



Łysienie plackowate

Amos Gilhar, MD, Amos Etzioni, MD, Ralf Paus, MD

Wpływ niektórych chorób skóry na życie dotkniętych nimi osób jest często niedoceniany lub pomijany jako mało istotny. Jednym z takich schorzeń jest łysienie plackowate – nie tylko z uwagi na duże obciążenie, jakie powoduje, ale często na wyniszczający wpływ na jakość życia i poczucie wartości pacjenta.^{1,2} Choć łysienie plackowate zaliczane jest do jednych z częstszych chorób autoimmunologicznych, patobiologia tego przewlekłego, nawrotowego schorzenia nie jest w pełni poznana, a skuteczność dostępnych terapii nie jest zadowalająca.³⁻⁶

W tym przeglądzie zebrano informacje dotyczące patogenezы, obrazu klinicznego oraz metod leczenia łysienia plackowatego oraz zestawiono najważniejsze dane na temat właściwości biologicznych i patobiologicznych mieszka włosowego. Najnowsze dane sugerują, że łysienie plackowate należy uznać za chorobę autoimmunologiczną pośredniczoną przez limfocyty T, w której istotną rolę odgrywa stopniowa utrata uprzywilejowania immunologicznego, jakim w normalnych warunkach cechuje się mieszek włosowy.⁷⁻⁹

Epidemiologia

Łysienie plackowate będące najczęstszą przyczyną utraty włosów na tle zapalnym, w Stanach Zjednoczonych występuje u około 4,5 miliona osób. Częstość występowania łysienia plackowatego ocenia się na 0,1-0,2% – w zależności od pochodzenia etnicznego i rejonu geograficznego,¹¹ a ryzyko zachorowania w ciągu całego życia na 2%. Łysienie plackowate dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych, bez względu na kolor włosów.¹² Często występuje u młodych osób, choć choroba jest rzadko spotykana u dzieci poniżej 3 r.ż.: aż 66% chorych ma mniej niż 30 lat, a tylko 20% przekroczyło 40 r.ż. Ogólnie choroba dotyczy równie często obu płci, chociaż w jednym badaniu z udziałem grupy osób między 21 a 30 r.ż. stwierdzono przewagę mężczyzn.¹³ W badaniu, w którym wzięło udział 226 16-letnich Chińczyków chorujących na łysienie plackowate, mediana wieku pojawienia się objawów wyniosła 10 lat, zaś stosunek liczbowy chorych chłopców do dziewcząt wynosił 1,4:1; choroba była bardziej nasiloną u chłopców i u tych badanych, u których pojawiła się we wczesnym dzieciństwie.¹⁴

Łysienie plackowate jest związane z większym ryzykiem rozwoju innych chorób autoimmunologicznych (16%).^{15,16} Na przykład u 0,6% chorych stwierdza się toczeń rumieniowaty,¹⁷ u 4% bielactwo,¹⁸ a u 8-28% autoimmunologiczne choroby tarczycy.¹⁹

Prawidłowy cykl wzrostowy włosów

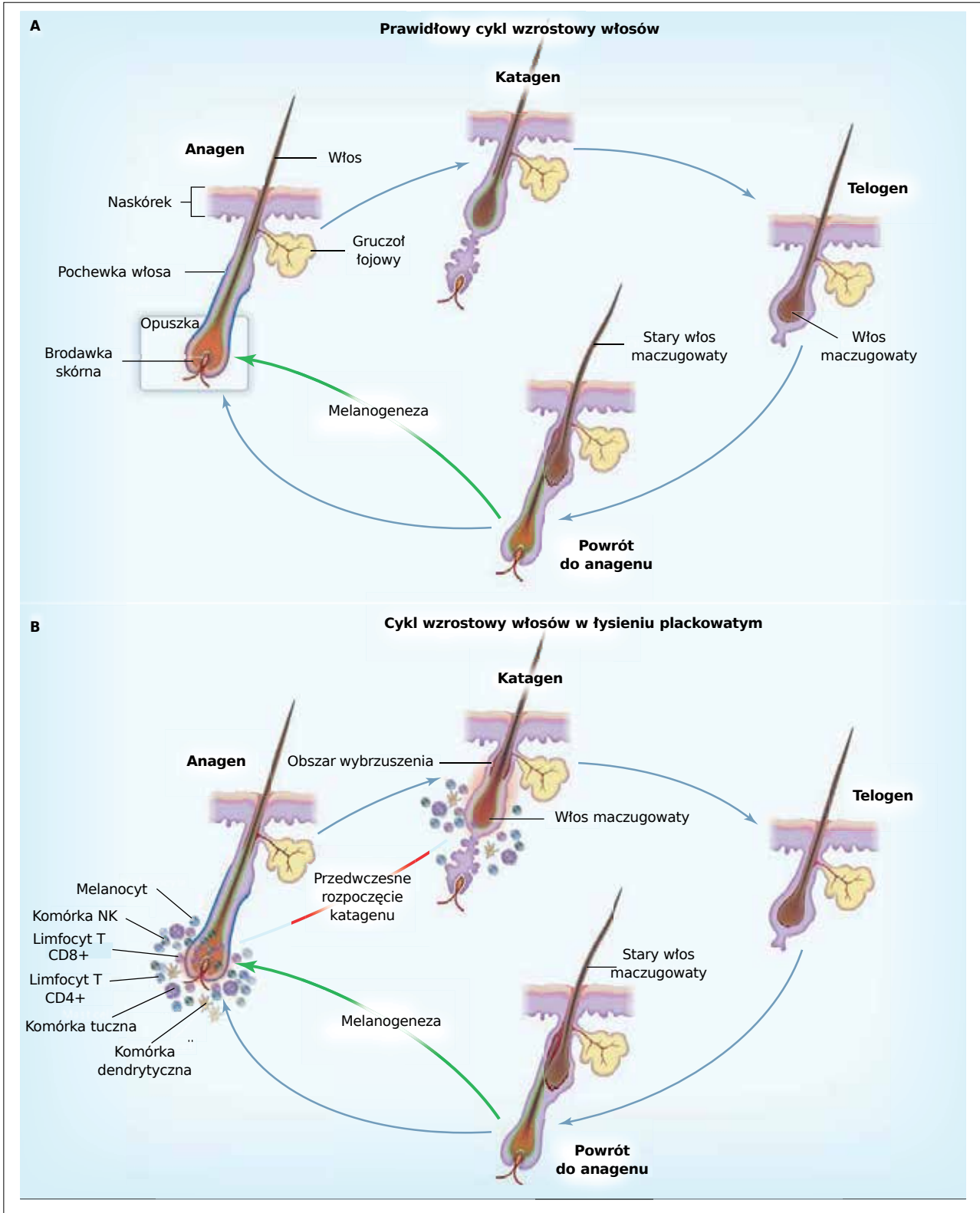
Do zrozumienia zmian zachodzących w łysieniu plackowatym, a co za tym idzie jego obrazu klinicznego i diagnostyki, ważne jest zapoznanie się z prawidłowym cyklem wzrostowym włosa i immunobiologią mieszka włosowego. Mieszki włosowe są jedynym organem ludzkim, który poddawany jest znacznej cyklicznej przemianie trwającej całe życie.^{20,21} Transformacja przebiega od fazy bardzo intensywnego wzrostu, pigmentacji i produkcji łodygi włosa (anagen, faza aktywnego wzrostu, z klasyfikacją obejmujące fazy I-VI) do krótkiej fazy zależnej od apoptozy związanej z zanikiem włosa (katagen). Po katagenie mieszek włosowy wstępuje w okres względnego spoczynku (telogen) zanim ponownie rozpocznie okres anagenu (ryc. 1A).^{20,21}

Flieman Hospital (A.G.), B. Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology (A.G., A.E.), Meyer's Children's Hospital, Rambam Campus (A.E.) – wszystkie w Haifie w Izraelu; Department of Dermatology, University of Lubeck, Lubeck, Niemcy (R.P.); School of Translational Medicine, University of Manchester, Manchester, Wielka Brytania (R.P.).

Prośby o odbitkę artykułu należy kierować do dr. Gilhara: Skin Research Laboratory, B. Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Izrael; doritg_2000@yahoo.com.

N Engl J Med
2012;366:1515-25.

Dermatologia po
Dyplomie 2013;4(1):51-65



Wspomniany cykl regeneracyjny jest możliwy dzięki dużej liczbie komórek macierzystych dla keratynocytów i melanocytów zlokalizowanych w większości w okolicy tak zwanego obszaru wyrzuczenia (ryc. 1B).^{20,21,23,24} Chociaż cykl wzrostowy włosa i regeneracji mieszka włosowego zależy od komórek macierzystych, produkcja i pigmentacja łodygi włosa przebiega dzięki komórkom już zróżnicowanym. Te gwałtownie proliferujące keratynocyty oraz produkujące barwnik melanocyty znajdują się w macierzy włosa anagenowego (ryc. 1A),^{20,21,23,24} miejscu w którym dochodzi do stanu zapalnego w przebiegu łysienia plackowatego.²⁵⁻²⁸

Immunobiologia mieszka włosowego

Najistotniejszą cechą mieszka włosowego pod względem immunologicznym jest tworzenie środowiska o względnym uprzywilejowaniu immunologicznym, które umożliwia powstrzymanie reakcji autoimmunologicznej wobec autoantygenów prezentowanych wewnątrz mieszka włosowego.²⁹⁻³¹ Względna tolerancja immunologiczna jest możliwa przede wszystkim za sprawą supresji cząsteczek powierzchniowych odpowiedzialnych za prezentację własnych antygenów limfocytom T CD8+ (tzn. MHC [major histocompatibility complex, główny układ zgodności tkankowej] klasy Ia [HLA typ A, B oraz C] przy współdziałaniu MHC klasy I) oraz środowiska, które miejscowo tłumi odpowiedź immunologiczną.²⁹⁻³² Nie ma dowodów potwierdzających fizjologiczne działanie tolerancji immunologicznej na mieszki włosowe, wiadomo jednak, że niektóre własne antygeny związane z produkcją barwnika są wysoce immunogenne (co obserwuje się w bielactwie i znamieniu Suttona [znamieniu halo]). Dlatego jedna z teorii mówi, że własne antygeny zaangażowane w melanogenezę, których ekspresja wzrasta w trakcie pigmentacji łodygi włosa – prawdopodobnie także i inne autoantygeny mieszków anagenowych – stwa-

rzają istotne ryzyko wyzwolenia autoimmunologicznej odpowiedzi prowadzonej przez obecne limfocyty T CD8+.²⁹⁻³² Supresja cząsteczek MHC klasy I może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka związanego z prezentacją własnych antygenów mieszka włosowego limfocytom T CD8+,^{29,30} jak ma to miejsce w przypadku innych tkanek immunologicznie uprzywilejowanych (np. komora przednia gałki ocznej, ośrodkowy układ nerwowy, trofoblast)^{33,34} (patrz tabela 1 w Supplementary Appendix dostępnym wraz z pełną wersją artykułu na stronie NEJM.org).

