

LA ALOPECIA AREATA

María Salazar Nievas



Medicina



LA ALOPECIA AREATA

María Salazar Nievas

Médico especialista en Dermatología médico-quirúrgica y Venereología



Editorial Área de Innovación y Desarrollo,S.L.

Quedan todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, distribuida, comunicada públicamente o utilizada, total o parcialmente, sin previa autorización.

© del texto: Los autores

© difusión y reproducción: ÁREA DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO, S.L.

C/ Els Alzamora, 17 - 03802 - ALCOY (ALICANTE) info@3ciencias.com

Primera edición: octubre 2017

ISBN: 978-84-947803-5-6

DOI: <http://dx.doi.org/10.17993/Med.2017.43>

ÍNDICE

CAPÍTULO 1: DEFINICIÓN	9
CAPÍTULO 2: EPIDEMIOLOGÍA	11
Magnitud: prevalencia e incidencia	11
Distribución por edad y sexo	11
Incidencia familiar	12
Distribución según formas clínicas	12
Magnitud de la afectación ungueal	13
CAPÍTULO 3. ETIOPATOGENIA DE LA ALOPECIA AREATA	15
Factores genéticos	15
Colapso del privilegio inmunológico	17
Estado atópico	18
Reacciones autoinmunes órgano-específicas	19
Factores ambientales/ moduladores	20
CAPÍTULO 4: HISTOPATOLOGÍA DE LA ALOPECIA AREATA	23
Fase aguda	23
Fase subaguda	23
Fase crónica	23
CAPÍTULO 5: TRASCENDENCIA DE LA ALOPECIA AREATA	25
Comorbilidades orgánicas	25
Comorbilidades psiquiátricas	25
CAPÍTULO 6: TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA AREATA	27
Corticoides sistémicos	27
Metotrexate	27
Difenciprona tópica	28
Ditranol tópico	28
Terapias futuras	29
CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

CAPÍTULO 1: DEFINICIÓN

La alopecia areata es una enfermedad autoinmune poligénica y autolimitada caracterizada por la presencia de áreas alopécicas asintomáticas, no inflamatorias y no cicatriciales, generalmente localizadas en cuero cabelludo. Tricológicamente se define por el aumento de depilación telogénica y detención de los folículos en anagen precoz (figura 1). Recientemente se ha propuesto que se trata de un “grupo heterogéneo” de enfermedades más que un proceso único, que afecta al pelo y en menor medida a las uñas.

La alopecia areata se caracteriza por áreas de alopecia en placa única o múltiples con sus variedades “reticular”, “ofiásica” y “difusa”, que pueden llegar a la depilación completa del cuero cabelludo (alopecia total) o de todas las áreas pilosas del cuerpo (alopecia universal).

Aunque se considera una enfermedad benigna tiene una gran influencia en la calidad de vida, con un importante impacto en su capacidad funcional, ya sea en el mundo laboral, social o doméstico.

Figura 1. Áreas alopécicas no inflamatorias ni cicatriciales, característica de la alopecia areata.



CAPÍTULO 2: EPIDEMIOLOGÍA

Magnitud: prevalencia e incidencia

La magnitud o volumen real de la alopecia areata se mide en un momento determinado mediante la prevalencia y a lo largo de un periodo de tiempo mediante la incidencia. La prevalencia de la alopecia areata en la población mundial se estima es de 0,1% -0,2% (dependiendo de etnias o áreas geográficas) (1). Sucede en todos los países del mundo (2), afectando entre el 0,01% y el 0,05% de la población blanca (3). Sin embargo, podríamos afirmar que se desconoce la prevalencia real de la enfermedad en la población, ya que todos o la mayoría de los trabajos que incluyen grandes muestras son series hospitalarias y sólo nos informan sobre la prevalencia de la enfermedad en determinados hospitales o centros dermatológicos, a diferencia de los estudios poblacionales que nos informan de la incidencia real de tasas por 100.000 habitantes.

En EE.UU. se ha llevado a cabo el único estudio poblacional hasta la fecha. Éste demuestra una incidencia de 20,2 casos nuevos/100.000 habitantes/año. El estudio está realizado en Minnesota, tiene un gran valor por la rigurosidad metodológica utilizada. El periodo de seguimiento del estudio fue de 15 años, registrándose sólo 292 casos nuevos en una población de aproximadamente 100.000 habitantes que fue atendida en su mayor parte en la Clínica Mayo. Las tasas de incidencia fueron ajustadas por los años, la edad y el sexo y el riesgo de padecer alopecia areata a lo largo de la vida se estimó en 1,7% (4).

También conocemos por otros estudios que la AA supone el 0,7%-3,8% de las consultas en clínicas dermatológicas (5,6). No obstante, existen numerosos estudios sobre la epidemiología de la AA con muestras hospitalarias, con resultados variables entre unos y otros.

