

# Współczesne poglądy na etiopatogenezę łysienia plackowatego

## *Current views on etiology of alopecia areata*

EWA JOSS-WICHMAN<sup>1</sup>, GRAŻYNA BRONIARCZYK-DYŁA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

<sup>2</sup>Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatocirurgii, II Katedra Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Grażyna Broniarczyk-Dyła

### **Abstract**

*Alopecia areata (AA) is a common disease of the skin, constituting about 2% of all dermatoses. It occurs in humans, but also other mammals and may develop at any age. The disease can present with two main forms – AA vulgaris (AAV) and AA totalis/universalis (AAT/U). Current views on etiology of this condition are presented in the paper. On the base of modern literature the most popular etiological theories, explaining the pathomechanism of hair loss, are discussed. These include autoimmune, immunologic and genetic theory, as well as involvement of the disturbances in the apoptosis process. Psychogenic factors may also have a role in etiology of the disease, what can be associated with action of neuromediators released in vicinity of the hair follicle. Alopecia areata still belongs to the diseases that pose significant therapeutic difficulties in clinical practice.*

**Key words:** alopecia areata, clinical picture, etiology.

### **Streszczenie**

*Łysienie plackowate (alopecia areata – AA) jest częstą jednostką chorobową, stanowiącą ok. 2% wszystkich dermatoz. Występuje zarówno u ludzi, jak i u innych ssaków, może pojawić się w każdym wieku. Główne odmiany kliniczne choroby to łysienie plackowate zwykłe (AA vulgaris) oraz całkowite i/lub uogólnione (AA totalis, AA universalis). W pracy przedstawiono współczesne poglądy dotyczące etiopatogenezy AA. Na podstawie najnowszego piśmiennictwa omówiono najpowszechniej uznawane teorie przybliżające patomechanizm rozwoju choroby, jak autoimmunologiczna, immunologiczna, genetyczna oraz zakładająca udział procesu apoptozy. Istotne znaczenie w etiologii AA mogą mieć również czynniki psychogenne, co może być związane z działaniem neuromediatorów uwalnianych w skórze właściwej w otoczeniu mieszków włosowych. Łysienie plackowate nadal należy do chorób, które w codziennej praktyce klinicznej lekarza dermatologa przysparzają dużych trudności w postępowaniu terapeutycznym.*

**Słowa kluczowe:** łysienie plackowate, obraz kliniczny, etiopatogeneza.

(*PDiA 2005; XXII, 4: 189–198*)

## **Wprowadzenie**

Łysienie plackowate (*alopecia areata* – AA) jest częstą chorobą skóry owłosionej, a zatem zarówno skóry głowy, jak i skóry pozostałych okolic ciała, gdzie występują mieszki włosowe.

Choroba dotyczy ok. 0,1–0,2% populacji światowej, u osób rasy kaukaskiej szacuje się częstość jej występowania od 0,01 do 0,1% [1]. Ocenia się, że na łysienie plackowate choruje 2% nowo zgłaszających się pacjen-

tów klinik i poradni dermatologicznych [2]. Łysienie plackowate stanowi ok. 2–3% wszystkich dermatoz [3–5]. W samych tylko Stanach Zjednoczonych na AA choruje w przybliżeniu 2 mln osób [6].

AA występuje nie tylko u ludzi, lecz także u wielu innych ssaków, jak myszy i szczury, a także u psów – sznaucerów, pudli i jamników, kotów syjamskich oraz koni ras palomino i appaloosa [7–12]. Pierwsze opisy AA znane są od epoki starożytnej, można je znaleźć już w pracach Celsusa [13].

Adres do korespondencji: dr med. Ewa Joss-Wichman, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel. +48 42 686 79 81, tel. /faks +48 42 688 45 65, e-mail: ewajw@poczta.onet.pl

U większości chorych z łysieniem plackowatym dochodzi do naglej, ogniskowej utraty włosów w obrębie skóry głowy. Na obwodzie powiększających się ognisk wyłysienia w ostrej fazie choroby widoczne są często w trichogramie tzw. włosy wykrzyknikowe (*exclamation mark hairs*), czyli krótkie, kilkumilimetrowe fragmenty łodygi włosa [14].

### Odmiany kliniczne

W zależności od stopnia nasilenia zmian chorobowych w łysieniu plackowatym, można wyróżnić następujące jego odmiany:

- ▶ łysienie plackowate zwykłe (*alopecia areata vulgaris* – AAV), charakteryzujące się obecnością okrągłych lub owalnych ognisk wyłysienia w obrębie skóry głowy, które mogą zlewać się ze sobą, tworząc większe obszary pozbawione włosów. Szczególną odmianą AAV jest pasmowata utrata włosów w okolicy potylicznej, przechodząca na obszary skroniowe, a czasem także na skórę czoła. Jest to tak zwane łysienie wężykowate (*ophiasis*);
- ▶ łysienie plackowate całkowite (*alopecia areata totalis* – AAT) – stwierdza się brak włosów na skórze głowy, zachowane pozostaje owłosienie w obrębie skóry twarzy (brwi, rzęsy) oraz włosy łonowe i meszkowe;
- ▶ łysienie plackowate uogólnione (*alopecia areata universalis* – AAU), w którego przebiegu dochodzi do całkowitej utraty owłosienia na skórze głowy, w tym brwi i rzęs, oraz na skórze innych obszarów ciała.

Łysienie uogólnione, które nie poddaje się żadnym metodom leczenia, określa się mianem łysienia plackowatego złośliwego (*alopecia areata maligna*). Czas przebiegu choroby w tym przypadku jest wieloletni, włosy często nigdy nie odrastają.

### Przebieg choroby

Poza wyłysieniem nie obserwuje się żadnych zmian chorobowych na zajęтым obszarze skóry owłosionej, pacjenci nie zgłaszają również żadnych dolegliwości podmiotowych.

Przebieg choroby jest zmienny, ogniska wyłysienia mogą ustępować samoistnie lub też powiększać się, zajmując całą skórę owłosioną głowy, a czasem również całego ciała. AA rozwija się u obu płci z jednakową częstością, może pojawić się w każdym wieku. Częściej jednak występuje u dzieci i ludzi młodych, u których też rokowanie dotyczące odrostu włosów jest gorsze.

Mimo łagodnego przebiegu choroby oraz braku objawów podmiotowych, chorzy odczuwają poważny dyskomfort z powodu utraty owłosienia i skarżą się na obniżoną jakość życia, co może być przyczyną utrudnionego prawidłowego funkcjonowania w społeczeństwie.

### Zmiany w obrębie płytek paznokciowych

Utracie włosów mogą towarzyszyć zmiany dystroficzne płytek paznokciowych, tj. punkcikowate wgłębienia (tzw. objaw napastrka), podłużne pobruzdowania, zmiany zabarwienia płytki oraz jej kruchość, a także rozdwanie się wolnego brzegu płytki. W badaniach populacji włoskiej wykazano, że zmiany takie mogą dotyczyć ok. 3,3% dorosłych chorych oraz 12% dzieci z rozpoznaniem łysienia plackowatego [15]. Zmiany te czasem określane są jako *łysienie plackowate płytek paznokciowych*, które może okresowo występować jako jedyny objaw choroby [16].