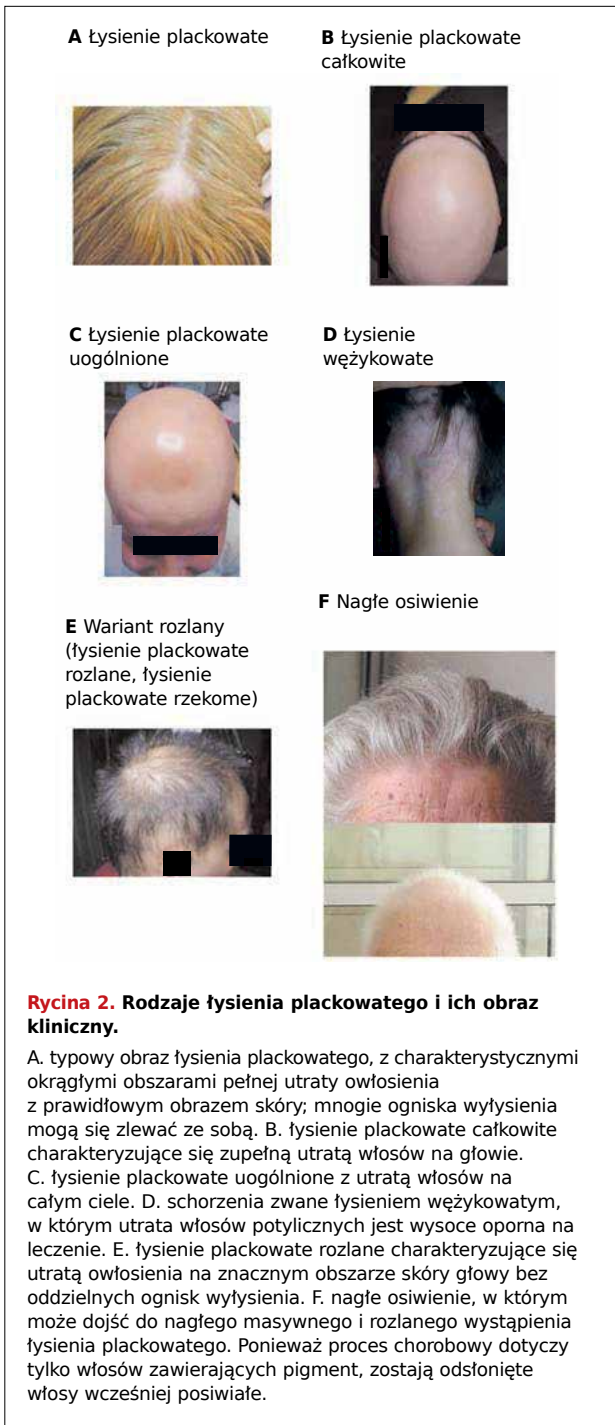
Supresja cząsteczek MHC klasy I naraża jednak mieszki włosowe na atak komórek NK, których zadaniem jest rozpoznanie i eliminacja komórek MHC klasy I ujemnych.³⁵ Wydaje się, że by zredukować ryzyko zdrowe mieszki włosowe dążą do hamowania ekspresji ligandów stymulujących aktywację receptorów, które znajdują się na komórkach NK (NKG2D)³⁶ oraz wydzielają cząsteczki hamujące działanie komórek NK i limfocytów T, takie jak transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ oraz $\beta 2$, hormon stymulujący melanogenezę oraz czynnik zahamowania migracji makrofagów.³²⁻³⁷ W przypadku mieszków włosowych zdrowych gryzoni, obszary uprzywilejowane immunologicznie we wspomniany sposób są tak wydajne, że nawet allogeniczne melanocyty są w stanie uniknąć odrzucenia po migracji do opuszki włosa w fazie anagenu (tabela 1 w Supplementary Appendix).^{30,38}

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Łysienie plackowate cechuje się utratą włosów w postaci dobrze odgraniczonych ognisk normalnie wyglądającej skóry, najczęściej w obrębie skóry owłosionej głowy (ryc. 2 i 3) i w okolicy brody (ryc. 3A).^{17,39-41} Zwykle objawy pojawiają się nagle i mogą postępować aż do utraty wszystkich włosów na głowie (łysienie plackowate całkowite), a nawet na całym ciele (łysienie plackowa-

Rycina 1. (na stronie obok) Prawidłowy cykl wzrostowy włosów oraz zaburzenie cyklu wzrostowego w łysieniu plackowatym.

Część A przedstawia normalny cykl wzrostowy włosów, w którym ludzki mieszek włosowy jest poddawany cyklicznemu rytmowi wzrostu i spoczynku. Podczas anagenu, który na owłosionej skórze głowy trwa od 1 do 8 lat, powstaje zabarwiona łodyga włosa. Ta część aktywnego wzrostu składa się z sześciu faz (I do VI). Po anagenie następuje katagen, nagła faza związana z apoptozą i inwolucją organu, która trwa kilka tygodni i podczas której zostaje zatrzymany proces melanogenezy, a łodyga włosa jest przekształcana we włos maczugowaty (club hair). W dalszej kolejności mieszek włosowy wkracza w fazę telogenu, relatywnego spoczynku o różnej długości trwania (np. na owłosionej skórze głowy trwa kilka miesięcy), po czym wraca do fazy anagenu.²² Część B przedstawia zaburzony, skrócony cykl wzrostowy włosów u pacjentów z łysieniem plackowatym, w którym dochodzi do ataku jedynie mieszków włosowych produkujących pigment (lub które wyjściowo go produkowały) (przeważnie te w fazie III do VI anagenu) przez charakterystyczne komórki stanu zapalnego tworzące naciek. Naciek zapalny składa się z limfocytów T, komórek tucznych, komórek NK oraz komórek dendrytycznych, spośród których pierwszymi komórkami stanu zapalnego wnikać do naskórka opuszki mieszka włosowego w fazie anagenu są najczęściej limfocyty T CD8+. (Szczegółowo wspomniane cykle wzrostowe włosów opisano w Supplementary Appendix.)



te uogólnione) (ryc. 2A, 2B i 2C). Łysienie plackowate może występować w różnych odmianach, takich jak łysienie wężykowate obejmujące utratę włosów w okolicy potylicznej (ryc. 2D), łysienie plackowate rozlane (ryc.

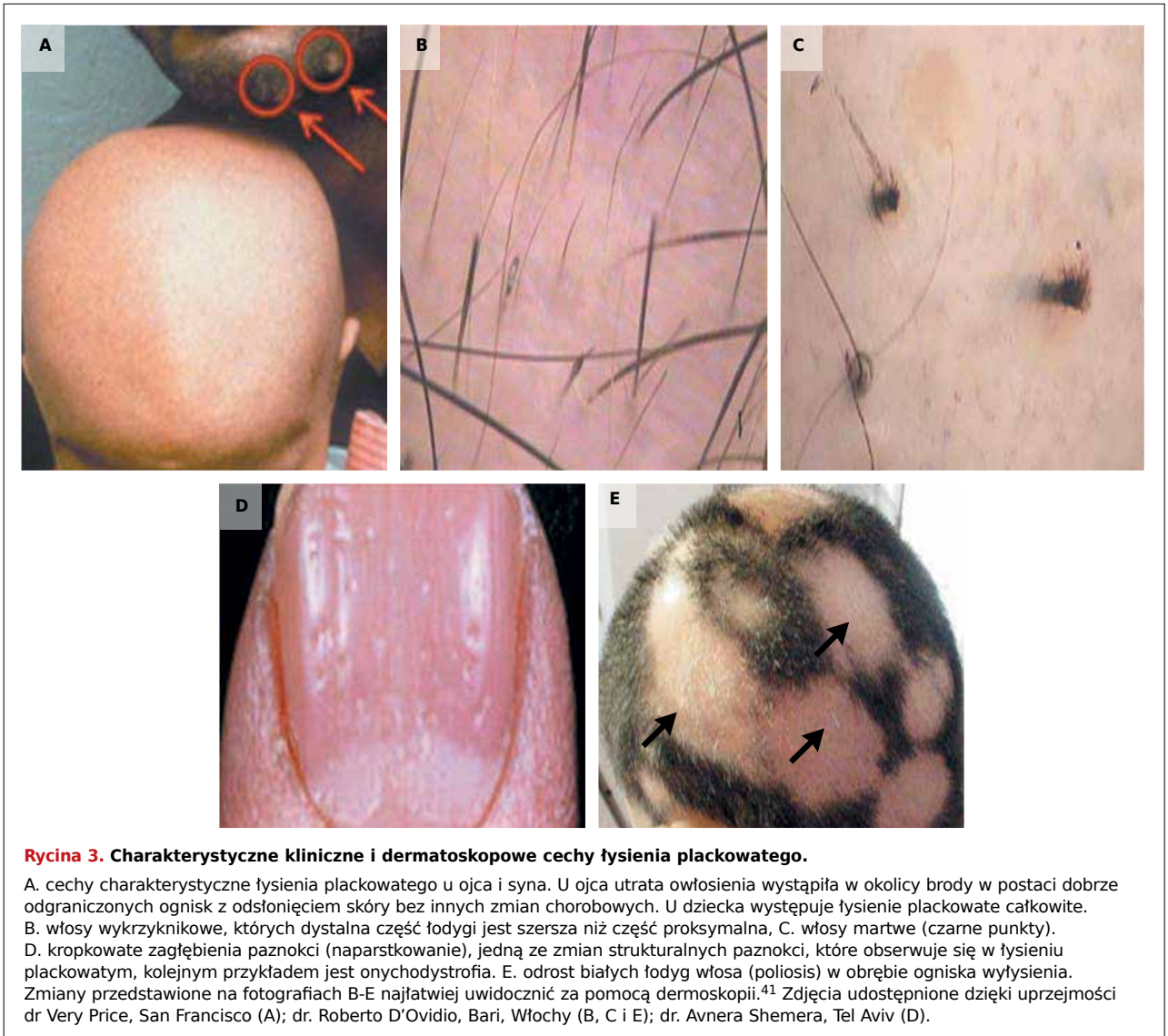
2E) i nagłe osiwienie, w którym zaatakowane zostają włosy zawierające barwnik, co uwidacznia wcześniej posiwiatale włosy (ryc. 2F). Te objawy, wraz z typowymi cechami, takimi jak włosy wykrzyknikowe (ryc. 3B), martwe włosy (ryc. 3C), naporstkowanie paznokci (ryc. 3D) oraz wzrost siwych włosów w miejscach poprzedniego wyłysienia (ryc. 3E), kierują uwagę ku właściwemu rozpoznaniu (tabela).^{12,42,43} Ustalenie właściwego rozpoznania ułatwia również wystąpienie ogniskowej utraty włosów, której towarzyszy choroba autoimmunologiczna¹⁷⁻¹⁹ lub atopowe zapalenie skóry (w 39% przypadków).¹⁵

