

Alopecia areata

MUDr. Martina Bienová, Ph.D.¹, MUDr. Renata Kučerová, Ph.D.¹, MUDr. Lubomír Drlík²

¹Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

²Dermatologická ambulance Mohelnice, Dermatovenerologické oddělení, Šumperská nemocnice, a. s., Šumperk

Alopecia areata (AA) patří mezi nejizvící formy alopecie, vyskytující se v kterémkoliv věku. Tato klinická jednotka je řazena k autoimunitním onemocněním s ne zcela známou etiopatogenezí. AA se projevuje vznikem ostře ohraničených bezvlasých ložisek nejčastěji ve kštici nebo ve vousech. Při progresivním průběhu může dojít ke ztrátě všech vlasů ve kštici (alopecia totalis), eventuálně veškerého ochlupení na těle (alopecia universalis). Přestože se nejedná o život ohrožující stav, výpadek vlasů může mít negativní psychosociální dopad na postiženého jedince. Průběh onemocnění je nepředvídatelný, odezva na léčbu je velmi individuální a dostupná terapie často selhává. Proto je nutné hledat další možnosti léčby. V článku jsou uvedeny kazuistiky úspěšné terapie areální alopecie antralinem a difencypronem.

Klíčová slova: alopecia areata, etiologie, léčba, antralin, difencypron.

Alopecia areata

Alopecia areata (AA) is a non-scarring hair loss disease that affects both children and adults. This condition is common autoimmune disease, the etiopathogenesis is not fully understood. AA is commonly manifested by well-circumscribed patchy areas of complete hair loss on the scalp and other body parts. In severe cases, alopecia areata can progress to complete loss of all body hair. While not a life threatening condition, alopecia areata is nevertheless serious because of the psychologically and sociologically devastating effects the hair loss can have on the victim. Course is unpredictable, therapeutical effect is very individual and the available therapies are often disappointing. So new therapeutical possibilities are desirable. In the article case reports with successful anthralin therapy and diphencypron therapy of alopecia areata are mentioned.

Key words: alopecia areata, ethiology, treatment, anthralin, diphencypron.

Dermatol. praxi 2013; 7(1): 6–10

Alopecia areata patří mezi nejizvící, obvykle ložiskové alopecie, ale může vést i ke ztrátě vlasů a chlupů na celém těle (včetně řas a obočí). Vyskytuje se v kterémkoli věku, nejčastěji mezi 15.–29. rokem.

Etiologicky je považována za autoimunitní onemocnění, přičemž imunitní reakce je namířena proti anagenním vlasovým folikulům za účasti T-lymfocytů CD4⁺ a CD8⁺ a Langerhansových buněk (1). Předpokládá se genetická predispozice pro toto onemocnění, uvažuje se o polygenní dědičnosti. Spouštěcím mechanismem při vzniku AA může být stres nebo jiná zátěž organismu. AA bývá často sdružena se zvýšeným rizikem dalších autoimunitních onemocnění, nejčastěji autoimunitní tyreoiditidy, vitiliga, atopie nebo perniciózní anémie (2, 3).

V klinickém obraze je typické jedno nebo více ostře ohraničených okrouhlých nebo oválných ložisek bez vlasů s intaktní kůží, v okrajích alopetických ložisek se nachází krátké ulámané vlasy (tzv. vykřičníkové vlasy). Ložiska mohou splývat do nepravidelných mapovitých alopetických ploch (alopecia confluens), přičemž často současně z jednoho konce vlasy znovu narůstají a na druhém konci se ložisko šíří. Při progresi je trakční test z okraje ložisek pozitivní, může dojít k výpadku všech vlasů ve kštici (alopecia totalis) nebo i k výpadku obočí, řas a dalšího ochlupení (alopecia universalis). Zvláštní

formou je ořízáza, v tomto případě chybí vlasy v zátylku a retroaurikulárně, ložiska jsou ve většině případů torpidní a hůře reagující na léčbu. Poměrně vzácnou formou je difúzní forma AA, označovaná jako inkognita, kdy musíme vyloučit jiné typy výpadu vlasů, zejména androgenetickou alopecii (AGA) nebo telogenní effluvium. Při déletrvajícím průběhu AA mohou vznikat onychodystrofie (např. Beauovy linie). Typické bývá, že po ústupu zánětlivého procesu ložiska zarůstají světlými vlasy velusového typu, které mohou být posléze nahrazeny terminálními vlasy s pigmentem (4).