Distribución por edad y sexo

La AA afecta a todas las edades y a ambos sexos por igual. A pesar de esto, se observa que las formas severas y de comienzo precoz aparecen más frecuentemente en hombres (63% vs 36%) (1,2). Si agrupamos todas las formas clínicas, las estadísticas hospitalarias demuestran una afectación similar en hombres y mujeres (7).

La edad de comienzo puede ser cualquier momento de la vida, existiendo un pico de incidencia entre los 20-25 años de edad (3). El 60% de los pacientes presentan su primer episodio antes de los 20 años y alrededor del 70% de los casos debutan entre los 10 y 25 años (2). Sólo un 20 % de los afectados tienen su primer episodio por encima de los 40 años (1). Actualmente hay pocos casos descritos antes de los 6 meses de edad (8). Por tanto, en conjunto se admite que existe un pico máximo de incidencia entre la 2ª y la 4ª década de la vida (5) y en los niños desde recién nacidos a los 5 años. Por otro lado, las mujeres suelen tener un comienzo más temprano de la enfermedad (8).

Incidencia familiar

Se recogen antecedentes familiares en aproximadamente un 15-20% de los casos de alopecia areata. En España la incidencia familiar es del 20% (9).

Distribución según formas clínicas

Según el estadio de la enfermedad, la alopecia areata se distribuye (10) en:

- Alopecia areata en placa única o simple: supone el 19,06% de los casos, siendo más frecuente antes de los 16 años (63,60%).
- Alopecia areata en placas múltiples: 62,21 % de los casos, sin diferencias de edad.
- Alopecia areata ofiásica: 4,72 % de los casos, siendo la forma más frecuente en menores de 16 años (63%).
- Alopecia areata total: 6,77% de los casos, siendo más frecuente en menores de 16 años (62,70%)
- Alopecia areata universal: 7,24% de los casos. La incidencia de esta forma clínica en menores de 16 años fue muy superior (71,70%).

En resumen, se deduce que la prevalencia real de la AA es probablemente desconocida, lo que explica la disparidad de datos en diferentes estudios. Las muestras de consultas dermatológicas pueden infravalorar la prevalencia general al no incluir formas leves, por tanto, la prevalencia de la AA puede ser mayor de lo descrito. La distribución por sexos podría ser próxima a 1:1 y los antecedentes

familiares se sitúan en torno al 20%. Por tanto, consideramos que se necesitan más estudios de base poblacional.

Magnitud de la afectación ungueal

La alopecia areata es una enfermedad que puede comprometer también a las uñas. Estas pueden presentar traquioniquia y/o depresiones puntiformes o pits. La afectación ungueal varía entre el 10% y el 66% de los pacientes, incluso en ocasiones sólo se produce la distrofia ungueal. En niños a veces la distrofia ungueal sucede antes que la afectación pilosa (11).

CAPÍTULO 3. ETIOPATOGENIA DE LA ALOPECIA AREATA

La etiología de la AA es desconocida. Se ha estudiado la existencia de una disfunción del ciclo piloso y un infiltrado mononuclear de linfocitos T peribulbar y perifolicular en la histología como base patogénica. También se han descrito exacerbaciones en primavera y otoño (fase de caída) y crecimiento en verano, lo cual iría a favor de una influencia estacional.

Según lo estudiado hasta el momento actual sobre la etiopatogenia de la alopecia areata se considera un “síndrome heterogéneo poligénico multifuncional” en el que influyen:

1. Factores genéticos
2. Colapso del privilegio inmunológico
3. Estado atópico
4. Reacciones autoinmunes organoespecíficas
5. Factores moduladores: IFN gamma, hormonas, dieta, estrés emocional

Factores genéticos

Hay una serie de estudios que defienden y desarrollan la base genética de la AA, aportando los siguientes datos:

1. Concordancia de patrón clínico de AA y momento de inicio en gemelos univitelinos (12-18).
2. Incidencia familiar: varias generaciones de personas afectadas en una familia. (19-25).
3. Aumento de incidencia de AA en individuos genéticamente relacionados.
4. Entre el 10-20% de los individuos con AA tienen otro familiar afectado, cuando la incidencia en población general es de 1,7% (26).
5. El riesgo de padecer AA en familiares de pacientes con AA es de 7,1% los hermanos, 7,8% los padres, 5,7% la descendencia (27).
6. El riesgo en las familiares de segundo grado es más alto que en la población general (27).
7. La edad de comienzo en pacientes y familiares de primer grado está relacionada significativamente (27).

8. Aunque el desencadenante de la AA puede ser el medio ambiente, la resistencia al tratamiento, persistencia, regresión y extensión a otras áreas está en relación con la presencia e interacción de múltiples genes (28).
9. Existe una frecuente asociación a trisomía 21(Down) y al síndrome autoinmune tipo I, lo cual sugiere que los loci génicos para la susceptibilidad a la AA se encuentran en el cromosoma 21 (28).
10. La asociación de la alopecia areata a bocio, mixedema, tiroiditis (7%-27%), vitíligo (4%-9%), diabetes y miastenia grave justifican la teoría autoinmune sobre el origen de la enfermedad (28).