W nietyposych przypadkach przy nietypowym wywiadzie klinicznym (tabela i ryc. 3), tak jak w przypadku odmiany rozlanej łysienia plackowatego, zazwyczaj rozstrzygająca jest biopsja skóry. W ostrym łysieniu plackowatym badanie histologiczne ujawnia charakterystyczny wzór roju pszczoł/plastra miodu, intensywne okołomieszkowe nacieki limfocytarne wokół włosów anagenowych (ryc. 1 w Supplementary Appendix); u osób z chorobą w stadium przewlekłym obraz ten może być nieobecny.^{25,26,28,42} (Dodatkowe fotografie oraz rekomendacje dotyczące rozpoznania są dostępne na stronie National Alopecia Areata Foundation: www.naaf.org/site/PageServer?pagename=about_alopecia_types.)

Leczenie

Rozpoznanie łysienia plackowatego jest łatwe w przeciwieństwie do jego leczenia. Terapia przyczynowa nie istnieje, brakuje wiarygodnych długoterminowych badań kontrolowanych oceniających leczenie łysienia plackowatego i jego wpływ na jakość życia.³ Z uwagi na częste niezadowalające wyniki współczesnych metod leczenia część klinicystów pokłada nadzieję w dużym odsetku samoistnych remisji, a jeśli ona nie nastąpi, zaleca noszenie peruki.³ Jedynie w przypadku łysienia plackowatego nawrotowego, zarówno postaci ostrej, jak i przewlekłej, dostępne są ograniczone, ale często skuteczne metody terapii.^{4-6,39}

Dostępne są dwa główne schematy leczenia: zastosowanie immunosupresji (zalecana chorym na ostre, gwałtownie postępujące łysienie plackowate) lub terapii immunomodulującej, która wpływa na właściwości prozapalne skóry (zalecana pacjentom z przewlekłą, nawracającą postacią choroby). Dotychczas tylko dwie metody terapeutyczne spełniają wymagania medycyny opartej na dowodach: wstrzyknięcia glikokortykosteroidów podawane w zmianę oraz wywołanie alergii kontaktowej.⁴⁻⁶



Rycina 3. Charakterystyczne kliniczne i dermatoskopowe cechy łysienia plackowatego.

A. cechy charakterystyczne łysienia plackowatego u ojca i syna. U ojca utrata owłosienia wystąpiła w okolicy brody w postaci dobrze odgraniczonych ognisk z odsłonięciem skóry bez innych zmian chorobowych. U dziecka występuje łysienie plackowate całkowite. B. włosy wykrzyknikowe, których dystalna część todygi jest szersza niż część proksymalna, C. włosy martwe (czarne punkty). D. kropkowane zagłębienia paznokci (naparstkowanie), jedną ze zmian strukturalnych paznokci, które obserwuje się w łysieniu plackowatym, kolejnym przykładem jest onychodystrofia. E. odrost białych todyg włosa (poliosis) w obrębie ogniska wyłysienia. Zmiany przedstawione na fotografiach B-E najłatwiej uwidocznić za pomocą dermoskopii.⁴¹ Zdjęcia udostępnione dzięki uprzejmości dr Very Price, San Francisco (A); dr. Roberto D'Ovidio, Bari, Włochy (B, C i E); dr. Avnera Shemera, Tel Aviv (D).

Śródskórne wstrzyknięcia acetonidu triamcynolonu (5-10 mg/ml) co 2-6 tygodni są najlepiej zbadana metodą immunosupresji. Lek pobudza miejscowy odrost włosów w 60-67% przypadków. Do działań niepożądanych zalicza się ból, atrofię miejscową skóry oraz depigmentację, a po zakończeniu terapii często obserwuje się nawroty choroby.⁴⁵ Często jest miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów, zwłaszcza u dzieci i dorosłych, u których utrata włosów na głowie nie przekracza 50%.⁴⁶ Silnie działające miejscowe glikokortykosteroidy aplikowane pod okluzją mają największe znaczenie i pozwalają na uzyskanie poprawy u ponad 25% cho-

rych,⁴⁷ chociaż częstym powikłaniem glikokortykoterapii jest zapalenie mieszków włosowych.^{4,5}

Systemowe stosowanie glikokortykosteroidów jest ograniczone głównie z uwagi na działania niepożądane. W jednym z badań obserwowano umiarkowany odrost włosów (31-60%) u 30% chorych leczonych doustnym prednizolonem (200 mg raz w tygodniu przez 3 miesiące); u 25% pacjentów, którzy dobrze zareagowali na terapię w ciągu 3 miesięcy doszło do nawrotu.⁴⁸ Najlepszą odpowiedź uzyskano po zastosowaniu dużych dawek metyloprednizolonu (500 mg podawane przez 3 kolejne dni); u 147 z 218 (67%) chorych leczonych

Tabela. Kryteria diagnostyczne łysienia plackowatego

Narzędzie diagnostyczne	Wnioski
Wywiad rodzinny	Atopia, choroba tarczycy lub inne choroby autoimmunologiczne mogą być związane z łysieniem plackowatym, dlatego choroba z autoagresji w wywiadzie może mieć wartość diagnostyczną
Badanie przedmiotowe	
Włosy i skóra	Najbardziej charakterystyczną nieprawidłowością są odgraniczone ogniska pozbawione włosów lub rozległe obszary wyłysienia z normalnie wyglądającą skórą; w fazie czynnej choroby zostają zaatakowane i utracone przede wszystkim włosy zawierające barwnik, podczas gdy odrost często charakteryzuje pojawienie się włosów białych lub kępek włosów; nagłe pseudoosiwienie jest obserwowane w rzadkim, szybko postępującym, rozlanym wariantcie łysienia plackowatego
Paznokcie	W przypadku pojawienia się zmian na paznokciach najczęściej obserwuje się naporstkowanie, rzadziej onychodystrofię
Oczy	Wśród dolegliwości ocznych wymienia się zmętnienie soczewki oraz schorzenia nabłonka barwnikowego soczewki ⁴³
Dermoskopia	Żółte punkty, żółte czopy rogowe (tj. keratocyczne czopy w ujściach mieszków włosowych) są często obserwowane w łysieniu plackowatym ³² , lecz nie są patognomiczne
Opuszki bez fodygi „Cadaver hairs”	Mogą również wystąpić czarne punkty
Włosy wykrzyknikowe	Dystalna część fodygi jest szersza niż część proksymalna, przypominając wyglądem wykrzyknik
Ujścia mieszków włosowych	Ujścia, przez które włos wydostaje się na powierzchnię skóry; w łysieniu plackowatym ujścia mieszków włosowych są zachowane, w przeciwieństwie do łysienia blizonowaciejącego, w którym stwierdza się ich zaniki
Test pociągania*	Dodatni test pociągania na obrzeżu ognisk wyłysienia gdzie odnajdywane są włosy telogenowe (maczugowate) lub dystroficzne anagenowe wstępnie potwierdza rozpoznanie łysienia plackowatego
Testy laboratoryjne	Żaden test laboratoryjny nie jest diagnostyczny, z uwagi na związek łysienia plackowatego z zaburzeniami autoimmunologicznymi tarczycy ²⁹ wskazane mogą być testy czynnościowe tarczycy lub ocena przeciwciał przeciw-tarczycowych; nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych tarczycy lub obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych wstępnie potwierdza rozpoznanie łysienia plackowatego
Badanie histologiczne [†]	W wątpliwych przypadkach należy rozważyć pobranie wycinka ze zmiany; w badaniu histologicznym w przypadku ostrego łysienia plackowatego obserwowany jest gęsty naciek limfocytarny wokół opuszki

*Test pociągania jest dodatni również w innych schorzeniach, takich jak zakażenia grzybicze włosów

[†]Naciek okołomieszkowy w długotrwałej przewlekłej postaci może być jedynie delikatnie wyrażony, co można mylnie zinterpretować.²⁸

z powodu wielogniskowego łysienia plackowatego odnotowano ponad 50% odrost włosów, jednak spośród tych, którzy zareagowali na leczenie u jednej trzeciej w ciągu roku doszło do nawrotu, a liczba nawrotów zwiększała się wraz z upływem czasu.⁴⁹ Opisy przypadków dotyczące chorych na łysienie plackowate z współistniejącą inną chorobą autoimmunologiczną leczoną ogólnym lekiem immunosupresyjnym, np. azatiopryną, u których nastąpił pełen odrost włosów sugerują stosowanie również innych metod immunosupresji.^{50,51}

