

VECHI ȘI NOU ÎN PATOFIZIOLOGIA ȘI TRATAMENTUL ALOPECIEI AREATA*

ZENAIDA PETRESCU, DACIANA BRĂNIȘTEANU, GABRIELA PETRESCU, ADELINA BATOG, ALINA ALUPOAEI, A. ENACHE, LAURA STĂTESCU

Iași

Rezumat

Alopecia areata (AA) este o manifestare autoimună, comun întâlnită, caracterizată prin alopecie necicatricială, în arii rotunjite, a scalpului sau bărbii, care poate atinge întregul scalp (AA totalis) sau întregul corp (AA universalis). Etiologia este incomplet elucidată și tratamentul adesea dificil, cu rezultate decepționante în formele grave.

Cuvinte cheie: alopecia areata, patologie, tratament.

Summary

Alopecia areata (AA) is an autoimmune disease commonly seen, characterized by nonscarring patchy hair loss on the scalp or in the beard, that can involve the entire scalp (AA totalis) or entire body (AA universalis). The etiology is incompletely elucidated and the treatment is frequently difficult, with poor results in severe forms.

Keywords: alopecia areata, pathology, treatment.

DermatoVenerol. (Buc.), 52: 23-28

Patofiziologie și factorii etiologici

Vechile ipoteze asupra factorilor declanșatori ai bolii au fost revizuite.

Factorii psihosomatici sunt de mult discutați ca factori declanșatori, stresul emoțional fiind asociat cu debutul bolii și puseele de exacerbare, în studii necontrolate și controlate, evocatoare (15, 28). Caracteristicile personalității pot modula susceptibilitatea individuală pentru AA. Intervenția unor tulburări simpatice este incomplet atestată.

Cercetările actuale s-au axat pe evidențierea eliberării unor neuropeptide de către nervii atașați foliculilor piloși, care mediază acțiunea stress-ului. Astfel, s-a remarcat creșterea substanței P în centrul plăcii alopecice, în infiltratul

perifolicular și în bulb (în microscopie confocală) și scăderea proteinei legate de gena calcitoninei în foliculii afectați și în ser în alopecia areata totali, enzimele de degradare a acestora (endopeptidază neutră) fiind cu expresie crescută în leziunile active și cronice (Toyoda ș.a. cit. 31).

Factorii infecțioși au fost reanalizați.

Studiile actuale sunt axate pe rolul unor virusuri ca virusul citomegalic (detectat prin PCR în leziuni), retrovirusurile endogene umane (17) etc.

Factorii genetici

Incidența familială a bolii a fost semnalată în proporții diferite (3-42% din cazuri) (13).

Alopecia areata totalis și alopecia areata universalis au un istoric familial în 35% din cazuri (13).

* Lucrare prezentată la Conferința Națională de Dermatologie, București, 2006.

** Disciplina Dermatologie, UMF „Gr. T. Popa” Iași.

Studiile la gemeni au arătat o rata de concordanță de 55% la gemeni univitelini (Jackow ș.a. cit. 2). AA congenitală a fost raportată în 2 cazuri (3).

Asocierea AA cu mai mulți markeri imunogenetici a fost evidențiată de mult timp. Astfel, există o evidență privind rolul genelor complexului imun de histocompatibilitate, asocierea cu alele HLA de clasă I și clasă II (DR4, DR5, DR 11, DPW4 etc.) fiind remarcată (13, 34).

S-au raportat de asemenea asocieri semnificative între AA și determinanții alotipici ai lanțurilor grele ale Ig G (GM) și lanțurilor ușoare K (KM) (11).

Anumite genotipuri ale citokinelor (IL-1, TNF- α) au fost asociate cu AA (34).

Grupul de haplotipuri ale IL-1 a fost de mult implicat în patofiziologia bolii (34). Frecvența crescută a AA în sindromul Down a sugerat posibila intervenție a genei MX1 de pe cromozomul 21q22.3, dar mai recent s-a evidențiat o asociere puternică cu alt locus de pe cromozomul 21q22.3, gena regulatoare a autoimunității (AIRE) (34). Aceste constatări sugerează că rolul grupului IL-1 este predominant în modificarea severității bolii, în timp ce alele MX1 predispun la forma ușoară, în plăci (34).