### Obraz ultrastrukturalny

W łysieniu plackowatym obserwuje się szereg zmian w obrazie histopatologicznym. Zalicza się do nich:

- ▶ obecność okołomieszkowego nacieku limfocytarnego, zwłaszcza w początkowych stadiach choroby,
- ▶ zmniejszenie liczby włosów terminalnych,
- ▶ zmniejszenie liczby włosów anagenowych,
- ▶ wzrost liczby włosów telogenowych i często katagenowych oraz włosów meszkowych [17, 18].

W badaniach Whitinga [19], obejmujących 287 chorych z AA, wszystkie te cechy były obecne tylko w 49% przypadków wycinków ze zmian skórnych pobieranych sztancą. Badanie histopatologiczne wycinka skóry nie jest zatem konieczne do postawienia rozpoznania AA.

W dłużej trwających zmianach nacieki limfocytarne są zwykle mniej obfite, występują cechy zwłóknienia w otoczeniu mieszków włosowych, a one same ulegają miniaturyzacji [18].

W badaniach prowadzonych przy użyciu mikroskopu elektronowego widoczne są również zmiany ultrastrukturalne w obrębie brodawki włosa, która przybiera nieregularny kształt, a komórki brodawki wykazują wiele zaburzeń strukturalnych, jak wakuolizacja cytoplazmy, mniejsza liczba organelli oraz hiperchromatoza jąder komórkowych [19]. Charakterystyczna jest również zmniejszona liczba lub nawet całkowity brak melanosomów w melanocytach brodawki włosa w obrębie ogniska AA [20].

### Teorie dotyczące etiopatogenezy choroby

Etiopatogeneza łysienia plackowatego pozostaje nadal nie do końca wyjaśniona. Uważa się, że choroba jest spowodowana nagłym przejściem włosa z fazy anagenu w fazę wczesnego katagenu. Nie wyjaśniono jeszcze, jakie czynniki są odpowiedzialne za zapoczątkowanie tego procesu.

Istnieje wiele hipotez dotyczących prawdopodobnego podłoża etiologicznego łysienia plackowatego. Do najbardziej popularnych należą:

- ▶ immunologiczna – zakładająca udział cytokin oraz zaburzeń ilości i wzajemnego stosunku subpopulacji limfocytów CD4 i CD8;
- ▶ autoimmunologiczna,
- ▶ zakładająca rolę nasilenia procesu apoptozy,
- ▶ genetyczna,
- ▶ psychogenna,
- ▶ inne – postulujące związek z zaburzeniami w unerwieniu i unaczynieniu owłosionej skóry, przyjmowanymi lekami lub zakażeniami wirusowymi.

## Teoria immunologiczna

W ostatnich latach pojawiło się wiele publikacji potwierdzających rolę zaburzeń układu immunologicznego w rozwoju AA [21–26]. Za udziałem układu immunologicznego w procesie regulacji wzrostu włosa przemawia m.in. fakt, że cyklosporyna A, silny lek o działaniu immunosupresyjnym, pobudza wzrost włosów u ludzi i innych ssaków (szczury, myszy) [27].

W etiopatogenezie choroby podkreśla się rolę odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego w związku z obecnością intensywnego nacieku z komórek zapalnych w otoczeniu mieszkła włosowego [24, 28], gdzie dominującą rolę odgrywają limfocyty T. Naciek ten jest najsilniej wyrażony w ostrej, początkowej fazie choroby, związanej z postępującą utratą włosów. Nacieki stwierdza się głównie wokół mieszków włosowych w fazie anagenu, co przyspiesza ich przejście w okres katagenu, jednak nie powodują one zmian destrukcyjnych w obrębie samych mieszków [29]. U chorych na łysienie plackowate stwierdzano zaburzony stosunek limfocytów pomocniczych (CD4+) do supresorowych (CD8+), na niekorzyść tych ostatnich [26, 30, 31].

Udział limfocytów obecnych w naciekach okółmieszkowych w patogenezie AA potwierdziły również badania na modelu zwierzęcym myszy SCID (*severe combined immunodeficiency*) pozbawionych zarówno limfocytów T, jak i B. W badaniach prowadzonych przez Gilhara i wsp. [32] przeszczepiano myszom fragmenty skóry głowy objętej procesem łysienia plackowatego. Po uzyskaniu odrostu w obrębie przeszczepionej skóry u myszy, w ogniska te podawano limfocyty T, wyhodowane z nacieku okółmieszkowego od pacjentów z AA, uzyskując ponowną utratę włosów.

Limfocyty T CD4+ mogą zapoczątkowywać utratę włosów albo poprzez bezpośrednie działanie cytotoksyczne na komórki mieszkła włosowego, albo też za pośrednictwem wydzielanych cytokin [21]. Hoffmann i wsp. [24] stwierdzili, że w nacieku limfocytarnym wokół mieszkła włosowego w AA występuje przewaga limfocytów T pomocniczych, wydzielających cytokiny typu Th1 (IL-2 i IFN- $\gamma$ ), jak również nadmierna ekspresja IL-1 $\beta$ . Po skutecznym leczeniu za pomocą alergenów

kontaktowych, np. difencyklopropenu (DPCP), dochodziło do zmiany profilu cytokin, pojawiały się wówczas wysokie poziomy IL-10 i TGF- $\beta$ 1.

Możliwe zatem, że limfocyty T obecne w nacieku wokółmieszkowym wydzielają cytokiny bezpośrednio wpływające na wzrost i różnicowanie się komórek mieszkła, a zatem dające sygnał do zatrzymania cyklu włosowego.

Zmiana profilu cytokin związana z wywołaniem nadwrażliwości kontaktowej mogłaby więc powodować ponowne *włączenie* tego cyklu [21, 24, 32].

Do innych, często stwierdzanych zaburzeń układu immunologicznego w otoczeniu mieszków włosowych należy również podwyższona ekspresja cząsteczki adhezyjnej ICAM-1 oraz antygenów MHC klasy II, HLA-DR [30, 33, 34].

W patogenezie AA podkreśla się również udział transformującego czynnika wzrostu- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$*  – TGF- $\beta$ ), odpowiedzialnego za kontrolę cyklu włosowego, co wykazano na modelu zwierzęcym [35]. Do innych cytokin, związanych z zaburzeniem prawidłowego wzrostu mieszkła włosowego, należy czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF) oraz czynnik wzrostu śródbłónki naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), a także skórny antygen związany z limfocytami (*cutaneous lymphocyte-associated antigen* – CLA) [36–38].

Wielu autorów wskazuje na istotną rolę cytokin w etiopatogenezie AA. Zwiększona produkcja cytokin przez komórki brodawki mieszkła włosowego może wpływać na zahamowanie wzrostu włosa, zaburzenie przebiegu cyklu włosowego oraz pojawienie się nacieku zapalnego. Uważa się, że cytokiny prozapalne, jak IFN- $\gamma$ , IL-1 i TNF- $\alpha$ , hamują proliferację keratynocytów mieszkła włosowego, co prowadzi do przedwczesnego wystąpienia fazy telogenu [27].