V diferenciální diagnóze je třeba vyloučit alopecii areolaris jako projev sekundárního stadia syfilis provedením séroreakcí. Pomocí kožní biopsie lze odlišit i jizvící formy alopecie (např. pseudopelade Brocq, lichen planopilaris nebo výsledný stav nejčastěji po tinea capitis – obrázek 1). Diferenciálně diagnosticky přichází v úvahu i trichotillomanie, která má ale typické histologické znaky (prázdné anagenní vlasové folikuly bez vlasového stvolu a vnitřní kořenové pochvy, kolabovanou zevní kořenovou pochvu, melaninové odlitky v oblasti isthmusu a nepřítomnost zánětlivého infiltrátu). Při podezření na tuto diagnózu je tedy nutné provést kožní biopsii.

Při stanovení diagnózy AA nám pomáhá ve většině případů typický klinický obraz, dá-

Obrázek 1. Jizevnatá alopecie u 6leté dívky jako výsledný stav po mykotické infekci (*Trichophyton mentagrophytes*), zdrojem infekce byl domácí králík, na první pohled stav imituje ložisko areální alopecie



le trichoskopie s použitím dermatoskopu a v netypických případech i kožní biopsie.

Trichoskopické znaky AA jsou četné „yellow dots“ (ústí vlasových folikulů vyplněná mazem a hyperkeratorickou zátkou), „black dots“ (kadaverizované vlasy ve folikulárních ústích), krátké vykřičníkové vlasy a při regresi onemocnění i jemné krátké velusové depigmentované vlasy (5).

Histologický nález zahrnuje peribulbární lymfocytární infiltrát (tzv. „včelí roj“) u akutní AA, u subakutní fáze bývá prokázáno zvýšené procento folikulů v telogenní fázi a v chronickém stadiu dochází k miniaturizaci vlasového folikulu s mírnými nebo žádnými zánětlivými změnami (6).

Léčba areální alopecie je mnohdy problematická a další průběh nepředvídatelný vzhle-

dem k individuální reakci pacienta. V některých případech i bez léčby dochází ke spontánnímu záněstu ložisek, v jiných případech veškeré léčebné možnosti selhávají a vzniká totální nebo univerzální alopecie.

K nejpoužívanějším léčebným metodám patří **PUVA terapie**, která kombinuje zevní (oxsoralenový krém nebo roztok) nebo celkovou aplikaci psoralenových preparátů (Oxsoralen®, cps. – v současné době je preparát dostupný pouze mimořádným dovozem) a ozařování selektivními UVA paprsky. Psoraleny zcitlivují kůži k záření. Fototerapie působí imunosupresivně a dochází k potlačení nepříznivých imunologických procesů v oblasti vlasového folikulu. PUVA představuje relativně bezpečnou možnost v léčbě AA, nicméně recidivy jsou relativně časté (50–88 %) (4). Obvykle bývá dostačujících 20–40 sezení, pokud nejsou známky regrese, je vhodné přejít na jinou léčebnou metodu (7).

Hojně je využívána terapie **kortikosteroidy** zejména v lokální aplikaci. Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytuje folikulitida, která se objevuje po několika týdnech léčby. Méně často je používána intralezionální aplikace kortikoidů, která je vhodná na solitární, ohraničená ložiska. Nejčastěji je používán methylprednisolon nebo triamcinolon, aplikace se provádí intradermálně a celkové množství aplikované látky se pohybuje kolem 2,5–10 ml. Jednotlivé vpichy jsou od sebe vzdálené asi 1 cm a do jednoho místa se vstříkne méně než 0,1 ml roztoku. Je vhodné zákrok opakovat každých 4–6 týdnů. Nepříjemná je bolestivost při aplikaci a riziko atrofie a depigmentace ložiska. Po přerušení léčby dochází často k relapsu (3). Systémové podávání kortikoidů je velmi problematické. Nejčastěji se používá prednison v různých dávkovacích schématech, v dávce až 1 mg/kg/den (či jiný kortikoid v ekvivalentní dávce) s postupnou redukcí. Po často relativně slibném růstu vlasů dochází ve většině případů po vysazení či výraznější redukcí dávky k recidivě onemocnění, tedy efekt terapie nevyváží vysoké riziko vedlejších účinků dlouhodobé terapie systémovými kortikosteroidy. Kromě klasického dávkování existují i schémata pro pulzní podávání kortikoidů (3, 7). Jinou možností celkové imunosupresivní terapie je **cyklosporin A**, ale i u této látky jsou po uspokojivém počátečním nárůstu vlasů velice časté recidivy (8).