Aunque estos estudios ponen de manifiesto la base genética, es posible que existan genes con alteraciones mutacionales, pero quizás no en mayor número que en otras enfermedades autoinmunes. Por lo que se considera que la contribución genética de la alopecia areata está en relación con alelos específicos funcionales que codificarían al sistema inmune hacia la autoinmunidad y específicamente al desarrollo de la AA. Se considera que los alelos génicos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tienen una estructura que favorece la presentación de antígenos relacionados con autoinmunidad. Otros alelos génicos pueden codificar a favor de un estado pro-inflamatorio o hacia la pérdida de la capacidad de regular la inflamación.

Recientemente se ha realizado un estudio sobre el genoma en la alopecia areata en 1054 pacientes y 3278 controles (29). Se identificaron 8 regiones implicadas en el sistema inmune del pelo (tabla 1).

Tabla 1. Estudio del genoma en la alopecia areata.

Región del genoma	Expresión
2q33.2	CTLA4
4q27	IL2/IL21
6p21.32	HLA-II
6q25.1	Proteína UL16-binding protein (ULBP)
9q31.1	Syntaxin 17
10p15.1	IL2RA
11q13	Peroxiredoxin 5(PRD5)
12q13	Eos

Colapso del privilegio inmunológico

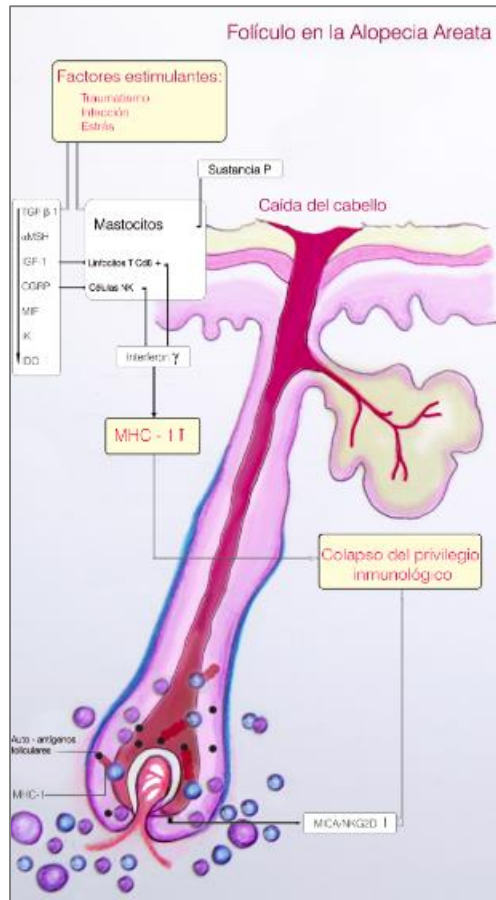
Se conoce como privilegio inmunológico a la capacidad que tiene algunos tejidos de evadir el rechazo inmunológico de alo-antígenos. En el organismo existen varios tejidos con esta propiedad: cámara anterior del ojo, parte de los testículos y ovarios, corteza adrenal, zona del sistema nervioso central adyacente a barrera hematoencefálica, unidad placentaria feto-materna, folículo piloso en anagen y matriz ungueal. Los mecanismos por los cuales se produce este privilegio inmunológico a nivel del pelo son la supresión de la expresión de HLA-I en la superficie de las células del folículo piloso (son las que presentan los autoantígenos a los linfocitos T CD8) y la disminución del ligando activador de las células NK (NKG2D). De hecho, si en un ratón se trasplantan melanocitos alogénicos y estos logran alcanzar en bulbo piloso en anagen escapan del ataque del sistema inmune (1).

En la alopecia areata se produce un colapso del privilegio inmunológico por los siguientes fenómenos (figura 2) (29,30):

- Presencia de factores genéticos y señales proinflamatorias determinan una mayor expresión de moléculas Complejo mayor de histocompatibilidad-I (HLA-I)
- Expresión de autoantígenos sobre todo relacionados con la melanogénesis (por eso solo se afectan los cabellos en anagen y pigmentados)
- Colaboración de las células NK porque el HLA favorece la expresión del ligando de NK que es NKG2D.

Este fenómeno está siendo muy estudiado en los últimos años, por lo que se ha avanzado mucho en el conocimiento de la patogenia de la alopecia areata. Los tratamientos futuros van dirigidos a recuperar el privilegio inmunológico.

Figura 2. Cascada de eventos patogénicos que conducen al colapso del privilegio inmunológico.



