

Ci sono molti casi descritti di un' associazione tra gravi forme di Alopecia e cataratta (12) e in due di cinque casi adulti una rapida

diminuzione della vista coincideva con episodi di alopecia improvvisa e diffusa. In un ampio e più recente studio alterazioni della cornea e della retina si sono dimostrate più frequenti nei pazienti con AA- soprattutto atopici e con altre forme di autoimmunità- rispetto ai controlli. Se ne deduce che tutti i pazienti affetti da AA, indipendentemente dalla forma e dall'estensione, andrebbero sottoposti a consulenza oculistica (13).

Altre associazioni

L'associazione dell'AA con atopia (25%-40% dei casi), vitiligine (5% dei casi) e varie alterazioni immunoendocrine, soprattutto tiroidee (25% dei casi), dovrebbe essere sempre ricercata nel paziente e nella sua famiglia. Sono riferite altre associazioni forse correlabili a processi flogistici ipofisari: per esempio ritardo di crescita, criptorchidismo, ipogonadismo (14). L'AA è una componente della sindrome di Vogt-Koyanagi-Arada, malattia che associa Vitiligine, Uveite disturbi uditivi ed interessamento menigeo. Attualmente questa sindrome è considerata una patologia autoimmune cellulo-mediata avente come bersaglio i melanociti di tutti i distretti interessati, diretta contro proteine collegate alla Tirosinasi (TRP1 e TRP2) (15). Nella Sindrome Poliendocrina autoimmune l'AA può ritrovarsi incostantemente associata a iposurrenalismo, tiroiditi, vitiligine. La malattia è dovuta a mutazioni del gene *FOXP3* (Forkhead box P3) che si trova sul cromosoma X. Questo gene è espresso ad alti livelli nel timo, nella milza, nei linfonodi, ma soprattutto nei linfociti CD4+CD25+ con attività T-regolatoria. La loro funzione è quella di modulare la risposta immunitaria, sia B che T cellulare, attraverso meccanismi immunosoppressivi, in particolare per contatto cellulare. L'importanza dei T-regolatori nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria è dimostrata dal fatto che la deplezione della sottopopolazione CD4+ CD25+ porta spontaneamente e rapidamente a diverse manifestazioni autoimmuni cellulo-mediate, come tiroiditi, gastriti e diabete mellito di tipo 1. Anche nell'AA sperimentale è stata dimostrata l'importanza di questa sottopopolazione (16).

Etiopatogenesi

Infezioni

Abbandonata l'ipotesi patogenetica fungina e batterica si sono fatti avanti nel ruolo di agente etiologico i virus, che potrebbero la malattia con meccanismi simili a quelli imputati nella patogenesi di altre malattie autoimmuni a possibile eziologia virale (Diabete tipo I). Il concetto base è quello del mimetismo molecolare, ma non ci sono dati conclusivi (17).

Fattori immunologici

La convinzione che l'Alopecia Areata sia una malattia autoimmune si basa su molti riscontri. Negli ultimi decenni è stato evidenziato il ruolo delle popolazioni linfocitarie, che mostravano variazioni sia del numero totale dei T linfociti che delle loro sottopopolazioni linfocitarie nel sangue periferico. Si è osservato che le sottopopolazioni linfocitarie e le immunocitochine variavano nelle diverse fasi della malattia (18), possibili spie dell'attività locale dei processi patologici. I linfociti CD8 attivati rappresenterebbero i veri effettori citotossici del danno follicolare, coadiuvati dai CD4 indispensabili nell'innescare del processo autoimmune (19). I linfociti T attivati hanno inoltre la capacità di rilasciare citochine come l'Interferon- γ , in grado di inibire la proliferazione dei cheratinociti e di far esprimere alle cellule follicolari gli antigeni di istocompatibilità riconoscibili dalle cellule T citotossiche. La popolazione CD4-CD25 sarebbe in grado di inibire sia attraverso la secrezione di citochine inibitorie (TGF β e IL10) il processo autoimmune e sarebbe responsabile dei successi terapeutici dell'immunoterapia topica con SADBE o Difenciprone (20). Molto recentemente è stato ipotizzato un ruolo dei linfociti Natural Killer nella genesi dell'AA (21). Per quanto riguarda il

braccio dell'immunità umorale, nelle lesioni alopeciche sono presenti rari linfociti B, plasmacellule e – non costantemente- depositi di immunoglobuline e complemento sulle membrane connettivali e qualche volta sulle cellule della guaina epiteliale esterna (22,23). Tobin ha ripetutamente dimostrato nell'uomo e negli animali suscettibili alla malattia anticorpi IgG diretti verso proteine di 45-60 kDa - una di queste è la tricoialina, un'altra è la citocheratina 16 - non tanto in grado di indurre lesioni alopeciche, quanto di inibire la ricrescita dei peli nelle aree in cui vengono iniettati (24). A tutt'oggi invece sono pochi gli studi sul comportamento in questa patologia delle varie popolazioni di cellule dendritiche, responsabili della presentazione ai linfociti T di antigeni e autoantigeni e implicate quindi nella genesi di molte malattie su base immunologia (allergiche ed autoimmuni). Un fattore importante che può giocare un ruolo nella patogenesi dell'Alopecia Areata è in effetti il cosiddetto "privilegio immunitario" del follicolo pilifero. Ciò significa che il sistema immunitario non è in grado di riconoscere tutti gli antigeni presenti nel follicolo pilifero, perché "sequestrati" in posizioni non accessibili alle cellule infiammatorie capaci di "vederli" e per l'assenza, in condizioni normali, degli antigeni di istocompatibilità di I e II classe e di cellule dendritiche in grado di presentare neoantigeni. Nell'Alopecia Areata in fase attiva è invece frequente il riscontro di numerose cellule dendritiche disposte alla periferia e nel contesto dei follicoli piliferi affetti, soprattutto nella porzione bulbare, che rappresenta la principale area target in questa patologia (25). Questo infiltrato si riduce drasticamente nel caso di trattamenti efficaci (26).

Sostanze chimiche e farmaci

Possono spiegare qualche episodio di AA "epidemica" senza tirare in ballo ipotetici agenti infettivi. Ben documentata è la piccola epidemia di AA tra gli operai di una cartiera. Il ruolo etiologico è stato attribuita all'acrilamide, la cui presenza è stata segnalata in tutti i casi interessati (27). L'antidepressivo fluvoxamina, come anche altri farmaci psicotropi, è stato associato alla comparsa di AA (28), è però difficile stabilire se in questi casi ci sia un legame diretto causa-effetto, data la loro utilizzazione per problematiche che si associano spesso all'AA .

Fattori psicologici

E' da tempo immemorabile che resoconti aneddotici attribuiscono lo scatenamento o l'aggravamento dell'AA allo "stress". Un recente studio caso/controllo ha dimostrato la maggiore frequenza di eventi stressanti – per lo più familiari- nei pazienti affetti da AA, soprattutto donne, rispetto ai controlli (29).

Un altro studio ha dimostrato che sebbene gli effetti di stress psico-sociali possano essere in causa sia nei bambini che negli adulti, non vi è nessuna correlazione tra gravità dell'alopecia, stato psicologico del paziente e intensità dello stress subito (30). Il fattore stressante più importante sembra essere proprio la compromissione dell'aspetto estetico (31). Mentre alcuni non trovano differenze in termini quantitativi o qualitativi tra pazienti alopecici e controlli sani negli eventi stressanti subiti nel corso dell'anno precedente (32), sembra invece essere più frequente il riscontro di traumi infantili nei pazienti adulti affetti da AA, rispetto ai controlli. Questo dato è importante poiché si è visto che è proprio nell'età infantile che l'organismo "tara" il suo asse ipotalamo-ipofisario-surrene nei confronti dell'adattamento e quindi della "sensibilità" agli stress (33). Disturbi psichiatrici minori (ansia e depressione) sono stati riscontrati in

una percentuale tra il 33% ed il 93% dei pazienti e sembrano essere prevalentemente secondari alla patologia dermatologica. Tali disturbi però possono persistere per anni, anche in caso di guarigione dell'AA (30). Disturbi psichiatrici maggiori, comprese le psicosi, possono essere presenti nell'11% dei casi (34). Una recente indagine sui disturbi della personalità di questi pazienti ha dimostrato un buona parte di essi la difettosa capacità di stabilire rapporti interpersonali positivi (avoidance in attachment), nella capacità di verbalizzare le loro emozioni (alesitimia), forse legati ad un ridotto sostegno sociale a loro dedicato o alla sunnominata maggiore frequenza di traumi infantili (35).

Fattori neuroimmunologici

Il sistema nervoso periferico sensitivo ed il simpatico possono produrre produrre neuromediatori che modulano l'infiammazione e i processi proliferativi. Sono da ricordare i riscontri di danni alle fibre nervose simpatiche nell'AA (36), che potrebbero portare a riduzione dell'immunosoppressione locale (37). Invece l'eccesso delle catecolamine circolanti sotto stress- dimostrato anche nell'AA dai loro metaboliti urinari (38)- può portare all'aumento del numero e dell'attività delle cellule Natural Killer (39), evento dimostrato nelle forme più serie di AA (40). Nell'AA si ha riduzione di calcitonin-gene-related peptide (CGRP) e la sostanza P (SP) nelle prime fasi è aumentata. Il neuropeptide CGRP ha una potente azione antinfiammatoria. La SP, insieme al Nerve Growth Factor è in grado di indurre il Catagen attraverso la degranolazione dei mastociti perifollicolari nel modello murino del Telogen Effluvium da stress. La SP è inoltre in grado di indurre la comparsa degli antigeni di istocompatibilità di I classe sui cheratinociti e la produzione di Interleuchina-2 da parte dei linfociti T che posseggono il recettore specifico, i CD8 citotossici (41).

Stagionalità

In buona parte dei pazienti affetti da AA non è possibile riscontrare nessun evento scatenante. In un nostro studio (42) abbiamo verificato che nella maggior parte dei pazienti con AA recidivante ,atopici e non atopici, i nuovi episodi presentavano un andamento stagionale con un minimo di recidive nei mesi estivi ed un incremento nell'autunno-inverno (fig.7).

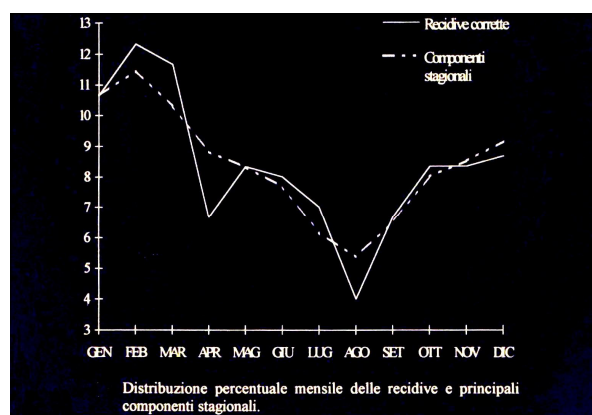


Fig.7. Andamento medio delle recidive nel biennio 1992-94

Ulteriori osservazioni –sempre in una casistica prevalentemente pugliese- nei recenti anni -più caldi rispetto alla media dei precedenti- hanno dimostrato che la curva delle recidive si spostava: il picco di recidive si presentava solo in pieno inverno (fig.8).

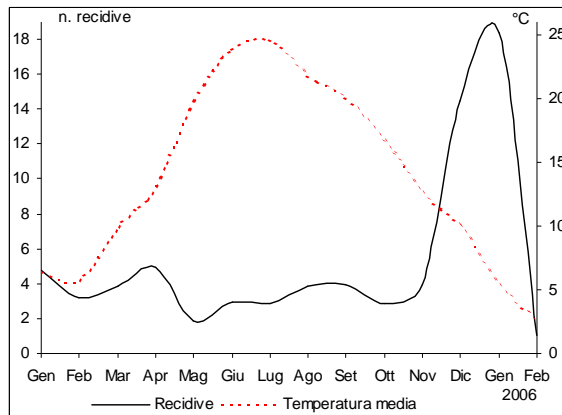


Fig87. L'andamento delle recidive nel 2006 (ma l'andamento è stato simile dal 2005 al 2008) si sposta, riducendosi di frequenza, seguendo l'andamento delle temperature medie (maggiori, rispetto agli anni precedenti).

Quest'andamento ci ha spinto ad ipotizzare che almeno in alcuni pazienti l'alopecia venga innescata dall'inizio di un nuovo ciclo pilare, condizionato dalle temperature, come avviene nei cicli pilari normali (43), nel momento di massima espressione degli antigeni melanocitari e cheratinocitari di moltiplicazione e differenziazione.

