


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicinesciences.com	
--	--	---

Alopecia Areata: literature review

Paulina Grušelionytė

Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

Abstract

Alopecia areata is an autoimmune inflammatory disease, which presents as focal, partial or complete loss of scalp, beard or even entire body's hair.

Alopecia areata has been declared as an autoimmune disease with a mechanism of action similar to the pathogenesis of other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, but effecting only the hair follicles. This disease does not cause symptoms such as itching, dryness, pain, ect., because the inflammatory process only presents at the hair follicles. During alopecia the hair growth cycle from the growing phase (anagen) to the resting phase (telogen) passes pathologically faster than in healthy individuals. Damage to the hair follicles is not irreversible, therefore is a possibility of a relapse.

Alopecia areata occurs worldwide. Morbidity rate does not correlate with race, age, lifestyle, but it is associated with genetic predisposition and other chronic diseases.

There are several treatment options available including topical, systemic approach and local injections. Unfortunately, treatment results are not satisfactory and remission occurs often. New preclinical and clinical trials are currently undergo to provide promising treatment for alopecia areata.

Keywords: alopecia areata, alopecia, alopecia totalis, minoxidil.

Židininė alopecija: literatūros apžvalga

Paulina Grušelionytė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos Fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Židininė alopecija (alopecia areata), arba židininis nuplikimas – autoimuninė uždegiminė liga, pasireiškianti židiniu, daliniu ar visišku galvos plaukuotosios dalies, barzdos ar viso kūno plaukų išslinkimu.

Židininė alopecija seniai pripažįstama kaip autoimuninė liga, kurios išsivystymo mechanizmas panašus į kitų autoimuninių ligų, kaip reumatoidinis artritas, patogenezę, tačiau pažeidžiantis tik plaukų folikulus. Ši liga nesukelia jokių simptomų, kaip odos niežulys, sausumas, skausmas ir kt., kadangi uždegiminis procesas vysta tik ties plaukų folikulais. Alopecijos metu plaukų augimo ciklas iš augimo fazės (anageno) į ramybės fazę (telogeno) pereina patologiškai greičiau nei sveikų žmonių organizmuose. Plaukų folikulai sergant židinine alopecija nėra pažeidžiami negrįžtamai, tad išlieka tikimybė ligos recidyvui.

Židiniu nuplikimu sergama visame pasaulyje, ligos sergamumas nepriklauso nuo rasės, amžiaus, gyvenimo būdo, bet yra siejamas su genetinė predispozicija, gretutinėmis ligomis.

Gydymui yra skiriami keli gydymo metodai taikant vietinį, sisteminį gydymą, taip pat ir vietines injekcijas. Deja, šie gydymo būdai neduoda gerų gydymo rezultatų, dažnai pasitaiko ligos remisija. Šiuo metu atliekami nauji ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai suteikiantys vilčių gydant židininę alopeciją.

Raktažodžiai: židininė alopecija, alopecija, totalinė alopecija, minoksidilis.

Ižanga

Židininė alopecija (židininis nuplikimas) – lėtinė autoimuninė odos liga, kuri pažeidžia plaukų folikulus. Židininė alopecija nesukelia odos randėjimo, dažniausiai apima plaukuotosios galvos dalies sritį, bet gali pažeisti ir kitas plaukuotas odos vietas. Plikimas gali apimti visą galvą (totalinė alopecija) (1) ar būti išlitęs visame kūne - tai vadinama universaline alopecija (2). Ši liga neigiamai paveikia sergančiojo gyvenimo kokybę ir psichinę sveikatą (3). Nors ir židininis nuplikimas yra viena iš tiksliausiai diagnozuojamų ligų, tikslus lėtinio plaukų slinkimo priežastys nėra pilnai išsaiškintos (4) ir naudojami gydymo metodai dažnai yra nuviliantys (5, 6).

Ši liga gali prasidėti bet kuriame amžiuje, bet dažniausiai (iki 60% atvejų) židininė alopecija diagnozuojama asmenims iki 20 – ies metų amžiaus (7). Vyrai ir moterys šia liga serga vienodai dažnai, rasė taip pat nesiejama su šios ligos dažnumu (8). Židininio nuplikimo vystymosi eiga yra nenuspėjama – per pirmuosius ligos metus net iki 80 procentų sergančiųjų paveikti odos plotai grįžta į normalią būklę – plaukai atauga, taip pat pasitaiko staigūs ligos atkryčiai (9, 10).