W celu potwierdzenia roli zjawisk immunologicznych w patogenezie łysienia plackowatego prowadzono hodowlę mieszków włosowych w obecności różnych cytokin. Stwierdzono, że przy niskich stężeniach IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  występowała zaznaczona wakuolizacja komórek macierzy w obrębie opuszki mieszkła włosowego oraz zmniejszenie objętości macierzy, zaburzenie organizacji melanocytów mieszkowych, widoczne zagęszczenie (kondensacja) brodawki włosa, a także nieprawidłowe różnicowanie się i keratynizacja komórek przedkorowych oraz komórek pochewki wewnętrznej. Natomiast w wyższych stężeniach cytokin obserwowano znacznie bardziej nasilonie zagęszczenie brodawki włosa, co prowadziło do tworzenia się małych, gęsto skupionych grup komórek u podstawy opuszki mieszkła włosowego, a w niektórych mieszkach *wypchnięcie* brodawki z mieszkła do otoczki łącznotkankowej, związane z nie-

prawidłowym rogowaceniem komórek warstwy przedkorowej macierzy mieszków oraz pogrubieniem i nieprawidłowym wykształcaniem się wewnętrznej pochwki włosa. Stwierdzono również, że dodanie TNF- $\alpha$  do hodowli mieszków włosowych w sposób wyraźny hamowało ich wzrost. Zmiany te nie są charakterystyczne dla fizjologicznego przechodzenia mieszków z okresu anagenu w katagen, ale przypominają zmiany opisywane w przebiegu łysienia plackowatego, świadcząc o istotnej roli lokalnego środowiska cytokinowego w patogenezie choroby [27].

Tang i wsp. [39] badali wpływ cignoliny (antraliny) na profil cytokinowy w zmianach chorobowych w AA. Wykazali, że cignolina hamuje ekspresję TNF- $\alpha$  oraz IFN- $\gamma$ , podczas gdy ekspresja IL-1 $\alpha/\beta$ , IL-1Ra i IL-10 jest przez nią pobudzana. Zahamowanie ekspresji TNF- $\alpha$  może być zatem jednym z mechanizmów odrostu włosów po miejscowym zastosowaniu cignoliny.

W badaniach Lis i wsp. [40] wykazano także różnice w poziomach krążących receptorów dla cytokin związanych z odpowiedzią immunologiczną typu komórkowego, czyli sIL-2r oraz sTNF- $\alpha$ RI, w grupie chorych z AA w porównaniu do grupy kontrolnej, przy czym różnice w stężeniu sTNF- $\alpha$ RI były znamienne statystycznie.

O znaczącej roli cytokin w patogenezie łysienia plackowatego świadczy również fakt podwyższonej ekspresji cząsteczki przylegania międzykomórkowego (ICAM-1) oraz antygenów zgodności tkankowej HLA-DR przez nabłonkowe komórki mieszków włosowych, a także innych cząsteczek adhezyjnych, jak VCAM-1 i ELAM-1, na komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych w otoczeniu mieszków [41].

Istotną rolę w patogenezie AA może odgrywać również fakt immunologicznego uprzywilejowania mieszków włosowych, opisywany przez licznych autorów [42–44]. Według tej teorii proces wypadania włosów może być zapoczątkowany utratą tego statusu mieszków włosowych, wywołaną przez różne czynniki środowiskowe. Należą do nich może obecność wewnątrzustrojowych ognisk zakażenia, superantygenów bakteryjnych, stresu lub mikrourazów skóry głowy. Pod ich wpływem w prawidłowo rosnącym mieszkoku włosowym znajdującym się w fazie anagenu może dochodzić do odsłonięcia dotychczas ukrytych antygenów, charakterystycznych dla mieszków telogenowych, które mogą być celem ataku ze strony układu immunologicznego [45].

### Teoria autoimmunologiczna

Coraz bardziej prawdopodobna staje się hipoteza o autoimmunologicznym uwarunkowaniu łysienia plackowatego [46, 47].

Podstawę do wysunięcia takich przypuszczeń dały obserwacje częstego współistnienia AA z innymi chorobami z autoagresji. W piśmiennictwie spotyka się opisy rozwoju łysienia plackowatego u chorych z toczeniem rumieniowatym (DLE i SLE), twardziną, pęcherzycą liściastą, bielactwem, liszajem płaskim, a także z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy (choroba Gravesa-Basedova i Hashimoto), cukrzycą młodzieńczą, anemią złośliwą, wrzodziejącym zapaleniem jelit, reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorobą Addisona [48–51].

Najczęściej opisywane jest współwystępowanie AA z chorobami tarczycy. Częstość łącznego występowania łysienia plackowatego i autoimmunologicznych chorób tarczycy ocenia się na 8–33% [50].

Łysienie plackowate jest również jednym z objawów autoimmunologicznego zespołu wielogruzołowego typu I (*autoimmune polyendocrine syndrome type I* – APS I). AA jest obecne w ok. 1/3 przypadków tego zespołu, zazwyczaj występując w najcięższych odmianach, tj. AA *totalis* lub *universalis*. W badaniu prowadzonym przez Hedstranda i wsp. [49] wykazano obecność wysokich mian autoprzeciwciał przeciw różnym strukturom mieszków włosowych w fazie anagenu (keratynocytom macierzy, powłoczce pochwki włosa i warstwie korowej mieszków) u chorych z APS I.

Przyczynowy związek procesów autoimmunologicznych z AA potwierdza również częste (od 5 do 30%) stwierdzanie obecności różnych autoprzeciwciał w surowicy chorych [50–52]. Należą do nich m.in. przeciwciała przeciwjądrowe, przeciw-tarczycowe (przeciw tyreoglobulinie i przeciwmikrosomalne) oraz przeciw komórkom okładzinowym żołądka. Również w badaniach na modelu zwierzęcym toczenia rumieniowatego, myszach MRL/lpr, stwierdzono łysienie jako jeden z objawów choroby autoimmunologicznej [53].

O roli odpowiedzi autoimmunologicznej w stosunku do różnych struktur mieszków włosowych świadczyć mogą zatem następujące fakty:

- zmiany chorobowe dotyczą tylko mieszków włosowych,
- współistnienie z innymi chorobami autoimmunologicznymi,
- w surowicy chorych stwierdza się inne autoprzeciwciała,
- zaburzenia w liczbie i aktywności krążących limfocytów T,
- w aktywnej fazie choroby obecny jest naciek wokół mieszków włosowych,
- wokół nacieków znajdują się złogi immunoglobulin i dopełniacza, zwłaszcza na obrzeżu aktywnych zmian,
- wokół opuszki włosa stwierdza się podwyższoną ekspresję antygenów głównego układu zgodności tkankowej klasy I i II,

► występuje zwiększona liczba prezentujących antygen komórek Langerhansa [54–56].

