

Γυροειδής Αλωπεκία. Τι νεότερο στη θεραπευτική αντιμετώπιση

Χασάπη - Κελεπέση Β. | Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Α. Συγγρός”, Αθήνα

Περίληψη

Η γυροειδής αλωπεκία (ΓΑ) είναι μια μη ουλωτική απώλεια τριχών που μπορεί να προσβάλλει οποιαδήποτε έντριχη περιοχή. Χαρακτηρίζεται από απώλεια τριχών κατά τόπους και μερικές φορές από ολική απώλεια των τριχών της κεφαλής ή και του σώματος. Η ακριβής παθογένεια της ΓΑ είναι ακόμη άγνωστη. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι πρόκειται για αυτοάνοσο νόσημα, με μεσολήβηση των Τ-λεμφοκυττάρων.

Η περιθυλακική και ενδοθυλακική διήθηση από μονοπύρνα κύτταρα κατά των αναγενών βοηβών των τριχών αποτελεί χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα στην πρόσφατη ΓΑ. Η περιθυλακική διήθηση αποτελείται κυρίως από CD4+ και η ενδοθυλακική κατά κύριο λόγο από CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα.

Έχει αποδειχθεί επίσης ότι οι κυτοκίνες έχουν ένα σημαντικό παθογενετικό ρόλο στη ΓΑ. Φαίνεται ότι τύπου 1 κυτοκίνες όπως ιντερλευκίνη-2 (IL-2), ιντερφερόν-γ (IFN-γ) και παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) βρίσκονται σε περιοχές ΓΑ. Η ΓΑ συσχετίζεται με ειδικά αντιγόνα ιστοσυμβατότητας που προσδιορίζουν την ευαισθησία, τη σοβαρότητα, τη χρονιότητα και την αντίσταση της νόσου στη θεραπευτική αγωγή.

Σύγχρονες παραδοσιακές θεραπείες που δεν θεραπεύουν βέβαια το νόσημα είναι: ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που περιλαμβάνουν τοπική, ενδοβλαβική και συστηματική χορήγηση κορτικοειδών, φωτοχημειοθεραπεία, τοπική χορήγηση ανθραλίνης, μινοξιδίλης και ανοτροποιοπτικών φαρμάκων, που περιλαμβάνουν τη διφαινυλοκυκλοπροπενόνη (DPCP) και το διβουτυλεστέρα του σκουαρικού οξέος (SADBE). Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι απαραίτητες για τους ασθενείς με χρόνιες ή επίμονες κατά πλάκες μορφές ΓΑ καθώς και για αυτούς με ολική ή καθολική ΓΑ (AT/AU).

Πιθανές νέες θεραπευτικές μέθοδοι, βασισμένες στα πρόσφατα δεδομένα, που αφορούν τον υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό της ΓΑ μπορεί να περιλαμβάνουν ενσωμάτωση φαρμάκων σε λιπασώματα, ελάττωση των παθογόνων Τ-λεμφοκυττάρων, αναστολή της ενεργοποίησης/μετανάστευσης των Τ-λεμφοκυττάρων, αποκλεισμό της δραστηριότητας των φλεγμονωδών κυτοκινών, αναστολή του συστήματος Fas-FasL και επαγωγή ανοχής.

What's new in the treatment of alopecia areata

Chasapi-Kelepesi V.

Summary

Alopecia areata (AA) is a non-scarring hair loss condition which can affect any hair bearing area. AA is characterized by patchy or sometimes total loss of scalp or body hair. Approximately 2% of the population are at a lifetime risk of suffering from AA. In approximately 5% of these cases the disease progresses to alopecia totalis / alopecia universalis (AT / AU).

The exact pathogenesis of AA is still unknown. There are proposed origins reported, including infectious agents, cytokines, emotional stress, intrinsically abnormal melanocytes or keratinocytes and neurologic factors.

Recent studies have established AA as a T cell-mediated autoimmune disease and have clarified many of its genetic, cellular and molecular aspects.

Perifollicular and intrafollicular mononuclear cell infiltrates directed at anagen hair bulbs are characteristic histologic features in early AA. The inflammatory infiltrate is composed predominantly of activated CD4+ and CD8+ T cells together with macrophages and Langerhans cells. The perifollicular infiltrate is composed of mainly CD4+ T cells and the intrafollicular predominantly of CD8+ T cells.

Recent studies suggest that cytokines have a significant pathogenic role in AA. It appears that type 1 cytokines, including interleukin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) are present in areas with AA.

AA is associated with specific human leucocyte antigens (HLA) which determine susceptibility, severity, chronicity and resistance.

Current traditional therapies include immunosuppressive modalities like local intralesional and systemic corticosteroids; PUVA; locally administrated anthralin, minoxidil and immunomodulatory modalities including DPCP and SADBE.

All the above mentioned treatments are palliative, only controlling the problem; they certainly do not cure the disease.

At the present time new therapeutic approaches are needed for the patients with chronic or persistent patchy disease and for those with AT/AU.

Possible new therapeutic procedures, based on the recent postulates of the underlying pathomechanism of AA, may include, tacrolimus, pimecrolimus, incorporation of drugs in liposomes, reduction of pathogenic T cells, inhibition of T cell activation/migration, shifting a type 1 cytokine response to a type 2 cytokine response, blocking activity of inflammatory cytokines, inhibition of the Fas-FasL system, and induction of tolerance.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Γυροειδής αλωπεκία, νέες θεραπείες

KEY WORDS • Alopecia arata, new treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γυροειδής αλωπεκία (ΓΑ) είναι μια απρόβλεπτη, υποτροπιάζουσα, μη ουλωτική, χρόνια φλεγμονώδης νόσος η οποία προσβάλλει τους θυλάκους των τριχών και μερικές φορές τα νύχια. Κάθε έντριχη περιοχή μπορεί να προσβληθεί. Η ΓΑ εμφανίζεται συνήθως με τη μορφή αποψιλωτικών πλακών στο τριχωτό της κεφαλής, ΓΑ κατά πλάκες, και σπανιότερα με μακράς διάρκειας απώλεια όλων των τριχών της κεφαλής σαν ολική ΓΑ (Alopecia totalis, AT) ή απώλεια όλων των τριχών κεφαλής και σώματος, καθολική ΓΑ (Alopecia Universalis, AU) (Πίνακας 1).