Najprostszym przykładem miejscowej terapii immunomodulującej jest działający drażniąco ditranol (cygnolina), lek przeciwłuszczycowy.⁵² Ditranol (0,2-0,8%) można aplikować codziennie na 20-30 minut jako

wstępną, krótkotrwałą terapię kontaktową, stopniowo wydłużając czas stosowania o 10 minut co 2 tygodnie aż do maksimum godziny lub wystąpienia łagodnego stanu zapalnego. Przedstawione leczenie należy rozważyć jako terapię drugiego rzutu u dorosłych i dzieci z nieustępującymi zmianami.⁴ Przy zastosowaniu powyższego schematu u 75% pacjentów z ograniczoną postacią schorzenia (w tym z łysieniem plackowatym wężykowatym) oraz u 25% z łysieniem plackowatym całkowitym obserwowano odrost włosów.⁵²

Najskuteczniejszą formą immunoterapii jest miejscowa sensytyzacja difenylocyklopropenonem (difencypron [niedopuszczony do obrotu przez FDA]) lub SADBE (squaric acid dibutylester). Obecnie należałoby rozwa-

żyć difencypron jako lek pierwszego rzutu w leczeniu łysienia plackowatego całkowitego.⁴ Najpierw pacjent jest poddawany sensytyzacji obowiązkowym syntetycznym alergenem przez 1-2 tygodni; następnie raz na tydzień aplikowany jest difencypron w najmniejszym stężeniu wywołującym łagodne podrażnienie (by utrzymać łagodny stan zapalny, stężenie należy stopniowo zwiększać). Choć opublikowane wyniki badań dotyczące tej terapii różnią się diametralnie, w jednym względnie dużym badaniu (obejmującym 148 chorych) wykazano odrost włosów u 17% chorych z łysieniem plackowatym całkowitym lub uogólnionym, u 60% pacjentów z 75-99% utratą włosów oraz u wszystkich badanych z mniej niż 50% utratą włosów.⁵² Diprocypion był także stosowany u dzieci z ciężkim łysieniem plackowatym (odrost włosów odnotowano w 27-33% przypadków).³ Po przerwaniu leczenia często stwierdza się nawrót choroby.^{26,53} Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się świąd, ból, powiększenie węzłów chłonnych ze względu na miejscowy stan zapalny, uogólniony wyprysk kontaktowy, objawy grypopodobne oraz zmianę zabarwienia skóry w miejscu aplikacji alergenu.^{4,6,39,53}

Stosowany miejscowo minoksydyl, który wpływa na kanał potasowy, od dawna wykorzystywano jako stymulator wzrostu włosa w leczeniu łysienia androgenicznego. Lek ten można stosować również w terapii łysienia plackowatego, najkorzystniej w skojarzeniu z ditranolem w kremie lub systemowymi glikokortykosteroidami.⁴ Miejscowe zastosowanie 2% minoksydyłu może zapobiec lub opóźnić nawrót choroby u pacjentów, którzy zareagowali na 6-tygodniową systemową terapię glikokortykosteroidami.^{54,55} Wypróbowano kilka innych leków miejscowych i systemowych, ale żaden z nich nie przyniósł korzyści terapeutycznych.^{3,4}

Patobiologia łysienia plackowatego

Udoskonalenie koncepcji patobiologicznych łysienia plackowatego może doprowadzić do opracowania skuteczniejszych terapii i w konsekwencji lepszych rezultatów leczenia. Należy podkreślić, że zaburzenie dotyczy cyklu wzrostu włosa w dwojaki sposób:⁵⁶ komórki prozapalne atakują tylko włosy anagenowe, które następnie przedwcześnie wchodzi w fazę katagenu (ryc. 1B).^{26,56} W wyniku dystrofii spowodowanej stanem zapalnym mieszek włosowy nie jest w stanie dłużej utrzymać łodygi włosa w kanale co prowadzi do utraty włosa;²⁵ komórki macierzyste mieszki włosowego w większości nie zostają jednak zniszczone, co stwierdza się w łysieniu bliznowaciejącym, mieszek włosowy

nie traci właściwości regeneracyjnych i cykl wzrostowy jest kontynuowany.⁵⁷ Tym samym utrata owłosienia jest w zasadzie odwracalna.

Łysienie plackowate, jak większość zaburzeń autoimmunologicznych, jest przewlekłą i nawrotową chorobą zapalną, co sugeruje powtarzalne działanie czynników wywołujących. Utrata włosów nie występuje także w przypadku braku nacieku limfocytarnego.^{9,26,27,56} Dlatego największym wyzwaniem leczniczym jest zmniejszenie już powstałych nacieków zapalnych i zapobieżenie zarówno nawrotom, jak i rozprzestrzenieniu się stanu zapalnego na niezmięnione mieszki włosowe. Niestety, dostępne terapie nie są w stanie sprostać temu wyzwaniu.⁴

Konieczne jest lepsze zrozumienie, w jaki sposób dochodzi do rozwoju nacieków okołomieszkowych w łysieniu plackowatym i dlaczego tworzą się one przede wszystkim wokół mieszków włosowych będących w fazie wzrostowej włosa odpowiedzialnej za pojawienie się pigmentu (tj. anagen III do IV) (ryc. 1).⁵⁶ Łysienie plackowate można uznać za chorobę autoimmunologiczną narządowo swoistą, ponieważ dotyczy wyłącznie mieszków włosowych, paznokci oraz (u niektórych chorych) nabłonka barwnikowego siatkówki.^{4,22,38,42} Zatem z punktu widzenia patobiologii schorzenia istotne mogą być antygeny lub autoantygeny preferencyjnie lub wyłącznie prezentowane w tych wybranych tkankach. Ponadto, terapia ogólna interferonem α lub antagonistami czynnika martwicy nowotworu α , stosowana w przypadku innych chorób autoimmunologicznych, może wyzwolić lub nasilić łysienie plackowate,^{58,59} co sugeruje, że także niektóre cytokiny są potencjalnie ważnymi czynnikami patogennymi.

Składowa genetyczna łysienia plackowatego

Rozwój łysienia plackowatego jest ściśle związany ze składową genetyczną (Supplementary Appendix, część I). Dla przykładu, wielu chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego podaje wywiadzie osobniczym lub rodzinnym także atopię, zespół Downa,^{11,12,42} autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej typu 1,⁶⁰ inne choroby autoimmunologiczne lub połączenie kilku z nich.^{15,42} Rodzinne występowanie łysienia plackowatego, w przeciwieństwie do przypadków sporadycznych, często łączy się z gorszym rokowaniem, szybszą progresją, częstszymi nawrotami i gorszą odpowiedzią

na leczenie.^{17,38} Krewni chorych na łysienie plackowate są także bardziej narażeni na zachorowanie.¹⁷ Istotną rolę czynników genetycznych w patogenezie łysienia plackowatego^{11,60-69} podkreślają znaczne różnice dotyczące częstości występowania i względnego ryzyka rozwoju choroby między grupami etnicznymi.

Martinez-Mir i wsp. w badaniu asocjacyjnym całego genomu zidentyfikowali przynajmniej cztery loci podatności na chromosomach 6, 10, 16 i 18; zbiór walidacyjny nie został uwzględniony.⁷⁰ Na chromosomie 6 jeden locus podatności znaleziono w miejscu 6p, które odpowiada locus HLA; drugi locus znaleziono w miejscu 6q23.3 znajdującym się poza zespołem genów HLA.⁷⁰ Region na chromosomie 16 nachodzi na region znajdujący się w pobliżu locus podatności dla choroby Leśniowskiego-Cohna. Locus podatności na łysienie plackowate na chromosomie 18p zawiera także region podatności dla łuszczycy.⁷⁰ Istotnie, łysienie plackowate może współwystępować z łuszczycą.¹⁶

Cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T (CTLA-4) jest cząsteczką kostymulującą, zaangażowaną w ujemną regulację aktywacji limfocytów T i powiązaną z łuszczycą,^{71,72} może być również genem podatności na łysienie plackowate – u pacjentów z ciężką postacią tego schorzenia.⁷³ Związek z CTLA4 potwierdzono w innym badaniu typu GMA, w którym Petukhova i wsp. wykazali rolę zarówno wrodzonej, jak i nabytej odporności w patogenezie łysienia plackowatego oraz korelację z innymi chorobami z autoagresji (Supplementary Appendix, część I).⁷⁴

W obydwu tych badaniach wykorzystujących skanowanie całego genomu wykorzystano różne metody analizy loci podatności na łysienie plackowate. Martinez-Mir i wsp.⁷⁰ skanowali genom rodzin pacjentów z łysieniem plackowatym, natomiast Petukhova i wsp.⁷⁴ przebadali 1054 chorych oraz 3278 zdrowych osób i zidentyfikowali 139 przypadków polimorfizmu pojedynczego nukleotydu, które istotnie wiązały się z omawianą chorobą. Petukhova i wsp. przeprowadzili analizę *in silico*, którą następnie wykorzystano do zbadania pacjentów, badanie Martinez-Mira i wsp. zostało oparte w całości na analizie *in silico*. W obydwu badaniach zidentyfikowano typowe loci podatności na łysienie plackowate na chromosomie 6p (*HLA*), 6q (białko *ULBP*), 10p (*IL2RA*), oraz 18p (*PTPN22*). Ponadto, Petukhova i wsp. zidentyfikowali kilka genów mogących wpływać na łysienie plackowate i inne choroby autoimmunologiczne, takie jak geny *ULBP*, które kodują grupę ligandów odpowiedzialnych za aktywację NKG2D (Cześć I w Supplementary Appendix).