Od dawna poszukiwano swoistych autoprzeciwciał, które mogłyby być odpowiedzialne za rozwój AA. Prowadzono wiele doświadczeń na modelach zwierzęcych tej choroby, do których należą myszy C3H/HeJ oraz szczury DEBR (*dundee experimental balding rats*) [57, 58]. Tobin i wsp. [59] wykryli obecność przeciwciał przeciw składnikom mieszków włosowych u myszy C3H/HeJ, które reagowały z antygenami o masie cząsteczkowej 40–60 kDa. Wykazali oni, że antygeny te są wspólne dla myszy i człowieka.

Natomiast McElwee i wsp. [60] w badaniach na szczurach DEBR wykazali obecność autoprzeciwciał przeciw różnym strukturom mieszka włosowego w surowicy większości zwierząt. Były to przeciwciała przeciw korze włosa, osłonce pochwki oraz jego pochewce wewnętrznej, zwłaszcza warstwie Henlego.

Randall i wsp. [61] stwierdzili z kolei, że surowica chorych z AA hamuje wzrost hodowli komórek brodawki mieszka włosowego, co może wskazywać na obecność krążących autoprzeciwciał przeciw jej strukturom.

W surowicy większości zdrowych osób obecne są niskie miana autoprzeciwciał reagujących z wieloma różnymi antygenami mieszka włosowego [62, 63]. Mają one charakter autoantygenów, ponieważ zachodzi reakcja immunologiczna między nimi a przeciwciałami obecnymi w surowicy osób, od których pobrano mieszki włosowe. Stwierdzono, że u znacznego odsetka chorych z AA występują wysokie miana przeciwciał, głównie klasy IgG, skierowanych przeciw niektórym z tych antygenów, a zwłaszcza przeciw antygenom o masie cząsteczkowej od 44 do 52 kDa. W hodowli poszczególnych typów komórek obecnych w mieszku włosowym stwierdzono, że przeciwciała obecne w surowicy chorych z AA są skierowane zarówno przeciw keratynocytom, jak i melanocytom [64].

Badania dotyczące roli autoprzeciwciał skierowanych przeciw melanocytom mieszka włosowego podejmowano z uwagi na częsty odrost siwych włosów w obrębie ognisk AA, nie wykazano jednak ich patogennej roli [48, 64, 65].

Tobin i wsp. [66] wykazali w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej na wycinkach skóry z ognisk łysienia plackowatego, że krążące przeciwciała skierowane są najczęściej przeciw zewnętrznej pochewce włosa, a w dalszej kolejności przeciw macierzy, wewnętrznej pochewce włosa oraz łądydze włosa.

### Teoria zakładająca rolę nasilenia procesu apoptozy

Liczni autorzy zwracali także uwagę na możliwą rolę zjawiska samobójczej śmierci komórki, czyli apoptozy, w etiopatogenezie łysienia plackowatego [24, 67–69].

Nadal nie ustalono, na jakiej drodze dochodzi do nagłego przejścia mieszka włosowego z fazy anagenu w wczesny katagen i szybko po nim następujący okres telogenu, w którym dochodzi do wypadania włosów.

Postulowano udział procesu apoptozy, który zapoczątkowują nieznane jeszcze czynniki (stres?, autoprzeciwciała?, czynniki zakaźne?) w niszczeniu komórek mieszka.

Apoptoza, czyli zaprogramowana śmierć komórki, jest zjawiskiem zachodzącym stale w procesie rozwoju embrionalnego, jak również w rosnących tkankach w okresie rozwojowym. Wiele komórek jest eliminowanych na drodze apoptozy, co odgrywa niezwykle istotną rolę w osiągnięciu funkcjonalnej i strukturalnej dojrzałości wielu układów, w tym układu nerwowego. Proces ten odpowiada również za klonalną delecję autoreaktywnych limfocytów T, a zatem zapobiega rozwojowi chorób autoimmunologicznych.

Uważa się zatem, że zjawisko apoptozy odgrywa istotną rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty (SLE), gdzie dochodzi do nadmiernego pobudzenia szlaku apoptozy limfocytów Th1, co powoduje ich czynnościową dysfunkcję [70–72].

Wykazano, że Fas znajduje się na komórkach nabłonkowych w obrębie mieszka włosowego [54], a jego ligand jest obecny na komórkach wokółmieszkowego nacieku limfocytarnego u chorych z łysieniem plackowatym. Norris i wsp. [67] donoszą o zwiększonej liczbie komórek apoptotycznych w obrębie brodawki włosa.

Rola Fas jest dobrze poznana w wielu chorobach o podłożu autoimmunologicznym. Wiadomo, że myszy pozbawione tej cząsteczki (szczepy *Fas-deficient* Fas<sup>lpr</sup>/Fas<sup>lpr</sup> i Fas<sup>gld</sup>/Fas<sup>gld</sup>) są stosunkowo odporne na wystąpienie indukowanego w warunkach doświadczalnych autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego oraz cukrzycy [68].

W celu uruchomienia szlaku apoptozy konieczne jest przekazanie odpowiedniego sygnału. Odbywa się to na drodze pobudzenia cytoplazmatycznego lub jądrowego receptora, następnie dochodzi do uruchomienia przekazywania sygnału za pośrednictwem jonów wapnia, swoistych białek (jak GTP-azy, kinazy) lub rekrutacji czynników transkrypcyjnych. W efekcie dochodzi do zmiany zachowania się komórki lub jej elementów (np. degranulacja, skurcz, zmiana aktywności enzymów, pojawienie się transkrypcji genów *de novo*) [73].

Kluczową rolę w szlakach uruchamiania procesu apoptozy odgrywają cytozolowe proteazy swoiste dla aspartamu, czyli kaspazy (*cytosolic aspartate-specific proteases – caspases*). Enzymy te pozostają w stanie nieaktywnym wewnątrz komórek, po pobudzeniu za pośrednictwem odpowiednich receptorów (np. receptory

dla TNF, Fas czy TRAIL) przechodzą w kompleksy cytozolowe związane z receptorami, a następnie mogą zapoczątkować proces tzw. kaskady kaspazowej [74].

### Teoria genetyczna

Rodzinne występowanie łysienia plackowatego ocenia się na ok. 10–20%, przy czym istnieją duże rozbieżności w zależności od badanych grup. W badaniu prowadzonym w populacji włoskiej w 1965 r. stwierdzono dodatni wywiad rodzinny tylko u 3,4% chorych z AA, podczas gdy w wielośrodkowym badaniu dużej grupy w Stanach Zjednoczonych odsetek ten wyniósł 42% [50]. Jednym z dowodów na udział czynników genetycznych w powstawaniu AA jest występowanie choroby u bliźniąt jednojajowych, u których ogniska łysienia mogą pojawiać się w tym samym czasie i umiejscowieniu [30, 50, 75].