Minoxidil (Neocapil® 2%, Regaine® 5%, Belohair® 2%, 5%) má přímý účinek na vlasový folikul a funguje jako „otvírač draslíkových kanálů“, čímž stimuluje vlasový růst (9). Rovněž působí jako periferní vazodilatátor a je ideální

zejména pro kombinovanou terapii, jelikož má synergický účinek např. s anthralinem nebo kortikosteroidy (10).

Z dalších možností má velmi dobré výsledky **lokální imunoterapie** za použití kontaktních senzibilizátorů. Pod tímto pojmem rozumíme aplikaci látek, které jsou silnými kontaktními alergeny, ale nejsou běžně přítomné v zevním prostředí. Jsou schopny při opětovném nanesení na kůži vyvolat kontaktní alergický ekzém. V našich podmínkách je nejčastěji používanou látkou **difencypron (DFC)**. V minulosti využívaný dinitrochlorbenzen (DNCB) byl pro teratogenitu zakázán. Asi týden po senzibilizaci 2% roztokem difencypronu v acetonu na malou plošku kůže kůže, aplikujeme na všechna alopetická ložiska DFC v nejnižší (0,0001 %) koncentraci. Při dalších kontrolách po týdnu postupně koncentraci zvyšujeme s cílem vyvolat mírnou kontaktní alergickou reakci, kterou udržujeme opakovaným nanášením DFC dané síly. Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby bývá příliš výrazná reakce se silným erytémem, eventuálně i se vznikem puchýřků a s mokváním, může se vyskytnout urtikariální reakce mimo místa aplikací, erythema exsudativum-like reakce, spádová lymfadenopatie nebo pigmentové posuny. Indikací pro léčbu difencypronem je rozsáhlá alopecie areata trvající déle než rok (u kratší doby trvání jsou indikovány především zevní steroidy a je také šance na spontánní remisi). Dle literárních údajů u 40–70 % pacientů s těžkou a letitou ložiskovou alopecií dochází ke zhojení, v případech alopecie universalis jsou výsledky horší. Při follow-up po léčbě je udáván v 50–60 % případů trvalý efekt, u 40 % pacientů dochází k různě silně vyjádřenému relapsu onemocnění (11–15).

Jednodušší metodou s nižším rizikem nežádoucích vedlejších účinků je aplikace **antralinu (ditranolu, cignolinu)** s iritačním účinkem. Jedná se o antracenový derivát, který se již téměř 100 let využívá v léčbě psoriázy pro svůj antiproliferativní a protizánětlivý efekt (16). Magistraliter připravený antralin v 0,5–1 % koncentraci ve vazelině nebo unguentum leniens s přísadou 1–3 % kyseliny salicylové aplikujeme zpočátku na ložiska AA na 10 minut a dle reakce postupně prodlužujeme dobu aplikace, až dojde k mírnému zarudnutí, přičemž subjektivně může pacient pociťovat svědění, pálení nebo brnění. Antralin aplikujeme maximálně po dobu 30 minut 1x denně večer. Poté mast vymyjeme šamponem s obsahem pyrrithionu zinku. Po této kúře a na druhý den ráno aplikujeme minoxidil roztok. Léčbu je vhodné ponechat nejméně 2 měsíce, a pokud se dostaví záněsť

vlasů, pokračujeme dále celkem 6–8 měsíců. Mezi vedlejší účinky antralinu patří fotosenzitivita, možný vznik folikulitidy v místě aplikace a regionální lymfadenopatie. Pyrrithion zinku v léčebných šamponech omezuje při léčbě antralinem riziko vzniku folikulitidy a regionální lymfadenopatie (3, 16). Antralin zbarvuje kůži i prádlo do hnědofialova, na což musíme pacienty upozornit předem.

Mechanismus účinku antralinu není zcela znám, ale existuje hypotéza, že vyvolaná zánětlivá iritační reakce pokožky hlavy vede k produkci cytokinů a následně k vycestování lymfocytů z oblasti vlasového folikulu směrem vzhůru. Vlasový folikul je „osvobozen“ a může přejít do nové anagenní fáze (17). Antralin je vhodnou alternativou u pacientů, kde selhala fototerapie nebo i jako metoda 1. volby. Výhodou je možnost domácího ošetření a nízké náklady na léčbu. Léčebná odpověď je stejně jako u jiných metod individuální a variabilní.

Jinou, dosti běžnou léčbou, která někdy může mít dobrý efekt u mírných forem AA, je lokální aplikace **hyperemizujících prostředků** (např. tekutý dusík, sníh CO₂, laser).

Podpůrně můžeme doporučit pro celkové užití **vitaminy skupiny B**, **minerály** (Zn, Mg, Se, Fe) a **aminokyseliny obsahující síru** (methionin, cystein).