Estado atópico

Existen múltiples datos que avalan la asociación entre atopia y alopecia areata, de hecho, se ha observado que la historia de atopia en un paciente que presenta alopecia areata es un indicador de un curso más tórpido y con mala respuesta al tratamiento de la alopecia. Existe un estudio elaborado recientemente que reveló que una historia de enfermedad autoinmune y la atopia se asocian con un mayor riesgo de AA y que los resultados eran consistentes, tanto para el subtipo grave de AA (es decir, la alopecia totalis y alopecia universalis) y el subtipo localizado (31).

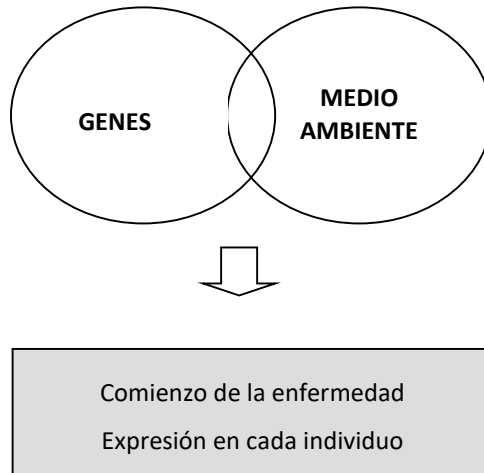
Reacciones autoinmunes órgano-específicas

No se ha demostrado un autoantígeno específico en la AA. Si se ha encontrado una susceptibilidad genética para desarrollar alopecia areata, representada por genes HLA y no HLA.

- **Autoinmunidad en AA:** La asociación con otras enfermedades autoinmunes (vitíligo, diabetes...) y la repoblación tras tratamientos inmunosupresores explican la hipótesis autoinmune de la AA. En la alopecia areata el ciclo de crecimiento del pelo (anagen-catagen-telogen) está alterado y va a depender del patrón, intensidad-gravedad y duración de la AA. En primer lugar, la fase de anagen de un folículo piloso sufre una inflamación y se mantiene formando un estado de anagen distrófico incapaz de producir un cabello de tallo largo e íntegro. Cuando la inflamación es mayor, algunos folículos pasan a estado de telogen de forma forzada y continúan el ciclo con fases de anagen-telogen de corta duración. Finalmente, cuando la AA se hace crónica, los folículos pilosos tienden a persistir en una fase de telogen prolongada sin intención de continuar el ciclo a la fase de anagen (5, 28, 32).
- **Inmunidad humoral:** Se han identificado autoanticuerpos frente a antígenos del folículo piloso con AA en animales y en humanos. La tricohialina y otras queratinas específicas, parecen ser el objetivo de estos autoanticuerpos. Aunque la presencia de autoanticuerpos es un punto importante en la patogenia de la enfermedad, parece desempeñar un papel secundario, acentuando el estado crónico de la enfermedad (33).
- **Inmunidad celular:** En la mayoría de las enfermedades autoinmunes, los linfocitos actúan como mediadores principales de la enfermedad, sobre todo los CD4+ y a veces los CD8+. Ambos se incluyen en la patogenia de la AA. Su presencia en los infiltrados inflamatorios del folículo piloso y a nivel perifolicular y la disminución del infiltrado cuando se inicia tratamiento inmunosupresor refuerza la importancia de estas células en el ciclo celular de la AA. En modelos animales (34) si se eliminan de forma selectiva CD4+ y CD8+ con inyecciones de anticuerpos monoclonales, hay recrecimiento del pelo y cuando estas células se reemplazan se desarrolla de nuevo el fenotipo de AA. Si separamos CD4+ y CD8+ y los trasferimos no inducen caída de pelo, pero si se transfieren combinados sí la producen (35,36).

A pesar de todos estos factores órgano-específicos, la estructura genética de un individuo es constante pero la presentación de la alopecia areata es variable en el tiempo. Por tanto, la interacción de los genes con el medio ambiente determinaría

fundamentalmente dos hechos: el comienzo de la enfermedad y su expresión en cada individuo.



Factores ambientales/ moduladores

- **Interferon gamma.** El interferón-gamma puede precipitar la caída de pelo si existe una predisposición genética. La frecuencia de AA en la población general sería mucho mayor si actuara el aumento de IFN de forma aislada (37). Recientemente, se observó que inyectando IFN γ en un modelo murino genéticamente susceptible (ratón C3H/HeJ) se puede desarrollar una AA en el tiempo, mientras que los que tenían deficiencia de IFN γ no la desarrollaban. En la actualidad, cada vez es más frecuente la expresión de IFN γ debido a factores externos, principalmente agentes infecciosos (12, 38). Una infección puede desencadenar una enfermedad autoinmune. Si los antígenos expresados por el agente infeccioso fueran similares a los autoantígenos del folículo piloso se podría producir una reacción cruzada entre ellos con la posterior destrucción del folículo. Sin embargo, el conocimiento de que el IFN γ puede promover el desarrollo de la AA ha dejado atrás esta teoría (39).
- **Hormonas.** Las hormonas pueden igualmente modificar la susceptibilidad individual de AA. Se ha observado en ratas con ooforectomía bilateral que existe una menor frecuencia de AA en comparación con otro grupo de ratas

que reciben suplementos de estradiol. Igualmente, ratones con suplementos de testosterona son más resistentes a desarrollar el fenotipo de AA comparado con ratones gonadectomizados (40). En humanos, esta influencia hormonal queda demostrada por el recrecimiento de pelo en los últimos meses de embarazo, o la mejoría en la etapa de la menopausia (41).