Šioje literatūros apžvalgoje apibendrinta židininės alopecijos patogenezė, klinikinė išraiška ir pagrindiniai gydymo būdai. Naujausi klinikiniai tyrimai rodo, kad ši liga gali būti siejama su T ląstelių patologiniais pokyčiais, kuomet imuninės sistemos

nepakankamumas pasireiškia plaukų folikulų nykimu (11, 12).

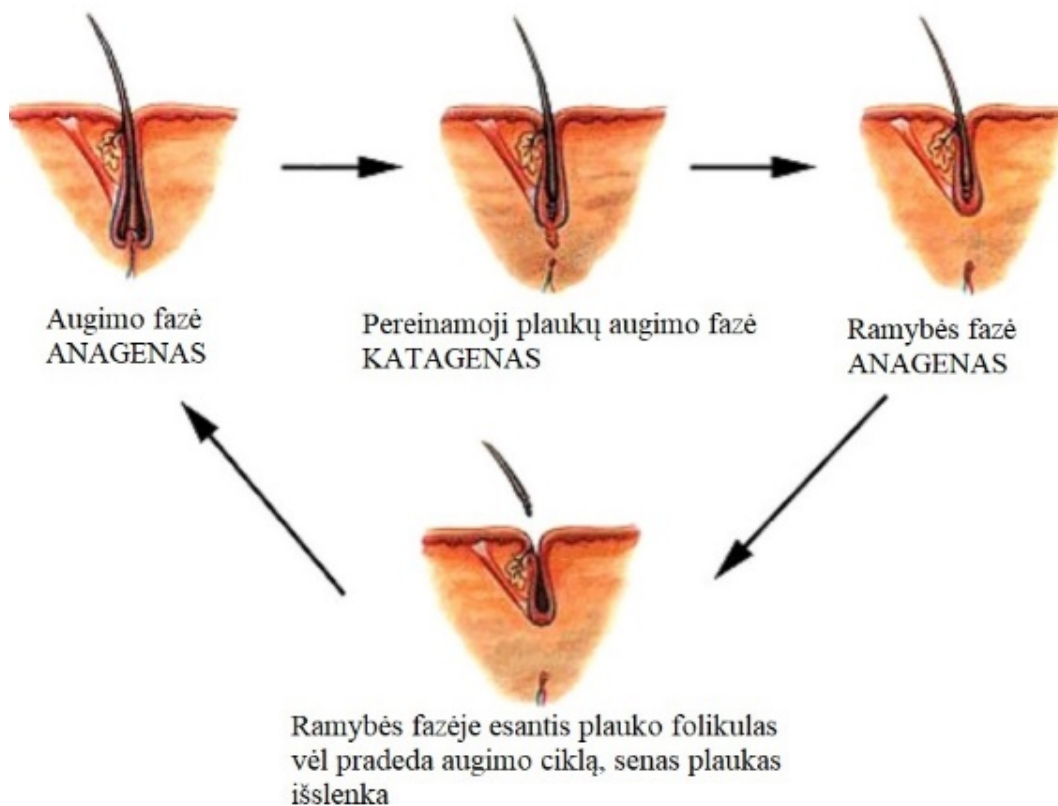
Epidemiologija

Židininė alopecija yra viena dažniausių plaukų slinkimo priežastis visame pasaulyje, vien Jungtinėse Amerikos Valstijose paveikiančių net 4,5 milijonų žmonių (13). Tyrimų duomenimis nustatyta, kad susirgti židinine alopecija bet kuriam žmogui tam tikru savo gyvenimo momentu tikimybė yra apie 2% (14, 15, 16, 17). Sunkesnės ligos išėitys prognozuojamos atsižvelgiant į teigiamą genetinę anamnezę (18, 19, 20), anksti vaikystėje diagnozuota liga (21), stipri alopecijos išraiška (stiprus plaukų slinkimas ar totalinė, universalinė alopecijos formos), anamnezėje buvę ligų kaip egzema, šienligė, bronchinė astma, autoimuninės ligos (7). Kitos ligos siejamos su židininės alopecijos dažnesniu pasitaikymu – atopinis dermatitas, baltmė (22, 23), Dauno sindromas (24, 25) ir skydliaukės sutrikimai (26, 27).