Některé studie prokázaly léčebný efekt **lokálních imunomodulancií** (tacrolimus, pimecrolimus) u areátní alopecie, v současné době se ale jedná o off label indikaci. Rovněž **biologika** (etanercept, infliximab, alefacept) jsou ve fázi klinických studií a představují velké finanční náklady na léčbu (16).

1. kazuistika

V tomto případě se jednalo o 46letého muže, který byl vyšetřen v kosmetologickém poradně Kliniky chorob kožních a pohlavních FN v Olomouci pro alopecii universalis. Před 10 měsíci došlo z plného zdraví, ale po psychické zátěži, ke vzniku ostře ohraničeného alopetického ložiska v týlní oblasti s postupnou progresí do alopecie totalis a následně alopecie universalis s výpadkem obočí, řas i veškerého dalšího ochlupení (obrázek 2). Byl léčen lokálně Gelarginem, celkově užíval 3 měsíce Revalid, vše bylo bez efektu. Anamnesticky bylo zjištěno onemocnění štítné žlázy u matky a výskyt areátní alopecie u sestřenic z matčiny strany. V osobní anamnéze bez pozoruhodností, ve 3 letech věku pacient prodělal frakturu levého bérce, která se zhojila bez následků. Dlouhodobě trpěl intermitentně na lumbalgii, ale analgetika ani ji-

Obrázek 2. Pacient s alopecia universalis před léčbou



nou medikaci pravidelně neužíval. Alergologická anamnéza byla negativní.

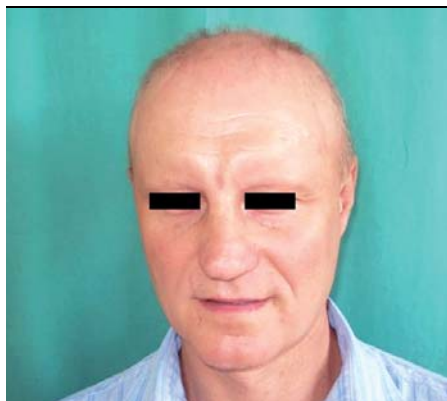
Pacienta jsme přijali ke krátkodobé hospitalizaci ke komplexnímu vyšetření. Laboratorně byla v testech na štítnou žlázu zjištěna lehce zvýšená hodnota TSH 5,117 (norma do 4,94 mIU/l), autoprotilátky anti-Tg, anti-TPO a anti-rTSH byly negativní. Ultrazvukové vyšetření štítné žlázy bylo zcela v normě.

Již během hospitalizace byla zahájena celková PUVA terapie (Oxsoralen, cps. + UVA s prodlužující se dobou záření až do 15 minut). Pacient i po propuštění docházel na fototerapii 2x týdně celkem 6 měsíců. Tato léčba byla bez efektu, proto byla ukončena a následně byla zahájena aplikace 1% antralinu v kombinaci s 2% minoxidilem. Již po 2měsíční terapii byly patrné známky zárustu (obrázek 3) a po 7 měsících došlo k úplnému zárustu kůže (obrázek 4) Obočí ani řasy nedorostly. Po této době byla ukončena léčba antralinem, pacient další 3 měsíce aplikoval minoxidil 2x denně v monoterapii. Nyní je pacient rok po skončení terapie antralinem a léčebný efekt přetrvává.

2. kazuistika

53letý pacient, který byl léčen asi 10 roků na spádové kožní ambulanci pro areátní alopecii

Obrázek 3. Stav po 2 měsících léčby 1% antralinem v kombinaci s minoxidilem



zevní a intralezionální aplikací kortikosteroidů s omezeným efektem, byl v dubnu 2011 indikován k léčbě difencypronem. Bezvlasá ložiska byla vícečetná, ve kštici, vousích a v obočí, velikosti až do 8 cm v průměru, některá splývala (obrázek 5). Rodinná i osobní anamnéza byla bezvýznamná, pro arteriální hypertenzi užíval několik roků Concor (bisoprolol fumaras). Pacient byl kompletně vyšetřen pro možné autoimunitní nebo interní komorbidity včetně ANF, ENA. V laboratorních nálezech byly zjištěny mírně zvýšené hodnoty TSH a antiTSH, sonografie štítné žlázy přinesla fyziologický nález- internisty byl ordinován Euthyrox (levothyroxinum natrium). Aplikace difencypronu probíhaly v týdenních, později v měsíčních intervalech – účinná látka byla rozpuštěna v acetonu (viz schéma koncentrací v teoretické části). Po druhé aplikaci vznikla lokální alergická reakce – zarudnutí, svědění, mokvání. Pacient léčbu toleroval velmi dobře, popsaná reakce vznikala prakticky po každé aplikaci senzibilizátoru a spontánně odeznívala. Případné větší reakce pacient zmiňoval lokální aplikací Gelarginu (fluocinoloni acetonid) 2x denně po dobu maximálně 1–2 dnů. Efekt léčby difencypronem byl vynikající, již po 4 týdnech došlo k zarůstání ložisek, která