Περίπου 2% του πληθυσμού αντιμετωπίζει κίνδυνο προσβολής από το νόσημα κατά τη διάρκεια της ζωής του. Το 5% αυτών των περιπτώσεων περίπου εξελίσσεται σε AT/AU.¹ Η νόσος προσβάλλει άτομα κάθε ηλικίας είναι όμως περισσότερο συχνή στα παιδιά και κατά την τέταρτη δεκαετία της ζωής.

Η αιτία της ΓΑ είναι άγνωστη. Την τελευταία όμως δεκαετία η βασική έρευνα έχει αποδείξει ότι η ΓΑ είναι αυτοάνοσο νόσημα με μεσολάβηση των Τ-λεμφοκυττάρων προς ένα άγνωστο αντιγόνο συσχετιζόμενο με την τρίχα.² Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι αυτοαντιγόνα που περιλαμβάνουν μελανοκυτταρικά αντιγόνα είναι οι στόχοι.³

Η ΓΑ είναι ένα σύνθετο πολυγονιδιακό νόσημα. Υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (λοιμώδεις παράγοντες, stress, κ.ά.) που κινητοποιούν τη νόσο.^{4,5}

Όπως σ' όλα τα νοσήματα με ισχυρό αυτοάνοσο υπόβαθρο ειδικά αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA) συσχετίζονται με τη ΓΑ και προσδιορίζουν την ευαισθησία, τη σοβαρότητα, τη χρονιότητα και την αντίσταση στη θεραπευτική αντιμετώπιση.^{6,7} Δύο κλινικές μορφές της ΓΑ, η κατά πλάκες ΓΑ και η ολική (AT)/καθολική (AU) ΓΑ είναι διακριτές σε μοριακό επίπεδο βάσει γενετικής προδιάθεσης όσον αφορά την έκταση της νόσου. Από τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης II (HLA-II) το αλληλίο DQ B1*03 είναι ένας γενικός δείκτης για τη ΓΑ. Επιπλέον το αλληλίο DR B1*1104 είναι πάνω από δέκα φορές συχνότερο σε όλους τους τύπους ΓΑ απ' ότι στο γενικό πληθυσμό. Τα αλληλία DQ B1* 0301 και DR B1* 0401 προσδιορίζουν την χρόνια επίμονη ΓΑ και τις εκτεταμένες μορφές AT/AU αντίστοιχα.^{6,7}

Πρόσφατες μελέτες λοιπόν έχουν διευκρινίσει, πολλά από τα χαρακτηριστικά του νοσήματος σε γενετικό μοριακό και κυτταρικό επίπεδο. Σαν αποτέλεσμα καινούργιες θεραπείες θα είναι διαθέσιμες στο μέλλον για τους πάσχοντες από ΓΑ.

Η περιθυλακική και ενδοθυλακική διήθηση από

Πίνακας 1	Κλινικές μορφές ΓΑ. Υπότυποι
	- Κατά πλάκας
	- Δικτυοειδής
	- Οφίαση
	- Ανάστροφη οφίαση
	- Διάχυτη
	- Ολική
	- Καθολική

μονοπύρνα κύτταρα αποτελεί χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα στην πρώιμη ΓΑ. Η φλεγμονώδης διήθηση αποτελείται κυρίως από ενεργοποιημένα CD4+ και CD8+ T-λεμφοκύτταρα μαζί με μακροφάγα και κύτταρα Langerhans και στρέφεται κατά των αναγεννών τριχών.^{8,9} Η ενδοθυλακική διήθηση αποτελείται κυρίως από CD8+ T-λεμφοκύτταρα, σε αντίθεση με την περιθυλακική που αποτελείται κατά κύριο λόγο από CD4+ T-λεμφοκύτταρα.^{9,10} Ελάττωση των ενεργοποιημένων CD8+ ή CD4+ T-λεμφοκυττάρων επαναφέρει το χαμένο τρίχωμα σε άτριχα πειραματόζωα (Dundee experimental bald rat, DEBR).^{11,12}

Το γεγονός ότι δεν υπάρχει άμεση εμφανής κυτταρική ή προοδευτική αθροιστική καταστροφή πιθανόν δείχνει ότι η παρουσία των CD8+ T-λεμφοκυττάρων διαδραματίζει μάλλον ρυθμιστικό ή κατασταλτικό ρόλο στην κυτταρική λειτουργία παρά κυτταροτοξικό. Σε πάσχοντες αναγεννείς θυλάκους τριχών η λεμφοκυτταρική διήθηση φαίνεται να συνοδεύεται από αυξημένη έκφραση του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας MHC τάξης 1 (MHC class I) και των μορίων προσκόλλησης (ICAM-1). Βιοψίες τριχωτού της κεφαλής από ασθενείς και πειραματόζωα πάσχοντα από ΓΑ αποκαλύπτουν εκσεσημασμένη παρουσία τύπου -1 κυτοκινών που περιλαμβάνουν την ιντερλευκίνη-2 (IL-2), την ιντερφερόνη-γ (IF N-γ) και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α).^{13,14}

Οι νεότερες θεραπείες πιθανόν να περιλαμβάνουν παράγοντες που κατευθύνονται έναντι αυτών των κυτοκινών.

Η ΓΑ είναι δύσκολο να θεραπευθεί αποτελεσματικά και οι λίγες θεραπευτικές μέθοδοι έχουν εκτιμηθεί με τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Η τάση για αυτόματη επανέκφυση και η έλλειψη επιπτώσεων στη γενική υγεία πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψη στην απόφαση για την όποια θεραπευτική αντιμετώπιση και πολλές φορές η "μη θεραπεία" είναι η καλύτερη επιλογή. Στις περιπτώσεις όμως που το νόσημα προκαλεί ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα, ιδίως σε χρόνιες επίμονες μορφές

Πίνακας 2	Θεραπεία ΓΑ
	- Σύγχρονες παραδοσιακές θεραπείες
	- Νέες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες
	- Νέες βιολογικές θεραπείες
	- Πειραματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις

με εκτεταμένη απώλεια τριχών, η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι απαραίτητη (Πίνακας 2).