Normalus plaukų augimo ciklas

Plaukų folikulai yra vienintelė žmogaus organizme esanti struktūra, kuri kartoja visą gyvenimą trunkantį ciklinį virsmą (28). Anagenas – plaukų augimo fazė, kuomet plaukas greitai auga ir įgyja pigmentą. Ši fazė tęsiasi 1 – 8 metus. Po anageno plaukas pereina į apoptozės sukeltą involiucijos fazę, trunkančią iki kelių savaičių – katageną – pereinamąją plauko gyvavimo ciklo dalį. Katageną pakeičia ramybės periodas – telogenas – vėliau šis ciklas vėl kartojasi pereinamas į anageno fazę (28, 29). Šis

ciklas vyksta dėl keratinocitų ir melanocitų kamieninių ląstelių daromos įtakos. Plaukų augimo ciklo tąsa ir atsinaujinimas priklauso nuo kamieninių ląstelių, o paties plauko maišelio būklė ir pigmentacija priklauso nuo diferenciuotų kamieninių ląstelių aktyvumo. Greitai besidalijantys keratinocitai ir pigmentą gaminantys melanocitai yra anageno fazėje esančių plaukų pagrindinė matrica (30, 31), kur ir vyksta uždegiminis procesas židininės alopecijos paveiktose odos srityse (32, 33, 34).



1

paveiktas. Plaukų augimo ciklas (Amin, S. S., Sachdeva, S. (2013). Alopecia areata: A review. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 17(2), 37-45.)

Plikimo patogenezė

Židinine alopecija sergantiems asmenims plaukų augimo ciklas yra pakitęs. Vieno iš tyrimų (35) metu buvo nustatyta, kad plaukų slinkimo priežastis yra padidėjęs telogeno fazėje esančių plaukų kiekis, kas lėmė mažesnę normalių sveikų plaukų kiekį. Telogeno fazėje esantys plaukai yra trapesni lyginant su sveikų pacientų plaukais. Įprastai sveiko žmogaus plaukuotoje odoje anafazėje esančių plaukų kiekis yra didžiausias lyginant su kitomis plaukų augimo fazėmis. Nustatyta, kad židininės alopecijos paveiktose srityse anageno fazė daug greičiau keičiasi į katageno ir vėliau telogeno fazes, lyginant su sritimis, kuriose židininis nuplikimas nedominuoja. Mažiau pažeistose vietose plaukai anageno fazėje išbūna ilgiau, bet plaukai būna trapesni ir galiausiai greitai pereina į telogeno fazę. Biopsijose, paimtose iš židininės alopecijos pažeidimo kraštų matyti daugiau plaukų folikulų, esančių katageno ar ankstyvo anageno fazėse (36).

Ankstyvosios alopecijos metu plaukų augimo ciklas yra nenormalus dėl per ankstyvo plaukų folikulų telogeno fazės perėjimo į katageno fazę (36). Plaukai būna išslinkę ar pažeisti. Pažeisti plaukai kai kurioje literatūroje yra vadinami šauktuko formos plaukais, nes jų distalinis galas yra platesnis nei proksimalinis galas. Ši pažeidimo vystosi dėl pakitimo plauko šerdyje (37).

Uždegiminį infiltratą dažniausiai sudaro aktyvuoti T limfocitai kartu su Langerhanso ląstelėmis ir makrofagais. Ūmioje plaukų slinkimo

fazėje stebimas šių ląstelių santykinis padidėjimas, esant recidyvui santykinis T limfocitų ir Langerhanso ląstelių kiekis mažesnis lyginant su aktyvia židininės alopecijos faze. Eozinofilų galima aptikti visose ligos fazėse (38).