Sposób dziedziczenia choroby nie jest jeszcze do końca znany, jednak najbardziej prawdopodobna wydaje się hipoteza McElwee i wsp. [76], którzy uważają, że w łysieniu plackowatym dziedziczenie ma charakter wielogenowy, przy czym można wyróżnić geny decydujące o podatności na rozwój choroby, modyfikujące jej przebieg oraz przypuszczalnie geny oporności na powstanie ognisk wyłysienia. Uważa się, że choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący z niepełną penetracją genu [77].

Podobnie jak w wielu innych chorobach autoimmunologicznych, w łysieniu plackowatym występują istotne powiązania genetyczne z różnymi allelami antygenów ludzkiego głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy II, kodowanych na chromosomie 6 [43, 77–82].

Istnieje wiele doniesień na temat związku poszczególnych alleli HLA z wystąpieniem choroby, różnią się one jednak znacznie w różnych populacjach etnicznych. W jednej z najwcześniejszych prac, pochodzącej z Finlandii, stwierdzono wyższą częstość antygenów klasy I, HLA-B12 [83]. Badanie w populacji izraelskiej wykazało natomiast częstsze występowanie antygeny HLA-B18 [84].

Większość badaczy zajmuje się jednak genami HLA-D jako najbardziej prawdopodobnym regionem dla genów regulujących podatność, przebieg lub oporność na rozwój AA [85, 86]. Obserwowano związek między wystąpieniem choroby a różnymi haplotypami MHC klasy II, w tym DR4, DR5, DR6, DR7 i szerokim antygenem DQ3 [76].

W nowszych badaniach stwierdzono, że u chorych z łysieniem plackowatym występuje istotnie zwiększona ekspresja allelu DRB1\*1104 (DR11), natomiast allele DRB1\*0401 (DR4) oraz DQB1\*0301 (DQ7) występują w najcięższych odmianach choroby, tj. w łysieniu plackowatym całkowitym i uogólnionym [85–87].

W innych badaniach wykazywano związek AA z innymi allelami DQB1 – DQB1\*0302, DQB1\*0601 oraz DQB1\*0603 [88]. Welsh i wsp. [81] stwierdzili natomiast wyraźny związek między antygenami DQB1\*03 (DQB1\*0301, \*0302 i 0303) a występowaniem łysienia plackowatego, natomiast ekspresja antygeny DQB1\*06 była istotnie mniejsza w grupie chorych z AA w porównaniu z grupą kontrolną.

Jednym z postulowanych alleli mogących wpływać na obraz kliniczny (*severity factor*) może być gen dla interleukiny-1 (IL-1) i/lub antagonisty receptora dla IL-1 [89–91]. Jest to jedna z najsilniejszych cytokin prozapalnych, która jest wytwarzana miejscowo w skórze zmienionej chorobowo, jej zwiększona produkcja może być zatem odpowiedzialna za rozwój odmiany całkowitej i uogólnionej łysienia plackowatego [22].

Prowadzono również badania dotyczące antygenów zgodności tkankowej klasy III, a zwłaszcza leżącego w tym rejonie chromosomalnym genu dla TNF- $\alpha$ . W obrębie genu dla tej cytokiny wykryto 2 polimorfizmy – w pozycji -308 (zamiana jednej zasady z guaniny [G] na adenozynę [A]) oraz w pozycji -238 (również zamiana G na A). Stwierdzono, że rzadszy allel w pierwszym typie polimorfizmu, T2 (A<sup>-308</sup>) był związany z następującymi allelami HLA klasy II: HLA A1, B8 i DR3, podczas gdy częściej spotykany allel T1 (G<sup>-308</sup>) występował łącznie z HLA DR4 i DR6 [92].

W przypadku drugiego polimorfizmu rzadszy allel A<sup>-238</sup> był związany natomiast z dwoma szerokimi haplotypami HLA: HLA B18 i B57 [93]. Galbraight i Panday [47] badali również polimorfizm genu dla TNF- $\alpha$  u chorych z łysieniem plackowatym zwykłym oraz uogólnionym. Stwierdzili, że heterozygotyczność w zakresie T1 i T2 występuje istotnie częściej u chorych z AA zwykłym w porównaniu z odmianą uogólnioną.

Niektórzy autorzy [29, 55, 94] wskazują również na udział polimorfizmu genu dla CTLA-4 (antygeny dla cytotosycznych limfocytów 4) w rozwoju reakcji autoimmunologicznych. Na drodze polimorfizmu może powstawać defekt tej cząsteczki, odgrywającej istotną rolę w procesie aktywacji limfocytów T oraz w przekazywaniu sygnału na szlaku apoptozy.

### Teoria psychogenna

Wiadomo, że wygląd zewnętrzny odgrywa niezwykle istotną rolę w sferze kształtowania własnego wizerunku i dobrego samopoczucia. W kręgu naszej kultury istotną częścią tego wizerunku jest wygląd i stan włosów na skórze głowy, co dotyczy zwłaszcza kobiet. Wiele osób dotkniętych chorobą skóry owłosionej przeżywa znaczny stres związany ze zmianą własnego wyglądu.

W ostatnich latach dużą uwagę przywiązuje się do możliwego psychosomatycznego podłoża łysienia plackowatego. W wielu publikacjach podnoszono znaczenie związku między zaburzeniami sfery psychicznej i pojawieniem się pierwszych ognisk wyłysienia w przebiegu AA [95–99].

Dowodzą tego znane z piśmiennictwa doniesienia o nagłej utracie włosów po przeżyciu silnego stresu emocjonalnego, związanego, np. ze stanem zagrożenia życia podczas działań wojennych [100]. Dla małych dzieci tego typu przeżyciem może być pojawienie się młodszego rodzeństwa, pójście do szkoły lub też konflikty między rodzicami [101, 102].

W tych przypadkach AA można traktować jako chorobę psychosomatyczną, w której pojawienie się zmian skórnych jest niejako odzwierciedleniem przeżywanego sytuacji stresowych, a zatem chorobę tę można zaliczyć do grupy chorób skóry mających związek ze sferą psychiki, tzw. psychodermatoz.

Prowadzono liczne badania dotyczące wpływu czynników psychicznych na przebieg AA. Anderson [103] stwierdził, że 23% chorych z łysieniem plackowatym przeżyło w przeszłości wstrząs psychiczny lub poważny epizod ciężkiego stresu. W badaniu prowadzonym przez Greenberga [104] u 45 chorych z AA wykazano obecność zaburzeń psychoneurotycznych u 72% badanych, psychotyczną strukturę osobowości u 9% oraz obecność schizofrenii u 9%.

O nagłym wzroście zachorowań na łysienie plackowate w okresie poprzedzającym atak alianców latem 1944 r. donosi Masters [101]. Zdaniem Colona i wsp. [105] u 74% chorych z łysieniem plackowatym można postawić przynajmniej jedno rozpoznanie psychiatryczne, obecne w chwili badania lub na podstawie danych z wywiadu.

Podobne wyniki uzyskano także w badaniach własnych [106].

Również Koo i wsp. [107] donoszą o częstszym występowaniu zaburzeń psychicznych w populacji chorych z AA w porównaniu z populacją ogólną.