S-a raportat asocierea semnificativă între severitatea AA și alele ale antagonistului receptorului IL-1 (IL-1 RN2). Într-un studiu recent această corelație nu a fost însă făcută în AA, chiar în cazuri familiale (2).

O genă recent definită din regiunea HLA clasă III, Notch 4 este socotită o genă candidat pentru AA, fiind asociată puternic cu alopecia areata universalis, dar nu cu alt subtip clinic (35). În concluzie, mecanismul genetic în AA este poligenic, mai multe gene determinând susceptibilitatea la boală, altele activitatea bolii și altele fiind direct implicate în procesul patofiziologic (23).

Factorii endocrini

Perturbările tiroidiene au fost luate de mult în considerație, AA fiind semnalată în cursul mixedemului, dar și în boala Basedow sau asociată tiroiditei Hashimoto (11, 24).

Apariția AA în cursul altor endocrinopatii a fost de asemenea remarcată (24).

Factorii chimici: rolul unor medicamente noi ca interferonul alfa și ribavirina, folosite în tratamentul melanomului sau hepatitei C a fost recent semnalat (1, 29), precum și cel al agenților biologici (etanercept, efalizumab, alephacept, adalimumab) utilizați în cazul pacienților cu poliartrită reumatoidă, forme severe de psoriazis (12, 36).

Patofiziologia autoimună a alopeciei areata

Datele în favoarea mecanismului imunologic în AA sunt reprezentate de:

- asocierea cu starea de atopie, remarcată în 10% din cazuri, cu debutul uzual în copilărie și evoluție peste 10 ani; alopecia areata totalis apare la 75% din acești pacienți (Ikeda cit. 23);
- asocierea cu dezordini autoimune ca: tiroidită autoimună, lupus eritematos, sclerodermie, artrită reumatoidă, anemie pernicioasă, pemfigus vulgar, lichen plan, boală celiacă, colita ulcerativă, boala Addison, myasthenia gravis, vitiligo, diabet zaharat juvenil, gastrită atrofică autoimună, ș.a. (24);
- asocierea cu sindromul Down, de mult semnalată, formele clinice fiind cel mai adesea alopecia areata totalis și alopecia areata universalis;
- modificările imunologice evidențiate.

AA este socotită o boală autoimună mediată de limfocite T.

Studiile imunohistochimice efectuate la om și pe modele animale au evidențiat acumularea perifoliculară de celule CD4+ și CD8+, celule dendritice și izolat PMN. Intrabulbar sunt prezente celule CD8+ și celule dendritice și nu sunt prezente celule CD4+ Moleculele MHC clasă I și II și ICAM-1 au expresie crescută pe keratinocitele foliculare și în papila dermică (8).

Studiile experimentale pe modele animale diferite au demonstrat că celulele CD4+ și CD8+ interacționează în producerea căderii părului. Pe modelul DEBR (Dundee experimental bald rat), depleția limfocitelor CD4+ și CD8+ restaurează recresțerea parțială a părului (20). Pe modelul la șoarecele C3H / HcJ cu AA, transferul celulelor derivate din sistemul imun la șoarecele neafectat transferă fenotipul bolii. Studiile efectuate la șoarecele imunocompromis SCID (modelul SCID-hu de AA) au evidențiat că limfocitele T din zona

alopecică de la pacienți cu AA induc boala când sunt injectate la animal, numai dacă sunt pre-incubate cu antigene foliculare (Gilhar ș.a. - cit. 5).

Infiltratul inflamator afectează foliculul pilos prin mecanisme variate:

- eliberarea citokinelor proinflamatorii (IL-1 α , IL- β , TNF- α) care determină oprirea prematură a anagenului (34). Studiile imunohistochimice și de hibridizare *in situ* au evidențiat expresia crescută pentru IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF α (5);
- inducerea apoptozei în keratinocitele foliculului pilos, în teaca epitelială externă și papila dermică (Tobin ș.a., Norris ș.a. cit. 34).

Mecanismele apoptotice pot juca un rol major în persistența bolii.

Expresia moleculelor legate de citotoxicitatea celulelor T, incluzând perforina și ligandul Fas nu este însă crescută pe celulele infiltratului din AA și nici pe celulele apoptotice ale papilei dermice, deși expresia Fas a fost detectată peste tot pe teaca epitelială externă (32).