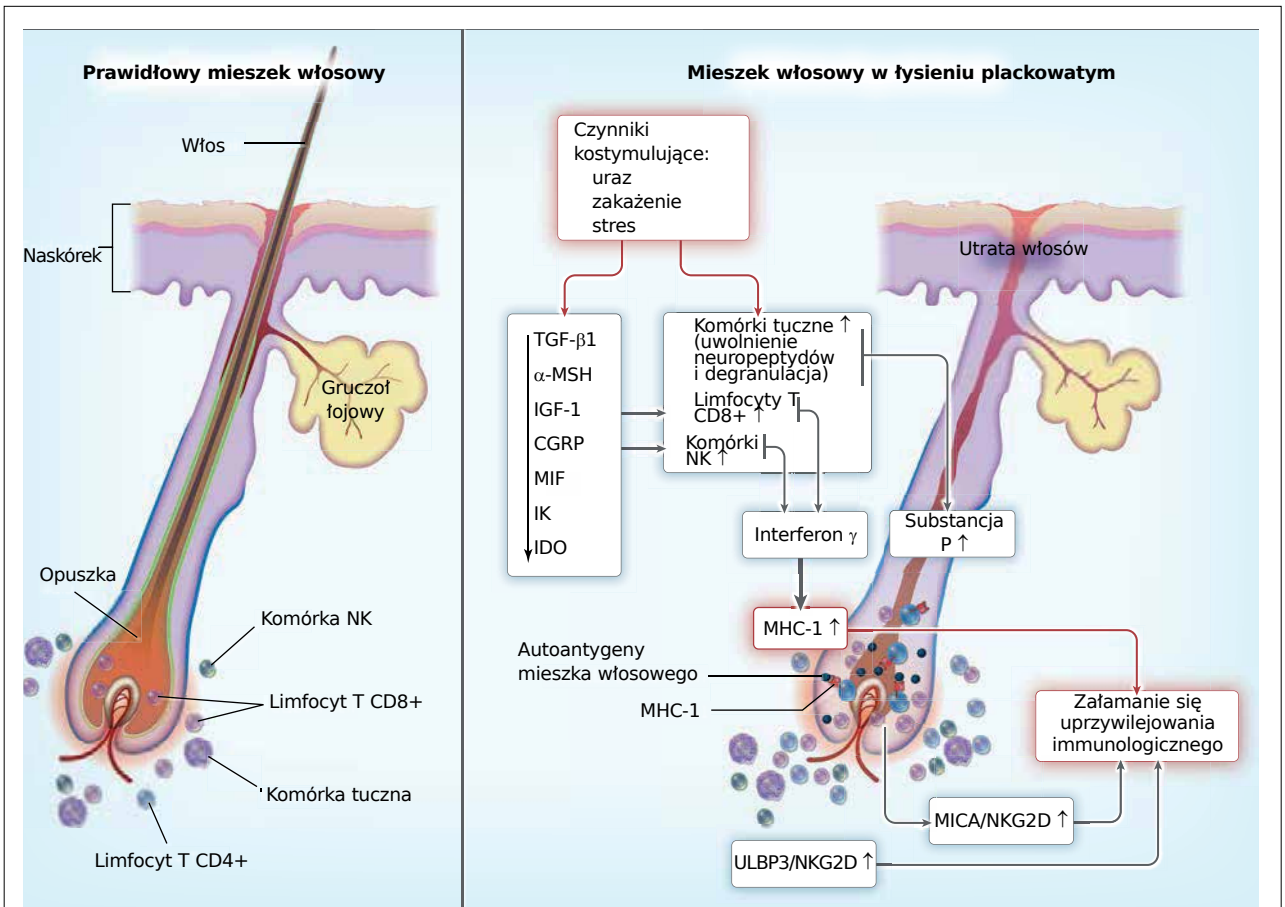
Podstawy immunopatologii

Analiza zmian skórnych w łysieniu plackowatym może ułatwić zrozumienie immunopatologicznych mechanizmów choroby. Wydaje się, że pierwszymi limfocytami wnikać do części naskórkowej mieszka włosowego (Supplementary Appendix, ryc. 1B, 1C i 1E)⁷⁵⁻⁷⁸ są limfocyty T CD8+, choć to limfocyty T CD4+ dominują w naciekach okołomieszkowych. Dodatkowo, liczba komórek NK i komórek tucznych w naciekach okołomieszkowych jest znacznie zwiększona, co nasuwa pytanie, czy są one także zaangażowane w patogenezę łysienia plackowatego.^{37,78} Autoprzeciwciała przeciwko własnym antygenom mieszka włosowego są często stwierdzane w surowicy oraz w skórze chorych na łysienie plackowate,^{79,80} ale nie ma dowodów na ich patogenność.⁸¹

Udział limfocytów CD8+⁷ w wywołaniu choroby potwierdza wystąpienie łysienia plackowatego w mysim modelu, zwłaszcza jeśli limfocyty T zostały uprzednio pobudzone przez kontakt z antygenami związanymi z melanogenezą.^{82,83} Najlepsze rezultaty zapoczątkowania procesu chorobowego uzyskano przez przeszczepienie limfocytów T CD8+ wraz z CD4+ w najczęściej wykorzystywanym modelu mysim,⁷ podczas gdy podanie surowicy lub autoprzeciwciał od chorych na łysienie plackowate nie spowodowało utraty włosów.⁸¹ W modelu szczurzym łysienia plackowatego uzyskano odrost włosów przez zmniejszenie liczby limfocytów CD8+.⁸⁴ Dlatego można uznać łysienie plackowate za chorobę autoimmunologiczną narządowo swoistą zależną od limfocytów CD8+ (Supplementary Appendix, tab. 2).

Hipotetyczna patogenez łysienia plackowatego

Przypuszczalną przyczyną rozwoju łysienia plackowatego jest załamanie się konstytutywnej tolerancji immunologicznej w uprzednio zdrowym mieszk włosowym.^{30,85} Zgodnie z tą hipotezą łysienie plackowate może wystąpić u genetycznie predysponowanej osoby jedynie wtedy, gdy cytokiny prozapalne (np. interferon γ i substancja P),⁸⁵⁻⁸⁷ o których wiadomo, że są odpowiedzialne za regulację w górę ektopowej ekspresji MHC klasy Ia w części naskórkowej mieszka włosowego,^{32,87} zostaną zaangażowane w prezentację dotychczas nieaktywnych autoantygenów mieszka włosowego autoreaktywnym limfocytom T CD8+ (ryc. 4). Pojawienie się sygnałów kostymulujących oraz takich komórek jak limfocyty CD4+^{30,85} oraz komórki tuczne⁸⁸ pobudza



Rycina 4. Teoria załamania się immunologicznego uprzywilejowania w łysieniu plackowatym.

W normalnych warunkach mieszek włosowy charakteryzuje się mało stabilnym uprzywilejowaniem immunologicznym. Pacjenci obarczeni pewnymi swoistymi predyspozycjami genetycznymi są narażeni na nieprawidłowości w obrębie mieszka włosowego, co pozwala na prezentację autoantygenów mieszka włosowego (np. antygenów związanych z melanogenezą) obecnym autoreaktywnym limfocytom T CD8+. Jeżeli w trakcie anagenu zaistnieją różne czynniki kostymulujące (np. uraz, stan zapalny czy stres) dojdzie do rozwoju objawów łysienia plackowatego. (Dokładniejsze wyjaśnienie tego procesu: Supplementary Appendix, dodatkowy opis ryc. 4) CGRP – peptyd związany z genem dla kalcytoniny (calcitonin gene related peptide), IDO – 2,3 dioksygenaza indolaminy, IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor), IK – down-regulator HLA II, MHC – główny układ zgodności tkankowej, MICA – białko MHC klasy I kodowane przez gen MIC-A (MHC class I polypeptide-related sequence A), MIF – czynnik hamujący migrację (migration inhibitory factor), α -MSH – hormon alfa-melanotropowy, melanotropina α (alpha-melanocyte-stimulating hormone), NK – komórki NK (natural killer), NKG2D – receptor aktywujący komórki NK i limfocyty T, TGF- β 1 - transformujący czynnik wzrostu- β 1 (transforming growth factor β 1).

obecne w nacieku zapalnym limfocyty do zaatakowania mieszka włosowego. Skoro proces dotyczy tylko mieszków włosowych w fazie anagenu, możliwe, że wspomniane autoantygeny są wzbudzone i prezentowane tylko w trakcie anagenu (np. peptydy związane z melanogenezą).^{37,83,85,89} Scenariusz ten został poparty wieloma dowodami płynącymi z badań na modelach mysich łysienia plackowatego.^{7-9,82-84,86,90,91}

Wyniki badań asocjacyjnych całego genomu sugerują, że również inne czynniki prozapalne oraz cząsteczki stymulujące komórki NK mogą wykazywać wzmożoną aktywność w pewnym momencie rozwoju choroby^{37,74} (Supplementary Appendix, ryc. 4, część I i II, tab. 2). W patogenezie łysienia plackowatego wskazuje się na udział komórek NK i NKG2D i ich endogennych ligandów. Wokół zdrowych anagenowych mieszków

włosowych obserwuje się nieliczne komórki NK,²⁹ jednak mieszki włosowe objęte procesem chorobowym prezentują wyraźne skupiska komórek CD56+ oraz NKG2D+.³⁷ Co więcej, mieszki włosowe w łysieniu plackowatym charakteryzują się nadekspresją białka MHC klasy I kodowanego przez gen MIC-A (MHC class I polypeptide-related sequence A protein),³⁷ głównego agonisty NKG2D,³⁶ którego ekspresja w zdrowych mieszkach włosowych jest o wiele mniejsza.³⁷ To, że szlak sygnalizacyjny nadmiernie aktywowany przez NKG2D może odgrywać rolę w patogenezie łysienia plackowatego, podkreśla genetyczny związek między chorobą a ligandami z rodziny MICA aktywującymi NKG2D – mianowicie ULBP3. (Właściwie dochodzi do regulacji w górę ekspresji białka ULBP3 wokół chorobowo zmienionego mieszka włosowego w łysieniu plackowatym.⁷⁴)

Przyszłe terapie

Obecne koncepcje patobiologiczne mogą przyczynić się do rozwoju korzystniejszych opcji terapeutycznych łysienia plackowatego. Strategie lecznicze, które przywracają lub zapobiegają załamaniu się tolerancji immunologicznej mieszków włosowych oraz zmniejszają nadmierną aktywność szlaków sygnalizacyjnych pośredniczonych przez NKG2D lub hamują interakcję między patogennymi limfocytami T CD8+ i autoantigenami mieszka włosowego prezentowanymi cząsteczkom MHC klasy I, pozwolą na skuteczniejszą kontrolę schorzenia.^{4,9,37,74,85,91} Nowe strategie terapeutyczne będące obecnie w fazie badań przedklinicznych zostały opisane w części III Supplementary Appendix.