Patodinamica

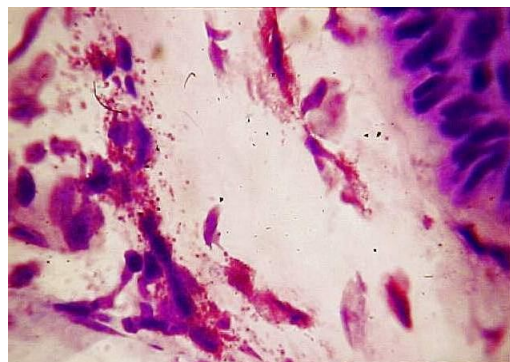
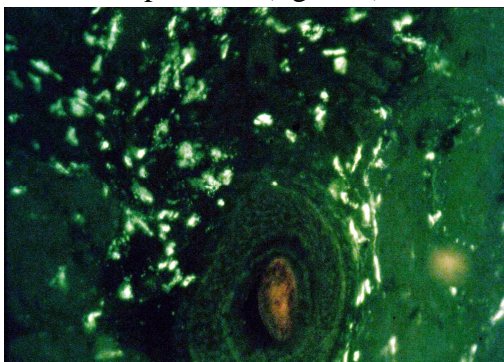
Molti tentativi sono stati fatti per stabilire la sequenza degli eventi follicolari nella formazione dell'AA. Eckert e coll. (6) studiarono capelli strappati da una serie di zone concentriche. I loro risultati confermano precedenti supposizioni che l'AA cominci con un anticipo della fase telogen dei follicoli in un punto focale da cui questo processo si diffonde verso l'esterno a ondate. Comunque le variazioni osservate nel numero di capelli normali in telogen, di capelli distrofici e di capelli a punto esclamativo possono essere meglio interpretati se si postula che i follicoli possano rispondere in tre differenti modi al trauma patologico, secondo l'intensità di quest'ultimo. In base alla sua gravità esso danneggia e indebolisce i capelli nella zona cheratogena, e allo stesso tempo può far precipitare il follicolo verso la fase catagen. Tali capelli si spezzano quando la zona cheratogena si estende a pochi millimetri dalla superficie del cuoio capelluto e successivamente vengono espulsi come peli a punto esclamativo. Alternativamente un follicolo può semplicemente precipitare in normale catagen e successivamente cadere come capello a clava. Tali follicoli possono poi produrre capelli in anagen distrofico con peli più sottili, malformati o vello. Infine è possibile che alcuni follicoli risultino danneggiati a tal punto da andare incontro ad alterazioni distrofiche tali da arrestarsi in fase anagen III o IV, quando iniziano la cheratinizzazione delle cellule precorticali e la melanogenesi, dando origine a cicli abortivi consecutivi (peli "nanogen") (4). Sembra che l'alopecia areata colpisca solo i follicoli che si trovano in una ristretta sottofase anagenica, quella a maggiore attività mitotica (anagen V). Nell'uomo questa evenienza può verificarsi soprattutto in soggetti con pochi peli in telogen ed in regioni in cui l'anagen è più lungo. Ciò spiega come l'alopecia areata sia più rara nei pazienti con alopecia androgenetica, nei quali l'anagen è di breve durata, e come la localizzazione in zone ad anagen più breve (nuca, regioni temporali, e -peggio- pube e sopracciglia) abbia una prognosi peggiore. La durata della noxa condiziona così l'espansione dell'alopecia alle altre aree corporee con Telogen prolungato. Tuttavia non si verifica quasi mai un danno permanente del follicolo pilifero nonostante esso vada incontro ad una serie di fenomeni degenerativi più o meno rilevanti.

Il meccanismo patogenetico dell'alopecia areata consiste sostanzialmente in un danneggiamento dei melanociti e dei cheratinociti della matrice del pelo che dovrebbero differenziarsi verso il fusto. In conclusione potremmo sottolineare che l'AA non rappresenta la malattia in sè, ma la conseguenza del tentativo del follicolo pilifero di proteggersi da un danno più grave attraverso una "fuga in telogen", che invece manca nelle più rare forme a tendenza cicatriziale.

L'istopatologia dell'alopecia areata varia secondo la fase della malattia o della zona in cui viene eseguito il prelievo.

Nello stadio acuto, quando i capelli cadono per la prima volta, si osserva un elevato numero di follicoli in catagen-telogen con un infiltrato linfocitario solitamente localizzato al di sotto del follicolo stesso, nella sede occupata durante l'anagen. I follicoli in anagen, eventualmente presenti, possono essere sia di dimensioni normali, con il bulbo situato nell'ipoderma, che di piccole dimensioni con bulbo superficializzato e denso infiltrato peribulbare costituito soprattutto da linfociti T. I linfociti CD 8 e i macrofagi tendono ad infiltrare ed a scompaginare il bulbo pilifero aggredendo cheratinociti ed melanociti della matrice del bulbo pilifero. Molti linfociti T dell'infiltrato presentano marker di attivazione. Cellule di Langerhans e dendritiche infiltrano le porzioni prossimali del follicolo e potrebbero giocare un ruolo sia nello scatenamento che nel mantenimento della patologia. I cheratinociti della matrice e precorticali esprimono antigeni HLA di prima e seconda classe e la molecola di adesione ICAM-1; quest'ultima è espressa insieme a VCAM-1 ed ELAM-1 anche sugli endoteli dei capillari bulbari e queste, tutte insieme, facilitano la migrazione delle cellule infiammatorie verso i loro target follicolari (41). Depositi di Complemento ed Immunoglobuline sono presenti incostantemente nelle lesioni alopeciche, apparentemente in maniera non differente da quanto osservato in controlli "sani" (19). È possibile il riscontro di infundiboli dilatati contenenti ammassi di cheratina che costituiscono il corrispettivo istologico dei peli cadaverizzati o degli *yellow dots*. Nelle chiazze alopeciche presenti da lungo tempo e nei pazienti con alopecia totale o universale, il reperto più comune è costituito dalla presenza di follicoli nelle prime fasi dell'anagen (fasi III e IV) con un infiltrato linfomonocitario peribulbare a "sciame d'api". Si possono inoltre osservare follicoli in telogen di piccole dimensioni, spesso privi del pelo a clava. Di solito i follicoli, tipicamente superficializzati, presentano una densità normale. Nelle aree di ricrescita iniziale si notano follicoli in anagen di maggiori dimensioni contenenti un sottile fusto senza midollo. In rari casi è possibile osservare una notevole riduzione della densità follicolare con progressiva distruzione dei follicoli che risultano sostituiti da tessuto fibroso (44).

Un ricordo merita il ruolo dei mastociti nell'alopecia areata di cui parleremo anche a proposito del fenomeno di Koebner in questa patologia. Nella fase **attiva** (di espansione) della malattia i primi eventi che si verificano sembrano essere a carico dei mastociti periannessiali: i primi presentano evidenti fenomeni di degranulazione in stretta prossimità delle guaine del follicolo pilifero. (fig.9,10).



*Fig.9. Incremento numerico dei MC
(Avidina fluoresceinata)*

*Fig.10. Evidente de granulazione
dei MC perilesionali (Blu di toluidina)*

Le comuni metodiche per evidenziarli mostrano una metacromasia diffusa perilesionale, mentre altre metodiche dimostrano il loro incremento numerico e la loro degranulazione, che porta come conseguenza quello stato di imbibizione tissutale una volta definito “pseudomixedema” (45) che conferisce l’aspetto pastoso alla cute alopecica (fig.11).



Fig.11. Fovea da digitopressione in AU

L’ attivazione mastocitaria,può essere conseguenza di molteplici stimoli: allergici,fisici,nervosi,infettivi,psichici, così dando ragione della molteplicità dei trigger finora identificati come agenti scatenanti l’ Alopecia (46,47,48,49).

Il fenomeno di Koebner nell’ Alopecia Areata

Heinrich Köbner descrisse per la prima volta nel 1872 il fenomeno che porta il suo nome. In sintesi si tratta della possibilità che un trauma fisico possa indurre lesioni caratteristicamente psoriasiche in un paziente già affetto dalla malattia. Successivamente il termine “Fenomeno di Köbner” o “Isomorfismo Reattivo” fu utilizzato dai clinici in altre patologie in grado di presentare nuove lesioni in sede di trauma o altri stimoli nocivi. Nell’ Alopecia Areata abbiamo riscontrato la comparsa di chiazze conseguenti a traumi fisici, ma anche microtraumi (indumenti,occhiali,fermagli) sono in grado di far comparire e/o mantenere chiazza alopeciche nelle aree interessate (fig.12) (50) .



Fig.12. Fenomeno di Koebner – vari aspetti

Come nel caso della Psoriasi si tratta in genere di pazienti con patologia presente da lunga data e soggetti a frequenti recidive. E' stato attribuito al mastocita il ruolo di cellula Trigger del fenomeno di Koebner nella psoriasi. Si può ipotizzare che la stessa patogenesi sia possibile per i fenomeni da noi osservati. Infatti anche nelle fasi iniziali dell'alopecia areata si riscontra regolarmente un aumento numerico ed una massiva attivazione mastocitaria anche in presenza di uno scarso infiltrato mononucleare (49). Il mastocita potrebbe svolgere questo ruolo iniziatore delle lesioni attraverso la sua sensibilità agli sbalzi termici, alla concentrazione di elettroliti, alle variazioni di pressione e di campo elettromagnetico, nonché le sue ben conosciute attivazioni immunologiche da Ig E, immunocomplessi, citochine e da neuromediatori come la sostanza P ed il CRH. Quest'ultimo, prodotto sia nella cute che nel Sistema Nervoso Centrale, potrebbe essere implicato anche nello scatenamento "psicogeno" -da "stress"- della malattia (47). La sostanza P, oltre ad essere implicata nella trasmissione degli stimoli nocicettivi e nel riflesso assonico, con stimolo al rilascio mastocitario di istamina, prostaglandina D2, citochine proinfiammatorie preformate come il TNF, è inoltre in grado di incrementare la produzione di Interleuchina 2 da parte dei linfociti T attivati, di indurre l'espressione di molecole di adesione come ICAM-1 e VCAM-1 sugli endoteli dei capillari dermici e la produzione di IL-1, IL-6, IL-8 e GM-CSF da parte dei cheratinociti (51). Un vecchio lavoro della Ikeda dimostrava la possibilità di indurre sperimentalmente una forma di alopecia con caratteristiche identiche all'areata (compreso il pelo a punto esclamativo ed in un caso anche il pitting ungueale), iniettando in volontari umani un vaccino stafilococcico dopo aver "sensibilizzato" un'area di cute con un'iniezione di adrenalina (per simulare una vasocostrizione da stress o trauma) (52). Sono descritti in letteratura casi di Alopecia Areata che ora potremmo definire Köbner "neurogeno" o "riflessogeno", cioè localizzati in sede di proiezione nervosa di dolore/fastidio proveniente da altri siti anatomici come i denti nel caso di malocclusioni, ascessi, apparecchi ortodontici etc., vertebre ("artrosi" o ernie cervicali), occhi (difetti di accomodazione), che sono stati portati a suo tempo a supporto delle ipotesi "focale" e "trofoneurotica" della patogenesi della malattia. La sostanza P potrebbe essere il neuromediatore implicato in questo tipo di meccanismo patogenetico (53). Il fenomeno di Köbner non avrebbe importanza solo per spiegare la comparsa e/o la persistenza di lesioni alopeciche, ma potrebbe essere in grado di giustificare il perché alcune terapie – anche tra le più efficaci, come l'immunoterapia con sostanze sensibilizzanti – diano risultati incostanti tra caso e caso o nello stesso paziente in periodi diversi a seconda dell'attività intrinseca della malattia in quel dato momento. Del resto questo è un aspetto che i Dermatologi hanno sempre tenuto in conto nella terapia della Psoriasi. Il fenomeno di Renbök, così definito spiritosamente da Happle rappresenta appunto l'inverso del Köbner e cioè la possibilità che l'insorgenza o la presenza di un'altra dermatosi (psoriasi, dermatite seborroica, dermatite da contatto) (fig.13) inibiscano il verificarsi dell'AA (54).



Fig.13. Fenomeno di Renbök, da psoriasi

E' possibile riscontrare anche il "Fenomeno di Koebner Inverso"(fig.14): la ricrescita di peluria-anche terminale- in sede di traumi fisici superficiali (abrasioni). Forse questo è anche uno dei meccanismi di azione di molte terapie che provocano danni epidermici superficiali (fototerapia,crioterapia, terapia sensibilizzante).



Fig.14. Ricrescita di peli terminali dopo trauma abrasivo in un'Alopecia Universale

Diagnosi differenziale

L' alopecia *areata* può esordire paradossalmente con un quadro senza chiazze alopeciche, ma simile al "telogen effluvium" e si parla in questi casi di alopecia areata diffusa o "incognita" (7). Un esame microscopico dei capelli che cadono mostrerà che nella alopecia areata la maggior parte degli elementi che cadono sono telogen o anagen distrofici assottigliati nella loro porzione prossimale (fig.)mentre nel Telogen Effluvium sono telogen maturi. Nelle forme più croniche di AA incognita si potranno osservare yellow dots, segni di ricrescita soprattutto di capelli vello e, se si è fortunati, qualche patognomonico pelo a punto esclamativo (fig. 15) (8).



Fig.15. Yellow dots, peli vello in ricrescita e peli a punto esclamativo in una AA incognita

Di fronte a una chiazza alopecica localizzata a livello fronto-temporale o comunque ai bordi del capillizio bisogna tenere presente la "alopecia triangolare congenita" (fig.16), di fronte a una chiazza del vertice si potrà pensare a una "aplasia cutis verticis" (fig.17),



Fig.16. A. Triangolare congenita



Fig.17. Aplasia cutis verticis in madre e figlio

che tuttavia si differenziano per l'assenza di peli a punto esclamativo) e per il dato anamnestico della presenza della chiazza fin dalla nascita. I pochi casi di alopecia triangolare descritti nell'età adulta -che porrebbero maggiori problemi diagnostici- sono probabilmente da attribuire nella maggioranza a una rara forma di Alopecia Androgenetica a pattern misto maschile/femminile, da noi definita Pseudo Alopecia Triangularis (55) (fig.18).