Terapia alopeciei areata

Obiectivele tratamentului sunt reprezentate de:

- obținerea unei creșteri cosmetice acceptabile (> 75%);
- obținerea unui efect terapeutic de durată (>6 luni);
- lipsa efectelor secundare severe.

Terapia imunosupresivă

• Corticosteroizii:

Acțiune:

- inhibă producerea citokinelor proinflamatorii (IL-1, IFN- γ), inhibând răspunsurile imune mediate de celule Th1;
- expresia moleculelor MHC este diminuată ceea ce determină o prezentare scăzută a antigenului.

Modalități de terapie: sistemic, topic, intralezional.

Sistemic, corticosteroizii au fost utilizați din 1952 (Dillaha și Rothman cit. 8).

S-a folosit inițial tratament continuu per os, timp de câteva luni, dozele necesare menținerii

recreșterii sunt mari, efectele secundare fiind importante.

Pulseterapia cu metilprednisolon, introdusă din 1975, s-a dovedit cu efecte favorabile în AA în plăci, în studii necontrolate. În alopecia areata totalis și universalis nu s-a remarcat recreșterea părului (8, 10).

Topic, corticosteroizii au avut efecte bune în studii controlate cu placebo, dar și-au dovedit și ineficiența în altele (8, 10). Aplicarea sub ocluzie a clobetazolului, unilateral, a determinat recreșterea în 17,8% în AT / AU (Tosti ș.a. cit. 9).

Ineficiența este datorată penetrării insuficiente la nivelul bulbului (8). Efectele secundare sunt atrofia, telangiectazii, foliculită.

Intralezional: injectarea de suspensie de cristale de corticosteroizi (triamcinolon acetamid) este utilizată de peste 40 ani. S-au remarcat efecte bune în AA în plăci în studii necontrolate (Kalkoff ș.a., Orentreich ș.a., Porter ș.a., Abell și Munro, Frenz, cit. 8).

Indicațiile rămân cazuri selecționate, cu plăci mici, cronice, nefiind recomandată în formele extensive de boală. Determină o atrofie permanentă.

• Ciclosporina A:

Acțiune: este un inhibitor specific al activării limfocitelor CD4+ prin acțiunea pe calcineurină. Efectul secundar hipertrichotic este datorat prelungirii fazei de anagen a ciclului părului.

Modalități de terapie: sistemic, topic.

Pe modelul DEBR de AA, administrarea orală a determinat recreșterea părului (Oliver și Lowe cit. 6).

Studiile clinice au evidențiat în administrarea orală a CsA în asociere cu steroizi rezultate favorabile (Teshima ș.a., Shapiro ș.a. cit. 6), dar și lipsa de răspuns în AA severă (Paquet ș.a. cit. 6). În administrarea orală numai a CsA s-au obținut rezultate parțiale (6).

Tratamentul topic cu CsA a fost cu rezultate bune numai la unii pacienți (Parodi și Rebora cit. 26, Shapiro ș.a. cit. 6).

Este necesară monitorizarea pentru efecte secundare: hipertensiune, toxicitate renală, neurologică, hepatică, intoleranță digestivă ș.a.

• Micofenolatul mofetil:

Acțiune: imunosupresivă pe limfocitele T și B.

Mod de administrare: oral.

Studiile clinice în alopecia areata extensivă nu au dovedit eficiență (16).

- **Macrolidele imunosupresive**

Tacrolimus

Acțiune: imunosupresivă prin inhibarea calcineurinei; stimulează creșterea părului în modele animale (8).

Mod de administrare: sistemic, topic.

Studiile clinice sunt în curs de desfășurare (8).

Pimecrolimus

Acțiune: imunosupresivă, prin inhibarea calcineurinei

Modalități de administrare: sistemic, topic.

Studii clinice: rezultate în folosirea topică în AA, mai ales în alopecia sprâncenelor (14). Nu produce atrofie cutanată.

- **PUVA (fotochimioterapie)**

Acțiune: imunosupresivă prin mecanisme diferite: dispariția celulelor Langerhans, apoptoza limfocitelor T, cu scăderea producerii de IL-2, IL- β , IL-10, creșterea IFN- γ .