To powszechne schorzenie autoimmunologiczne samo w sobie stanowi idealny, łatwo dostępny model, na którym można oprzeć badania nad wytworzeniem się, utrzymaniem, załamaniem i odtworzeniem tolerancji immunologicznej.^{9,30,37,92} Spostrzeżenia płynące z tych badań mogą być pomocne w opracowaniu terapii innych chorób z autoagresji charakteryzujących się załamaniem tolerancji immunologicznej, takich jak stwardnienie rozsiane, poronienie z przyczyn immunologicznych czy zapalenie błony naczyniowej oka o podłożu autoimmunologicznym.^{9,33,34,41,92}

Przy dofinansowaniu z National Alopecia Areata Foundation (dla dr. Gilhara) oraz Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, GRK 1727 Autoimmunity) (dla dr. Pausa). Dr Paus zgłasza honorarium od Henkel, Procter & Gamble UK, i Wolff Pharma oraz tantiemy od Thieme Publications a także, w imieniu

swojej instytucji, honorarium od Wolff Pharma, Giuliani, i Bayer Germany oraz dofinansowanie ze strony Shiseido, Henkel, Wolff Pharma, Giuliani, Bayer Germany, Curadis, Pflieger Germany oraz Unilevel UK. Żadne inne potencjalne konflikty interesów istotne dla tego artykułu nie zostały zgłoszone.

Oświadczenie dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem artykułu pod adresem NEJM.org.

From the New England Journal of Medicine 2012; 366: 1515-1525. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics* 2003;44: 374-81.
- Paus R, Arck PJ. Neuroendocrine perspectives in alopecia areata: does stress play a role? *J Invest Dermatol* 2009;129: 1324-6.
- Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, et al. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2: CD004413.
- Harries MJ, Sun J, Paus R, King LE Jr. Management of alopecia areata. *BMJ* 2010; 341:c3671.
- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:191-202.
- Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: evidence based treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:15-8.
- 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: 947-57.
- Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzki T, Assy B, Kalish RS. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T lymphocytes to human scalp explants on SCID mice. *J Clin Invest* 1998;101:62-7.
- Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007;117: 2019-27.
- McMichael AJ, Pearce DJ, Wasserman D, et al. Alopecia in the United States: outpatient utilization and common prescribing pattern. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:Suppl:S49-S51.
- Safavi K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol* 1992; 128:702.
- Finner AM. Alopecia areata: clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther* 2011;24:348-54.
- Kyriakis KP, Paltatzidou K, Kosma E, Sofouri E, Tadros A, Rachioti E. Alopecia areata prevalence by gender and age. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:572-3.
- Xiao FL, Yang S, Liu JB, et al. The epidemiology of childhood alopecia areata in China: a study of 226 patients. *Pediatr Dermatol* 2006;23: 13-8.
- Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:581-91.
- Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, 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.
- Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1055-60.
- Kuchabal SD, Kuchabal DS. Alopecia areata associated with localized vitiligo. *Case Rep Dermatol* 2010;2:27-31.
- Kurtev A, Iliev E. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. *Int J Dermatol* 2005;44:457- 61.
- Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999;341:491-7.

21. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol* 2009;19:R132-R142.
22. Tosti A, Colombati S, De Padova MP, Guidi SG, Tosti G, Maccolini E. Retinal pigment epithelium function in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1986;86:553-5.
23. Tobin DJ. The cell biology of human hair follicle pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24:75-88.
24. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol* 2006;126:1459-68.
25. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol* 2003;139:1555-9.
26. The dermis and the subcutis. In: Weedon D. *Weedon's skin pathology*. Vol. 1. 3rd ed. London: Churchill Livingstone/ Elsevier, 2009:422-4.
27. Khoury EL, Price VH, Greenspan JS. HLA-DR expression by hair follicle keratinocytes in alopecia areata: evidence that it is secondary to the lymphoid infiltration. *J Invest Dermatol* 1988;90:193-200.
28. Dy LC, Whiting DA. Histopathology of alopecia areata, acute and chronic: why is it important to the clinician? *Dermatol Ther* 2011;24:369-74.
29. Christoph T, Müller-Röer S, Audring H, et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol* 2000;142:862-73.
30. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A 'hairy' privilege. *Trends Immunol* 2005;26:32-40.
31. Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, et al. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol* 2008;159:1077-85.
32. Ito T, Ito N, Bettermann A, Tokura Y, Takigawa M, Paus R. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model. *Am J Pathol* 2004;164:623-34.
33. Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev* 2006;213:48-65.
34. Niederkorn JY. See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege. *Nat Immunol* 2006;7:354-9.
35. Hölund P, Brodin P. Current perspectives of natural killer cell education by MHC class I molecules. *Nat Rev Immunol* 2010;10:724-34.
36. Natarajan K, Dimasi N, Wang J, Mariuzza RA, Margulies DH. Structure and function of natural killer cell receptors: multiple molecular solutions to self, nonself discrimination. *Annu Rev Immunol* 2002;20:853-85.
37. Ito T, Ito N, Saathoff M, et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol* 2008;128:1196-206.
38. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, et al. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:757-64.
39. Tosti A, Duque-Estrada B. Treatment strategies for alopecia areata. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1017-26.
40. Westerhof W, Njoo D, Menkes HE. Sudden whitening of hair. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King R, Oetting W, Ortonne J-P, eds. *The pigmented system*. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell, 2006:764-6.
41. 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.
42. 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.
43. Tosti A, Colombati S, Caponeri GM, et al. Ocular abnormalities occurring with alopecia areata. *Dermatologica* 1985;170: 69-73.
44. Wiseman MC, Shapiro J, McDoland N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. *Arch Dermatol* 2001;137:1063-8.
45. Chang KH, Rohjirunsakool S, Goldberg LJ. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. *J Drugs Dermatol* 2009;8:909-12.
46. Pascher F, Kurtin S, Andrade R. Assay of 0.2 percent fluocinonide acetone cream for alopecia areata and totalis: efficacy and side effects including histologic study of the ensuing localized acneform response. *Dermatologica* 1970;141: 193-202.
47. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:96-8.
48. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:287-90.
49. Luggen P, Hunziker T. High-dose intravenous corticosteroid pulse therapy in alopecia areata: own experience compared with the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:375-8.
50. Goddard CJ, August PJ, Whorwell PJ. Alopecia totalis in a patient with Crohn's disease and its treatment with azathioprine. *Postgrad Med J* 1989;65:188-9.
51. Farshi S, Mansouri P, Safar F, Khiabanloo SR. Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study. *Int J Dermatol* 2010;49:1188-93.
52. Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G, Braun-Falco O. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. *Arch Dermatol* 1979;115:1254-5.
53. Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, B m M. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata — a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 May 14 (Epub ahead of print).
54. Fenton DA, Wilkinson JD. Topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *BMJ* 1983;287:1015-7.
55. Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:730-6.
56. Messenger AG, Slater DN, Bleehen SS. Alopecia areata: alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *Br J Dermatol* 1986;114: 337-47.
57. Harries MJ, Paus R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. *Am J Pathol* 2010;177:2152-62.
58. Ferran M, Calvet J, Almirall M, Pujol RM, Maymó J. Alopecia areata as another immune-mediated disease developed in patients treated with tumour necrosis factor- α blocker agents: report of five cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:479-84.
59. Agesta N, Zabala R, Díaz-Pérez JL. Alopecia areata during interferon alpha-2b/ribavirin therapy. *Dermatology* 2002; 205:300-1.
60. Kumar V, Pedroza LA, Mace EM, et al. The autoimmune regulator (AIRE), which is defective in autoimmune polyendocrinopathy- candidiasis-ectodermal dystrophy patients, is expressed in human epidermal and follicular keratinocytes and associates with the intermediate filament protein cytokeratin 17. *Am J Pathol* 2011; 178:983-8.
61. Gregersen PK, Olsson LM. Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:363- 91.
62. Duvic M, Hordinsky MK, Fiedler VC, O'Brien WR, Young R, Reveille JD. HLA-D locus associations in alopecia areata: DRw52a may confer disease resistance. *Arch Dermatol* 1991;127:64-8.
63. Tazi-Ahnini R, Cork MJ, Wengraf D, et al. Notch4, a non-HLA gene in the MHC is strongly associated with the most severe form of alopecia areata. *Hum Genet* 2003;112:400-3.
64. Tazi-Ahnini R, Cox A, McDonagh AJ, et al. Genetic analysis of the interleukin-1 receptor antagonist and its homologue IL-11 in alopecia areata: strong severity association and possible gene interaction. *Eur J Immunogenet* 2002;29:25-30.
65. Sundberg JP, Silva KA, Li R, Cox GA, King LE. Adult-onset alopecia areata is a complex polygenic trait in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2004; 123:294-7.
66. Sun J, Silva KA, McElwee KJ, King LE Jr, Sundberg JP. The C3H/HeJ mouse and DEBR rat models for alopecia areata: review of preclinical drug screening approaches and results. *Exp Dermatol* 2008; 17:793-805.
67. Rodriguez TA, Fernandes KE, Dresser KL, Duvic M. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:525-7.