Fig.18. Pseudo Alopecia Triangolare bilaterale

Le chiazze di lunga durata possono porre problemi differenziali con le alopecie cicatriziali stabilizzate: con il Lupus Eritematoso Discoide (LED), il Lichen Ruber Planus (LPP), con la Pseudoarea di Brocq (PA)- che potrebbe rappresentare una forma meno flogistica di LPP, con l'Alopecia Fibrosante Frontale -che presenta spesso un'alopecia non cicatriziale delle sopracciglia. Tutte queste condizioni nelle forme stabilizzate presentano una forma più irregolare, una cute più atrofica, con teleangectasie e pigmentazioni e soprattutto assenza degli osti follicolari. E' importante la diagnosi differenziale con le alopecie metastatiche (soprattutto da carcinomi mammari), che però presentano un'infiltrazione percepibile al tatto. L'alopecia da puntura di zecca è molto simile nella sua fase di estensione all'alopecia areata, ma al centro della chiazza è comunemente visibile la lesione erosiva iniziale dovuta al pungiglione dell'animale (fig.19). E' possibile però notare successivamente in alcuni casi la comparsa di ulteriori chiazze. La relativa rarità di questa forma di fronte alla discreta frequenza dell'infestazione da zecche porta ad ipotizzare che la puntura dell'insetto possa avere solo un ruolo scatenante

per un'alopecia areata in soggetti predisposti, questo soprattutto nelle forme multifocali (56).



Fig.19. Alopecia da puntura di zecca con escara centrale

La tricotillomania si distingue per l'aspetto spesso atipico delle chiazze e la presenza di peli spezzati ,molto riconoscibili alla dermatoscopia (fig.20).



Fig.20. Tricotillomania in menopausa, con capelli spezzati

Il tricogramma perilesionale presenta il 100% di capelli in Anagen,per la rimozione pressochè totale dei capelli in Telogen,più facilmente estraibili.Bisogna inoltre tenere presente la Tinea Capitis, soprattutto nel suo meno frequente interessamento dell'adulto ed infine la Lue, con la sua forma di Alopecia Areolare (fig.21), ma anche diffusa.



Fig.21. Lue secondaria- Scalpo "tarlato".

Accertamenti diagnostici

Nella maggior parte dei pazienti, la diagnosi viene effettuata in base al quadro clinico. Ci sono però rari casi dubbi in cui sono necessari esami diagnostici.

Un semplice Pull Test nelle aree perilesionali può già permettere di verificare l'attività e la tendenza all'estensione della patologia. La presenza di capelli spezzati "a punta di lapis"(fig.22) evidenzia l'insorgenza recente della patologia. Capelli con bulbo in Telogen maturo sono invece presenti nelle lesioni in via di stabilizzazione e possono essere presenti anche in chiazze di nuova insorgenza, ma i cui follicoli sono stati interessati meno gravemente nel corso di un episodio acuto con Anagen Effluvium manifestatosi qualche settimana prima in un' altra area del cuoio capelluto.

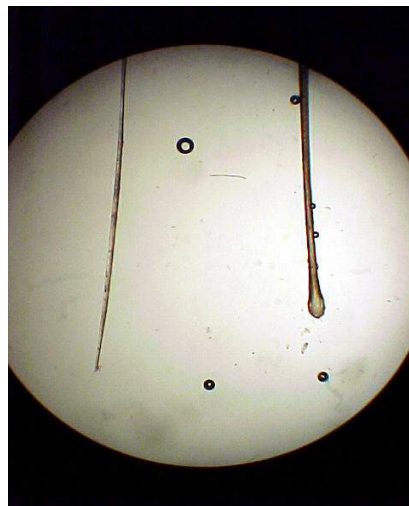


Fig.22. Capello a punta di lapis e capello telogen maturo

Il tricogramma perilesionale nelle fasi acute può evidenziare radici distrofiche assottigliate nella parte prossimale, con assenza della zona cheratogena scura. Le guaine esterna ed interna si possono presentare danneggiate ed il pelo può presentarsi "decapitato" in corrispondenza della noxa che porterà alla sua rottura spontanea e alla formazione successiva dell'aspetto a punto esclamativo(fig.23).

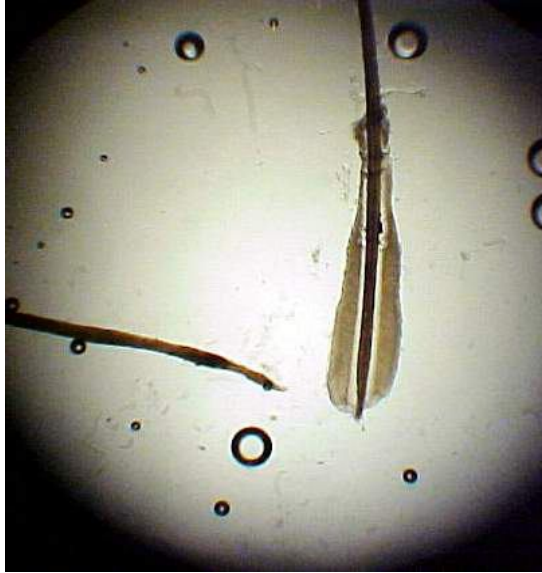


Fig.23. Capello decapitato e pseudomonilethrix

Una normalizzazione dell'aspetto dei capelli in anagen, anche in presenza di un eccesso di capelli in Telogen potrà essere la spia di una fase di remissione spontanea o indotta da un eventuale trattamento. La dermatoscopia potrà essere utile nell'identificare yellow dots (fig.24) e peli in ricrescita, utili soprattutto per la diagnosi di AA incognita.

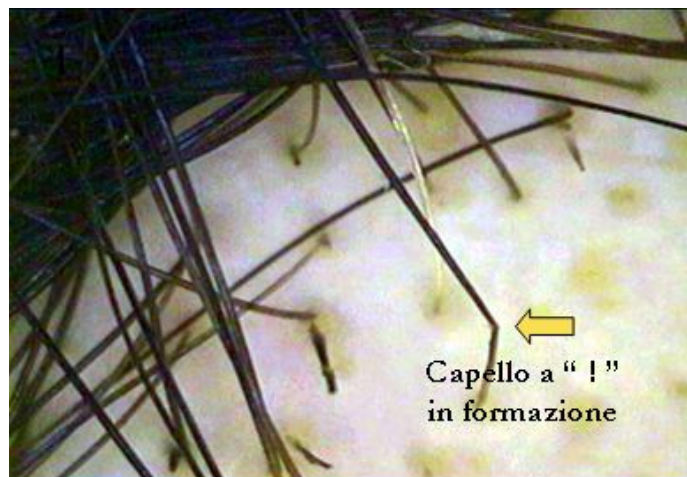


Fig.24. Yellow dots e peli a punto esclamativo (uno in via di formazione)

L'esame istologico (fig.25,26) è indicato nei casi con aspetto clinico atipico o nei pazienti con alopecia di lunga durata, dove si potrebbe avere una riduzione dei follicoli fino alla loro atrofia e quindi per valutare se un eventuale terapia possa avere possibilità di successo.

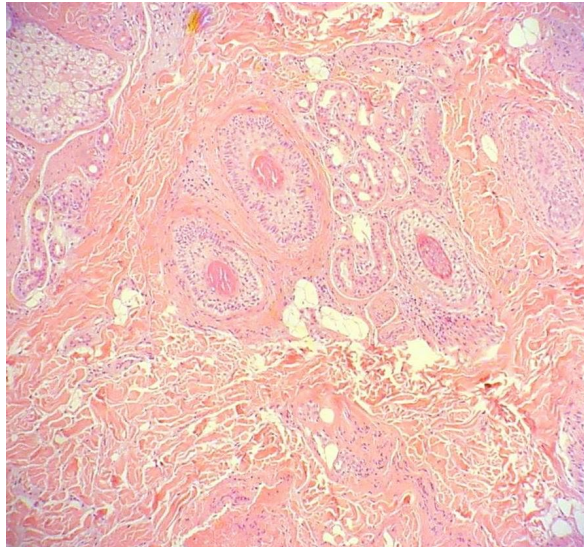


Fig.25. Istopatologia . AA cronica. Peli in Catagen e Telogen con scarso infiltrato linfomononucleato

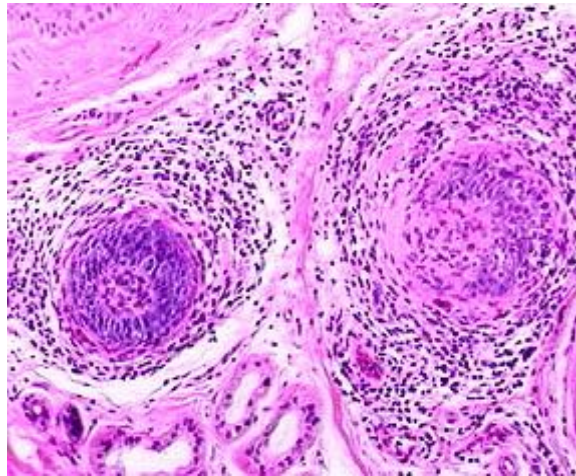


Fig.26. Istopatologia .AA acuta. Infiltrato linfomononucleato a "sciame d'api"

Non esistono attualmente accertamenti di laboratorio specifici per l'AA. Si consigliano accertamenti che potrebbero rilevare una eventuale concomitante patologia autoimmune e la presenza di atopia. Si ricercano anticorpi antinucleo, anticorpi anticellule parietali gastriche, anticorpi antimicrosomiali, tiroidei, anti muscolo liscio, antiendomizio, antitransglutaminasi,antisurrene, fattore reumatoide, Ig E totali, FT4, TSH, IgE, VES, test per atopia, esami colturali per miceti, esami sierologici per la sifilide. E' inutile lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie e del sangue periferico, poiché tendono a seguire l'andamento dell'attività della malattia (57), valutabile per quanto riguarda questa patologia con altre metodiche più pratiche ed economiche come il Pull Test ed il Tricogramma. Molti ritengono inutile prescrivere al paziente accertamenti radiologici per la ricerca di foci dentari e sinusali, in quanto non esisterebbe una relazione fra alopecia areata e patologie focali, a meno che non si sospetti un fenomeno di "Koebner neurogeno" (50) o cioè un focolaio irritativo che per vie nervose riflesse, attraverso il sistema sensitivo e specificamente delle fibre contenenti Sostanza P, possa scatenare l'A.A. attraverso l'attivazione dei mastociti perifollicolari (48).

Prognosi

La prognosi dell'alopecia areata è imprevedibile. La maggior parte dei pazienti presenta una o poche aree alopeciche autorisolventi entro un anno. Si stima però che il 10%-30% dei casi evolvano nelle forme più estese e meno dell' 1% in quella Universale. Il tasso di recidive sarebbe del 50% a 5 anni, dell' 80% a 10 anni e del 100% a 20 anni. e spesso le recidive sono più gravi dell'episodio iniziale. Le statistiche di differenti paesi mostrano delle significative divergenze sulla sua evoluzione. Tali differenze sarebbero comprensibili se esistessero diverse forme di Alopecia Areata, a prognosi differente, distribuite disomogeneamente nelle varie popolazioni. su basi genetiche o ambientali. La vecchia classificazione clinica proposta da Ikeda nel 1965 (58) aveva il pregio di legare il fattore prognostico ad un terreno individuale predisponente. I quattro quadri classici sono quelli che ella registrò in Giappone sui suoi 1989 casi e possono essere classificati come segue:

Tipo I. Il tipo comune interessa l'83% dei pazienti. Esso si verifica soprattutto tra i 20 e i 40 anni, e generalmente¹ segue un decorso completo in meno di tre anni. Le chiazze isolate tendono a guarire in meno di 6 mesi, e l'alopecia totale si sviluppa solo nel 6%. E' scatenato soprattutto da stress.

Tipo II. Il tipo atopico, interessa il 10% dei pazienti. L'inizio avviene generalmente nella fanciullezza e la malattia segue un lungo decorso per più di 10 anni. Le chiazze isolate tendono a persistere per più di un anno e l'alopecia totale si sviluppa nel 75% dei casi. E' soggetto a recidive stagionali.

Tipo III. Il tipo preipertensivo (4%), colpisce soprattutto i giovani adulti e segue un rapido decorso con una incidenza di alopecia totale del 39%.

Tipo IV. Il tipo «misto o combinato» (5%) colpisce soprattutto pazienti al di sopra dei 40 anni, associato a disordini endocrini/autoimmuni, segue un corso prolungato, ma evolve in alopecia totale solo nel 10% dei casi.

Studi successivi avvalorarono l'ipotesi di Ikeda e suggerirono che ci possa essere in effetti una considerevole variazione geografica nell'incidenza relativa dei vari tipi di AA (59).

La classificazione di Ikeda non però è stata applicata in modo sufficiente e diffuso, perché la sua validità non è stata unanimemente riconosciuta, ad esempio il tipo "preipertensivo" non è stato identificato con sicurezza nelle popolazioni occidentali. Inoltre non tiene conto delle successive conoscenze immunologiche.