- **Dieta.** La dieta puede actuar como factor modulador. Se ha estudiado que el aceite de soja puede reducir la susceptibilidad a la AA. El aceite de soja y sus derivados han sido previamente capaces de modificar las condiciones inflamatorias. Hipotéticamente, compuestos de aceite de soja puede actuar sobre ratones C3H/HeJ a través de la modulación de mecanismos estrógeno dependientes y / o de la actividad inflamatoria para modificar la susceptibilidad a AA. (42).
- **Estrés.** El estrés puede incitar enfermedades autoinmunes posiblemente por la liberación de glucocorticoides y modulación de la expresión de citocinas inflamatorias. Sin embargo, en la AA estas evidencias han sido circunstanciales (43). Hay autores que muestran relación entre estrés y AA (8, 44), y otros que no le conceden significación (45). Existe un volumen importante de trabajos que se ocupa del estrés psicosocial como desencadenante de los brotes. En la segunda guerra mundial, Masters (46) observó un incremento del número de alopecias areatas durante las semanas previas a la invasión del continente europeo en 1944. Los acontecimientos vitales podrían provocar disfunción de los linfocitos T, influyendo de forma importante en la modulación inmune de la enfermedad. Estudios españoles (47) muestran que el número y la amenaza de determinados acontecimientos vitales es más alto en el grupo de pacientes afectados de AA que en los controles. A la misma conclusión llegan también otros trabajos (48, 49). Por último, existen algunos estudios negativos (38) que no hallarían relación con los factores estresantes, aunque predominan los estudios con resultados positivos.

CAPÍTULO 4: HISTOPATOLOGÍA DE LA ALOPECIA AREATA

Según la fase en la que se encuentre la alopecia areata (aguda, subaguda o crónica), la histopatología de la misma varía de forma característica. Por tanto, la realización de una biopsia de la zona de piel afectada aportaría al clínico datos sobre el estadio evolutivo de la enfermedad (50).

Fase aguda

Existe un infiltrado linfocitario peribulbar intenso en los cabellos terminales e incontinencia pigmentaria. Se puede observar un infiltrado en “enjambre de abejas” constituido por linfocitos T (CD4+ y CD8+), células de Langerhans, eosinófilos, mastocitos y células plasmáticas. Estos linfocitos ocasionan apoptosis de células epiteliales, destrucción de melanocitos y paso de anagen a catagen y telogen.

Fase subaguda

Aparecen folículos en catagen, telogen y algunos miniaturizados. Cuando el infiltrado es menor, aparecen los cabellos en “signo de admiración” y cabellos en anagen distrófico (en forma de cono invertido). También desaparecen los folículos terminales y aumentan los folículos de vello.

Fase crónica

Se evidencia un infiltrado peribulbar alrededor de los bulbos miniaturizados en la dermis papilar. Sólo aparece fibrosis en el 10% de los individuos con AA.

CAPÍTULO 5: TRASCENDENCIA DE LA ALOPECIA AREATA

La trascendencia clínica de la alopecia areata se debe a su influencia en la calidad de vida de los que la padecen, y a las comorbilidades, tanto orgánicas como psiquiátricas que puede asociar.

Comorbilidades orgánicas

Existe un estudio elaborado por Szu-Ying Chu et al, de base poblacional sobre una muestra de 1.000.000 de habitantes, en que se estudian las principales comorbilidades asociadas a la alopecia areata. Destaca como asociaciones significativas el vitíligo, lupus eritematoso, psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad tiroidea autoinmune y la rinitis alérgica (51).

El riesgo de padecer una u otra patología asociada cambia según la edad, lo que puede permitir al médico investigar comorbilidades específicas: en menores de 10 años aumenta el riesgo de dermatitis atópica y lupus eritematoso, entre los 11 y los 20 años psoriasis y artritis reumatoide, entre los 21 y 60 años enfermedades autoinmunes y atópicas y en mayores de 60 años se relaciona con más frecuencia con enfermedad tiroidea.

Comorbilidades psiquiátricas

La asociación entre AA y trastornos psiquiátricos ha sido documentada en varios estudios. Colon y cols (52) utilizando la entrevista Diagnostic Interview Schedule (DIS) hallaron una prevalencia de trastornos psiquiátricos a lo largo de toda la vida (lifetime) del 74%. Los diagnósticos más frecuentes fueron depresión mayor y trastorno de ansiedad generalizada.