Το είδος της θεραπείας προσδιορίζεται από δύο κύριους παράγοντες: την έκταση της προσβολής του τριχωτού κεφαλής και την ηλικία του ασθενούς. Όλες οι τοπικές θεραπείες βοηθούν μόνο στις υπό θεραπεία περιοχές, δε θεραπεύουν και δεν εμποδίζουν την ενδεχόμενη περαιτέρω επέκταση της νόσου. Όσον αφορά την πρόγνωση της νόσου, οι Madani και Shapiro δηλώνουν ότι **"Το μόνο δεδομένο το οποίο είναι προβλέψιμο αναφορικά με τη ΓΑ είναι ότι είναι απρόβλεπτο"**.⁵ Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από την ηλικία έναρξης και από την έκταση προσβολής του τριχωτού κεφαλής.¹⁵

Στην παραδοσιακή και παράλληλα σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του νοσήματος περιλαμβάνονται οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (συστηματική, ενδοβλαβική και τοπική χορήγηση κορτικοστεροειδών) η φωτοχημειοθεραπεία, η ανθραλίνη τοπικά, η μινοξιδίλη και η τοπική ανοσοθεραπεία.¹⁶

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Είναι γνωστό ότι τα κορτικοειδή ασκούν ισχυρή ανασταλτική επίδραση στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Γνωρίζοντας ότι η ανοσολογική προσβολή του τριχικού θυλάκου στη ΓΑ είναι TH1 μεσολαβούμενη αντίδραση τα κορτικοστεροειδή θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικά φάρμακα για τη θεραπεία του νοσήματος.

Όσον αφορά τη χρήση ισχυρών κορτικοειδών τοπικά δε φαίνεται σύμφωνα με μελέτες ότι βοηθούν στην επανέκφυση των τριχών.¹⁷ Η ενδοφλεβική χορήγηση κορτικοειδών εντός της βλάβης ενδείκνυται μόνο στη μακράς διάρκειας κατά πλάκες ΓΑ και τη ΓΑ των οφρύων. Συνήθως χρησιμοποιούνται Hydrocortisone acetate (25 mg/ml) ή triamcinolone acetonide (5-10 mg/ml).¹⁸

Μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν ο πόνος, η προσωρινή πρόκληση ατροφίας στη θέση των ενέσεων και σε σπάνιες περιπτώσεις αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και καταρράκτης.¹⁹

Τα κορτικοειδή έχουν χορηγηθεί συστηματικά

στη θεραπεία της ΓΑ από το 1952.^{20,21} Οι δόσεις που απαιτούνται για την έκφυση και διατήρηση των τριχών κυμαίνονται μεταξύ 30 και 150 mg ημερησίως με μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (υπέρταση, διαβήτης, ανοσοκαταστολή, οστεοπόρωση, κ.ά.). Η συνεχής χορήγηση κορτικοειδών σήμερα θεωρείται αποτυχημένη.²²

Από το 1975 αρκετοί ειδικοί ασχολούμενοι με το νόσημα, έχουν χρησιμοποιήσει την κατά ώσεις χορήγηση κορτικοειδών σε μία δόση μία φορά το μήνα (pulse therapy) στην προσπάθεια να μειώσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Όμως όλες οι μελέτες, στις οποίες αναφέρεται επανέκφυση τριχών, είναι μη ελεγχόμενες. Τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες είναι απαραίτητο να σχεδιασθούν στο μέλλον, για ν' αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η αξία σε βάθος χρόνου αυτής της μεθόδου ειδικά στις οξείες κεραυνοβόλες φάσεις της ταχέως εξελισσόμενης απώλειας μαλλιών.^{23,24}

ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (PUVA)

Σε μικρό αριθμό μη ελεγχόμενων μελετών έχει εξετασθεί η θεραπεία της ΓΑ με PUVA χρησιμοποιώντας είτε per-os 8-methoxypsoralen (8-MOP) με UVA ακτινοβολία στο τριχωτό κεφαλή ή σε όλο το σώμα, είτε τοπική εφαρμογή 8-MOP και UVA ακτινοβολία στο τριχωτό κεφαλή. Μερικές απ' αυτές τις μελέτες παρουσίασαν αρχικά καλά αποτελέσματα (ποσοστό επιτυχίας 60-65%), αλλά υπήρχε ένα μεγάλο ποσοστό υποτροπών (μεταξύ 30-50%) των επιτυχώς θεραπευθέντων ασθενών.^{25,26}

Εξαιτίας του υψηλού ποσοστού υποτροπών και του αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη κακοήθων όγκων του δέρματος μετά από παρατεταμένη θεραπεία. Η PUVA δε συνιστάται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΓΑ σήμερα.

ΚΑΙΝΟΥΡΓΙΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (LASERS)

Έχουν αναφερθεί δύο περιπτώσεις ασθενών με κατά πλάκες ΓΑ που αντιμετωπίστηκαν με 308 nm Xenon chloride excimer Laser και παρατηρήθηκε πλήρης επανέκφυση τριχών.²⁸ Χρειάζονται όμως περισσότερες, καλά σχεδιασμένες μελέτες για να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου τόσο στις περιορισμένες όσο και στις εκτεταμένες χρόνιες επίμονες μορφές της νόσου.

ΑΝΘΡΑΛΙΝΗ

Η τοπική θεραπεία της ΓΑ με ανθραλίνη θεωρείται αποτελεσματική από ορισμένους ερευνητές ενώ από άλλους όχι.²⁸ Τα ποσοστά επιτυχίας είναι δύσκολο να εκτιμηθούν εξαιτίας του γεγονότος ότι οι μελέτες είναι μη ελεγχόμενες. Αισθητικά αποδεκτή επανέκφυση τριχών παρατηρείται σύμφωνα με τις μελέτες στο 25% των ασθενών. Όταν η θεραπεία είναι αποτελεσματική η επανέκφυση τριχών αρχίζει συνήθως μετά 3 μήνες θεραπεία. Η ανθραλίνη αποτελεί καλή θεραπευτική επιλογή για τα παιδιά.