Le osservazioni più recenti hanno posto l'accento sui disordini associati. L'AA nello stato atopico ha una prognosi sfavorevole e se è Totale prima della pubertà è improbabile una ricrescita definitiva. L'AA a qualsiasi età, in un soggetto non atopico, può avere invece una prognosi favorevole, se rimane circoscritta per più di 6 mesi.

Il tipo ofiasico di AA è spesso associato ad atopia. Lo stesso tipo di AA si verifica nell'anemia falciforme e ha anche in questi casi una prognosi sfavorevole (60). La gravidanza è a volte associata a una guarigione o un miglioramento di una grave AA di lunga durata, ma la guarigione è usualmente solo temporanea (61). Nessun caso di AA ha quindi una prognosi **sicuramente** favorevole, soprattutto nei casi infantili (62). Nell'alopecia areata vi è una forte componente ereditaria. Nel 6-27% dei casi, a seconda delle diverse statistiche, la malattia è familiare con una modalità di trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile. E' stata riportata un'incidenza familiare del 37 % in pazienti che hanno avuto la prima chiazza alopecica prima dei trenta anni di età, e un 7,1% in chi ha riportato un primo episodio dopo i trenta anni. Esistono evidenze di una predisposizione genetica all'evoluzione in forme severe dell'AA, collegata agli antigeni di istocompatibilità di II classe. L'allele di classe II dell' HLA, DQB1*03 è un marker generale per

individuare la predisposizione all'AA, infatti è presente in circa l'80% dei pazienti con questa malattia. Anche l'allele DRB1*1104 è circa 10 volte più frequente nei vari tipi di AA, rispetto a una popolazione di controllo. Markers per individuare severità e cronicità della malattia, sembrano essere l'allele HLA-DQB1*0301 e DRB1*0401, i quali sono significativamente presenti nelle forme croniche di alopecia totale (AT) e alopecia universale (AU). 3). Si è evidenziata anche un'associazione tra severità dell'AA e presenza di un polimorfismo nel gene che codifica per l'antagonista del recettore dell'interleuchina 1 (IL-1ra). La frequenza dell'allele 2 è risultata, infatti, significativamente aumentata nei pazienti affetti da forme gravi di alopecia areata (alopecia totale ed universale) rispetto a soggetti normali o con poche chiazze alopeciche. L'interesse di tale dato deriva dal fatto che l'interleuchina-1 avrebbe un effetto inibitorio sulla crescita del follicolo pilifero. Nella Sindrome Poliendocrina Autoimmune (APECED), che è una malattia su base genetica autosomica recessiva e che comporta la presenza di candidiasi mucoso-cutanea cronica, ipoparatiroidismo, morbo di Addison, l'alopecia areata può essere presente in forma precoce e severa nel 30% dei casi, insieme ad altre patologie autoimmuni, come tiroiditi, diabete insulino-dipendente, anemia perniciosa, epatite cronica attiva, vitiligine, cirrosi biliare. La base genetica sta in una mutazione nel gene per la regolazione autoimmune (AIRE), posto sul cromosoma 21. Al di fuori di questa Sindrome sono comunque riportate associazioni tra l'AA e altre patologie autoimmuni, in particolare malattie della tiroide e la vitiligine come evidenziato dal riscontro relativamente frequente di anticorpi antitiroidei e antimicrosomiali. Altre associazioni possibili sono con l'anemia perniciosa, la gastrite cronica atrofica, l'artrite reumatoide, il lichen planus, il lupus eritematoso sistemico, la malattia celiaca, la miastenia grave, la colite ulcerosa. Anche queste associazioni non sono confermate in tutte le popolazioni. Un'incidenza dell'8,8% di AA in pazienti con sindrome di Down è stato associato al coinvolgimento di un gene sempre sul cromosoma 21 in cui risiedono sequenze che codificano per proteine indotte dall'Interferon γ (41). Nei gemelli monovulari spesso l'AA presenta identiche forme ed età di insorgenza, ma la concordanza della malattia sarebbe però "solo" del 55%, dovendosi così dare altrettanto risalto a fattori "ambientali" (41). In conclusione molte ricerche indicano la possibilità che l'AA sia una malattia poligenica con alcuni geni correlati con la predisposizione alla malattia e altri geni alla severità ed alla comparsa precoce. Molto probabilmente c'è poi un'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali che precipitano la malattia. I fattori prognostici attualmente riconosciuti (62) sono elencati nella Tabella 1.

Tab 1 - Fattori prognostici sfavorevoli attualmente riconosciuti:
<i>Atopia</i>
<i>Insorgenza in età precoce (il 50% di pazienti progredisce in forme gravi)</i>
<i>Forme severe ab inizio (Le forme oflasiche a partenza dai margini del capillizio sono le più a rischio)</i>
<i>Familiarità per AA</i>
<i>Distrofie ungueali</i>
<i>Associazione con immunoendocrinopatie</i>
<i>Trisomia 21</i>

TERAPIE DELL'ALOPECIA AREATA

La difficoltà di individuare l'effettivo fattore eziologico della malattia ha finora condotto alla sperimentazione di diversi schemi di trattamento con risultati più o meno soddisfacenti. Un elenco sicuramente incompleto lo presentiamo nella Tabella 2, parzialmente modificata da un lavoro di Bakar et Al (64). Bisogna ricordare che l'alopecia areata, sebbene sia una patologia di natura benigna, può creare nel paziente e nel suo ambiente familiare un notevole stress e disagio psicologico che può influire in modo negativo sulla qualità della vita. Spesso i pazienti sono persone insicure, fino a vivere veri stati di panico, con bassa autostima ed introversi. Soprattutto le donne si sentono menomate e limitate nella propria femminilità. In questi casi è da consigliare un supporto psicologico e/o psicofarmacologico.

Essendo il decorso dell'alopecia areata abbastanza "capriccioso", con un'alternanza di remissioni spontanee e di recidive (ricordandosi però della possibile e prevedibile recidività stagionale), un'eventuale ricrescita potrebbe attribuirsi non ad una reale efficacia della terapia, bensì al decorso naturale della malattia o all'effetto placebo e questo comporta grosse difficoltà nel realizzare protocolli terapeutici rispettosi dei canoni della Evidence Based Medicine (EBM) (65). Del resto l'utilità dell'effetto placebo non va assolutamente sottovalutata, dato che ci troviamo di fronte ad una malattia in cui i fattori emotivi giocano spesso un ruolo determinante sia nello scatenamento che nel mantenimento dei processi patologici (66). Anche se in questi casi è estremamente improbabile che si possa praticare uno studio basato sui criteri EBM, non è infatti da trascurare, come si è già detto, l'eventuale associazione di trattamenti psicofarmacologici alle classiche terapie dermatologiche (67,68,69,70,71). Ed a maggior ragione questo vale per l'ipnoterapia quale possibile trattamento anche delle forme più severe (72).

Ad oggi quindi la scelta del regime terapeutico della alopecia areata si basa principalmente su criteri empirici più o meno codificati che tengono conto dell'età del paziente e della percentuale di cuoio capelluto interessato (+ o - del 50%) (73). Attualmente negli USA non esiste nessuna terapia specifica per l'AA approvata dall'FDA ed anche in Europa non esistono linee guida terapeutiche universalmente accettate. I criteri dell' Evidence Based Medicine danno una certa rilevanza di efficacia con effetti collaterali accettabili solo all' Immunoterapia Topica con Difenciprone o Acido Squarico e alla terapia steroidea intralesionale e quella topica con steroidi molto potenti (74,75). Nelle forme più gravi della malattia è esperienza comune che non sempre ad una scelta terapeutica "corretta" segua un buon risultato clinico. Alcuni fattori prognostici negativi sono ben conosciuti: alopecia che insorge in età pediatrica, soprattutto atopici, pazienti che sviluppano rapidamente una forma totale/universale. Il fallimento terapeutico in questi pazienti con AA considerata "grave" è frequente, come anche il tasso di recidività in caso di successo.

Opzioni terapeutiche nell' alopecia areata

Induttori di crescita	Immunosoppressori	Immunomodulatori
Minoxidil (topico)	Steroidi (topici,intralesionali, sistemici)	Irritanti (antralina) (topica)
Analoghi delle prostaglandine (latanoprost, bimatoprost, travoprost) (topici)	Ciclosporina (topica intralesionale, sistemica)	Apteni sensibilizzanti (DNCB, Difenciprone, SADBE) (topici)
	Fototerapia (PUVA)	Tacrolimus,Pimecrolimus (topici)
	Mostarda azotata (topica)	Immunomodulatori biologici (efalizumab, alefacept, etanercept) (sistemici)
	Laser (eccimeri)	Acido Azelaico (topico)
<i>Bakar O, Gurbuz O. JAAD 2007</i>		Imiquimod (topico)

Altre:

Methotrexate,Zinco,Inosiplex,Sulfasalazine,Fumaderm,H1-receptor antagonisti ,antidepressivi, aromaterapia, allicina, crioterapia, infrarossi, capsaicina etc...

Tab 2

Qualsiasi trattamento impiegato nell' AA dovrebbe essere protratto per almeno 7 - 12 mesi, prima di poterne valutare l'efficacia; per quanto riguarda l'immunoterapia topica qualcuno suggerisce di attendere fino a 32 mesi per ottenere il massimo (78%) di pazienti responders (76).

Di seguito approfondiamo le principali terapie considerate -su base soprattutto empirica- efficaci nel trattamento dell' AA.

PUVA-Terapia

Per il trattamento dell' AA, diversi studi hanno preso in esame l'utilizzo della PUVA-TERAPIA: somministrazione orale del 8-Methoxypsoralen (8-MOP), insieme a radiazioni ultraviolette di tipo A (UVA) sul cuoio capelluto (ad esempio PUVA-Turban) o total body.

La PUVA terapia è efficace ma necessita di molte sedute (20-30) per dare risultati soddisfacenti. Il trattamento viene eseguito tre volte alla settimana a dosi crescenti. La terapia determinerebbe una riduzione delle cellule di Langerhans e dell'infiltrato T cellulare peribulbare ed intrabulbare . La PUVA-TERAPIA può indurre nausea, bruciore sul cuoio capelluto, alterazioni cutanee pigmentarie e neoplastiche, quindi non è indicata come trattamento a lungo termine e nei bambini. La recidiva può seguire immediatamente la sospensione della terapia o non appena i capelli sono in grado di intercettare la radiazione luminosa (77). Una recente variante della PUVA-terapia effettuata in pazienti affetti da Alopecia Totale od Universale, con esposizione quotidiana per un mese cui si è aggiunta una dose di 20mg/die di prednisone ha portato a ricrescita di peli terminali in tutti i pazienti e sembra essere più efficace nel ridurre il rischio delle recidive alla sospensione della terapia classica (78).

Immunoterapia Topica

L'immunoterapia topica venne introdotta nel 1976, ma è a tutt'oggi considerata terapia "sperimentale", con tutti i problemi legali e deontologici che ciò comporta. Si utilizzano sostanze dotate di elevata capacità sensibilizzante che, applicate sul cuoio capelluto affetto da alopecia, sono in grado di provocare una dermatite allergica da contatto (73). L'effetto terapeutico è strettamente

legato all'immunostimolazione locale che agirebbe attraverso un duplice meccanismo: da un lato l'antigene sintetico agirebbe in senso competitivo con l'antigene ancora sconosciuto che causa la malattia, per cui si fornirebbe al sistema immunitario un bersaglio alternativo a quest'ultimo; dall'altro una prolungata immunostimolazione determinerebbe un aumento dei linfociti T suppressor tale da contrastare la reazione immunitaria nei confronti del follicolo. Due sono le sostanze su cui si basa attualmente la terapia sensibilizzante: il Dibutilestere dell'acido Squarico (SADBE) e il Difenilciclopropenone (DFC). Non sono mutageni e non si trovano naturalmente nell'ambiente. Il Dinitroclorobenzene (DNCB), un tempo usato, oggi è abbandonato per le sue confermate azioni mutagene. La sensibilizzazione avviene mediante applicazione di un cerotto da Patch-test, contenente la sostanza al 2% (in acetone), sul cuoio capelluto per 48 ore. Trascorse due-tre settimane si comincia l'applicazione del preparato, in un'area alopecica della testa, a concentrazioni tali da produrre localmente una lieve dermatite da contatto. Le applicazioni sono effettuate solitamente una volta la settimana e la reazione (tollerabile) deve durare 2-3 giorni per essere efficace. Tra i possibili effetti collaterali che possono essere segnalati ricordiamo una linfoadenopatia a livello cervicale od occipitale durante il trattamento (quasi obbligatoria); una dermatite da contatto a distanza, un orticaria da contatto o -raramente- un vero angioedema; alterazioni pigmentarie di tipo acromico (fig.27). o ipercromico.



Fig.27. Lesioni vitiligoidee da immunoterapia topica

La sua efficacia è meno evidente nelle forme estese di vecchia data, nei bambini e negli atopici. Un inconveniente non raro nell'immunoterapia topica è lo sviluppo di una tolleranza immunitaria nei confronti della sostanza allergizzante. Ciò comporta l'impiego di concentrazioni sempre maggiori dell'aptene e, talvolta, il passaggio ad un aptene alternativo(74).