Diferencinė diagnostika

Židininė alopecija turėtų būti diferencijuojama nuo androgeninės alopecijos, trichotilomanijos ir sifilio sukeltos alopecijos atliekant histopatologinius tyrimus. Esant androgeninei alopecijai nestebimas imuninių ląstelių santykio padidėjimas ties plauko šaknimi, taip pat nėra pigmento pokyčių. Trichotilomanijos atveju bus stebimi anageno fazėje esančių plaukų folikulų, katageno fazėje esančių plaukų folikulų ir nebus pigmento pokyčių. Sifilio sukeltą alopeciją diferencijuoti histopatologiškai sunkiau dėl šalia plauko folikulo esančių eozinofilų, plazmos ląstelių ir limfocitų. Taip pat esant sifilio sukeltam plaukų slinkimui matomi dauginiai pliki plotai visame plote (39).

Gydymo galimybės

Židininė alopecija dažniausiai yra gana tiksliai ir greitai diagnozuojama liga, gydymas yra sunkus ir visais atvejais problema yra ne sprendžiama, o tik sustabdoma siekiant išlaikyti gyvenimo kokybę, mažinti simptomus. Visi gydymo metodai gali pagerinti esamos problemos išraiškas, bet ligos vystymosi nesustabdo. Šiuo metu skiriami tiek vietiniai tiek sisteminiai steroidai, antrolino terapija, minoksidilio vartojimas, fotochemoterapija ir kiti

būdai. Gydomo parinkimas priklauso nuo paciento amžiaus ir pirmųjų simptomų pradžios.

Skiriami du pagrindiniai gydymo principai - naudoti sisteminę imuninę sistemą veikiančią gydymą (dažniausiai skiriama esant ūmiai, staigiai prasidėjusiai ligos eigai) ar gydymą, kuri metu manipuluojama poodinė uždegiminė aplinka (skiriama pacientams, sergantiems lėtine ar recidyvuojančia formomis).

Injekuojami kortikosteroidai

Gliukokortikoidų vietinės injekcijos į išplikusius odos plotus yra pirmojo pasirinkimo gydymas esant židininei alopecijai, kuomet pažeistas plotas yra mažesnis nei 50% viso galvos plaukuotosios dalies ploto (40). Veikiama per imunosupresinį mechanizmą. Naudojamas triamchinolono acetatas, kurio vienos gysymo sesijos metu į plaukuotosios odos sritį injekuojama ne daugiau nei 3ml. Preparato koncentracija naudojama galvos plaukuotajai daliai yra 5mg/ml. Plaukų ataugimas dažniausiai matomas praėjus 4 – 8 savaitėms po gydymo pradžios. Injekcijos atliekamos kas 4 – 6 savaites (41).

Vietinis gydymas

Kortikosteroidai

Vietiška ant židininės alopecijos paveiktų plotų tepami gliukokortikoidai nėra efektyvi terapija spręsti šiai problemai, dažniausiai kombinuojama kartu su kitais gydymo metodais (42).

Minoksidilis

Minoksidilis, nepriklausomai nuo kraujo tėkmės, stimuliuoja plaukų folikulų DNR sintezę ir turi tiesioginį poveikį folikulų keratinocitų proliferacijai ir diferencijacijai (43, 44). Šis preparatas neturi imunomoduliacinio poveikio ir jo veikimo mechanizmas dar nėra iki galo išaiškintas (45). Plaukų ataugimas vietiškai naudojant minoksidilio tirpalą buvo matomas net iki 45% tiriamųjų. Geresni gydymo rezultatai matomi esant lengvesnėms ligos formoms, tačiau esant universaliosios ar totalinės alopecijos atvejais gydymo efektyvumas nėra toks sėkmingas (46, 47, 48). Minoksidilis naudojamas vietiškai, kas 12 valandų, moterims skiriamas 20mg/ml koncentracijos tirpalas, vyrams – 50mg/ml koncentracijos tirpalas. Plaukų ataugimas matomas praėjus 12 savaičių nuo gydymo pradžios.

Kombinuotas gydymas

Gydymo efektyvumas vartojant minoksidilio tirpalą gali būti sustiprinamas papildomai naudojant antraliną (49) ar betametazono dipropianato (50) tepalus. Antralinas turėtų būti aplikuojamas vietiškai praėjus 2 valandoms po antrosios minoksidilio tirpalo aplikacijos, betametazono dipropianatas vietiškai tepamas praėjus 30 min. po minoksidilio tirpalo aplikacijos, du kartus per dieną. Nors ši kombinuota terapija parodė geresnius rezultatus, nei vartojant vieną minoksidilio tirpalą, šis gydymo būdas visgi nedavė gerų rezultatų gydant universalią ar totalinę alopecijos formas.