Ο μηχανισμός δράσης της ανθραλίνης είναι άγνωστος. Πρόσφατη μελέτη υποδεικνύει ότι η σύνθεση IL-1β διεγείρεται από την ανθραλίνη, ενώ οι TNF-α/β αναστέλλονται στην πλειονότητα των πειραματόζων που απαντούν στη θεραπεία με ανθραλίνη.^{29,30}

ΜΙΝΟΞΙΔΙΛΗ

Η μινοξιδίλη είναι ένας βιολογικός τροποποιητής που προάγει την αύξηση των τριχών, διεγείρει τη σύνθεση του DNA στον θύλακο της τρίχας, έχει άμεση δράση στην αύξηση και διαφοροποίηση των θυλακικών κερατινοκυττάρων in vitro και ρυθμίζει τη φυσιολογία των τριχών ανεξάρτητα από την αιματική ροή. Ο μηχανισμός δράσης στη ΓΑ είναι άγνωστος, ενώ δεν φαίνεται να έχει ανοσορρυθμιστική επίδραση.

Όσον αφορά τη δραστηριότητα της μινοξιδίλης στη θεραπεία της ΓΑ τα αποτελέσματα των μελετών διαίστανται. Σύμφωνα με μερικές απ' αυτές κοσμητικά αποδεκτή επανέκφυση τριχών επιτυγχάνεται σ' ένα 20-25% των ασθενών με νόσο μικρής έκτασης.^{31,32}

Η δραστηριότητα της μινοξιδίλης μπορεί να ενισχυθεί όταν συνδυάζεται με ανθραλίνη ή διπροπιοβιταμίνη.⁵

Η μινοξιδίλη δεν έχει κανένα αποτέλεσμα σε ασθενείς με AT/AU.

ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σήμερα η τοπική ανοσοθεραπεία θεωρείται η πλέον αποτελεσματική και αποδεκτή θεραπευτική προσέγγιση στη χρόνια και σοβαρή ΓΑ (Εικόνα 1). Η μέθοδος χρησιμοποιείται για περισσότερα από 20 χρόνια στη θεραπεία της ΓΑ. Δύο τοπικά ανοσοθεραπευτικά χρησιμοποιούνται ευρέως στην Ευρώπη και τον Καναδά: η Διφαινυλοκυκλοπροπενόνη (DPCP) και ο Διβουτυλεστέρας του Σκουαρικού ο-



Εικόνα 1 – Ολική ΓΑ. Επανεκφύση μετά από τοπική ανοσοθεραπεία (DPCP).

ξέος (SADBE) τα οποία δεν είναι μεταλλαξιγόνα στο Ames test.³³

Ο μηχανισμός δράσης των τοπικών ανοσοθεραπευτικών δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Πρόσφατες όμως μελέτες δίνουν χρήσιμες πληροφορίες. Εν συντομία, η ειδική αλληλεπίδραση CD8+ και CD4+ T-λεμφοκυττάρων με δενδριτικά κύτταρα, MHC τάξης I και MHC τάξης II θετικά κερατινοκύτταρα των τριχικών θυλάκων, που οδηγεί σε ΓΑ, πιθανόν να διακόπτεται από τα τοπικά ανοσοθεραπευτικά με επαγωγή κυτοκινών ή ευαίσθητων T-λεμφοκυττάρων στις κυτοκίνες.^{33,34}

Αναλυτικότερα τα τοπικά ανοσοθεραπευτικά φαίνεται να μειώνουν το πηλίκο CD4+/CD8+ από 4/1 σε 1/1 (Happle 1986), να περιορίζουν την ανώμαλη έκφραση των MHC-I και ICAM-1 στον θύλακο των τριχών (Brokcer 1987, Shapiro 1993), και να ρυθμίζουν την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών μειώνοντας την IFN-γ και αυξάνοντας την IL-10 (Hoffman, 1994).

Οι περισσότερες μελέτες με τοπικά ανοσοθεραπευτικά είναι ελεγχόμενες μελέτες. Τα αναφερόμενα

ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου ποικίλλουν από 29% έως 78%. Το μέσο ποσοστό επιτυχίας υπολογίζεται στο 51%.³⁴

Μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν αναφερθεί 20 χρόνια μετά τη χρήση των τοπικών ανοσοθεραπευτικών DPCP και SADBE) σε 10.000 ασθενείς μεταξύ των οποίων και παιδιά.³⁴

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Σε πρόσφατη μη ελεγχόμενη όμως μελέτη, με περιορισμένο αριθμό ασθενών αναφέρονται καλά αποτελέσματα (επανεκφύση τριχών στο 64% των ασθενών) σε ασθενείς με AT/AU στους οποίους χορηγήθηκε μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία (15-25 mg εβδομαδιαίως) ή σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις πρεδνιζολόνης (10-20 mg ημερησίως).³⁵

Η δραστηριότητα της μεθόδου σε βάθος χρόνου πρέπει να εκτιμηθεί με καλά σχεδιασμένες μελέτες σε περισσότερους ασθενείς.

Όλες οι ανωτέρω αναφερθείσες θεραπείες είναι παρηγορητικές ελέγχοντας μερικά το πρόβλημα και βέβαια δεν θεραπεύουν οριστικά το νόσημα.

Τα τελευταία χρόνια νεότερα τοπικά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα και βιολογικές θεραπείες έχουν αναπτυχθεί ή βρίσκονται υπό έρευνα για τη θεραπεία των ανοσοεξαρτώμενων φλεγμονωδών νόσων του δέρματος, όπως η ατοπική δερματίτις και η ψωρίαση. Η ΓΑ πιθανόν να είναι ένα από τα υποψήφια κατά πρώτο λόγο νοσήματα για τις ίδιες θεραπευτικές μεθόδους.