Corticosteroidi

I corticosteroidi vengono usati a livello topico, intralesionale e sistemico.

Corticosteroidi Topici

L'efficacia dei corticosteroidi per via topica nel trattamento delle dermatosi infiammatorie fu notata subito dopo l'introduzione in terapia dell'idrocortisone nel 1952. In epoca successiva sono stati sintetizzati numerosi analoghi che offrono ampie possibilità di scelta riguardo a potenza, concentrazione. L'efficacia dei corticosteroidi per via topica è fondata principalmente sull'attività antinfiammatoria e antiproliferativa. I corticosteroidi vengono assorbiti solo in misura minima su

cute normale. L'occlusione con un bendaggio plastico, rappresenta un metodo efficace per favorire un incremento fino a 10 volte dell'assorbimento soprattutto degli unguenti. Nel processo di assorbimento cutaneo, il farmaco steroideo viene generalmente metabolizzato in composti inattivi prima di entrare nel sistema circolatorio. L'efficacia dei corticosteroidi topici nell'AA è ancora controversa: si va dal 100% di risposte vantate nei soggetti prepuberi ad un 33% negli adulti. Molti invece li considerano poco più che un placebo(79,80). Non si possono escludere per l'uso topico anche fenomeni di tachifilassi, almeno a carico degli steroidi più deboli (81). Esperienze recenti, con steroidi potenti in occlusiva in AA severa sembrano però concludere definitivamente per la loro efficacia (82,83). Gli effetti collaterali delle terapie steroidee topiche sono: follicoliti, atrofia epidermica, teleangectasie, ipertricosi (fig.28), cataratta, glaucoma ed i classici effetti sistemici in caso di eccesso di applicazione o assorbimento.

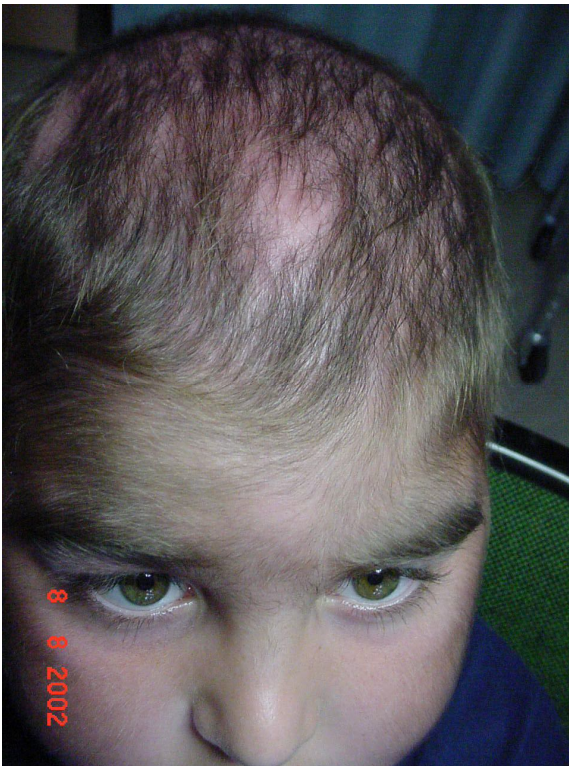


Fig.28. Ipertricosi e facies cushingoide da trattamento topico con clobetasolo

Corticosteroidi Intralesionali

Diversi studi hanno riportato la ricrescita di capelli nella maggior parte dei pazienti sottoposti a questo trattamento. Questo metodo si propone di portare una alta concentrazione del farmaco direttamente nella zona colpita dalla malattia, limitandone gli effetti collaterali a livello sistemico. Localmente è possibile indurre un'atrofia reversibile del sottocute. Il procedimento può essere doloroso, con difficoltà a trattare l'intero cuoio capelluto, anche perché la dose necessaria sarebbe equivalente a quella per l'uso sistemico. Meglio limitarsi a trattare alopecie che non superino in estensione il 50% del cuoio capelluto. Si effettuano iniezioni intradermiche multiple di 0,1 ml, contenenti 3-10 mg/ml di triamcinolone acetonide, una volta ogni 30-40 giorni e si interrompe la terapia entro 6 mesi, se non si evidenzia una ricrescita accettabile. E' considerato un trattamento di prima scelta per l'alopecia delle sopracciglia, dove però va usato con cautela per la rara possibilità di trombosi della vena retinica (84).

Corticosteroidi Sistemici

Anche l'utilizzazione dei cortisonici sistemici per trattare l'AA data già dalla loro introduzione in terapia nel 1952 (85).E' esperienza comune che la terapia steroidea utilizzata per ottenere la remissione della patologia, pur ottenendo quasi sempre dei risultati –in dipendenza della dose-,

raramente sia in grado di mantenerli alla sua sospensione ,anzi è possibile a volte osservare un effetto “rebound”, con ricomparsa della malattia in forma più grave e più resistente alla terapia. Eppoi, se da un lato l'efficacia in termini di ricrescita è indiscussa, dall'altro il loro impiego è gravato da effetti collaterali a lunga scadenza, quali osteoporosi, aumento di peso, diabete, insufficienza surrenalica, alcuni irreversibili, come cataratta, glaucoma, necrosi asettica della testa femorale. Esiste inoltre anche il problema dei pazienti *non-responders ab initio o che lo divengono nel corso del trattamento*. (77). Il primo problema potrebbe essere risolto associando o alternando la terapia con farmaci "risparmiatori di steroidi".L' apparente mancanza di "sensibilità" alla terapia steroidea verificata in alcuni pazienti parrebbe legata al deficit della Tiorredoxina-reduttasi, un enzima che in condizioni fisiologiche attiva il recettore cellulare ai glucocorticoidi rendendolo ottimale per il legame (86,87). I protocolli terapeutici proposti variano dal classico trattamento quotidiano con prednisone, 40-60 mg/die da scalare rapidamente ogni 3-6 giorni nelle recidive, da mantenere per 6 mesi secondo qualcuno e poi da discontinuare gradualmente nelle forme croniche gravi (88), alle iniezioni mensili di 40mg di triamcinolone acetonide, più efficaci del trattamento quotidiano nell'indurre remissioni anche delle forme più severe di AA(89), alla terapia con boli mensili efficaci nel 60% delle forme in chiazze, ma solo nel 10% di quelle Ofiasiche-Totali-Universali (90). La terapia con miniboli orali per 2 giorni consecutivi alla settimana con 5 mg di desametasone o betametasone (91,92) si è dimostrata efficace nell'arrestare la progressione dell'AA e portare una buona ricrescita nel 60%-70% delle forme severe trattate per 3-6 mesi. Il tasso di recidive, come del resto riportato anche dal già citato studio comparativo di Kurosawa (80) era più basso (50%) rispetto agli altri protocolli. Gli effetti collaterali erano frequenti, ma lievi: dolore epigastrico, aumento di peso, alterazioni dell'umore. Uno studio randomizzato (93) ha dimostrato l'efficacia nel 40% di casi severi anche del prednisone assunto alla dose orale di 200 mg una volta alla settimana per 3 mesi.

Antralina (Ditranello)

L'antralina topica rappresenta una delle terapie più adatte al trattamento dell'alopecia areata della barba e della AA in età pediatrica in quanto scevra da effetti collaterali importanti, eccetto la quasi inevitabile irritazione. Tale sostanza è in grado di evocare una dermatite irritativa e sembra avere un'azione tossica sulle cellule di Langerhans e sui linfociti con inibizione della liberazione di interleuchina-2 IL2, macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), interferon- γ (IFN- γ), interleuchina-6 (IL-6), interleuchina-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) e dell'attività citotossica dei linfociti killer probabilmente per la sua capacità ossidante in grado di danneggiare i mitocondri (94,95). Può essere utilizzata in crema o lozione ad alta concentrazione di antralina (1%) per una o due ore (short contact therapy) oppure un topico a bassa concentrazione (0.1-0.5%) per otto-dieci ore, tutti i giorni. Risultati positivi a partire dal 2°-3° mese di trattamento sono stati riscontrati nel 25%-40% dei casi con AA severa (80).

L'aggiunta di Minoxidil 5% aumenta le possibilità di risposta (96). La terapia si è dimostrata efficace anche nel confronto side-by-side (fig.29) ed è utile più nei bambini che negli adulti (97). Possibili effetti collaterali sono irritazione (frequente), sensibilizzazione (rara), pigmentazione (obbligatoria). Quest'ultimo effetto può risultare utile, perché il ditranolo ossidato, con la sua pigmentazione brunastra, rende evidente gli sbocchi follicolari e può rendere inutile un'eventuale biopsia qualora si sospetti una forma atrofizzante e perciò irresponsiva ai trattamenti- di AA (fig.30) (44).



Fig.29. Emiscalpo trattato con Ditranelo- Ricrescita di peli terminali a 3 mesi.

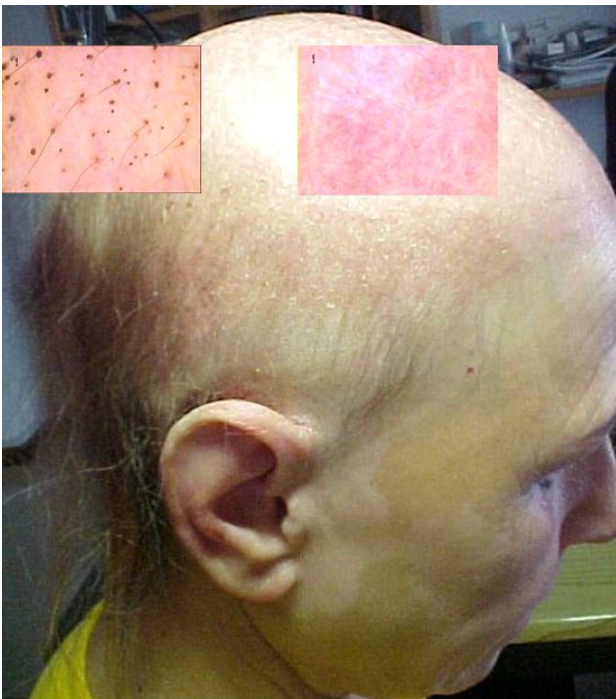


Fig.30. Alopecia Universale (e Vitiligo scatenata da pregressa immunoterapia topica con DNCB) trattata con Ditranelo: mancata ricrescita in aree atrofiche.

Ciclosporina A

La ciclosporina A è vantaggiosamente utilizzata come terapia per via sistemica, in diverse patologie, dove l'immunità cellulare, specialmente dei linfociti TCD4, ha un'azione eziopatogenetica. La ciclosporina ha come meccanismo d'azione, a livello molecolare, quello di impedire la trascrizione dell'IL-2 che a sua volta stimola la secrezione dell'interferone gamma. Interviene quindi inibendo l'attivazione dei linfociti T helper e nell'interazione tra cellule presentanti l'antigene come i macrofagi e le cellule dendritiche con i linfociti T. Inoltre l'ipertricosi è un suo riconosciuto effetto secondario e per questo motivo è stata testata su pazienti con AA (98). Molti sono gli studi con dati spesso contrastanti. Per il risultato terapeutico sono necessarie alte dosi di ciclosporina. (5mg/Kg/die) e la sospensione del trattamento comporta una recidiva nella maggior parte dei casi. (99). Sono segnalati inoltre episodi di AA in corso di trattamento con ciclosporina per altre patologie (100).

Da segnalare i notevoli effetti collaterali della ciclosporina, come alterazioni della funzione renale, aumento della concentrazione ematica dei lipidi e ipertensione.

Minoxidil

Il minoxidil è stato utilizzato anche per via orale nelle forme localizzate di AA ed anche nei bambini (80), ma le sue capacità sembrano limitarsi all'accelerazione di una guarigione spontanea. In effetti nelle forme attive di AA può produrre un'ipertricosi solo nelle aree non coinvolte dalla fase attiva della patologia (fig.31). Sembra però in grado migliorare la risposta al Ditranelo (96) o al betametasona dipropionato (101).



Fig.31 Irresponsività al Minoxidil delle aree attive, con ipertricosi periferica

Isoprinosina

Questo farmaco relativamente innocuo si è dimostrato efficace, alla dose di 50mg/kg, in due trial randomizzati per il trattamento di forme anche severe di AA, soprattutto quelle in cui erano presenti autoanticorpi organo-specifici (102,103), mentre ha fallito nel trattamento dell'Alopecia Universale dove peraltro l'immunoterapia topica con Difenciprone si limitava a procurare solo un 10 % di risposte positive, trattandosi di forme inveterate (104).

Aromaterapia

Una sperimentazione in doppio cieco da parte di dermatologi scozzesi ha dimostrato una netta superiorità di un'associazione tra 4 oli essenziali (lavanda, rosmarino, timo, cedro dell'atlantico) contro il loro veicolo oleoso anche in forme serie di alopecia areata, di non recente insorgenza, con il 44% di risultati positivi –dati paragonabili a quelli ottenuti con l'immunoterapia topica, ma in assenza di effetti collaterali di rilievo(105). Queste essenze sono dotate di proprietà antisettiche/antiparassitarie, antiallergiche e psicoattive (106).