Antralinas

Antralinas vartojamas gydyti židininei alopecijai, skiriamos nuo 0,25% iki 1% koncentracijos preparatas, tepamas vietiškai, nakčiai. Antralino vartojamo efektyvumas matomas iki 25% atvejų (51). Rezultatai matomi po 24sav. nuo gydymo pradžios. Vaikams tinkamiausias gydymo būdas.

Sisteminis gydymas

Fotochemoterapija (PUVA)

Manoma, kad PUVA metu slopinamas vietinis imunologinis T limfocitų atsakas, ko pasekoje T limfocitai nedaro neigiamos įtakos Langerhanso ląstelių proliferacijai. Vietiškai skiriamas prosalenas po 1 ar 2 valandų veikiamas ultravioletinės (UV) spinduliuotės. Gydymas atliekamas 2 – 3 kartus per savaitę palaipsniui didinant UV intensyvumą (52, 53). Dažniausia šio gydymo problema yra dažni ligos atkryčiai, taip pat šis gydymo metodas pradėtas sieti su odos vėžio susirgimais (54), dėl to PUVA vis mažiau taikoma praktikoje.

Sisteminiai kortikosteroidai

Sisteminių kortikosteroidų taikymas gydant židininę alopeciją yra apribotas dėl gana dažno šalutinių požymių atsiradimo, taip pat dėl ilgo vartojimo sukeltos žalos. Pradinė gydymo dozė turėtų būti nuo 40 iki 60 mg prednizolono per dieną, mažinant po 5 mg per savaitę (55).

Ciklosporinai

Sisteminis ciklosporinų skyrimas gydant židininę alopeciją rodo išties neblogus rezultatus (56, 57), bet gydymas yra ribojamas, kaip ir sisteminiais kortikosteroidais, dėl didelės šalutinių požymių atsiradimo rizikos. Nutraukus gydymą pastebėtas dažnas ligos recidyvas, taigi šis gydymo metodas paprasčiausiai yra vertinamas kaip suteikiantis organizmui daugiau žalos nei naudos.

Gydymo galimybės ateityje

Šiuo metu yra atliekama daug naujų ir klinikinių ir klinikinių tyrimų siekiant atrasti efektyvesnių gydymo galimybių esant židininei alopecijai. Iki klinikiniai tyrimai duoda naujų vilčių efektyviai gydant židininę alopeciją ateityje.

Janus kinazės inhibitoriai

Naujų tyrimų duomenimis buvo įrašyta geriamųjų Janus kinazės inhibitorių (ruksolitinibas, tofacitinibas, baricitinibas) veiksmingumas gydant židininę alopeciją. Gydymas šiais inhibitoriais jau parodė gerą efektyvumą gydant kitas uždegimines ligas kaip atopinį dermatitą (58), psoriazę (59, 60), baltmę (61) ir reumatoidinį artritą (62). Geriausias vaisto efektyvumas buvo pastebėtas ikiklinikiniame tyrime, kurio metu gauti itin geri rezultatai gydant laboratorines žiurkes. Pirmieji tyrimai su žmonėmis taip pat parodė itin sėkmingą gydymo eigą, kuomet tofacitinibu gydomas pacientas, sergantis universaliąja alopecija, sulaukė itin gero gydymo efektyvumo – stebėtas efektyvus plaukų ataugimas. Vienos studijos metu buvo skirtas ruksolitinibas trims

pacientams, sergantiems vidutinės ar sunkios eigos alopecija. Pastebėta, kad tiriamųjų asmenų biomarkerių pakitimai atitinka sveiko asmens normas (63, 64). Šių ankstyvųjų tyrimų dėka buvo pradėtas plačiau nagrinėti Janus kinazės inhibitorių veiksmingumas. Rezultatai išties įspūdingi – atliktame tyrime su ruksolitiniu, kuris buvo skirtas 12 pacientų po 20mg du kartus per parą, gydymo efektyvumas iki 92% plaukų ataugimo buvo pastebėtas netgi 75% tiriamųjų asmenų (65). Kito tyrimo metu, buvo skirtas gydymas tofacitinibu po 5mg du kartus paroje 66 pacientams. Rezultatai po 3mėn. vaisto styrimo buvo teigiami net 62% tiriamųjų (66).