Mod de aplicare: 8-metoxipsoralen (8-MOP) oral și UVA (pe scalp sau pe întregul corp); 8-MOP topic și UVA pe scalp.

Rezultate: bune în 37-55% din cazuri (Claudy și Gagnaire, Lassus ș.a., Healy și Rogers, Taylor și Hawk etc. cit. 8, 33), în studii necontrolate; recăderi remarcate în 30-50% din cazuri.

Efecte secundare: carcinogeneza.

Terapia imunomodulatoare topică

- **Sensibilizantele de contact**

Acțiune: determină apoptoza limfocitelor perifoliculare; raportul celulelor CD4+/CD8+ devine 1:1; crește expresia TNF- α , IL-10, TGF- β 1; interacțiunea limfocitelor cu celulele dendritice și keratinocitele foliculare este întreruptă.

Dinitroclorbenzenul (DNCB), primul utilizat, s-a dovedit mutagenic în administrare îndelungată. Compușii mai noi ca difenilciclopropenonă (DPCP) și dibutylesterul acidului squaric (SADBE) nu sunt mutagenice în testul Ames.

Mod de aplicare: topic.

Tratamentul este precedat de sensibilizarea pacientului. Apoi se trece la inițierea tratamentului și creșterea concentrației substanței, pentru obținerea unei reacții eczematoase ușoare.

Recreșterea părului este vizibilă după 8-12 săptămâni, uneori după 6-8 luni. Durata tratamentului este de 1-2 ani. Rezultatele sunt bune și în formele severe de boală (19, 25, 26).

Efectele secundare sunt reprezentate de: leziuni veziculoase sau buloase, diseminarea eczemei, reacții urticariene sau erythema multiforme-like, tulburări pigmentare (23). Nu sunt efecte secundare pe termen lung (se discută doar inducerea unui limfom).

Minoxidilul

Acțiune: este vasodilatator periferic; este discutată acțiunea imunomodulatoare (s-a remarcat dispariția infiltratului perifolicular). În vitro s-a evidențiat efectul imunosupresiv pe limfocitele T și celulele epidermice murine.

Mod de aplicare: topic; cu soluția 5% rezultate mai bune decât cu soluția 1% (7).

Reacțiile adverse sunt dermatite de contact a lergice, foarte rar hipotensiune, cefalee ș.a. Determinarea nivelului seric a evidențiat resorbție nesemnificativă (27).

Ditranolul

Acțiune: vasodilatatoare, imunomodulatoare pe celulele Langerhans.

Administrare: topică; recomandat și la copiii (4).

Rezultatele sunt evidente în 2-3 luni de la inițierea tratamentului, fiind activ severă (23).

Efectele secundare sunt eritemul, pruritul, descuamarea.

Terapii de viitor în AA

- **Inhibiția extravazării limfocitelor T:** injecția de anti-CD44 v 10 inhibă inducerea experimentală a AA la șoarecele C3H/Hej; nu sunt studii la om.
- **Inhibiția TNF- α :** expresia TNF- α a fost crescută după tratamentul cu succes cu DPCP (Hoffmann ș.a. cit. 9).

Datele clinice au relevat lipsa de efect a etanerceptului în AA (Strober ș.a. cit. 9), iar în timpul tratamentului cu infliximab pentru sindrom Sjogren și artrită reumatoidă s-a remarcat dezvoltarea alopeciei areata totalis.

- **Inhibiția IL-2 sau IFN- γ :** este propusă inhibiția receptorului IL-2 prin antiCD25 (daclizumab sau basiliximab), dar deocamdată nu sunt studii clinice. Într-un studiu mic, necontrolat, la copii, cu anti IFN- γ , rezultatele au fost îndoielnice (Skurkovich ș.a. cit. 9).
- **Inhibiția LFA-1:** s-a constatat o expresie crescută a LFA-1 la nivelul zonei cutanate aferente ganglionilor limfatici la șoarecele cu AN Blocarea LFA-1 poate fi realizată prin efalizumab.
- **Inhibiția sistemului Fas-FasL** protejează față de acțiunea infiltratului inflamator asupra foliculului pilos.
- **Liposomii** sunt cel mai bun vehicul pentru corticosteroizi topici, tacrolimus, citokine imunosupresive. Folosiți topic ei distribuie proteine, gene și variate molecule mici.
- **Laserul excimer de 308 nm**, a determinat creșterea părului > 75%, într-un studiu controlat, în 4 din 5 cazuri cu AA, fiind ineficient însă în alopecia areata totalis / alopecia areata universalis (Zakaria ș.a. cit. 9). Într-un studiu necontrolat, creșterea părului a fost remarcată în 4 din 8 cazuri (Aubin ș.a. cit. 9)