Allicina

Vecchi rimedi popolari per il trattamento dell'alopecia areata sono l'aglio e la cipolla strofinati sulle aree interessate. Si è tentato recentemente di dare dignità scientifica a queste tradizioni attraverso uno studio in doppio cieco che ha dimostrato la superiorità del succo di cipolla fresco nei confronti dell'acqua fresca (sic!) (107). Successivamente un altro studio in doppio cieco ha dimostrato la notevole superiorità dell'associazione di un gel all'aglio con un topico steroideo nei confronti del solo trattamento cortisonico (108). Non è stato riportato nessun effetto collaterale di rilievo oltre quelli previsti (irritazione locale e problemi col prossimo).

Capsaicina

Altro rimedio popolare molto diffuso è la frizione delle aree alopeciche con peperoncino piccante. Una recente sperimentazione ha posto a confronto in forme resistenti di AA un unguento a base di capsaicina 0,5% ed uno con Clobetasolo 0,05%. La capsaicina è stata più rapida nell'indurre crescita di peli non vello, sebbene alla fine non esistessero differenze significative tra i due trattamenti (109).

UVB/IR

Oltre agli UVA, sono state proposte altre modalità di terapia radiante per l'AA. Gli UVB (lampade o laser) hanno prodotto risultati incostanti e comunque limitati ai casi di alopecia in chiazze (110). Lo stesso dicasi per i trattamenti con laser a infrarossi o lampade a IR polarizzati (111).

PSICOFARMACI E PSICOTERAPIE

E' a tutti noi noto come una malattia quale l'alopecia areata, che comporta nelle forme più gravi un importante inestetismo, anche in assenza di condizioni cliniche minacciose per la vita, evoca spesso nel paziente reazioni di negazione, astio, ansia, sensi di colpa e di inadeguatezza, depressione. In particolare i bambini alopecici sviluppano un profilo psicopatologico complesso: ansia o depressione, aggressività. A ciò si associano somatizzazioni, difficoltà di relazione e nell'attenzione (112). Senza contare che gli eventi stressanti nel 50% - 60% dei casi possono giocare un ruolo importante come fattori scatenanti la malattia e le sue recidive (113). La comorbilità dei disordini psichiatrici è alta e l'intervento terapeutico è di vitale importanza. Un supporto psicoterapeutico di base può essere sufficiente per molti pazienti e potrebbe essere gestito dallo stesso dermatologo, opportunamente "addestrato"; altri necessiteranno di un trattamento specialistico psicofarmacologico con l'impiego di antidepressivi e/o ansiolitici (67-71). Anche l'ipnosi può giocare un suo ruolo (72). Studi in doppio cieco sono però possibili solo con gli psicofarmaci ed in effetti un piccolo studio in doppio cieco con l'antidepressivo paroxetina ha dimostrato la sua efficacia nei confronti del placebo (69).

Altre possibilità terapeutiche

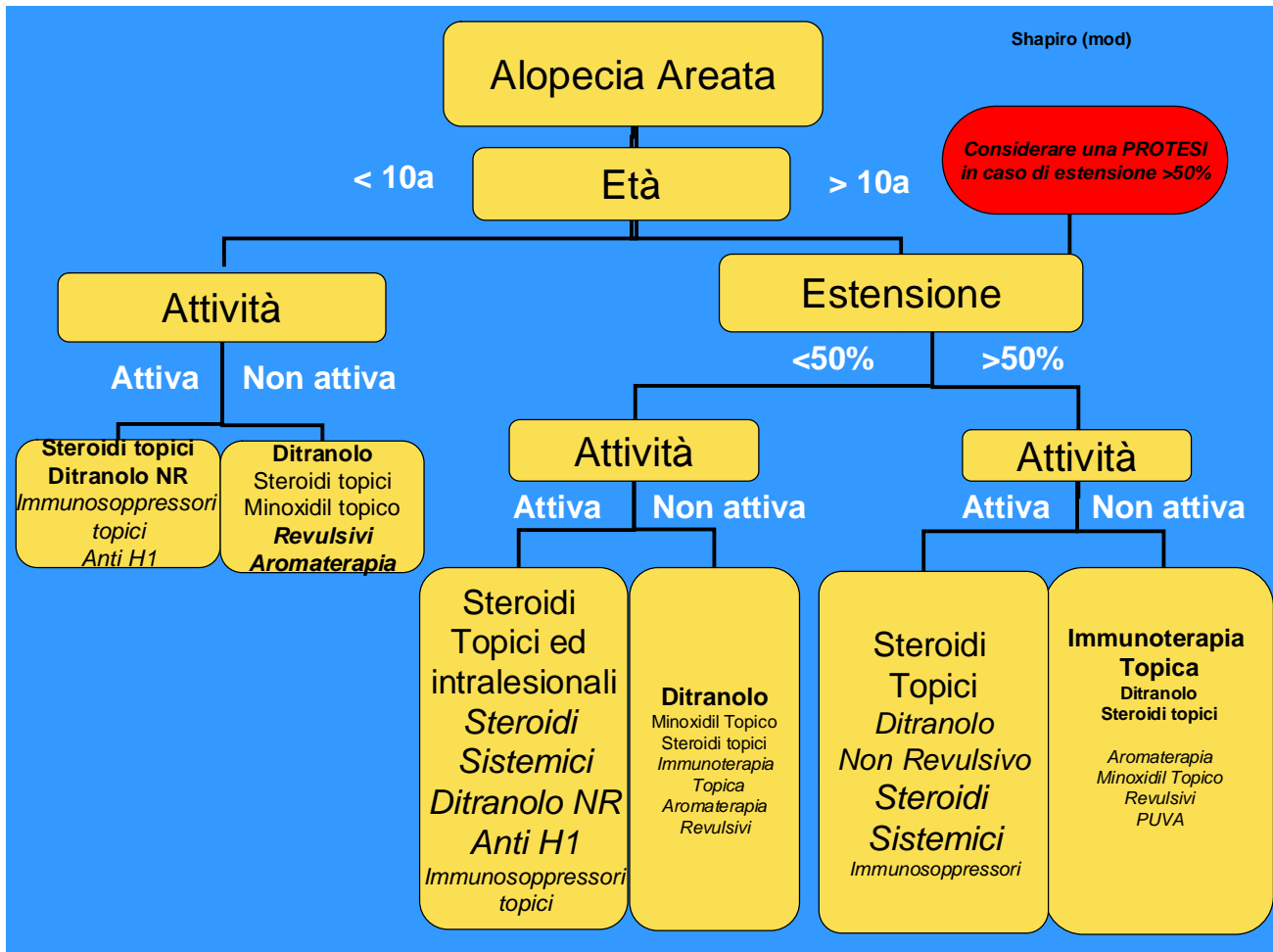
Nuovi farmaci immunomodulatori topici e nuove terapie biologiche sono state sviluppate o sono tuttora in fase di sviluppo per il trattamento di malattie infiammatorie cutanee immuno-mediate come la psoriasi e la dermatite atopica. L'alopecia areata, malattia autoimmune cellulomediata, potrebbe rappresentare un'indicazione ottimale per queste stesse terapie.

Dopo i primi fallimenti della ciclosporina per uso locale, sono stati introdotti sul mercato due immunomodulatori topici, Tacrolimus e Pimecrolimus, entrambi, come la ciclosporina, inibiscono la calcineurina e quindi la produzione di IL-2 con conseguente riduzione della proliferazione T linfocitaria in risposta ad antigeni esterni. Purtroppo nella specie umana questi farmaci, forse per la scarsa penetrazione rispetto alla cute murina non hanno mantenuto i risultati ottenuti nel modello animale di AA(114) ed i risultati clinici sono incostanti, forse in dipendenza anche dalla durata del trattamento oltre che dallo scarso assorbimento(115).

Le terapie biologiche, utilizzate nel trattamento di svariate autoimmuni, tra cui la Psoriasi, sono state sperimentate anche nell'AA. A tutt'oggi, sia quelle dirette ad inibire il $TNF\alpha$, sia -più sorprendentemente- quelle dirette alle molecole di attivazione dei linfociti T, hanno fallito o si sono addirittura dimostrate controproducenti, contribuendo così a rivitalizzare il dibattito sulla patogenesi della malattia (75).

Revisione critica delle attuali terapie per l'Alopecia Areata in base alla sua patodinamica

Dal momento che alcune terapie sembrano funzionare su alcuni pazienti **sempre** ma nessun trattamento sembra dovere funzionare **su tutti ed in tutte le circostanze**, c'è da chiedersi se tutto ciò possa essere in parte attribuito ad una combinazione negativa tra meccanismo d'azione della terapia prescelta e stadio clinico della malattia. Da ciò origina la nostra "revisione critica" dell'algoritmo di Shapiro" (116), ritenendo infatti che la scelta dei trattamenti debba in modo prioritario adattarsi alla fase in cui la malattia si trova al momento della nostra osservazione - **Attiva, Stabile, Remissione** - riassumiamo la nostra proposta terapeutica nella tabella 3.



Tab.3

La fase clinica, a sua volta, può ricollegarsi alle fasi istopatologiche: **Acuta e Sub-Acuta, Cronica, Remissione** (117).

Nella fase **attiva/acuta-subacuta** (di espansione) della malattia i primi eventi che si verificano sembrano essere a carico dei Mastociti periannessiali che presentano evidenti fenomeni di degranulazione in stretta prossimità delle guaine del follicolo pilifero. La loro attivazione come abbiamo già visto, può essere conseguenza di molteplici stimoli: allergici, fisici, nervosi, infettivi, psichici e può portare ad un processo patologico che ha molte analogie con quanto riscontrato nel modello animale di Telogen Effluvium da stress (118). Successivamente nei soggetti che hanno deficit genetici nei meccanismi di tolleranza immunologica (41) avviene il reclutamento dei linfociti T autoreattivi che circondano “a sciame d’api” la porzione transitoria del follicolo. I Macrofagi/Cellule Dendritiche infiltrano precocemente insieme ai linfociti il follicolo pilifero, soprattutto nell’area sovrappapillare del bulbo, per poi ritornare nel derma periannessiale con il citoplasma infarcito di melanosomi degenerati (119). I linfociti citotossici, in cooperazione con i linfociti helper, amplificano ed espandono la patologia diffondendola anche ad altri distretti cutanei, avendo tra i principali bersagli autoimmunitari alcuni antigeni melanosomali, responsabili anche della non rara concomitanza di manifestazioni vitiligoidi in corso di Alopecia Areata, spiegandosi così anche il frequente risparmio dei peli bianchi nel corso della malattia (120). In questa fase potrebbe essere indicato tutto ciò che blocca i mastociti, blocca l’attivazione macrofagica e delle cellule dendritiche ed il reclutamento linfocitario, shifta la risposta di tipo Th1 sulla Th2, con incremento di TGF beta, IL-4 e IL10 ad azione immunosoppressiva sull’immunità cellulo-mediata (riduzione di IL-1, IFN γ). Il TGF β , inducendo la fase Catagen (121) potrebbe essere in grado di eliminare l’esposizione del bersaglio antigenico. In effetti questo è quello che sembra avvenire nelle forme limitate di AA rispetto a

quelle espansive. E' stato già stato raccomandato l'uso degli antiistaminici nei pazienti affetti da pollinosi al fine di evitare le recidive scatenate da crisi allergiche (122). Ci sono indicazioni favorevoli all'utilizzazione della Fexofenadina (123) e –soprattutto dell'Ebastina in trattamento protratto per almeno 4 mesi (124). Questo antistaminico è dotato anche di capacità immunomodulanti, come l'inibizione dell'attivazione dei linfociti T, l'inibizione di diverse molecole indotte dall'Interferon- γ , e l'inibizione della produzione di Sostanza P. Il gruppo di controllo aveva utilizzato un ansiolitico benzodiazepinico. L'Ebastina ha dimostrato la sua superiorità rispetto all'ansiolitico, con efficacia terapeutica nella metà dei pazienti trattati, indipendentemente dalla presenza di allergie, ma in maniera più evidente nei soggetti con scatenamento dell'Alopecia da stress. Sebbene solo ipotizzato per la AA (125), studi condotti sulla psoriasi, dove il mastocita svolge un importante ruolo nello scatenamento e mantenimento della malattia, hanno evidenziato come la cetirizina (10 mg x 3/die) sia in grado di ridurre il numero dei mastociti. Inoltre questo farmaco, unitamente alla terapia steroidea topica, sembra essere in grado di spegnere il processo infiammatorio nel lichen plano-pilare e nella Pseudo-Area di Brocq, processi che portano alla formazione di alopecie cicatriziali con aspetti che a volte sono fonte di confusione con l'AA (126). Proprietà antidegranulante è attribuita anche alla Ciclosporina A, da lungo tempo utilizzata nell'Alopecia Areata con risultati contrastanti: in alcuni soggetti è riuscita a bloccare e risolvere temporaneamente la patologia, in altri non è riuscita a prevenirne gli episodi, a possibile conferma indiretta dell'importanza del momento dell'intervento in base alle diverse fasi del processo patologico. Bisogna ricordarsi che il mastocita degranula in presenza del neuromediatore CRH proveniente dai nervi sensitivi e da questi rilasciato in condizioni di stress, ma anche prodotto nella cute delle aree sottoposte a traumi. Tutto ciò che sia in grado di limitare anche questo tipo di attivazione potrebbe essere utile nella prevenzione delle recidive, almeno in quei soggetti più "reattivi".