Gupta i wsp. [96] wykazali natomiast, że wśród chorych z chorobami dermatologicznymi, takimi jak trądzik, łuszczyca, AZS i łysienie plackowate, stwierdza się większe nasilenie objawów depresji i myśli samobójczych.

Nadal prowadzone są badania dotyczące roli czynników emocjonalnych i ewentualnych zaburzeń psychicznych u pacjentów z chorobami dermatologicznymi.

Panconesi i Hautmann [97] sugerują, że istotną rolę w powstawaniu AA mogą odgrywać zaburzenia w wydzielaniu i reaktywności na neuropeptydy, takie jak substancja P, VIP i CRGP, powstające pod wpływem stresu emocjonalnego, co potwierdzają prace Toyody i wsp. [99]. Autorzy ci tłumaczą udział stresu w patogenezie

łysienia plackowatego na podstawie zjawisk biochemicznych zachodzących w obrębie nerwów czuciowych.

Skóra jest narządem bogato unerwionym przez neuropeptydoergiczne nerwy czuciowe, które mogą przewodzić zarówno aferentne impulsy czuciowe ze skóry do ośrodkowego układu nerwowego, jak też pobudzać tkankę docelową na drodze eferentnej. Pobudzenie to zachodzi poprzez wydzielanie kilku rodzajów neuropeptydów przez gałązki nerwów skórnych.

Toyoda i wsp. [99] w 10 wycinkach z ognisk łysienia plackowatego stwierdzili obecność licznych włókien nerwowych wykazujących dodatni odczyn z substancją P, co może wskazywać na rolę tego neuropeptydu w patogenezie AA.

Ostatnio również dużą uwagę w etiopatogenezie łysienia plackowatego przywiązuje się do roli czynników neurotroficznych, jak czynnik wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF), czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) czy neurotrofina-3 i -4 [108].

Dane z badań doświadczalnych na modelu mysim wskazują, że neurotrofiny mogą brać udział w regulacji zarówno cyklicznej aktywności zdrowych mieszków włosowych, jak i uczestniczyć w zahamowaniu ich wzrostu i zapoczątkowaniu procesu utraty włosów [109].

Katsarou-Katsari i wsp. [101] uważają natomiast, że ostry stres psychiczny może zapoczątkować zmiany typu AA na drodze aktywacji receptorów  $2\beta$  dla hormonu uwalniającego hormon kortykotropowy (*corticotropin releasing hormone* – CRH) wokół mieszków włosowych.

Postuluje się również udział nieprawidłowej odpowiedzi na CGRP (peptyd związany z genem dla kalcytoniny), który wywiera silne działanie przeciwzapalne, oraz substancji P, która na mysim modelu C57BL/6 działa pobudzająco na wzrost włosów [110].

Badania dotyczące zmian w strukturze i czynności gruczołów potowych ekrynowych w łysieniu plackowatym wykazały również zmniejszenie gęstości potu oraz średnicy kropli potu, co może być związane z zaburzeniem czynności nerwów obwodowych.

Na podstawie powyższych doniesień można zatem próbować wyjaśnić wpływ stresu emocjonalnego jako jednego z czynników patogenetycznych w łysieniu plackowatym.

### Inne teorie

Poszukiwano związku zakażeń wirusowych, zwłaszcza wirusem cytomegalii (CMV), z pojawieniem się zmian typu łysienia plackowatego [111]. Skinner i wsp. [112] wykazali obecność DNA tego wirusa w 21 przypadkach spośród 25 badanych chorych z AA. Inni autorzy nie potwierdzili jednak bezpośredniej zależności między tymi chorobami [113, 114].

Badano także wpływ leków na pojawienie się ognisk AA, jednak mechanizm wypadania włosów w łysieniu polekowym (np. po zastosowaniu leków immunosupresyjnych – cytostatyków) jest odmienny od obserwowanego w łysieniu plackowatym, a po odstawieniu leku następuje zwykle całkowity odrost włosów.

U chorych z łysieniem plackowatym stwierdzono również istotne obniżenie poziomu cynku, żelaza i magnezu, oznaczane zarówno w surowicy krwi, jak i w włosach [115].

## Podsumowanie

Łysienie plackowate pozostaje nadal jednym z najważniejszych wyzwań w codziennej praktyce klinicznej lekarza dermatologa. Niecałkowicie poznana etiopatogeneza tej choroby pozostaje nie bez wpływu na trudności w postępowaniu terapeutycznym w tej chorobie. Celowe wydaje się zatem stałe prowadzenie dalszych badań nad etiopatogenezą jednostki chorobowej na większych grupach chorych w różnych populacjach.