Obrázek 4. Stav po 7 měsících léčby 1% antralinem v kombinaci s minoxidilem



kompletně vymizela, pro občasné se objevující nová alopetická ložiska velikosti mince pacient dochází nadále po 4–6 týdnech do ordinace na udržovací léčbu (obrázky 6 a, b). V dalších léčených případech těžké alopecia areata difencypronem byl efekt také velmi dobrý až vynikající, nicméně 3 pacientky z 10 léčených prodělaly po 6–9 měsících léčby větší relaps onemocnění i přes nadále probíhající aplikace difencypronu, které jsou farmakologicky efektivní (vyvolávají alergickou reakci, ale nově vzniklá alopetická ložiska léčebně nereagují).

Závěr

Průběh areátní alopecie je nepředvídatelný a vzhledem k častým spontánním remisím je obtížné hodnotit efekt nasazené terapie. Progredující průběh onemocnění má negativní psychosociální dopad na život postiženého jedince. Areátní alopecie představuje poměrně komplexní problematiku, která zasahuje hned do několika lékařských oborů. Dermatolog často spolupracuje s endokrinologem, někdy psychologem a dalšími odborníky. Bohužel i po stanovení správné diagnózy je často léčba nepřilíh úspěšná nebo přináší jenom dočasný efekt. Proto je nutné hledat nové léčebné mož-

Obrázek 5. Pacient s konfluující alopecí na počátku léčby difencypronem



Obrázek 6 a, b. Stav po 7 měsících léčby difencypronem



nosti, které představují pro takto postižené pacienty větší naději na úspěch.

Literatura

1. Paus R, Nickloff BJ, Ito T. A 'hairy' privilege. Trends Immunol. 2005; 26: 32–40.
2. Arenberger P, a kol. Klinická trichologie. Praha. Maxdorf 2002: 51–89.
3. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. N. Engl. J. Med. 2012; 366: 1515–1525.
4. Michalíková H. Léčba alopecie. Klin. Farmakol. Farm. 2006; 20: 211–214.
5. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, et al. Trichoscopy: a new method for diagnosing hair loss. J. of drugs in Dermatol. 2008; 7: 651–654.
6. Dy LC, Whiting DA. Histopathology of alopecia areata, acute and chronic: why is it important to the clinician? Dermatol. Ther. 2011; 24: 369–374.
7. Kar BR, Handa S, Dogra S, et al. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. J. Am., Acad. Dermatol. 2005; 52: 287–290.
8. Dawber R, Van Neste D. Hair and scalp disorders. 2nd ed. London, Martin Dunitz 1997: 169–190.
9. Fenton DA, Wilkinson JD. Topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. BMJ 1983; 287: 1015–1017.
10. Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. J. Am. Acad. Dermatol. 1987; 16: 730–736.
11. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun – Falco's Dermatology, 3th Edition, Springer 2009: p. 1052.
12. Cotellessa C, Peris K, Caracciolo E, et al. The use of topical diphencyclopentenone for the treatment of extensive alopecia areata. JAAD 2001; 44(1): 73–76.
13. Hengge UR. Topische Immunomodulation in der Dermatologie, Zeitschrift Für Hautkrankheiten 2002; 77(3): 116–130.
14. Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, et al. Topical immunotherapy with diphencyclopentenone of patients with alopecia areata – a large study on 142 patients with a self-controlled design. JEADV. 2011; 26(4): 503–507.
15. Sotiariadis D, Patsatsi A, Lazaridou E, et al. Topical immunotherapy with diphencyclopentenone in the treatment of chronic extensive alopecia areata. Clin. Exp. Dermatol. 2007; 32(1): 45–48.
16. Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G, et al. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. Arch. Dermatol. 1979; 115: 1254–1255.
17. Ferran M, Calvet J, Amirall M, et al. Alopecia areata as another immune-mediated disease developed in patients treated with tumour necrosis factor- α blocker agents: report of five cases and review of the literature. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011; 25: 479–484.

Článek přijat redakcí: 2. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 18. 2. 2013

MUDr. Martina Bienová, Ph.D.
Klinika chorob kožních a pohlavních
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
martina.bienova@fnol.cz