ΝΕΕΣ ΑΝΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Οι τοπικοί ανοσοτροποποιητές αποτελούν μια νεότερη κατηγορία παραγόντων οι οποίοι δρουν τοπικά στα T-λεμφοκύτταρα καταστέλλοντας τη μεταγραφή κυτοκινών. Αυτά τα φάρμακα είναι: το τακρόλιμους, το πιπεκρόλιμους και η κυκλοσπορίνη. Δρουν μέσω αναστολής της καλσινευρίνης, με αποτέλεσμα μη έκλυση IL-2 από τα λεμφοκύτταρα.

Τακρόλιμους (FK 506)

Το τακρόλιμους καταστέλλει την παραγωγή IL-2 στο θύλακο των τριχών. Ακολούθως η ενεργοποίηση και ο πολλαπλασιασμός των T-λεμφοκυττάρων αναστέλλεται. Αναστέλλει επίσης άλλες κυτοκίνες, TNF-α

και IFN- γ , και τις δύο σημαντικές στην ενεργοποίηση του T-λεμφοκυττάρου. Επιπλέον ελαττώνει την περιθυλακική και ενδοθυλακική διήθηση από CD4+ και CD8+ T-λεμφοκύτταρα και μειώνει την έκφραση των MHC class I και II και των ICAM-1 στο επιθήλιο του τριχικού θυλάκου.³³ Για τους λόγους αυτούς το τακρόλιμους είναι ένα υποψήφιο, πολλά υποσχόμενο φάρμακο για τη θεραπεία της ΓΑ. Ωστόσο ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε το φάρμακο τοπικά δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.³⁶ Αυτό ίσως οφείλεται στην αδυναμία του εκδόχου να μεταφέρει το τακρόλιμους στο βολβό της τρίχας. Μια λιγότερο λιπαρή υφή του φαρμάκου ίσως να βελτιώσει τη μεταφορά του, τη δραστηριότητα και την ανεκτικότητα κατά την εφαρμογή του στο τριχωτό της κεφαλής.³⁷

Πιμεκρόλιμους (ASM 981)

Το πιμεκρόλιμους είναι ένα παράγωγο της ασκομυσίνης κυτταροεκλεκτικός αναστολέας κυτοκινών, που αναπτύχθηκε για τη θεραπεία φλεγμονωδών νόσων του δέρματος όπως η ατοπική δερματίτιδα. Συνδέεται με τη μακροφυλίνη-12 και αναστέλλει την καλσινευρίνη, τη σύνθεση φλεγμονωδών κυτοκινών Th1 και Th2 όπως IL-2 και IFN- γ , καθώς επίσης και την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και μαστοκυττάρων.³⁸ Ως γνωστόν η παθογένεια της ΓΑ είναι TH1 μεσολαβούμενη. Έτσι και το πιμεκρόλιμους φαίνεται ότι αποτελεί υποψήφιο φάρμακο για τη θεραπεία της ΓΑ. Ατυχώς η τοπική εφαρμογή του φαρμάκου με τη μορφή κρέμας δεν αποδείχθηκε δραστική στην επανέκφυση τριχών διότι δεν διαπερνά καλύτερα από το ανώτερο χόριο, το οποίο είναι ανεπαρκές βάθος για τα T-λεμφοκύτταρα-στόχους που εμπλέκονται στη ΓΑ. Κλινικές μελέτες με το φάρμακο χορηγούμενο από του στόματος αναμένονται για να εκτιμηθεί η δράση του.

Κυκλοσπορίνη

Η χορήγηση της κυκλοσπορίνης per-os στη θεραπεία σοβαρών φλεγμονωδών δερματικών νόσων έχει πλέον καθιερωθεί. Η κυκλοσπορίνη per-os φαίνεται να είναι επίσης δραστική χορηγούμενη για μικρό χρονικό διάστημα στην αντιμετώπιση της ΓΑ.³⁹ Ωστόσο η ενδεχόμενη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από μακρά χορήγηση μειώνει την αξία της και περιορίζει τη χρήση της σε χρόνια νοσήματα που αν και σοβαρά δεν απειλούν τη ζωή. Οι φαρμακοτεχνικές μορφές της κυκλοσπορίνης για τοπική χρήση είναι αναποτελεσματικές λόγω αδυνα-

μίας απορρόφησης από το δέρμα.⁴⁰ Χρειάζεται καινούργιο σκεύασμα που να διαπερνά καλύτερα το δέρμα προκειμένου να εκτιμηθεί η δραστηριότητα του φαρμάκου τοπικά.

ΝΕΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες που έχουν φαρμακολογική δράση, στοχεύουν επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς και θεωρητικά το πλεονέκτημά τους είναι η μεγάλη ειδικότητα η οποία προβάλλει και την ασφάλεια χρήσης τους.

Όπως ήδη αναφέρθηκε έχει αποδειχθεί η συμμετοχή των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων στη ΓΑ. Η διαδικασία και εξέλιξη της ενεργοποίησης απαιτεί δύο σημεία μεταξύ T-κυττάρων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs). Το πρώτο σημείο συνεπάγεται την παρουσίαση του ειδικού αντιγόνου από τα MHC (HLA) μόρια στην επιφάνεια του APC και την αναγνώρισή του από τον ειδικό του T-λεμφοκυτταρικό υποδοχέα στην επιφάνεια του T-λεμφοκυττάρου. Επί του παρόντος το ειδικό αντιγόνο (α) που εμπλέκεται στη ΓΑ είναι άγνωστο παρότι μια πρωτεΐνη που σχετίζεται με τα μελανοκύτταρα πιθανολογείται.⁴¹ Μετά την αναγνώριση του αντιγόνου ένα δεύτερο σημείο διέγερσης πρέπει να ακολουθηθεί από το APC ώστε να οδηγήσει στην πλήρη ενεργοποίηση του T-λεμφοκυττάρου. Η διέγερση συνεπάγεται πολλαπλές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των μορίων τα οποία αποτελούν στόχους για πολλά από τα βιολογικά φάρμακα που ελέγχουν την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων.¹⁶ Τέσσερις είναι οι βιολογικοί παράγοντες που θ' αναφερθούν στη συνέχεια: Etanercept, Infliximab, alefacept και efalizumab. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε ασθενείς πάσχοντες από ψωρίαση με επιτυχία. Όσον αφορά τη χρήση τους στις επίμονες εκτεταμένες μορφές ΓΑ υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες και αναφορές μεμονωμένων περιστατικών. Η δράση τους και η ασφάλειά τους σε βάθος χρόνου θα πρέπει να εκτιμηθούν στο μέλλον σε τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Etanercept

Είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης η οποία αναστέλλει τον TNF- α . Οι Strober et al⁴² χορήγησαν Etanercept σε 17 ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΓΑ. Σημαντική επανέκφυση τριχών δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν από τους ασθενείς. Οι Poste et al⁴³ ανέφεραν υποτρο-

πή της ΓΑ σ' έναν ασθενή που έλαβε Etanercept για ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Infliximab

Είναι ένα χιμαιρικό αντίσωμα που αναστέλλει τον TNF-α. Οι Ettefagh et al⁴⁴ ανέφεραν μια περίπτωση ασθενούς με ΓΑ που χορηγήθηκε infliximab χωρίς θετικά αποτελέσματα.

Η έλλειψη επιτυχούς δράσης των ανωτέρω φαρμάκων στη ΓΑ ίσως να δείχνει ότι ο TNF-α πιθανόν να μην έχει πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια της ΓΑ.

Alefacept

Είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης. Ο τρόπος δράσης της συνίσταται σε εισαγωγή απόπτωσης και αναστολή ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων. Οι Heffernan et al⁴⁵ ανέφεραν βελτίωση σε 4 ασθενείς με ΓΑ μετά από θεραπεία με Alefacept.

Efalizumab

Είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό anti-CD11a αντίσωμα, το οποίο διακόπτει τη σύνδεση των μορίων προσκόλλησης ICAM-1 στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs). Δρα εμποδίζοντας την προσκόλληση των T-λεμφοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τη μετανάστευσή τους στους φλεγμιαίοντες ιστούς. Οι Kaelin et al⁴⁶ ανέφεραν πλήρη επανέκφυση τριχών σ' έναν ασθενή με καθολική ΓΑ μετά από θεραπεία με Efalizumab.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Οι κατωτέρω αναφερόμενες μέθοδοι πιθανόν να μην ευδοκιμήσουν στη θεραπεία της ΓΑ. Οι μέθοδοι αυτές παρουσιάζουν σχετικά καλά αποτελέσματα στη θεραπεία της ψωρίασης και ανάλογα θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν με επιτυχία στη θεραπεία της ΓΑ.⁴⁷

Ελάττωση παθογόνων T-λεμφοκυττάρων

Τόσο τα CD4+ όσο και τα CD8+ T-λεμφοκύτταρα, είναι απαραίτητα και αλληλεπιδρούν στενά για να διατηρηθεί μια πλάκα ΓΑ στο τριχωτό της κεφαλής. Η ελάττωσή τους προάγει την επανέκφυση τριχών σε

πειραματικά μοντέλα ΓΑ. Το Alefacept και άλλοι παράγοντες υπό ανάπτυξη ελαττώνουν τον αριθμό των T-λεμφοκυττάρων.^{11,12}

Αναστολή ενεργοποίησης/μετανάστευσης T-λεμφοκυττάρων

Οι Freyschmidt-Paul et al³³ έχουν αποδείξει ότι η ανάπτυξη ΓΑ σε C3H/HeJ πειραματόζωα μπορεί ν' ανασταλεί με την εφαρμογή ενός anti-CD44V10 αντισώματος το οποίο εμποδίζει τη μετανάστευση των λεμφοκυττάρων. Αυτό το αντίσωμα αναστέλλει το CD44V10, έναν επιφανειακό λεμφοκυτταρικό υποδοχέα που βρέθηκε σε βλάβες ΓΑ. Ωστόσο τέτοια αντισώματα δεν έχουν ποτέ χρησιμοποιηθεί σε ανθρώπους και δεν είναι τίποτε γνωστό όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Οι Carrol et al¹⁴ επίσης έχουν αποδείξει ότι η παρεμπόδιση της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων με CTLA4Ig καθυστερεί την έναρξη ΓΑ σε πειραματόζωα. Το CTLA4Ig δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες στην ψωρίαση και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Μετατροπή μιας απάντησης τύπου 1 κυτοκινών σε απάντηση τύπου 2 κυτοκινών

Ο χειρισμός της ισορροπίας τύπου 1/τύπου 2 κυτοκινών με κυτοκίνες χορηγούμενες εξωγενώς αποτελεί μια θεραπευτική στρατηγική που ονομάζεται ανοσολογική παρέκκλιση. Αθεράπευτες περιοχές ΓΑ χαρακτηρίζονται από μια απάντηση τύπου 1 κυτοκινών, ενώ επιτυχής θεραπεία με DPCC συσχετίζεται με αυξημένη έκφραση ιντερλευκίνης-10 (IL-10) μιας τύπου-2 κυτοκίνης.

Είναι γνωστό ότι στη ΓΑ δεν υπάρχει καταστροφή των θυλάκων των τριχών. Αυτό κατά ένα μέρος αποδίδεται σε μετατροπή από τύπου 1 απάντηση κυτοκινών σε ένα περισσότερο χρόνια ανοσολογικό πρότυπο απάντησης τύπου 2 κυτοκινών. Ως εκ τούτου η χορήγηση IL-10 ή IL-4 που επίσης εισάγει μια διαφοροποίηση τύπου 2 κυτοκινών πιθανόν να έχει θέση στη θεραπεία των συσχετιζομένων με τον τύπο-1 κυτοκινών νόσους, όπως η ψωρίαση και η ΓΑ.^{47,48,49}

Αναστολή της δραστηριότητας φλεγμονωδών κυτοκινών

Μια άλλη στρατηγική είναι η επιλεκτική δράση σε ειδικές φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Δύο αναστολείς TNF-α έχουν αναφερθεί ήδη. Η έκφραση μιας άλλης φλεγμονώδους κυτοκίνης της IFN-γ έχει διαπιστωθεί