Esaminiamo il momento successivo, nel quale, richiamati dal danno iniziale provocato al pelo, intervengono i linfociti diretti specificamente contro i loro bersagli all'interno dello stesso che fino a questo punto erano stati protetti nel loro santuario follicolare da un relativo stato di privilegio immunitario dello stesso. Una modalità "classica" per ottenere il blocco del reclutamento linfocitario, soprattutto nei pazienti con rapida progressione della malattia, è rappresentata dall'impiego del prednisone per os in dose iniziale di 40 mg/die, con decrementi posologici rapidi fino alla sospensione dopo aver ottenuto la stabilizzazione. Gli stessi obiettivi possono ottenersi utilizzando miniboli di steroidi orali in pulse-therapy. Il successo sarebbe assicurato se la terapia viene instaurata in fase acuta, entro le prime 8 settimane dall'esordio (91). I pazienti con elevati titoli di autoanticorpi organo-specifici circolanti si giovano in una buona percentuale di casi della terapia con Isoprinosina anche in fase acuta; in questi la risposta positiva al trattamento si associa al decremento o alla scomparsa degli autoanticorpi (103).

Anche i cortisonici topici di I e II classe sono utilizzabili nella fase acuta, meglio se in medicazione oclusiva, tenendo presente che va trattata anche la periferia delle chiazze o anche tutto il cuoio capelluto ove si ritenga di scorgere segni di attività a distanza dalle chiazze clinicamente evidenti. Nella fase **stabile/cronica** i follicoli si presentano nella maggioranza in fase Telogen o bloccati in Anagen III o IV (fasi in cui normalmente iniziano la differenziazione corticale ed il processo della melanogenesi follicolare), con infiltrato infiammatorio scarso o assente e rete capillare dermica visibile solo nei plessi profondi. Superata la fase critica ed ottenuta la stabilizzazione della malattia, si potrebbe quindi agire per promuovere la ricrescita mantenendo però l'azione immunomodulante. Si può promuovere l'anagen esercitando un effetto "degranulante" sui mastociti che, in questa fase, sono meno numerosi e distanziati dal follicolo pilifero, in sede perivascolare ed in grado quindi di giocare il loro ruolo pro-angiogenetico. Terapie ad effetto degranulante possono essere: il ditranolo con modalità revulsiva, l'immunoterapia classica, la fototerapia, la crioterapia, la capsaicina.

L'applicazione del ditranolo va quindi fatta con tempi di posa e concentrazioni variabili, ma tali da produrre una "dermatite irritativa visibile" con il fine di provocare un fenomeno "Rembok (54).

Analoghe considerazioni rendono ragione della utilità della immunoterapia topica "classica" che, producendo un eczema da contatto a livello del cuoio capelluto, aggiunge all'effetto immunomodulante, l'azione degranulante in loco. In questa fase anche la PUVA-terapia, sia topica che sistemica possono dare dei buoni risultati, non mettendo però, come l'immunoterapia topica, al riparo da eventuali recidive (127).

La fase di **remissione** è preceduta dal ritorno dell'irrorazione dei capillari superficiali con aspetti di neoangiogenesi e riduzione cospicua dell'infiltrato infiammatorio peribulbare. Nella ricrescita "spontanea" i peli, dapprima chiari, riprendono gradualmente i processi di melanizzazione. In questa fase ci si deve porre come obiettivo la riduzione del rischio delle recidive e vale la pena caso per caso di valutare un'eventuale terapia di mantenimento. Happle ad esempio propone di mantenere l'immunoterapia topica 1-2 volte al mese (128), ma si potrebbe fare qualcosa di simile con la terapia topica steroidea, come praticata dal prof A.Krebs nella sua lunga pratica clinica nell'AA, (129), a somiglianza del resto di quanto proposto per altre dermatosi croniche. Qualunque trattamento scelto, in base ai criteri esposti e motivati in questa trattazione, si pone l'obiettivo di proteggere il target autoantigenico. Varie sostanze potrebbero svolgere un ruolo coadiuvante in tal senso: antiossidanti, capillaroprotettori etc; da ultimo si dovrebbe razionalmente pensare alla possibilità di eliminare il target o rendere nuovamente tollerante il sistema immunitario verso di esso, così come spesso avviene spontaneamente nella dermatite allergica da contatto e come si tenta di sperimentare in altre patologie autoimmuni come la sclerosi multipla e la sclerodermia. Il successo di questi tentativi dipenderà essenzialmente dalla definitiva identificazione di quali siano le molecole antigeniche più importanti nell'induzione della malattia (130).

Conclusioni

Il paziente con alopecia areata va in primo luogo rassicurato. La patologia, seppur esteticamente grave e qualche volta associata ad altre patologie, non è spia di malattie serie, più o meno consciamente temute dal paziente (lue ed altre malattie infettive, neoplasie, psicosi) e, nella maggioranza assoluta dei casi -pur non essendo sicuramente escludibile- non va incontro alle forme più gravi. Inoltre tende ad autorisolversi nel giro di un anno, anche se le recidive non sono un'eccezione, ma, anche a distanza di molti anni, una regola. Se non siamo d'accordo con chi propone l'attendismo o -peggio- il nichilismo terapeutico in questa patologia (un placebo è pur sempre una terapia, *soprattutto se somministrato da un medico che lo è a sua volta*), non riteniamo nemmeno adeguato l'accanimento terapeutico sui casi non responsivi o trattati alla stregua di soggetti trapiantati, con immunosoppressori assunti cronicamente, con tutto ciò che ne consegue. Sono disponibili ottime risorse protesiche che spesso sono sottovalutate sia dal paziente che dal medico e che invece vanno conosciute e consigliate. Bisognerebbe caso per caso, discutendone col paziente, valutare i pro ed i contro di ogni proposta terapeutica in base alla fase della malattia e quindi possedendo gli strumenti per valutarne l'attività. Bisognerebbe insegnare poi al paziente come controllarsi da solo, almeno attraverso un semplice pull-test che valuti la presenza di peli in telogen più o meno maturo o in anagen distrofico (spezzati). Questo per poter riferire il più tempestivamente possibile al medico e adeguare la terapia. Il fattore "tempestività" va sottolineato, poiché, grazie ai casi con fenomeni di koebnerizzazione, abbiamo osservato che le forme di AA con Anagen Effluvium possono insorgere a 48-72 ore dal trauma che l'ha scatenate. Nei casi più gravi ed a prognosi peggiore bisognerebbe interessare il paziente alle modalità di "coping" nei riguardi dello stress della malattia (psicoterapie, tecniche di rilassamento, psicofarmaci), magari pure contribuendo personalmente al progresso della conoscenza e quindi delle risorse terapeutiche per questa patologia, anche attraverso le associazioni volontarie di ammalati (Associazione Mediterranea Alopecia Areata: www.alopecia-italy.com, Associazione Nazionale Alopecia Areata: www.anaa.it).

Bibliografia

- 1) d'Ovidio R. Aggiornamenti sul pelo a punto esclamativo. Dermatologia Ambulatoriale. 3, 39-40, 2000
- 2) Van Scott EJ. Response of hair roots to chemicals and physical influence. In "The biology of hair growth" W. Montagna Ed. Academic Press 1958;441-9

- 3) d'Ovidio R. La Prognosi nell'Alopecia Areata. Telemaco 1, Aprile 2008
- 4) Whiting DA. Histopathologic feature of Alopecia Areata. A new look. Arch Dermatol. 2003;139:1555-59
- 5) Jellinek J.E. Sudden whitening of the hair. Bulletin of the New York Academy of Medicine. 1972;48,1003
- 6) Eckert J, Church RE, Ebling FJ. The pathogenesis of alopecia areata. British Journal of Dermatology 1968; 80, 203-10
- 7) Rebora A. Alopecia areata incognita: a hypothesis. Dermatologica. 1987;174:214-8
- 8) Tosti A, Whiting D, Iorizzo M et Al. The role of scalp dermoscopy in the diagnosis of alopecia areata incognita. J Am Acad Dermatol 2008;59: 64-7.
- 9) Kossard S. Diffuse alopecia with stem cell folliculitis: chronic diffuse alopecia areata or a distinct identity? Am J Dermatopathol 1999;21; 46-50
- 10) Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. JEADV 2009, 23,169-243.
- 11) Wilkerson MG, Wilkin JK. Red lunulae revisited: a clinical and histopathologic examination. J Am Acad Dermatol. 1989;20(3):453-7
- 12) Summerly R., Watson D.M. & Copeman P.W.M. Alopecia areata and cataracts. A.M.A. Archives of Dermatology;1966, 93, 411
- 13) Pandhi D, Singal A, Gupta R et Al. Ocular alterations in patients of alopecia areata. J Dermatol. 2009; 36(5):262-8.
- 14) Camacho F. Traitement de la Pelade in Trichologie. Camacho & Montagna Ed. Grupo Aula Medica, Madrid. 1997
- 15) Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K et Al. Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. J Immunol 2000;165(12):7323-9.
- 16) McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R et Al. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+)/CD25(-) cells promote systemic alopecia areata and CD4(+)/CD25(+) cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. J Invest Dermatol. 2005;124(5):947-57
- 17) Offidani A, Amerio P, Bernardini ML et Al. Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis. J Cutan Med Surg. 2000;4(2):63-5.
- 18) d'Ovidio R, Vena GA, Angelini G. Cell-mediated immunity in Alopecia Areata. Arch. Derm. Res. 271, 265-69, 1981
- 19) Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata: autoimmunity--the evidence is compelling. J Invest Dermatol Symp Proc. 2003;8(2):164-7.
- 20) Marhaba R, Vitacolonna M, Hildebrand D et Al. The importance of myeloid-derived suppressor cells in the regulation of autoimmune effector cells by a chronic contact eczema. J Immunol. 2007;179(8):5071-81
- 21) Ito T, Ito N, Saatoff M et Al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. Journal of Investigative Dermatology 2008;128, 1196-1206
- 22) Bystryn JC, Orentreich N, Stengel F. Direct Immunofluorescence studies in alopecia areata and male pattern alopecia. J Invest Dermatol 1979;73: 317-320
- 23) Igarashi R, Takeuchi S, Sato Y. Immunofluorescent studies of complement C3 in the hair follicles of normal scalp and of scalp affected by alopecia areata. Acta Derm Venereol 1980;60:33-37.
- 24) Tobin DJ, Gardner SH, Luther PB et Al. A natural canine homologue of alopecia areata in humans. Br J Dermatol. 2003;149(5):938-50.
- 25) Christoph T, Müller-Röver S, Audring H et Al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. Br J Dermatol. 2000;142(5):862-73).
- 26) Bröcker EB, Echtenacht-Happle K, Hamm H et Al. Abnormal expression of class I and class II major histocompatibility antigens in alopecia areata: modulation by topical immunotherapy. J Invest Dermatol. 1987 May;88(5):564-8.
- 27) Roselino AM, Almeida AM, Hippolito MA et Al. Clinical-epidemiologic study of alopecia areata. Int J Dermatol. 1996;35(3):181-4.
- 28) Parameshwar E. Hair loss associated with fluvoxamine use. Am J Psychiatry. 1996;153(4):581-2
- 29) Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:921-8
- 30) De Waard-Van Der Spek FB, Oranje AP, De Raey Maecker DM et al. Juvenile versus maturity onset alopecia areata: a comparative retrospective clinical study. Clin Exp Dermatol 1989;14:429-33
- 31) Beard HO. Social and psychological implications of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1986;14:697-700.
- 32) Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MT et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. Psychosomatics 2003; 44(5):374
- 33) Willemsen R, Vanderlinden J, Roseeuw D et Al. Increased history of childhood and lifetime traumatic events among adults with alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2009;60:388-93
- 34) Koo JYM, Shellow WVR, Hallman CP. Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders. Int J Dermatol 1994;33:849-850.
- 35) Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MT et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. Psychosomatics, 2003,44(5):374.