Ikiklinikiniai tyrimai

Pastebėta, kad statinai turi priešūždegiminių savybių (67). Klinikiniai duomenimis, vartojant simvastatino ir ezatimibo derinį po 40/10mg per parą, buvo pastebėtas net iki 70% galvos plaukuotosios dalies pagerėjimas sergantiems židinine alopecija. Šie pastebėjimai ragina mokslininkus toliau tirti šių medikamentų derinio veiksmingumą sergantiems židinine alopecija (68).

Apremilastas, peroralinis medikamentas žinomas gydant žvynelinę ir psoriazinį artritą, parodė puikius rezultatus stabdant židininės alopecijos vystymąsi

ikiklinikiniuose tyrimuose tiriant žmogaus skalpo transplantantų atsaką žiurkėse. Šiuo metu svarstoma dėl klinikinių tyrimų tiriant apremilasto efektyvumą gydant židininę alopeciją (69).

Diskusija

Židininė alopecija yra visame pasaulyje paplitusi autoimuninė uždegiminė liga, paveikianti visus žmones, neatsižvelgiant į jų amžių, rasę ar lytį. Yra pastebėtos sergamumo sąsajos sergant atopiniu dermatitu, kitomis autoimuninėmis ligomis, bronchine astma ir žiedadulkių sukelta alergine sloga. Genetinis polinkis ligai išsivystyti taip pat nenuginčijamas. Židininis plaukų nuplikimas medicinos šaltiniuose minimas daugiau nei 400 metų, tačiau sėkmingo gydymo iki šiol nėra. Ligos eigai modifikuoti yra skiriami keli gydymo būdai – vietiniai ir sisteminiai gydymo metodai, deja, gydymo rezultatai ne visada būna džiuginantys. Gydymas skiriamas atsižvelgiant į ligos eigą, trukmę, paciento amžių ir gretutines ligas. Gydymui naudojami medikamentai yra skirti sumažinti simptomus, tikimasi užkirsti kelią tolimesniam ligos vystymuisi. Kolkas pagrindinis gydymo tikslas yra pagerinti paciento gyvenimo kokybę, tuo pačiu ikiklinikiniais ir klinikiniais tyrimais intensyviai ieškomi nauji gydymo metodai siekiant geriau suprasti ligos patogenezę ir ligą pradėti gydyti ne tik simptomiškai.

Literatūros šaltiniai

1. Price, V. H. (1999). Topical Minoxidil 5% in the treatment of Alopecia Areata. *Dermatology*, 175(2), pp. 36-41.
2. Sehgal, V. N., Jain, S. (2003). Alopecia Areata: Clinical Perspective and an Insight into Pathogenesis, *The Journal of Dermatology*, 30(4), pp. 271-289.
3. Picardi, A. et al., (2003). Psychosomatic Factors in First-Onset Alopecia Areata. *Psychosomatics*, 44(5), pp. 374-381.
4. Duvic, M. et al., (2001). The genetics of Alopecia Areata. *Clinics in Dermatology*, 19(2), pp. 135-139.
5. Alkhalifah, A. (2013). Alopecia Areata Update. *Dermatologic Clinic*, 31(1), pp. 93-108.
6. Garg, S., Messenger, A. G. (2009). Alopecia Areata: Evidence Based Treatments. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 28(1), pp. 15-18.
7. Madani, S., Shapiro, J. (2000). Alopecia areata update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28(1), pp. 549-66.
8. Goh, C. et al., (2006). Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 20(9), pp. 1055-1060.
9. MacLean, K. J., Tidman, M. J. (2013). Alopecia areata: more than skin deep. *The Practitioner*, 257(1764), pp. 29-32.
10. Islam, N. et al., (2015). The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review. *Autoimmunity reviews*, 14(2), pp. 81-89.
11. Gilhar, A. et al., (1998). Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T lymphocytes to human scalp explants o