El estudio de Ferrando y cols también obtuvo psicopatología en un 77,2% de los pacientes (53), predominando los trastornos psicofisiológicos (29,8%), el trastorno mixto ansioso-depresivo (15,8%), el trastorno adaptativo depresivo (8,8%) y las crisis de angustia (5,3%). En este estudio, el incremento del cociente CD4/CD8 se correlacionó tanto con la gravedad del brote como con la excesiva preocupación respecto a la alopecia (estrés intrapsíquico).

Otros trabajos sustentan también esta alta comorbilidad, que se centra en los trastornos de ansiedad y afectivos, fobia social y paranoia (48,54).

Recientemente se realizó un estudio de comorbilidad con 32 pacientes, utilizando la entrevista estructurada "Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry" (SCAN), y hallando psicopatología en un 66% de los casos (55). Los diagnósticos más frecuentes fueron el trastorno adaptativo ansioso o depresivo (25,9%), el trastorno de ansiedad generalizada (22,2%), el episodio depresivo (7,4%) y la fobia social (7,4%).

Aunque algunos estudios han sido negativos (47), la influencia de factores psicológicos en el desarrollo, evolución y tratamiento de la AA está, en general, bien documentada actualmente. Los acontecimientos vitales y los altos niveles de estrés psicosocial juegan un papel importante como desencadenantes de la enfermedad. El estrés psicosocial puede actuar como desencadenante de los brotes (38). Los pacientes con altas puntuaciones en variables psicopatológicas presentan un peor ajuste a la enfermedad que aquellos con formas más extensas y graves (44), lo que señala la importancia del estrés generado intrapsíquicamente. Es posible que la morbilidad psiquiátrica existente en la AA se encuentre infradiagnosticada e infratratada.

CAPÍTULO 6: TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA AREATA

Clásicamente la alopecia areata ha sido tratada con corticoides tópicos. Actualmente sigue siendo la primera línea de tratamiento el uso combinado de corticoides tópicos de alta potencia con minoxidil al 5% tópico. La aplicación en fases muy activas de la enfermedad debe ser diaria. No obstante existen grados de la enfermedad y este tratamiento puede resultar insuficiente en casos más graves.

En pacientes con una alopecia areata extensa o con mala respuesta a estos tratamientos podemos usar otras terapias que describimos a continuación.

Corticoides sistémicos

Los corticoides orales pueden ser empleados con distintas pautas. Tradicionalmente se ha usado una pauta corta de corticoides orales a dosis descendientes de 1 mg/kg/día, pero actualmente preferimos usar los pulsos de dexametasona oral el fin de semana que han demostrado mayor eficacia con menor número de efectos secundarios. Los pulsos se pueden mantener durante 6 meses, dando al paciente un suplemento de calcio para evitar los efectos colaterales de los esteroides sistémicos sobre el sistema esquelético.

Los corticoides también pueden ser administrados una vez al mes de forma intralesional en cuero cabelludo. Es recomendable hacerlo en forma diluida en suero fisiológico para evitar la atrofia cutánea y la pérdida definitiva de folículos pilosos.

Metotrexate

Es posible utilizar en casos resistentes a otros tratamientos el metotrexate oral fuera de ficha técnica. Existen casos reportados con buena respuesta pero en nuestra experiencia los riesgos de su empleo han superado los beneficios. No obstante, a veces cuando otros tratamientos con mayor eficacia y menor riesgo han fallado el dermatólogo debe ofrecer algún tratamiento al paciente con su consentimiento informado.

Difenciprona tópica

La difenciprona es una sustancia derivada de la dibencilacetona, que actúa como potente sensibilizante. Se usa de forma tópica para producir una reacción inflamatoria en la piel del paciente que evitará que el sistema inmunológico del paciente actúe sobre el folículo piloso y por consiguiente se produzca una mejoría de la alopecia.

Antes de comenzar el tratamiento se debe sensibilizar al paciente frente a la difenciprona y posteriormente aplicarla una vez por semana en concentraciones crecientes. Es un proceso eficaz y sin efectos secundarios salvo las molestias ocasionadas por la irritación del cuero cabelludo que se produce.

Ditranol tópico

La antralina o ditranol (1,8-dihidroxiantrona) es un derivado sintético del antraceno que actúa sobre los queratinocitos de la piel y aumenta su capacidad de generar radicales libres con efecto antiinflamatorio. Se usa de forma tópica una vez al día para psoriasis y alopecia areata.

La ventaja principal es su buena tolerancia y raros efectos secundarios, que incluyen irritación local e hiperpigmentación temporal de cuero cabelludo.