ότι είναι αυξημένη σε βλάβες ΓΑ στο τριχωτό κεφαλή. Ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ανθρώπινης IFN- γ (Huza γ) μελετάται στη θεραπεία της ψωρίασης και άλλων τύπου 1 κυτοκινών νόσους. Εάν αποδειχθεί επιτυχής η θεραπευτική αυτή προσέγγιση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί, καθόσον ολοκληρωτική ανοσοκαταστολή δεν προκαλείται παρεμποδίζοντας αυτή την κυτοκίνη.⁵⁰

Αναστολή του συστήματος Fas-FasL

Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη επαγωγή απόπτωσης στο θύλακο των τριχών μέσω του Fas-FasL συστήματος φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια της ΓΑ.⁸ Ως εκ τούτου η αναστολή του Fas-FasL συστήματος πιθανόν να προστατεύει τους θυλάκους από τη βλάβη που προξενείται από τη φλεγμονώδη διήθηση. Ωστόσο, τέτοιου είδους θεραπεία θα μπορούσε να εφαρμοσθεί μόνο τοπικά, και ειδικότερα περιορισμένη στους τριχικούς θυλάκους, διότι η συστηματική αναστολή είναι πιθανό να διαταράξει ουσιώδεις μηχανισμούς ελέγχου της ομοιοστασίας των λεμφοκυττάρων.³⁴

Επαγωγή ανοχής

Ενώ οι προαναφερθείσες θεραπείες στοχεύουν συμπτώματα η επαγωγή ανοχής στα αυτοάνοσα νοσήματα είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την αιτιολογική θεραπεία. Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα ο καλύτερος τρόπος επαγωγής ανοχής είναι μέσω της από του στόματος χορήγησης ενός αντιγόνου.⁵¹

Το μεγαλύτερο πρόβλημα όσον αφορά την επαγωγή ανοχής στη ΓΑ είναι να βρεθεί το κατάλληλο αντιγόνο διότι ως σήμερα το αυτοαντιγόνο της ΓΑ είναι άγνωστο. Μια δυνατότητα να παρακαμφθεί αυτό το πρόβλημα είναι να χρησιμοποιηθεί ένα αντιγόνο το οποίο βρίσκεται στον τριχικό θύλακο δίπλα στη μορφολογική εντόπιση του πρωτότυπου αυτοαντιγόνου. Η επαγωγή ανοχής έναντι αυτού του αντιγόνου θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων τα οποία μεταναστεύουν στον ιστό στόχο (τριχικό θύλακο) και εκκρίνουν αντιγόνο - μη ειδικές κυτοκίνες μετά από ενεργοποίηση της νόσου από το χορηγούμενο αντιγόνο στον τριχικό θύλακο. Αυτές οι κυτοκίνες καταστέλλουν τη φλεγμονή στο μικροπεριβάλλον όπου το αντιγόνο εντοπίζεται. Η ανοσοκαταστολή μετά από επαγωγή ανοχής περιορίζεται στη θέση όπου το αντιγόνο εντοπίζεται κι έτσι η συστηματική ανοσοκαταστολή μπορεί ν' αποφευχθεί.³⁴

Λιποσώματα

Μια άλλη καινούργια θεραπευτική προσέγγιση για τη ΓΑ είναι η δημιουργία ενός "όχηματος μεταφοράς" το οποίο να επιτρέπει τη διαπερατότητα ως το υπόδημα όπου βρίσκονται οι βολβοί των θυλάκων των τριχών με δυνατότητα αναγέννησης και όπου λαμβάνει χώρα και εξελίσσεται ο παθογενετικός μηχανισμός της νόσου.³⁴ Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως τα τοπικά στεροειδή⁵² και το τακρόλιμους πιθανόν να είναι αποτελεσματικοί σε ένα τέτοιο "όχημα"-έκδοχο.

Σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα τα λιποσώματα φαίνεται να είναι το καλύτερο υποψήφιο "όχημα"-έκδοχο για τοπική θεραπεία. Έχει αποδειχθεί ότι τα λιποσώματα εφαρμοζόμενα τοπικά μπορούν να μεταφέρουν μελανίνη, πρωτεΐνες, γονίδια και ποικίλα μικρά μόρια επιλεκτικά στους τριχικούς θυλάκους και το στέλεχος της τρίχας σε πειραματόζωα in vivo.⁵³ Ωστόσο, πειραματικές μελέτες στο μέλλον πρέπει να αποδείξουν εάν τα λιποσώματα μπορούν να μεταφέρουν μόρια στο βολβό των τριχών στο τριχωτό της κεφαλής του ανθρώπου in vivo.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σήμερα έχει πλέον αποσαφηνισθεί και αποδειχθεί ότι η ΓΑ είναι μια αυτοάνοση νόσος μεσολαβούμενη από T-λεμφοκύτταρα με ένα πρότυπο τύπου 1 κυτοκινών.