Concluzii

1. Patofiziologia autoimună a AA este atestată de studii experimentale și la om (imunohistochimice, de hibridizare *in situ*, etc.).
2. Obiectivele tratamentului includ obținerea unei creșteri cosmetice acceptabile, efect de durată și lipsa efectelor secundare severe.

Intrat în redacție 27.2.2007

Bibliografie

1. Agesta N., Zabala R., Diaz - Perez J.L., Alopecia areata during Interferon Alpha - 2b/ Ribavirin Therapy, *Dermatology* 2002; 205: 300-301.
2. Barahamani N., De Andrade M., Slusser J., Zhang Q., Duvic M., Interleukin-1 Receptor Antagonist Allele 2 and Familial Alopecia Areata, *J. Invest. Dermatol.* 2002, 118:335-337.
3. Bardazzi F., Neri L., Raone B., Patrizi A., Congenital Alopecia Areata: Another Case, *Dermatology* 1999; 193: 369.
4. Blume-Peytavl U., Management of alopecia areata in children, *Congress EADV*, oct. 2006, Rhodos, Greece.
5. Bodemer C., Peuchmaur M., Fraitag S., Chatenoud L., Brousse N., De Prost Y., Role of Cytotoxic T Cells in Chronic Alopecia Areata, *J. Invest. Dermatol.* 2000, 114: 112-116.
6. Ferrando J., Grimalt R., Partial Response of Severe Alopecia areata to Cyclosporine A, *Dermatology* 1999; 199: 67-69.
7. Fiedler-Weiss V.C., West D.P., Buys C.M., Rumsfeld J.A., Topical minoxidil dose-response effect in Alopecia Areata, *Arch. Dermatol.* (Chic.), 1986; 122, 180-182.
8. Freyschmidt-Paul P., Hoffmann R., Levin E., Sundberg J.P., Happle R., McElwee K.J., Current and Potential Agents for the Treatment of Alopecia Areata, *Current Pharmaceutical Design*, 2001; 213-230.
9. Freyschmidt-Paul P., Therapeutic approaches in alopecia areata: Present status and future aspects, *Congress EADV*, oct. 2006, Rhodos, Greece.
10. Friedli A., Salomon D., Saurat J.H., High-Dose Pulse Corticosteroid Therapy: Is It Indicated for Severe Alopecia Areata?, *Dermatology*, 2001; 202: 191-192.
11. Galbraith G.M P , Palesch Y., Gore E.A., Pandey J.P., Contribution of Interleukin 1b and KM loci to Alopecia areata, *Hum. Hered.* 1999; 49: 85-89
12. Garcia Bartels N., Lee Hac-Huyk, Worm M. et. Al, Development of Alopecia Areata Universalis in a Patient Receiving Adalimumab, *Arch. Dermatol.*, 2006; 142, 1654-1655.
13. Goh C., Finkel M., Christos P.J., Sinha A.A., Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history, *JEADV* 2006, 20, 1055-1060.
14. Huh Chang Hun, Kim Beom-Joom, Youn Sang Woong, Treatment of eyebrow alopecia areata with topical pimecrolimus, *Congress EADV*, 4-8 oct. 2006, Rhodes, Greece, PO 25.13.
15. Katsarou-Katsari A., Singh L.K. Theoharides C.T., Alopecia Areata and Affected Skin CRH Receptor Upregulation Induced by Acute Emotional Stress, *Dermatology* 2001; 203:157-161.
16. Kose O., Safoli M., Bulent Tastan H., Gur A.R., Mycophenolate Mofetil in Extensive Alopecia Areata: No effect in seven patients, *Dermatology*, 2004; 209: 69-70.
17. La Placa M., Vitone F., Bianchi T., Vincenzi C., Gibellini D., Re M.C., Tosti A., Serum Antibodies against Intracisternal A-type Particle (HIAP) Endogenous Retrovirus in Alopecia Areata