Nuestro equipo lo ha usado en varios pacientes de edades entre 2 y 10 años con respuestas buenas y bien toleradas, en casos de alopecias areatas de cuero cabelludo extensas. En alopecia areata en niños el ditranol 1% crema es una buena opción terapéutica, sin efectos secundarios relevantes y bien tolerada (figura 3)

La eficacia del tratamiento no está demostrada en estudios controlados, y sabemos que aproximadamente un 50% de los casos de repoblación de las alopecias areatas son espontáneas.

No obstante, el ditranol o antralina tópica puede ser de ayuda para el dermatólogo en casos de alopecia areata infantil.

Figura 3. Alopecia areata en niña de 13 meses antes y después de la aplicación de ditranol 1% diario durante 4 meses.



Terapias futuras

Actualmente hay varias sustancias en ensayos clínicos para el tratamiento de la alopecia areata pues aún el dermatólogo se encuentra en muchas ocasiones sin posibilidades terapéuticas eficaces que ofrecer al paciente. Es cierto que se trata de una enfermedad que a menudo mejora de forma espontánea y que influyen de forma importante situaciones de estrés que producen un desequilibrio del sistema inmunológico.

CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES

La alopecia areata es una enfermedad poligénica y multifactorial. Se desconoce la prevalencia real de la AA, lo que explica la disparidad de datos en diferentes estudios. Las muestras de consultas dermatológicas pueden infravalorar la prevalencia general al no incluir formas leves. Por tanto, la prevalencia de la AA es mayor que lo descrito. La distribución por sexos podría ser próxima a 1:1. Los antecedentes familiares se sitúan en torno al 20%. La etiología y la patogenia siguen siendo desconocidas. Cabe destacar como mecanismo patogénico el colapso del privilegio inmunológico y la influencia las reacciones organo-específicas, lo cual está llevando a asociar la alopecia areata con diversas comorbilidades orgánicas y psiquiátricas.

Por último, es necesario realizar nuevos estudios epidemiológicos de la alopecia areata de base poblacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med*. 2012; 366:1515-25.
2. Alzolibani AA. Epidemiology and genetic characteristics of alopecia areata. (Part-1). *Acta Dermatoven APA 201*; 20:191-8.
3. García Hernández MJ, Camacho F. Epidemiología clínica de la alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93: 223-8.
4. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 628-33.
5. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update. Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 177-88.
6. Tan E, Tay Y-K, Goh CL, Giam Y-C. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore – a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002; 41: 748-53.
7. Wasserman D, Guzmán-Sánchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007; 46: 121-31.
8. Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and familial history of stress and autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21: 356-9.
9. García Hernández MJ, Camacho F. Epidemiología clínica de la alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93: 223-8.
10. Camacho F.M. Alopecia areata. Epidemiología. Cuadros clínicos típicos. *Monogr Dermatol* 2010; 23: 237-43.
11. Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther*. 2011;24:348-54.
12. Alsaleh QA, Nanda A, al-Hasawi F, el-Kashlan M. Concurrent appearance of alopecia areata in siblings. *Pediatr Dermatol*. 1995;12:285-6.
13. Scerri L, Pace JL. Identical twins with identical alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(5 Pt 1):766-7.
14. Bonjean M, Prime A, avon P. Pelade chez deux jumeaux homozygotes (sic). *Lyon Med* 1968; 219: 1852-3.
15. Cole GW, Herzlinger D. Alopecia universalis in identical twins. *Int J Dermatol*. 1984;23:283.
16. Hendren S. Identical alopecia areata in identical twins. *Arch Derm Syphilol*. 1949;60(5, Pt. 1):793-5.

17. Mamelok AE, Weidman AI, Zion LS. Alopecia areata occurring simultaneously in identical twins. *AMA Arch Derm.* 1956;74:424-6.
18. Stankler L. Synchronous alopecia areata in two siblings: a possible viral aetiology. *Lancet.* 1979;1(8129):1303-4.
19. Van der Steen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Sträter R, Hamm H. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate. *Acta Derm Venereol.* 1992;72:373-5.
20. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol.* 1996 ;35:22-7.
21. Shelton JM, Hollander L. Alopecia totalis in father and daughter. *Arch Dermatol Syph* 1942; 46: 137-8.
22. Goldhstein LM, Chipizhenko VA. Familial alopecia areata. *Vestn dermatol Venerol* 1978, 10: 36-8.
23. Sharma VK, Kumar B, Dawn G. A clinical study of childhood alopecia areata in Chandigarh, India. *Pediatr Dermatol.* 1996;13:372-7.
24. Hordinsky MK, Hallgren H, Nelson D, Filipovich AH. Familial alopecia areata. HLA antigens and autoantibody formation in an American family. *Arch Dermatol.* 1984;120:464-8.
25. Valsecchi R, Vicari O, Frigeni A, Foadelli L, Naldi L, Cainelli T. Familial alopecia areata--genetic susceptibility or coincidence? *Acta Derm Venereol.* 1985;65:175-7.
26. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ 3rd. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:628-33.
27. Blaumeiser B, van der Goot I, Fimmers R, Hanneken S, Ritzmann S, Seymons K, et al. MM. Familial aggregation of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:627-32.
28. Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, McElwee KJ. Alopecia areata. En: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whithing DA, Trueb R. hair growth and disorders. Berlin. *Springer-Verlag Ed*, 2008; 311-32.
29. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M. et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 2010;466: 113-7
30. Ito T, Ito N, Saathoff M, Hashizume H, Fukamizu H, Nickoloff BJ et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol* 2008;128:1196-206.
31. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M; National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:581-91.