## Piśmiennictwo

- Hoffmann R, Happle R: Topical immunotherapy in alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996; 14: 739-44.
- McElwee KJ, Pickett P, Oliver RF: The DEBR rat, alopecia areata and autoantibodies to the hair follicle. *Br J Dermatol* 1996; 134: 55-63.
- Nelson DA, Spielvogel RL: Alopecia areata. *Int J Dermatol* 1985; 24: 26-34.
- Roselino AMF, Almeida AM, Hippolito MA, et al.: Clinical-epidemiologic study of alopecia areata. *Int J Dermatol* 1996; 35: 181-4.
- Schwartz RA, Krysicka-Janniger C: Alopecia areata. *Cutis* 1997; 59: 238-241.
- Duvic M, Norris D, Christiano A, et al.: Alopecia areata registry: an overview. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 219-21.
- Dawber R, Van Neste D: Hair and scalp disorders. Martin Dunitz, London, 1995.
- McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Sundberg JP, et al.: The pathogenesis of alopecia areata in rodent models. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 6-11.
- Randall VA: Is alopecia areata an autoimmune disease? *Lancet* 2001; 358: 1922-3.
- Sunberg JP, Boggess D, Montagutelli X, et al.: C3H/HeJ mouse model for alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 16S.
- Sundberg JP, Oliver RF, McElwee KJ, et al.: Alopecia areata in humans and other mammalian species. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 32S.
- Tobin DJ, Gardner SH, Luther PB, et al.: A natural canine homologue of alopecia areata in humans. *Br J Dermatol* 2003; 149: 938-50.
- Gwieżdździński Z, Kallas D: Etiopatogeneza i leczenie łysienia plackowatego w świetle współczesnych poglądów. *Przegl Dermatol* 1993; 80: 344-52.
- Nutbrown M, Macdonald Hull SP, Baker TG, et al.: Ultrastructural abnormalities in the dermal papillae of both lesional and clinically normal follicles from alopecia areata scalps. *Br J Dermatol* 1996; 135: 204-10.
- Tosti A, Bardazzi F, Piraccini BM, et al.: Is trachyonychia, a variety of alopecia areata, limited to the nails? *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 27S.
- Żak-Prelich M, Broniarczyk-Dyła G: Zmiany dystroficzne paznokci w łysieniu plackowatym. *Przegl Dermatol* 1993; 80: 240-5.
- Eckert J, Church RE, Ebling FJ: The pathogenesis of alopecia areata. *Br J Dermatol* 1968; 80: 203-10.
- Whiting DA: Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1555-9.
- Whiting DA: Histopathology of alopecia areata in horizontal sections of scalp biopsies. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 26S.
- Nutbrown M, MacDonald Hull SP, Cunliffe WJ, et al.: Abnormalities in the ultrastructure of melanocytes and the outer root sheath of clinically normal hair follicles from alopecia areata scalps. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 12S.
- Happle R, Hoffmann R: Cytokine patterns in alopecia areata before and after topical immunotherapy. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 14S.
- Hoffmann R, Happle R: Does interleukin-1 induce hair loss? *Dermatology* 1995; 191: 273-5.
- Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, et al.: Cytokine mRNA levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphencyclopropenone. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 530-3.
- Hoffmann R, Eicheler W, Huth A, et al.: Cytokines and growth factors influence hair growth in vitro. Possible implications for the pathogenesis and treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 153-8.
- Hoffmann R: The potential role of cytokines and T cells in alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 235-8.
- Hordinsky MK, Hallgren H, Nelson D, et al.: Suppressor cell number and function in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1984; 120: 188-94.
- Philpott MP, Sanders DA, Bowen J, et al.: Effects of interleukins, colony-stimulating factor and tumour necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: a possible role for interleukin-1 and tumour necrosis factor- $\alpha$  in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996; 135: 942-8.
- Perret C, Wiesner-Menzel L, Happle R: Immunohistochemical analysis of T-cell subsets in the peribulbar and intrabulbar infiltrates of alopecia areata. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984; 64: 26-30.
- Yamanaka KC, Tanaka M, Tsutsui M, et al.: Skin-specific caspase-1-transgenic mice show cutaneous apoptosis and pre-endotoxin shock condition with a high serum level of IL-18. *J Immunol* 2000; 165: 997-1003.
- Madani S, Shapiro J: Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549-66.
- 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.
- Gilhar A, Landau M, Assy B, et al.: Transfer of alopecia areata in the human scalp graft/Prkdc (scid) (SCID) mouse system is characterized by a Th1 response. *Clin Immunol* 2003; 106: 181-7.
- Sato-Kawamura M, Aiba S, Tagami H: Strong expression of CD40, CD54 and HLA-DR antigen and lack of evidence for direct cellular cytotoxicity are unique immunohistopathological features in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 2003; 294: 536-3.



34. Hoffman R, Happle R: Analysis of gene expression in isolated single hair follicles: an approach using semiquantitative reverse-transcriptase-polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 20S.
35. Paus R, Foitzik K, Welker P, et al.: Transforming growth factor- $\alpha$  receptor type I and type II expression during murine hair follicle development and cycling. *J Invest Dermatol* 1997; 109, 4: 518-26.
36. du Cros DL: Fibroblast growth factor and the hair cycle of the hairless mouse. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 17S.
37. Goldman CK, Tsai JC, Soroceanu L, Gillespie GY: Loss of vascular endothelial growth factor in human alopecia hair follicles. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 18S.
38. Yano S, Nakamura K, Okochi H, et al.: Analysis of the expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen on the peripheral blood and cutaneous lymphocytes of alopecia areata patients. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 82-5.
39. Tang L, Liping C, Pelech S, et al.: Cytokines and signal transduction pathways mediated by anthralin in alopecia areata-affected Dundee experimental balding rats. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 87-90.
40. Lis A, Pierzchała E, Brzezińska-Wcisło L: Rola odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego w patogenezie łysienia plackowatego. *Wiad Lek* 2001; 54: 159-63.
41. Nickoloff BJ, Griffiths CEM: Aberrant intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by hair-follicle epithelial cells and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) by vascular cells are important adhesion-molecule alterations in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 91S-92S.
42. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, et al.: The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol* 2000; 143: 862-73.
43. Kalish RS, Gilhart A: Alopecia areata: autoimmunity – the evidence is compelling. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 164-7.
44. Paus R, Ito N, Takigawa M, et al.: The hair follicle and immune privilege. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 188-94.
45. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T: A "hairy" privilege. *Trends Immunol* 2005; 26: 32-40.
46. Hordinsky M, Ericson M: Autoimmunity: Alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 73-8.
47. Vandenbark AA: Autoimmune diseases: promising emerging therapies. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 10S.
48. Bystryń JC, Tamesis J: Immunologic aspects of hair loss. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 88S-89S.
49. Hedstrand H, Perheentupa J, Ekwall O, et al.: Antibodies against hair follicles are associated with alopecia totalis in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 1054-8.
50. McDonagh AJG, Messenger AG: The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996; 14: 661-70.
51. Mitchell AJ, Krull EA: Alopecia areata: pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 763-75.
52. Friedmann PS: Alopecia areata and auto-immunity. *Br J Dermatol* 1981; 105: 153-60.
53. Furukawa F, Kanauchi H, Wakita H, et al.: Spontaneous autoimmune skin lesions of MRL/n mice: autoimmune disease-prone genetic background in relation to Fas-defect MRL/lpr mice. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 95-100.
54. Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitag S, et al.: Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 112-6.
55. Maciorkowska E, Kaczmarski M, Kondej-Muszyńska K, et al.: Łysienie plackowate i bielactwo u dzieci, a rola patogenetyczna na procesie autoimmunologicznego. *Nowa Pediatria* 2003; 1: 9-16.
56. Tobin DJ, Bystryń JC: Immunity to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 13S.
57. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Zöller M, et al.: Alopecia areata susceptibility in rodent models. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 182-7.
58. Sundberg JP, King LE: Mouse alopecia areata models: an array of data on mechanisms and genetics. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 173-5.
59. Tobin DJ, Sundberg JP, King LE, et al.: Autoantibodies to hair follicle in C3H/HeJ mice with alopecia areata-like hair loss. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 329-33.
60. McElwee KJ, Pickett P, Oliver RF: Hair follicle autoantibodies in DEBR rat sera. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 34S.
61. Randall VA, MacDonald Hull SP, Nutbrown M, et al.: Is the dermal papilla a primary target in alopecia areata? *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 7S.
62. Tobin DJ, Orentreich N, Bystryń J-C: Autoantibodies to hair follicles in normal individuals. *Arch Dermatol* 1994; 130: 395-7.
63. Tobin DJ: Characterization of hair follicle antigens targeted by the anti-hair follicle immune response. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 176-81.
64. Khoury EL, Price VH: No cell-surface-reactive antibodies against cultured autologous melanocytes found in alopecia areata sera. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 24S.
65. Gilhar A, Landau M, Assy B, et al.: Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc (scid) mice. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1357-62.
66. Tobin DJ, Hann S, Song M, et al.: Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997; 133: 57-61.
67. Norris DA, Duke R, Whang K, et al.: Immunologic cytotoxicity in alopecia areata: apoptosis of dermal papilla cells in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 8S.
68. Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Botchkarev V, et al.: Fas-deficient C3. MRL-Tnfrsf6<sup>lpr</sup> mice and Fas-ligand-deficient C3H/HeJ-Tnfsf6<sup>std</sup> mice are relatively resistant to the induction of alopecia areata by grafting of alopecia areata-affected skin from C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 104-8.
69. Hanly AJ, Jorda M, Badiavas E, et al.: Postoperative pressure-induced alopecia: report of a case and discussion of the role of apoptosis in non-scarring alopecia. *J Cutan Pathol* 1999; 26: 357-61.
70. Baima B, Sticherling M: Apoptosis in different cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2001; 144: 958-66.
71. Funauchi M, Sugiyama M, Sukyoo B, et al.: A possible role of apoptosis for regulating autoreactive responses in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 284-8.
72. Waszczykowska E: Udział metabolizmu tlenowego w patogenezie toczenia rumieniowatego układowego. Rozprawa habilitacyjna, Łódź, 1998.
73. Pawliczak R: Mechanizmy transdukcji sygnału w komórkach. Znaczenie w astmie i chorobach alergicznych. *Alergia Astma Immunologia* 2003; 8 (supl.): 13-16.
74. Grzegorzczak J, Kowalski ML, Piłat A, et al.: Increased apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients with perennial allergic asthma/rhinitis: relation to serum markers of apoptosis. *Mediat Inflamm* 2002; 11: 225-33.