Η θεραπεία με τοπικά ανοσοθεραπευτικά (DPCP, SADBE) θεωρείται η πλέον κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα. Όλες οι άλλες σήμερα διαθέσιμες μέθοδοι είναι είτε πλήρως αναποτελεσματικές, είτε αναποτελεσματικές μακροπρόθεσμα ή συσχετίζονται με μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εφόσον αιτιολογική θεραπεία μέχρι σήμερα δεν υπάρχει, μελλοντικές προσεγγίσεις πρέπει να εστιασθούν σ' ένα περισσότερο ειδικό στόχο, συσχετιζόμενο με τον υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό της νόσου, με τοπική δράση γύρω από τον τριχικό θύλακο και χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Νέοι ανοσοτροποποιητές και βιολογικές θεραπείες στοχεύουν σε ειδικές ανοσολογικές απαντήσεις και προσφέρουν νέες στρατηγικές για τη θεραπεία παθογόνων T-λεμφοκυττάρων και των κυτοκινών που παράγουν. Στο μέλλον η ΓΑ θα μπορούσε να καταστεί πρώτης γραμμής νόσημα έρευνας για κλινικές μελέτες με νέες ειδικές θεραπείες για τις μεσολαβούμενες από τα T-λεμφοκύτταρα φλεγμονώδεις νόσους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Safavi KH. Incidence of alopecia areata in Olmsted Country, Minnesota, 1975 through, 1989. *Mayo Clin Proc* The 1995; 70: 628-633.
2. Gilhar A. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T-lymphocytes to human scalp explains on SCID Mice. *J Clin Invest* 1998; 101:62-7.
3. Tobin DJ. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 102:721-4.
4. Norris D. Alopecia areata: Current state of knowledge. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 16-7.
5. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:549-66.
6. Welsh EA. Human leukocyte antigen -DQB1*03 alleles are associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 103:758.
7. Colombe BW. The genetic basis of alopecia areata: HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and alopecia universalis. *J Invest Dermatol Symp Proc The* 1999; 4:216-219.
8. Bodemer C. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2000; 114:112-116.
9. Gilhar A. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4+ and CD8+ T lymphocytes: Transfer to human scalp explants on Prkdc (skid) mice. *Arch Dermatol* 2002; 138:916-922.
10. Toddes-Taylor N. T cell subpopulations in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:216-223.
11. Mc Elwee KJ. In vivo depletion of CD8+ T cells restores hair growth in the DEBR Model for alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996; 135:211-217.
12. Mc Elwee KJ et al: Partial restoration of hair growth in the DEBR model for alopecia areata after in vivo depletion of CD4+ T cells. *Br J Dermatol* 1999; 140:432-437.
13. Hoffmann R. The potential role of cytokines and T cells in alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc The* 1999; 4:235-238.
14. Carroll JM. Gene array profiling and immunomodulation studies define a cell-mediated immune response underlying the pathogenesis of alopecia areata in a mouse model and humans. *J Invest Dermatol* 2002; 119:392-402.
15. Wiseman MC et al. Predictive Model for immunotherapy of Alopecia Areata with Diphencyprone. *Arch Dermatol*, 2001; 137:1063-1068.
16. Price V. Therapy of Alopecia Areata: On the cusp and in the future. *J Invest Dermatol Symp Proc The* 2003; 8:207-11.
17. Charuwichitratana S et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0,25% desoximethasone cream. *Arch Dermatol* 2000; 136:1276-7.
18. Abell E, Munro DD. Intralesional treatment of alopecia areata with trancinolone acetonide by jet injector. *Br J Dermatol* 1973; 88:55-59.
19. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11: 478-83.
20. Dillaha CJ, Rothman S: Therapeutic experiments in alopecia areata with orally administered cortisone. *J Am Med Ass* 1952; 150:546-550.
21. Bunker CB. Systemic steroids in the treatment of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2004; 151:246-7.
22. Sladden MJ et al. Alopecia areata: the need for guidelines and evidence-based dermatology. *Br J Dermatol* 2005; 152:1062-1064.
23. Seiter S et al: High-Dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatology* 2001; 202:230-234.
24. Friedli A. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: An open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:597-602.
25. Taylor CR et Hawk JLM: PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St. John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995; 133:914-918.
26. Behrens-Williams SC et al. The PUVA-turban as a new option of applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:248-252.
27. Gundogan C et al. Treatment of Alopecia Areata with the 308-nm Xenon Chloride Excimer Laser: Case report of two successful treatments with the Excimer Laser. *J Lasers in Surgery and Medicine* 2004; 34:86-90.
28. Fiedler-Weiss VC, Buys CH. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1987; 129:1491-3.
29. Tang L et al. Old wine in new bottles: Reviving old therapies for alopecia areata using rodent models. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8:212-6.
30. Tang L et al. Restoration of hair growth in mice with an alopecia areata-like disease using topical anthralin. *Exp Dermatol* 2004; 13:5-10.
31. Price VH. Topical minoxidil in extensive alopecia areata, including 3-year follow-up. *Dermatologica* 1987; 175 (suppl 2):36-41.
32. Fiedler-Weiss VC. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:745-8.
33. Freyschmidt-Paul P et al. Current and potential agents for the treatment of alopecia areata. *Curr Pharm Des* 2001; 7:213-230.
34. Freyschmidt-Paul P et al. Alopecia Areata: Treatment of Today and Tomorrow. *J Invest Dermatol Symp Proc The* 2003; 8:12-17.
35. Pascal J. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:632-6.
36. Feldmann et al. Is topical tacrolimus effective in alopecia areata univertsalis? *Br J Dermatol* 2002; 147:1031-1032.
37. Thiers BH: Topical tacrolimus: Treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000; 136:124.

38. Eichenfield LF et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:495-504.
39. Gupta A et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:242-250.
40. Rothbard JB et al. Conjugation of arginine oligomers to cyclosporin A facilitates topical delivery and inhibition of inflammation. *Nat Med* 2000; 6:1253-1257.
41. Gilhar A et al: Melanocyte-associated T-cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc (Scid) mice. *J Invest Dermatol* 2001; 117:1357-1362.
42. Stober BE et al. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:159-63.
43. Posten W et al. Recurrence of alopecia areata in a patient receiving etanercept injections. *Arch Dermatol* 2005; 141:759-60.
44. Etefagh L et al. Alopecia areata in a patient using infliximab: new insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. *Arch Dermatol* 2004; 140:1012.
45. Heffeman MP et al. Alefacept for alopecia areata. *Arch Dermatol* 2005; 141:1513-6.
46. Kaelin U et al. Treatment of alopecia areata partim universalis with efalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:529-32.
47. Singri P et al. Biologic therapy for psoriasis: The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002; 138:657-663.
48. Asadullah K et al: Interleukin 10 treatment of psoriasis: Clinical results of a phase II trial. *Arch Dermatol* 1999; 135:187-192.
49. Ghoreschi K et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces TH2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* 2003; 9:40-46.
50. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:1-23.
51. Garcia G, Weiner HL: Manipulation of Th responses by oral tolerance. *Current Topics Microbiol Immunol* 1999; 238:123-145.
52. Tosti A et al. Efficacy and Safety of a new clobetasol propionate 0,05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:1243-1247.
53. Li L, Hoffman RM. topical liposome delivery of molecules to hair follicles in mice. *J Dermatol Sci* 1999; 14:101-108.

Αλληλεπογραφή: Χασάπη Βασιλική

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός",

Γ Δερματολογική Κλινική

Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Καισαριανή, Αθήνα

E-mail: glafkosc@otenet.gr