32. Freyschmidt-Paul P, McElwee K, Hoffmann R. Alopecia areata. En: Hertl M, ed. Autoimmune diseases of the skin. Pathogenesis, diagnosis, management. Viena. Springer Ed, 2007; 341-54.
33. Gilhar A, Pillar T, Assay B, David M. Failure of passive transfer of serum from patients with alopecia areata and alopecia universalis to inhibit hair growth in transplants of human scalp skin grafted on to nude mice. *Br J Dermatol.* 1992;126:166-71.
34. Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitag S, Chatenoud L, Brousse N, De Prost Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2000;114:112-6.
35. McElwee KJ, Spiers EM, Oliver RF. Partial restoration of hair growth in the DEBR model for Alopecia areata after in vivo depletion of CD4+ T cells. *Br J Dermatol.* 1999;140:432-7.
36. Carroll JM, McElwee KJ, E King L, Byrne MC, Sundberg JP. Gene array profiling and immunomodulation studies define a cell-mediated immune response underlying the pathogenesis of alopecia areata in a mouse model and humans. *J Invest Dermatol.* 2002;119:392-402.
37. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2004;75:163-89.
38. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Wang WJ, Liu HN. Psychiatric comorbidities in patients with alopecia areata in Taiwan: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2012;166:525-31.
39. Freyschmidt-Paul P, Zoeller M, McElwee KJ, Sundberg JP, Hoffmann R. Th1 cytokines in alopecia areata pathogenesis: IFN gamma is essentially involved while IL-2 plays a minor role. *J Invest Dermatol* 2004; 122: A8.
40. McElwee KJ, Silva K, Beamer WG, King LE Jr, Sundberg JP. Melanocyte and gonad activity as potential severity modifying factors in C3H/HeJ mouse alopecia areata. *Exp Dermatol.* 2001;10:420-9.
41. Wallace ML, Smoller BR. Estrogen and progesterone receptors in androgenic alopecia versus alopecia areata. *Am J Dermatopathol.* 1998 ;20:160-3.
42. McElwee KJ, Niiyama S, Freyschmidt-Paul P, Wenzel E, Kissling S, Sundberg JP, Hoffmann R. Dietary soy oil content and soy-derived phytoestrogen genistein increase resistance to alopecia areata onset in C3H/HeJ mice. *Exp Dermatol.* 2003;12:30-6.
43. Kavak A, Yesildal N, Parlak AH. Effect of two consecutive earthquakes on outbreaks of alopecia areata. *J Dermatol.* 2002;29:414-8.
44. García- Hernández MJ, Ruiz-Roblado S, Rodríguez Pichardo A, Camacho F. alopecia areata, stress and psychiatric disorders. A review. *J Dermatol* 1999; 26: 625-32.

45. Brajac I, Tkalcic M, Dragojević DM, Gruber F. Roles of stress, stress perception and trait-anxiety in the onset and course of alopecia areata. *J Dermatol.* 2003;30:871-8.
46. Masters R. Psyche and skin. En: Aoter N, Baden HP (eds): *Pathophysiology of Dermatologic Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1984: 441-53.
47. Díaz-Atienza F, Gurpegui M. Environmental stress but not subjective distress in children or adolescents with alopecia areata. *J Psychosom Res.* 2011;71:102-7.
48. Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Stress and alopecia areata: a psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol.* 1997;77:296-8.
49. Wygledowska-Kania M, Bogdanowski T. [Psychic factors in case histories of patients with alopecia areata--preliminary report]. *Psychiatr Pol.* 1996 30:669-76.
50. Dy LC, Whiting DA. Histopathology of alopecia areata, acute and chronic: Why is it important to the clinician? *Dermatol Ther.* 2011;24:369-74.
51. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:949-56.
52. Colón EA, Popkin MK, Callies AL, Dessert NJ, Hordinsky MK. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. *Compr Psychiatry.* 1991;32:245-51.
53. Ferrando Roqueta FJ, Corral Blanco C, Lobo Satue A, Grasa Jordan MP. Estudio de los fenómenos de estrés y su relación con variables psicopatológicas, clínicas e inmunológicas en pacientes con alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr* 1996; 87: 597-609.
54. Koo JY, Shelow WVR, Hallman CP, Edwards JE Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders. *Int J Dermatol* 1994; 33: 849-50.
55. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, García-Hernández MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol.* 2003;42:434-7.

Medicina