- SCID mice. *The Journal of clinical investigation*, 101(1), pp. 62-67.
12. Gilhar, A. et al., (2007). Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *The Journal of clinical investigation*, 117(8), pp. 2019-2027.
 13. Madani, S., Shapiro, J. Alopecia areata update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 42(4), pp. 549-566.
 14. Gip, L. et al., (1969). Alopecia areata. A follow-up investigation of outpatient material. *Acta dermato-venereologica*, 49(2), pp. 180-188.
 15. Walker, S. A, Rothman, S. (1950). Alopecia areata: a statistical study and consideration of endocrine influences. *Journal of Investigative Dermatology*, 14(6), pp. 403-413.
 16. Ikeda, T. (1965). A new classification of alopecia areata. *Dermatology*, 131(6), pp. 421-455.
 17. Ro, B. I. (1995). Alopecia areata in Korea (1982-1994). *The Journal of dermatology*, 22(11), pp. 858-864.
 18. Muller, S. A, Winkelmann, R. K. (1963). Alopecia areata: an evaluation of 736 patients. *Archives of Dermatology*, 88(3), pp. 290-297.
 19. Shellow, W.V. et al., (1992). Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *International journal of dermatology*, 31(3), pp. 186-189.
 20. Scerri, L., Pace, J. L. (1992). Identical twins with identical alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 27(5), pp. 766-767.
 21. Xiao, F. L., et al., (2006). The epidemiology of childhood alopecia areata in China: a study of 266 patients. *Pediatric dermatology*, 23(1), pp. 13-18.
 22. Mohan, G. C., Silverberg, J. I. (2015). Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*, 151(5), pp. 522-528.
 23. Kuchabal, S. D., Kuchabal D. S. (2010). Alopecia areata associated with localised vitiligo. *Case reports in dermatology*, 2(1), pp. 27-31.
 24. Tazi-Ahnini, R., et al., (2000). Structure and polymorphism of the human gene for the interferon-induced p78 protein (MX1): evidence of association with alopecia areata in the Down syndrome region. *Human genetics*, 106(6), pp. 639-645.
 25. Schepis, C., et al., (2005). Alopecia areata in Down syndrome: a clinical evaluation. *The*

- Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 19(6), pp. 769-70.
26. Tan, E., et al., (2002). The pattern and profile of alopecia areata in Singapore-a study of 219 Asians. *International journal of dermatology*, 41(11), pp. 748-753.
27. Tan, E., et al., (2002). A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatric dermatology*, 19(4), pp. 298-301.
28. Paus, R., Cotsarelis, G. (1999). The biology of hair follicles. *New England journal of medicine*, 341(7), pp. 491-497.
29. Schneider, M. R., et al., (2009). The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Current Biology*, 19(3), pp. 132-142.
30. Tobin, D. J. (2011). The cell biology of human hair follicle pigmentation. *Pigment cell and melanoma research*, 24(1), pp. 75-88.
31. Cotsarelis, G. (2006). Epithelial stem cells: a follicular view. *Journal of Investigate Dermatology*, 126(7), pp. 1459-1468.
32. Whiting, D. A. (2003). Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Archives of dermatology*, 139(12), 1555-1559.
33. Weedon, D. (2009). Weedon's Skin Pathology E-Book: Expert Consult-Online and Print. *Elsavier Health Sciences*, pp.422-4.
34. Khoury, E. L., et al., (1988). HLA-DR expression by hair follicle keratinocytes in alopecia areata: evidence that it is secondary to the lymphoid infiltration. *Journal of investigative dermatology*, 90(2), pp. 193-200.
35. Bertolini, M., et al., (2014). Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+ T-cells may contribute to the pathogenesis of alopecia areata. *PLoS One*, 9(5).
36. Messenger, A. G., et al., (1986). Alopecia areata: alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *British Journal of Dermatology*, 114(3), pp. 337-347.
37. Alexis, A. F., et al., (2004). Alopecia areata: autoimmune basis of hair loss. *European journal of dermatology*, 14(6), pp. 364-370.
38. Peereboom-Wynia, J. D. R., et al., (1989). Scanning electron microscopy comparing exclamation mark hairs in alopecia areata with normal hair fibres, mechanically broken by traction. *Clinical and experimental dermatology*, 14(1), pp. 47-50.
39. Perret, C., et al., (1984). Immunohistochemical analysis of T-cell