75. Bertolino AP: Alopecia areata. *Postgraduate Medicine* 2000; 107: 81-8.
76. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Ziegler A, et al.: Genetic susceptibility and severity of alopecia areata in human and animal models. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 11-16.
77. Akar A, Orkunoglu E, Sengul A, et al.: HLA class II alleles in patients with alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 236-9.
78. Bröcker EB, Echernacht-Happle K, Hamm H, et al.: Abnormal expression of class I and class II major histocompatibility antigens in alopecia areata: modulation by topical immunotherapy. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 564-8.
79. Broniarczyk-Dyła G, Prusińska-Bratoś M, Dubla-Berner M, et al.: The protective role of the HLA-DR locus in patients with various clinical types of alopecia areata. *Arch Immunol Ther Ex* 2002; 50: 333-6.
80. Kavak A, Baykal C, Ozarmagan G, et al.: HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000; 39: 589-92.
81. Welsh EA, Clark HC, Epstein SZ, et al.: Human leukocyte antigen-DQB1\*03 alleles are associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 758-63.
82. Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Ott J, et al.: Genetic linkage studies in alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 199-203.
83. Kianto U, Reunala T, Karvonen J, et al.: HLA B12 in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1716.
84. Hacham-Zadeh S, Brautbar C, Cohen CA, et al.: HLA and alopecia areata in Jerusalem. *Tissue Antigens* 1981; 18: 71-4.
85. Colombe B, Price VH, Khoury EL, et al.: HLA class II alleles in long-standing alopecia totalis/alopecia universalis and long-standing patchy alopecia areata differentiate these two clinical groups. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 4S.
86. Colombe BW, Lou CD, Price VH: The genetic basis of alopecia areata: HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and alopecia universalis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 216-9.
87. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, et al.: HLA class II antigen associations help define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 757-64.
88. D'Alfonso S, Richiardi PM: A polymorphic variation in a putative regulation box of the TNF $\alpha$  promoter region. *Immunogenetics* 1994; 39: 150-4.
89. Tarlow AK, Clay FE, Cork MJ, et al.: Severity of alopecia areata is associated with polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 387-90.
90. Cork MJ, Tarlow JK, Clay FE, et al.: An allele of the interleukin-1 receptor antagonist as a genetic severity factor in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 15S.
91. Barahmani N, de Andrade M, Slusser J, et al.: Interleukin-1 receptor antagonist allele 2 and familial alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 335-7.
92. Wilson AG, de Vries N, Pociot F, et al.: An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter region is strongly associated with HLA A1, B8 and DR3 alleles. *J Exp Med* 1993; 177: 557-60.
93. Galbraith GMP, Pandey JP: Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene polymorphism in alopecia areata. *Hum Genet* 1995; 96: 433-6.
94. Wilson AG, Gordon C, di Giovane FS, et al.: A genetic association between systemic lupus erythematosus and tumor necrosis factor alpha. *Eur J Immunol* 1994; 24: 191-5.
95. Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN: Stress and alopecia areata: a psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1997; 77: 296-8.
96. Gupta MA, Gupta AK: Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 846-50.
97. Panconesi E, Hautmann G: Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics. *Dermatol Clin* 1996; 14: 399-421.
98. Picardi A, Pasquini P, Cataruzza MS, et al.: Psychosomatic factors in first onset alopecia areata. *Psychosomatics* 2003; 44: 374-81.
99. Toyoda M, Makino T, Kagoura M, et al.: Expression of neuropeptide-degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 46-54.
100. van der Steen P, Boezeman J, Duller P, et al.: Can alopecia areata be triggered by emotional stress? An uncontrolled evaluation of 178 patients with extensive hair loss. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 72: 279-80.
101. Masters R: Psyche and skin. In: Soter N, Baden HP (eds). *Pathophysiology of dermatologic diseases*, New York, McGraw-Hill, 1984: 441-53.
102. Katsarou-Katsari A, Singh LK, Theoharides TC: Alopecia areata and affected CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology* 2001; 203: 157-61.
103. Anderson NP: Alopecia areata: a clinical study. *Br J Med* 1950; 4691: 1250-2.
104. Greenberg SI: Alopecia areata: a psychiatric survey. *Arch Dermatol* 1955; 72: 454-7.
105. Colon EA, Popkin MK, Callies AL: Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. *Compr Psychiatry* 1991; 32: 245-51.
106. Joss-Wichman E, Sobieszczkańska S, Broniarczyk-Dyła G: Wpływ czynników psychogennych na przebieg łysienia plackowatego. *Dermatologia Estetyczna* 2003; 5: 267-70.
107. Koo JY, Shellow WV, Hallman CP: Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders. *Int J Dermatol* 1994; 33: 849-50.
108. Botchkarev VA: Neurotrophins and their role in pathogenesis of alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 195-8.
109. Botchkarev VA, Botchkareva NV, Welker P, et al.: A new role for neurotrophins: involvement of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4 in hair cycle control. *FASEB J* 1999; 13: 395-410.
110. Hordinsky MK, Kennedy W, Wendelschafer-Crabb G, et al.: Structure and function of cutaneous nerves in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 28S.
111. Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, et al.: Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 418-25.
112. Skinner RB, Light WH, Leonardi C, et al.: A molecular approach to alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (suppl.): 3S.
113. Broniarczyk-Dyła G: Łysienie plackowate – charakterystyka kliniczna oraz immunopatologiczna. *Przegl Dermatol* 1990; 72: 353-66.
114. Garcia-Hernandez MJ, Torres MJ, Palomares JC, et al.: No evidence of cytomegalovirus DNA in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 185.
115. Jazienicka I: Udział biopierwiastków w etiologii łysienia plackowatego. *Praca doktorska*, 1994, Lublin.