68. Betz RC, König K, Flaquer A, et al. The R620W polymorphism in PTPN22 confers general susceptibility for the development of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2008;158:389-91.
69. Kemp EH, McDonagh AJ, Wengraf DA, et al. The non-synonymous C1858T substitution in the PTPN22 gene is associated with susceptibility to the severe forms of alopecia areata. *Hum Immunol* 2006;67:535-9.
70. Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, et al. Genome wide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. *Am J Hum Genet* 2007;80:316-28.
71. Muto M, Deguchi H, Tanaka A, Inoue T, Ichimiya M. Association between T-lymphocyte regulatory gene CTLA4 single nucleotide polymorphism at position 49 in exon 1 and HLA-DRB1*08 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2011;62:70-1.
72. Singh TP, Schön MP, Wallbrecht K, et al. 8-Methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy acts via inhibition of the IL-23/ Th17 axis and induction of Foxp3+ regulatory T cells involving CTLA4 signaling in a psoriasis-like skin disorder. *J Immunol* 2010;184:7257-67.
73. John KK, Brockschmidt FF, Redder S, et al. Genetic variants in CTLA4 are strongly associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2011;131:1169-72.
74. 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.
75. Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitag S, Chatenoud L, Brousse N, DeProst Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2000;114:112-6.
76. Kalish RS, Johnson KL, Hordinsky MK. Alopecia areata: autoreactive T cells are variably enriched in scalp lesions relative to peripheral blood. *Arch Dermatol* 1992;128:1072-7.
77. Dressel D, Brütt CH, Manfras B, et al. Alopecia areata but not androgenetic alopecia is characterized by a restricted and oligoclonal T-cell receptor-repertoire among infiltrating lymphocytes. *J Cutan Pathol* 1997;24:164-8.
78. Cetin ED, Savk E, Uslu M, Eskin M, Karul A. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata. *Am J Dermatopathol* 2009;31:53-60.
79. Tobin DJ. Characterization of hair follicle antigens targeted by the anti-hair follicle immune response. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003;8:176-81.
80. Hedstrand H, Perheentupa J, Ekwall O, et al. Antibodies against hair follicles are associated with alopecia totalis in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Invest Dermatol* 1999;113:1054-8.
81. Gilhar A, Pillar T, Assy 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.
82. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4+ and CD8+ T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *Arch Dermatol* 2002;138:916-22.
83. Idem. 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;117:1357-62.
84. McElwee KJ, Spiers EM, Oliver RF. In vivo depletion of CD8+T cells restores hair growth in the DEBR model for alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996;135:211-7.
85. Paus R, Slominski A, Czarnecki BM. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med* 1993;66:541-54.
86. Siebenhaar F, Sharov AA, Peters EM, et al. Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (alopecia areata). *J Invest Dermatol* 2007;127:1489-97.
87. Peters EM, Liotiri S, Bod E, et al. Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position. *Am J Pathol* 2007;171: 1872-86.
88. Stelekati E, Bahri R, D'Orlando O, et al. Mast cell-mediated antigen presentation regulates CD8+ T cell effector functions. *Immunity* 2009;31:665-76.
89. Wade MS, Sinclair RD. Persistent depigmented regrowth after alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:619-20.
90. Kang H, Wu WY, Lo BK, et al. Hair follicles from alopecia areata patients exhibit alterations in immune privilege-associated gene expression in advance of hair loss. *J Invest Dermatol* 2010;130:2677- 80.
91. Alli R, Nguyen P, Boyd K, Sundberg JP, Geiger TL. A mouse model of clonal CD8+ T lymphocyte-mediated alopecia areata progressing to alopecia universalis. *J Immunol* 2012;188:477-86.
92. Kinori M, Kloepper JE, Paus R. Can the hair follicle become a model for studying selected aspects of human ocular immune privilege? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4447-58.

KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.
Lidia Rudnicka**
Klinika Dermatologii CSK MSW
w Warszawie

Patogeneza i czynniki nasilające chorobę

Komentowany artykuł został napisany przez zespół doświadczonych immunologów specjalizują-

cych się badaniach nad patogenezą łysienia plackowatego. Autorzy podsumowują najnowsze odkrycia dotyczące mechanizmu utraty włosów w tej chorobie. Wynika z nich, że główną przyczyną łysienia plackowatego jest reakcja immunologiczna skierowana przeciw antygenom znajdującym się wewnątrz mieszków włosowych. Wiele wskazuje na to, że antygenem wyzwalającym reakcję immunologiczną są peptydy związane z produkcją melaniny. Zgodnie ze sformułowaną w Klinice Dermatologii CSK MSW hipotezą, enzymy zaangażowane w produkcję melaniny w grzybach pleśniowych rodzaju *Alternaria* mogą indukować ciąg zdarzeń prowadzących do łysienia

plackowatego.¹ Zaprezentowana przez nas w 2012 roku koncepcja wskazuje, że ekspozycja na grzyby wytwarzające melaninę może niekorzystnie wpływać na przebieg choroby u niektórych osób z łysieniem plackowatym. Obecnie trwają badania nad stężeniem przeciwciał IgE swoistych dla *Alternaria* u chorych na łysienie plackowate. Te badania są związane z innym nowym trendem w poszukiwaniu przyczyn łysienia. Niektórzy autorzy wskazują na znacząco zwiększone stężenie IgE u pacjentów z łysieniem plackowatym i potencjalny związek tej choroby z atopią. Zwolennicy tej koncepcji wskazują na statystycznie częstsze występowanie łysienia plackowatego u osób lub rodzin z wywiadem atopowym, na tendencję do sezonowego nasilenia się łysienia plackowatego oraz na towarzyszący pierwszym objawom świąd skóry owłosionej głowy. W swojej pracy poglądowej Gilhar i wsp. pomijają ten interesujący aspekt badań immunologicznych ostatnich lat. Autorzy nie uwzględnili również znaczenia klinicznego czynników modulujących przebieg choroby. W tym zakresie w piśmiennictwie występują znaczące rozbieżności poglądów. Do czynników, które są najczęściej brane pod uwagę jako bodźce mogące wpływać na przebieg łysienia plackowatego, należą: stres psychiczny i zakażenia (nasilenie zmian) oraz ciąża i stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych (poprawa obserwowana u niektórych pacjentek). W ostatnim czasie dyskutuje się również możliwość rozwinięcia lub nasilenia łysienia plackowatego u pacjentów otrzymujących immunosupresyjne leki biologiczne. Dotyczy to głównie inhibitorów TNF α , ale opisano również przypadki rozwoju łysienia plackowatego w czasie leczenia inhibitorami interleukiny 12/23.³ Nie ma dotychczas danych liczbowych, które pozwoliłyby wnioskować, czy to zjawisko jest istotne statystycznie i klinicznie.

Diagnostyka

Rozpoznanie łysienia plackowatego wydaje się łatwe dla doświadczonego dermatologa. Jest to jednak choroba z licznymi imitatorami. Do chorób, które mogą klinicznie naśladować łysienie plackowate, należą między innymi: łysienie bliznowaciejące, przerzuty nowotworowe do skóry głowy, grzybica skóry owłosionej i niektóre zespoły genetyczne. Łysienie plackowate obejmujące całą skórę głowy (*alopecia universalis*) wymaga jeszcze szerszej diagnostyki różnicowej.

Gilhar i wsp. krótko nawiązują do znaczenia trichoskopii jako nowej metody diagnostycznej, ułatwiającej diagnostykę różnicową łysienia plackowatego.

Pojęcie „trichoskopia” wprowadzili w 2006 roku polscy dermatolodzy. Metoda jest oparta na dermoskopii lub wideodermoskopii skóry owłosionej głowy i umożliwia obserwację w dużym powiększeniu i ocenę: struktur znajdujących się w obrębie naskórka, granicy skórno-naskórkowej, górnych warstw skóry właściwej, ujść mieszków włosowych, skóry otaczającej mieszek, naczyń mikrokrążenia oraz włosów. W niektórych przypadkach dodatkowe badanie włosów brwi lub rzęs i innego owłosienia pozwala na uzyskanie informacji istotnych diagnostycznie. W 2009 roku po raz pierwszy ustalono standard badania trichoskopowego i zaproponowano zunifikowany druk wyniku badania, a także opracowano zakres norm dla dorosłych kobiet.⁴

Jedną z najważniejszych zalet trichoskopii jest możliwość oceny struktury łodygi włosa bez konieczności pobierania włosów do badania w mikroskopie świetlnym. Trichoskopia umożliwia badanie skóry owłosionej głowy w poszukiwaniu włosów o nieprawidłowej strukturze i daje możliwość rozpoznania większości genodermatoz przebiegających z łysieniem.⁵ Innym istotnym postępem, jaki niesie ze sobą trichoskopia, jest możliwość różnicowania rozlanego łysienia niebliznowaciejącego i łysienia bliznowaciejącego.⁶

W łysieniu plackowatym trichoskopia ma, obok badania histopatologicznego, decydujące znaczenie diagnostyczne. Metoda ta pozwala również na analizę aktywności choroby. Do cech trichoskopowych łysienia plackowatego o dużej aktywności należy obecność czarnych punktów, mikrowykrzykników, i włosów ze zwężeniami Pohla-Pinkusa. Łysienie plackowate o wieloletnim przebiegu i małej aktywności charakteryzuje się obecnością licznych żółtych punktów o regularnej dystrybucji oraz brakiem cech charakterystycznych dla aktywnej choroby.

Ostatnio zwraca się uwagę na możliwość wykorzystania w nieinwazyjnej diagnostyce łysienia plackowatego refleksyjnej mikroskopii konfokalnej (reflectance confocal microscopy, RCM). Jest techniką obrazowania naskórka i skóry, umożliwiającą ocenę szczegółów z dokładnością bliską histologicznej. Przybliżona głębokość penetracji wynosi 200-300 mikrometrów, co umożliwia wizualizację naskórkowej części mieszków włosowych oraz przekrojów włosów. Pierwsze donie-

sienie o zastosowaniu RCM w chorobach przebiegających z łysieniem opublikowano w 2008 roku, jednak dotychczas nie ma przekonujących danych, które wskazywałyby, że RCM ma znaczącą wartość w diagnostyce różnicowej łysienia plackowatego.