- Patients: A Hallmark of Autoimmune Disease?, *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 407-408.
18. Mc Elwee K.J., Freyschmidt-Paul P., Hoffmann R., Kissling S., Hummel S., Vitalcolonna M., Zoller M., Transfer of CD8' Cells Induces Localized Hair Loss Whereas CD4'/CD25 Cells Promote Systemic Alopecia Areata and CD4'/CD25' Cells Blockade Disease Onset in the C3H/He-J Mouse Model, *J. Invest Dermatol* 2005, 124: 947-957.
 19. Mc Michael A.J., Henderson R.L. Jr., Topical Sensitizers in Alopecia Areata, *Dermatology Nursing*; 2004; 16, 4:333-336.
 20. McElvee K.J., Yu M., Park S-W, Ross E.K., Finner A., Shapiro J., What can we learn from animal models of Alopecia areata?, *Dermatology* 2005; 211: 47-53.
 21. Mehta J. S., Raman J., Gupta N., Thoung D., Cutaneous latanoprost in treatment of alopecia areata, *Eye* (2003); 17, 444-446.
 22. Messenger A., Pathogenesis of alopecia areata: Facts or fancy?, 15th *Congress EADV*, Rhodes, 2006
 23. Montazeri A., Serre G., Kanitakis J., Alopecia areata, *Eur. J. Dermatol.*, 1996; 6: 471-478.
 24. Muller S.A. & Winelmann R.K., Alopecia areata: An Evaluation of 736 patients. *Arch. Dermatol.*, 1963, 88: 290-297.
 25. Pardasani A.G., Mc Michael A.J., Squaric Acid Dibutylester: Indications for Use and Efficacy in Alopecia Areata, *Arch. Dermatol.*, 2001. 137: 970-972.
 26. Pericin M., Trieb R.M., Topical Immunotherapy of Severe Alopecia Areata with Diphenylcyclopropenone: Evaluation of 68 Cases, *Dermatology*, 1998: 196: 418-421
 27. Petrescu Zenalda, Actualități în terapia topică a alopeciei areata, *Consfătuirea anuală de dermatologie pe țară, Craiova*, 1987.
 28. Picardi A., Pasquini P., Cattaruzza M.S., Gaetano P., Baliva G., Melchi C.F., Pap M., Camaioni D., Tiago A., Gobello T., Biondi M., Psychosomatic Factors in First-Onset Alopecia Areata, *Psychosomatics* 2003; 44: 374-381.
 29. Radny P., Bauer J., Caroli U.M., Eigentler T.K., Kamin A., Metzler G., Garbe C., Alopecia areata Induced by Adjuvant Treatment with Alpha Interferon in malignant Melanoma, *Dermatology* 2004, 209: 249-250.
 30. Rakhmatov A.B., Djalilov D.S., Pimecrolimus in the treatment of alopecia areata. Congress EADV, 4-8 oct. 2006, Rhodes, Greece, FC 24.5.
 31. Randall V.A., Is alopecia areata an autoimmune disease?, *The Lancet*. 2001; 358: 1922-1924.
 32. 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: 536-543.
 33. Şahin S., Yalqin B., Karaduman A., PUVA Treatment for Alopecia areata, Experience in a Turkish Population, *Dermatology*: 1998: 197, 3, 245-247.
 34. Tazi-Ahnini R., Mc Donagh A.J.G., Cocs A., Messenger A.G., Britton J.E.R., Ward S.I., Bavik C.O., Duff G.W., Cork M.J., Association analysis of IL1A and IL1B variants in alopecia areata, *Heredity* (2001), 87, 215-219
 35. Tazi-Ahnini R., Cork M.J., Wegraf D., Wilson A.G., Gawkrödger D.J., Birch M.P., Messenger A.G., Mc Donagh A.J.G., Notch H., a non-HLA gene in the MHC is strongly associated with the most severe form of alopecia areata, *Hum Genet* (2003), 112: 400-403.
 36. Tosti A., Pazzaglia M., Staracc M. et al., Alopecia Areata During Treatment With Biologic Agents, *Arch. Dermatol.*, 2006; 142, 1653-1654.