- subsets in the peribulbar and intrabulbar infiltrates of alopecia areata. *Acta dermatovenerologica*, 64(1), pp. 26-30.
40. McDonagh, A. J. G., et al., (1993). HLA and ICAM-1 expression in alopecia areata in vivo and in vitro: the role of cytokines. *British Journal of Dermatology*, 129(3), pp. 250-256.
41. Shapiro, J. (1993). Alopecia areata: update on therapy. *Dermatologic clinics*, 11(1), 35-46.
42. Sawaya, M. E., Hordinsky, M. K. (1995). Glucocorticoid regulation of hair growth in alopecia areata. *Journal of investigative dermatology*, 99(104), pp. 30.
43. Shapiro, J., Price, V. H. (1998). Hair regrowth: therapeutic agents. *Dermatologic clinics*, 16(2), 341-356.
44. Price, V., Khoury, E. (1991). Progress in dermatology. *Bull Dermatol Found*, 25, pp.1.
45. Buhl, A. E. (1991). Minoxidil's action in hair follicles. *Journal of investigative dermatology*, 96(5), pp. 73-74.
46. Khoury, E. L., et al., (1992). Topical minoxidil in alopecia areata: no effect on the perifollicular lymphoid infiltration. *Journal of investigative dermatology*, 99(1), pp. 40-47.
47. Price, V. H. (1987). Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 16(3), pp. 730-736.
48. Shapiro, J., Price, V. H. (1998). Hair regrowth: therapeutic agents. *Dermatologic clinic*, 16(2), pp. 341-356.
49. Fiedler, V. C., et al., (1990). Treatment-resistant alopecia areata: response to combination therapy with minoxidil plus anthralin. *Archives of dermatology*, 126(6), pp. 756-759.
50. Fielder, V. C. (1992). Alopecia areata: a review of therapy, efficiency, safety, and mechanism. *Archives of dermatology*, 128(11), pp. 1519-1529.
51. Fielder-Weiss, V. C., Buys, C. M. (1987). Evaluation of athralin in the treatment of alopecia areata. *Archives of dermatology*, 123(11), pp. 1491-1493.
52. Mohamed, Z., et al., (2005). Alopecia areata treatment with phototoxic dose of UVA and topical 8-methocypsoralen. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 19(5), pp. 552-555.
53. Lassus, A., et al., (1980). PUVA treatment for alopecia areata. *Dermatology*, 161(5), pp. 298-304.

54. Stern, R. S., et al., (1997). Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxalen (prosalen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *New England Journal of Medicine*, 336(15), pp. 1041-1045.
55. Price, V., Khoury, E. (1991). Progress in dermatology. *Bull Dermatol Found*, 25, pp.1.
56. Gupta, A. K., et al., (1990). Oral cycloporine for the treatment of alopecia areata: a clinical and immunohistochemical analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 22(2), pp. 242-250.
57. Shapiro, J., et al., (1997). Systemic cyclosporine and low-dose prednisolone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 36(1), pp. 114-117.
58. Levy, L. L., et al., (2015). Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(3), pp. 395-399.
59. Ports, W. C., et al., (2013). A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 169(1), pp. 137-145.
60. Strober, B., et al., (2013). Effect of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, on haematological parameters during 12 weeks of psoriasis treatment. *British Journal of Dermatology*, 169(5), pp. 992-999.
61. Craiglow, B. G., King, B. A. (2015). Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy. *JAMA dermatology*, 151(10), pp.1110-1112.
62. Kremer, J. M., et al., (2009). The safety and efficiency of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(7), pp. 1895-1905.
63. Xing, L., et al., (2014). Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nature medicine*, 20(9), pp. 1043.
64. Craiglow, B. G., King, B. A. (2014). Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*, 134(12), pp. 2988.

65. Mackay-Wiggan, J., et al., (2016). Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI insight*, 1(15).
66. Crispin, M. K., et al., (2016). Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI insight*, 1(15).
67. Jain, M. K., Ridkee, P. M. (2005). Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanism. *Nature reviews Drug discovery*, 4(12), pp. 977-987.
68. Lattouf, C., et al., (2015). Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(2), pp. 359-361.
69. Keren, A., et al., (2015). The PDE4 inhibitor, apremilast, suppresses experimentally induced alopecia areata in human skin in vivo. *Journal of dermatological sciences*, 77(1), pp.74-76.