- 36) Thies W.U' ber die Morphologie des vegetativen Nervensystems in der menschlichen Haut nebst Untersuchung u'ber neuropathologische Vera'nderungen bei verschiedenen Hautkrankheiten. VI. Mitteilung Alopecia areata. *Z Haut Geschlechtskr* 1960; 28.
- 37) Seiffert K, Hosoi J, Torii H et Al. Catecholamines inhibit the antigen-presenting capability of epidermal Langerhans cells. *J Immunol.* 168;6128-35.
- 38) Puchalsky Z. Anxiety structure and catecholamine parameters in patients with rosacea, alopecia areata and lichen ruber planus. *Z Hautkr* 1986;61: 137-145
- 39) Bosch JA, Berntson GG, Cacioppo JT et Al. Differential Mobilization of Functionally Distinct Natural Killer Subsets During Acute Psychologic Stress. *Psychosomatic Medicine* 2005; 67:366-375
- 40) Imai R, Miura J, Takamori K. Correlation of activated T cells and natural killer (NK) cells with the disease activity of alopecia areata (AA). *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi.* 1989;99(6):743-5.
- 41) A. Gilhar, R. Paus, R. S. Kalish. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(8): 2019-2027
- 42) d'Ovidio R, d'Ovidio F. Recidive stagionali nell'alopecia areata. *G.It.Dermat Venereol.* 295,130-134,1995
- 43) Courtois M, Loussouar G, Hoirseai S et Al. Periodicity in the growth and shedding of hair. *Br J Dermatol* 1996 ; 134, 47-54.
- 44) Fanti PA, Tosti A, Bardazzi F et Al. Alopecia areata. A pathological study of nonresponder patients. *Am J Dermatopathol.* 1994;16(2):167-70
- 45) Baccaredda-Boy A, Giacometti C. Methacromasia, mast cell and thyrotropinemia in alopecia areata. *It.Gen.Review Dermatol* 1,7,1962
- 46) d'Ovidio R, Vena GA, Angelini G. Possible immunopathogenetic role of mastocytes in alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol.* 1988;123(11):569-70
- 47) Katsarou-Katsari A, Singh LK, Theoharides TC. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology.* 2001;203(2):157-61
- 48) Peters EM, Liotiri S, Bodó E et Al. Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position. *Am J Pathol.* 2007;171(6):1872-86
- 49) Cetin ED, Savk E, Uslu M et Al. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata. *Am J Dermatopathol.* 2009 Feb;31(1):53-60
- 50) d'Ovidio R, Di Prima T. Il fenomeno di Koebner in tricologia. *Dermatologia Ambulatoriale* 3,82-85, 2003
- 51) Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW et Al. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol.* 1998; 7(2-3): 81-96.)
- 52) Ikeda T. Produced Alopecia Areata based on focal infection theory and mental motive theory. *Dermatologica* 1967;134,1,1-6.
- 53) Herbert MK, Holzer P. Neurogenic inflammation. I. Basic mechanisms, physiology and pharmacology. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2002;37(6):314-25
- 54) Happle R, van der Steen PHM, Perret CM. The Renbök phenomenon: An inverse Köebner reaction observed in alopecia areata. *Eur J Dermatol* 1991; 2: 39-40.
- 55) d'Ovidio R. L' Alopecia Triangolare Congenita. Revisione critica. *Dermatologia Ambulatoriale* 4, 26-28, 2005
- 56) Fazzini M, Mantegna M, Caltagirone F et Al. Alopecia da Rhiphicephalus Sanguineus. *Ann It Derm Clin Sper* 1988;42,371-75
- 57) d'Ovidio R, Vena GA, Angelini G et Al. L'immunità cellulare nell' Alopecia Areata. In: "Capelli e Medicina Estetica". SALUS Ed. Int. 1984, p.28-31
- 58) Ikeda T. (1965) A new classification of alopecia areata. *Dermatologica* 131, 421
- 59) Rook A.J. Common baldness and alopecia areata. In *Recent Advances in Dermatology*, (1977) vol. 4. ed. A.J. Rook. Edinburgh, Churchill Livingstone. p. 223
- 60) El Nasr H.S, Roayah MFA. Prognosis of alopecia areata. *Journal of the Egyptian Medical Association* 1954, 37, 476.
- 61) Sulen JC, Stolte LAM, Bakker JAJ et Al. Alopecia areata. *Acta Endocrinologica* 1956, 23, 60
- 62) Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients, *J Am Acad Dermatol* 2006;55:438-41
- 63) Madani S, Shapiro J: Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42 (4): 549-66.)
- 64) Bakar O, Gurbuz O. Is there a role for sulfasalazine in the treatment of alopecia areata? *J Am Acad Dermatol* 2007;57:703-6
- 65) Delamere F, Sladden M, Dobbins H et Al. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 16;(2):CD004413
- 66) Güleç T, Tanr verdi N, Dürü C et Al. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *International Journal of Dermatology* 2004,43, 352-356
- 67) Perini G, Zara M, Cipriani R et Al. Imipramine in Alopecia Areata. A double-blind, Placebo-Controlled study. *Psychoter Psychosom* 1994.61:195-8.
- 68) Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, Garcia-Hernandez MJ et Al. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) and alopecia areata. *Int J Dermatol* 1999;38:798-9.
- 69) Cipriani R, Perini IG, Rampinelli S. Paroxetine in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2001;40:600-1

- 70) Teshima H, Sogawa H, Mizobe K et Al. Application of psycho immunotherapy in patients with alopecia universalis. *Psychother Psychosom* 1991;56:235-41
- 71) Ricciardi A, Ruberto A, Garcia-Hernandez MJ et Al. Alopecia areata with comorbid depression: early resolution with combined paroxetine-triamcinolone treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(8):1000-1
- 72) Willemsen R, Vanderlinden J, Deconinck A et Al. Hypnotherapeutic management of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(2):233-7
- 73) Chantal B, Shapiro J: The treatment of alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2001;14(4), 306-316
- 74) MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE et Al. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2003;149:692-9
- 75) Tosti A, Duque-Estrada B. Treatment strategies for alopecia. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(6):1017-26.
- 76) Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N et al. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. *Arch Dermatol* 2001;137:1063-8
- 77) Meidan VM, Touitou E: Treatments for androgenetic alopecia and alopecia areata: current options and future prospects. *Drugs* 2001;61 (1): 53-69
- 78) Ito T, Aoshima M, Ito N et Al. Combination therapy with oral PUVA and corticosteroid for recalcitrant alopecia areata. *Arch Dermatol Res.* 2009 Mar 20. [Epub ahead of print]
- 79) Fiedler VC. Alopecia areata: a review of therapy, efficacy, safety, and mechanism. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1519-1529
- 80) Shapiro J, Price VH. Hair regrowth: therapeutic agents. *Dermatol Clin* 1998; 16: 341-356
- 81) Du Vivier A. Tachypilaxis to topically applied steroids. *Arch Dermatol* 1976;112:1245-8
- 82) Tosti A, Piraccini B.M, Pazzaglia M, et Al. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):96-8
- 83) Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, et Al. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(10):1243-7
- 84) Firooz A, Tehrani-Nia Z, Ahmed AR: Benefits and risks of intralesional corticosteroid injection in the treatment of dermatological diseases. *Clin Exp Dermatol.* 1995; 20 (5): 363-70
- 85) Dillaha CJ, Rothman S. Therapeutic experiments in alopecia areata with orally administered cortisone. *J Am Med Ass* 1952; 150: 546-550
- 86) Sawaya ME, Hordinsky MK. Glucocorticoid regulation of hair growth in alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 1995; 104(5 Suppl):30S
- 87) Sohn KC, Jang S, Choi DK et Al. Effect of thioredoxin reductase 1 on glucocorticoid receptor activity in human outer root sheath cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;11;356(3):810-5.
- 88) Camacho F. Traitement de la Pelade in "Trichologie" Camacho & Montagna Ed. Grupo Aula Medica, Madrid. 1997
- 89) Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M. A Comparison of the efficacy, relapse rate, and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatol* 2006;212:361-5
- 90) Nakajima T, Inui S, Itami S. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: study of 139 patients. *Dermatology* 2007;215(4):320-4
- 91) Sharma VK, Gupta S. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata. *J Dermatol* 1999;26:562-5
- 92) Agarwal A, Nath J, Barua KN. Twice weekly 5 mg betamethasone oral pulse therapy in the treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(10):1375-6
- 93) Ranjan Kar B, Handa S, Dogra S et Al. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:287-90
- 94) Mrowietz U, Jessat H, Schartz A et Al. Anthralin (dithranol) *in vitro* inhibits human monocytes to secrete IL-6, IL-8 and TNF- α , but not IL-1. *Br J Dermatol* 1997; 136: 542-47
- 95) Müller K. Anti-psoriatic and proinflammatory action of anthralin: implications for the role of oxygen radicals. *Biochem Pharmacol* 1997;53: 1215-21
- 96) Fiedler VC, Wendrow A, Szpunar GJ et Al. Treatment-resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidil plus anthralin. *Arch Dermatol.* 1990;126(6):756-9
- 97) Schmoeckel C, Weissman I, Plewig G. Treatment of alopecia areata by anthralin induced dermatitis. *Arch Dermatol* 1979;115:1254-5
- 98) Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD et Al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(2 Pt 1):242-50.
- 99) Moreno JC, Ocana MS, Velez A: Cyclosporin A and alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16 (4): 417-8
- 100) Phillips MA, Graves JE, Nunley JR. Alopecia areata presenting in 2 kidney-pancreas transplant recipients taking cyclosporine. *Review.* *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(5 Suppl 1):S252-5
- 101) Fiedler VC. Alopecia areata: current therapy. *J Invest Dermatol.* 1991;96(5):69S-70S.)
- 102) Galbraith GP, Thiers BH, Jensen J et Al. Randomized double-blind study of inosiplex (isoprinosine) therapy in patients with alopecia totalis. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:977-83
- 103) Georgala S, Katoulis AC, Befon A et Al. Inosiplex for treatment of alopecia areata: a randomized placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(5):422-4

- 104) Berth-Jones J, Hutchinson PE. Treatment of alopecia totalis with a combination of inosine pranobex and diphencyprone compared to each treatment alone. *Clin Exp Dermatol*. 1991;16(3):172-5
- 105) Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD. Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata. *Arch Dermatol*, 1998;134(11):1349-52
- 106) Levin C;Maibach H .Exploration of "Alternative" and "Natural" Drugs in Dermatology. *Arch Dermatol*. 2002;138:207-211
- 107) Sharquie KE, Al-Obaidi HK. Onion juice (*Allium cepa* L.), a new topical treatment for alopecia areata. *J Dermatol* 2002;29:343-6.
- 108) Hajheydari Z, Jamshidi M, Akbari J et Al. Combination of topical garlic gel and betamethasone valerate cream in the treatment of localized alopecia areata: A double-blind randomized controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:29-32
- 109) Ehsani A, Toosi S, Seirafi H et Al. Capsaicin vs. clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Published Online: 5 Mar 2009.
- 110) Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. *Dermatol Surg*. 2007 Dec;33(12):1483-7.
- 111)) Tzung TY, Chen CY, Tzung TY et Al. Infrared irradiation as an adjuvant therapy in recalcitrant alopecia areata *Dermatol Surg*. 2009;35(4):721-3.)
- 112)) Liakopoulou M, Alifieraki T, Katideniou A et Al.. Children with alopecia areata: psychiatric symptomatology and life events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997,36(5): 678-84
- 113) Garcia Hernandez MJ, Ruiz Doblado S, Rodriguez A et Al. Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol*, 1999,26 (10): 625-32.
- 114) Freyschmidt-Paul P, Ziegler A, McElwee KJ, et al. Treatment of alopecia areata in C3H/HeJ mice with the topical immunosuppressant FK506 (Tacrolimus). *Eur J Dermatol*. 2001;11:405-09
- 115) Perzanowska-Stefanska M, Stefansk A. Successful long-term treatment with topical tacrolimus of extensive alopecia areata and alopecia universalis- The report of two cases. Poster at 126° EADV Congress.Vienna May 16-20,2007
- 116) Shapiro J, Madani S, : Alopecia Areata: diagnosis and management; *International Journal of Dermatology* . 1999; 38 (suppl.), 19-24;
- 117) d'Ovidio R,Di Prima T. The therapy of AA: what, who, when, why and how? *JEADV* (2003) 17 (Suppl. 3),331
- 118) Arck PC, Handjiski B, Hagen E et Al. Indications for a 'brain-hair follicle axis (BHA)': inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P - *The FASEB Journal*. 2001;15:2536-2538
- 119) Tobin DJ.Morphological Analysis of Hair Follicles in Alopecia Areata. *Microsc. Res. Tech.* 38:443-451, 1997.
- 120) Gilhar A, Landau M, Assy B et Al. Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *J Invest Dermatol*. 2001;117(6):1357-62
- 121) Foitzik K, Lindner G, Mueller-Roever S et Al.. Control of murine hair follicle regression (catagen) by TGF-beta1 in vivo. *FASEB J*. 2000;14(5):752-60.
- 122) Fiedler VC, Alaiti S. Treatment of alopecia areata. *Dermatol Clin*. 1996;14(4):733-7
- 123) Inui S, Nakajima T, Itami S. Two cases of alopecia areata responsive to fexofenadine. *J Dermatol*. 2007;34(12):852-4.
- 124) Yoshizawa Y ,Kawana S. Efficacy of Ebastine in the Treatment of Alopecia Areata. *Japanese Journal of Dermatology*15;10; 1473-1480(2005)
- 125) Namazi MR. Cetirizine and allopurinol as novel weapons against cellular autoimmune disorders.*Int Immunopharmacol*. 2004;4(3):349-53
- 126) d'Ovidio R, Claudatus J, Di Prima T. Effectiveness of the association Cetirizine - topical steroids in some cases of Lichen Planus-Pilaris and Pseudoarea of Brocq – Pilot Study. *JEADV* 2003, 17 (Suppl. 3),331
- 127) Taylor CR, Haek JL. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St Johnhn's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995;133:914-18
- 128) Hoffmann R, Happle R. Topical immunotherapy in alopecia areata. What, how, and why? *Dermatol Clin*. 1996;14(4):739-44.
- 129) Roduner J, Krebs A..Dermovate scalp application in dermatology. A multi-centre Swiss study. *Ther Umsch*. 1980;37(7):589-94.
- 130) Freyschmidt-Paul P, Happle R, McElwee KJ et Al.. Alopecia areata: treatment of today and tomorrow.*J Investig Dermatol Symp Proc*. 2003;8(1):12-7.