W komentowanym artykule Gilhara i wsp. zwraca się również uwagę na możliwość wykorzystania w diagnostyce testu pociągania (pull test). Badanie jest starą, nieswoistą metodą diagnostyczną, z możliwością dodatniego lub ujemnego wyniku w zależności od aktywności łysienia plackowatego. Badanie polega na delikatnym pociąganiu ok. 40-60 włosów w trzech lokalizacjach na skórze owłosionej głowy. Jeśli w rękach lekarza zostają w dowolnej lokalizacji ponad 3 włosy lub ponad 10 włosów łącznie, uznaje się, że test jest dodatni. Istnieją różne warianty tego badania. Niektórzy autorzy sugerują wykonanie badania w czterech lokalizacjach na skórze głowy i uznają, że wynik jest dodatni przy sześciu włosach pozostających w palcach. Wynik badania jest dodatni w łysieniu telogenowym, ale nie jest swoisty dla tej choroby. Może być również dodatni w aktywnej fazie łysienia plackowatego i w łysieniu anagenowym innym niż łysienie plackowate.

Test pociągania można niekiedy wykorzystać jako badanie uzupełniające, w szczególności do oceny aktywności choroby. W przypadku badania aktywności łysienia plackowatego należy pociągać włosy z obrzeża ogniska. Test jest trudny do wykonania u osób z bardzo krótkimi włosami. Należy podkreślić, że wobec dostępności wielu nowoczesnych technik oceny aktywności choroby na podstawie tej metody nie powinno się podejmować decyzji terapeutycznych.

Autorzy pracy nie wspominają o innych metodach mających mniejsze znaczenie diagnostyczne w łysieniu plackowatym, ale mogą służyć diagnostyce klinicznej w przypadku nakładania się łysienia plackowatego z utratą włosów o innej przyczynie. Do tych metod należy trichogram, który jest bardziej popularny w Europie niż w innych częściach świata. Mikroskopia świetlna została prawie całkowicie wyparta przez trichoskopię, w szczególności przez trichoskopię wykonywaną przy użyciu dermoskopu cyfrowego. W dalszym ciągu niezastąpiona pozostaje mikroskopia w świetle spolaryzowanym, szczególnie istotna w diagnostyce trichotiodystrofii.

Do rzadziej wykorzystywanych metod diagnostycznych należy trichogram jednostki powierzchni (unit area trichogram) i fototrichogram.

Ocena histopatologiczna skóry owłosionej głowy pozostaje najistotniejszą metodą pomocniczą w diagnostyce łysienia. Należy jednak podkreślić, że większość specjalistów zajmujących się diagnostyką histopatologiczną skóry owłosionej głowy stoi na stanowisku, że jeden wycinek o średnicy 4 mm (punch biopsy) nie jest wystarczająco reprezentatywny do wykonania analizy, która byłaby satysfakcjonująca z klinicznego punktu widzenia. Niektórzy badacze, zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych, uważają, że uzyskanie reprezentatywnego obrazu, w szczególności w zakresie ustalenia odsetka mieszków włosowych w fazie telogenu oraz odsetka włosów terminalnych, wymaga dostarczenia ok. 4-6 wycinków ze skóry owłosionej głowy. Zwraca się również uwagę na to, że wycinek pobrany ze skóry owłosionej głowy powinien być wystarczająco duży (min. 4 mm), aby można było wykonywać skrojenia wertykalne i horyzontalne.

Autorzy komentowanego artykułu wskazują również na zmiany paznokciowe towarzyszące łysieniu plackowatemu jako objaw o istotnym znaczeniu diagnostycznym. Uważa się, że zmiany w obrębie płytek paznokciowych występują u około 20% chorych na łysienie plackowate. Najczęściej są to punktowe zagłębienia. Obłaczek może mieć kolor czerwony lub nierównomierny różowo-czerwony. Rzadko, przy zniszczeniu macierzy w przebiegu łysienia plackowatego, dochodzi do całkowitego spełnienia płytek paznokciowych. Opisywano również współwystępowanie z łysieniem plackowatym koilonychii, brunatnego przebarwienia płytek paznokciowych oraz hiperkeratozy podpaznokciowej. Zmiany w obrębie paznokci mogą mieć istotne znaczenie wspomagające diagnostykę. W przypadku łysienia plackowatego, które rozpoczyna się nasilonym stanem zapalnym skóry owłosionej głowy z towarzyszącym złuszczeniem naskórka, współistnienie zmian paznokciowych może jednak błędnie nakierować klinicystę na poszukiwanie cech łuszczycy.

W komentowanym artykule poruszono również temat chorób współistniejących z łysieniem plackowatym. Niektóre zespoły genetyczne i choroby autoimmunologiczne występują częściej u osób z łysieniem plackowatym niż w zdrowej populacji. Jak podsumowała dr n. med. Adriana Rakowska w pracy doktorskiej, w większości przeprowadzonych badań stwierdzono duży odsetek chorób tarczycy (wole guzowate, choroba Gravesa, choroba Hashimoto) w populacji chorych na łysienie plackowate (8 vs

2% w populacji ogólnej). Niektóre badania donoszą o patologii tarczycy u ponad 50% badanych. Autorzy tych prac sugerują konieczność badania funkcji tarczycy u chorych na łysienie plackowate dwukrotnie w ciągu roku. U pacjentów ze współistniejącą patologią tarczycy, szczególnie z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, statystycznie częściej stwierdza się wczesny początek łysienia, dłuższy czas trwania i częściej występują postaci przewlekłe. Współwystępowanie łysienia plackowatego i patologii tarczycy zwiększa prawie dwukrotnie ryzyko łysienia uogólnionego. Jest również wiele doniesień dotyczących zwiększonej częstości występowania atopii w grupie chorych na łysienie plackowate. Współwystępowanie atopii wiąże się prawdopodobnie z cięższym przebiegiem choroby. Wśród chorych na łysienie plackowate częściej niż w populacji ogólnej występują: bielactwo (1,8-16%), liszaj płaski (2,7%) i łuszczycza (5%). Statystycznie częściej niż w populacji ogólnej u tych chorych stwierdza się celiakię, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, niedokrwistość złośliwą, chorobę Addisona i reumatoidalne zapalenie stawów.

W świetle przedstawionych obserwacji wydaje się, że jako klinicyści wyszliśmy już z okresu, kiedy jedynym przedmiotem naszego zainteresowania u chorego na łysienie plackowate była skóra owłosiona głowy. Dostępne dane wskazują, że diagnostyka w przypadku łysienia plackowatego powinna być kompleksowa, obejmująca współistniejące choroby skóry owłosionej głowy, inne choroby dermatologiczne i stan ogólny pacjenta.

Leczenie

Podzielałm zarysowany pośrednio w omawianej pracy pogląd, że samoistna remisja u chorych na łysienie plackowate jest zjawiskiem rzadkim. Nieudokumentowany, ale powtarzany przez niektórych autorów pogląd o możliwości samoistnej remisji w istotnym odsetku przypadków nie znajduje uzasadnienia w danych z piśmiennictwa. Nie powinien więc stanowić podstawy strategii terapeutycznej.

Podzielałm też pogląd, że triamcynolon jest lekiem immunosupresyjnym (i kortykosteroidem) o największej i najlepiej udokumentowanej skuteczności w leczeniu łysienia plackowatego. Inne kortykostroidy, w tym w szczególności pulsy z metyloprednizolonu,

nie dają, moim zdaniem, oczekiwanych efektów terapeutycznych. Należy też podkreślić, że są przeciwnicy stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu łysienia plackowatego. Należą do nich w szczególności zwolennicy alternatywnej w stosunku do immunosupresji metody terapeutycznej, miejscowej immunoterapii przy użyciu alergenów kontaktowych. Autorzy omawianej pracy prezentują w aneksie przykłady leków o potencjalnym zastosowaniu w przyszłości. Rozwój badań nad nowymi lekami jest częściowo oparty na stwierdzonych u pacjentów z łysieniem plackowatym nieprawidłowościach genetycznych, co pozwala wywieść wnioski, że to leczenie może w sposób bardziej precyzyjny niż dotychczasowe metody leczenia trafiać w istotne elementy immunologii łysienia. Planowany mechanizm tego leczenia oparty jest na podobnych zasadach jak stosowane obecnie leki biologiczne w łuszczycy.

Warto zwrócić uwagę, że większość nowych projektów zmierza do celowanego uderzenia w układ immunologiczny chorych na łysienie plackowate. Tymczasem inaczej na konferencjach i w pojedynczych publikacjach obserwuje się dyskretną tendencję do odchodzenia się od koncepcji, zgodnie z którą w łysieniu plackowatym zjawiska autoimmunizacyjne mają zasadnicze znaczenie patogenetyczne. Niektórzy specjaliści ryzykują nawet tezę o nieznanym czynniku zakaźnym w tej chorobie. Te nowe, niepodzielane przez większość ekspertów poglądy każą jednak spojrzeć na pracę Sabouranda, który w 1896 roku na nowo przekonywał, że łysienie plackowate jest chorobą zakaźną.

Piśmiennictwo

1. Rudnicka L, Łukomska M: Alternaria scalp infection in a patient with alopecia areata. Coexistence or causative relationship? *J Dermatol Case Rep* 2012, 6: 120-124.
2. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A: Serum levels of total immunoglobulin e in patients with alopecia areata: relationship with clinical type of the disease. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006; 14: 149-152.
3. Slowinska M, Kardynal A, Warszawik O, Czuwara J, Rudnicka L: Alopecia areata developing parallel to improvement of psoriasis during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep* 2010;4: 15-17.
4. Rakowska A: Trichoscopy (hair and scalp videodermoscopy) in the healthy female. Method standardization and norms for measurable parameters. *J Dermatol Case Rep* 2009; 3: 14-19.
5. Rudnicka L, Rakowska A, Olszewska M. Trichoscopy: how it may help the clinician. *Dermatol Clin* 2013; 31: 29-41.
6. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Warszawik O, Czuwara J, Olszewska M, Rudnicka L. Trichoscopy of cicatricial alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11: 753-8.