

# Alopecia areata, nuevos hallazgos en histopatología y fisiopatología

*Alopecia areata, new findings in histopathology and pathophysiology*

**Rodrigo Restrepo<sup>1</sup>, Lucía Mercedes Niño<sup>2</sup>**

1. Médico dermatopatólogo, Programa de Especialización en Dermatopatología, Facultad de Medicina, Universidad CES; instructor asociado de Patología y Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana; director, Laboratorio de Patología, Clínica Medellín, Medellín, Colombia
2. Médica, residente de Patología, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

## Resumen

La alopecia areata es una enfermedad autoinmunitaria específica de órgano, dada por el colapso del privilegio inmunitario del folículo piloso. Constituye una causa muy común de alopecia no cicatricial.

Las características histopatológicas dependen de la etapa de la enfermedad. La característica microscópica más frecuente corresponde al infiltrado inflamatorio linfocitario peribulbar; sin embargo, en ocasiones ni este ni otros hallazgos son visibles, dependiendo de la etapa en la que se toma la biopsia. En las etapas tempranas, se observa en los folículos un infiltrado inflamatorio linfocitario variable en la región peribulbar; luego este hallazgo disminuye y, en cambio, se observan numerosos folículos pilosos miniaturizados y en telógeno. En las fases tardías de la alopecia areata, la mayoría de los folículos pilosos se encuentran en catágeno y telógeno.

Se debe sospechar alopecia areata cuando un alto porcentaje de los folículos pilosos están miniaturizados y se encuentran en telógeno, incluso en ausencia del infiltrado linfocítico peribulbar.

**PALABRAS CLAVE:** alopecia, alopecia areata, no cicatricial, patología.

## Summary

Alopecia areata is an organ-specific autoimmune disease thought to result from a collapse of the hair follicle immune privilege. It is a very common cause of nonscarring alopecia.

The histopathological features depend on the stage of the disease. Although a peribulbar lymphocytic infiltrate is the most frequent histological feature, this inflammatory infiltrate is not always visible. The frequency with which this and other histological changes are observed depends on the stage of the illness when the biopsy is performed. In the early stages of the disease the follicles show a variable inflammatory lymphocytic infiltrate in the peribulbar region. In the late stage, inflammation decreases and numerous miniaturized hair follicles and telogen follicles are present. In longstanding alopecia areata the majority of the hair follicles are in catagen and telogen.

Alopecia areata should be suspected when high percentages of miniaturized and telogen hairs are observed, even in the lack of a peribulbar lymphocytic infiltrate.

**KEY WORDS:** alopecia, alopecia areata, nonscarring, pathology.

## Correspondencia:

Rodrigo Restrepo

Email: rorestre@hotmail.com

*Recibido: 3 de octubre de 2011.*

*Aceptado: 10 de diciembre de 2011.*

No se reportan conflictos de intereses.



**FIGURA 1. Características clínicas.** Panel superior: parches de alopecia sobre el cuero cabelludo, la región de la barba y la región occipital (patrón “ofiásico”). Nótese el aspecto no inflamatorio ni cicatricial de la piel. Panel inferior: alopecia areata de las pestañas y de las uñas. Hay numerosos hoyuelos en la superficie ungular.

## Introducción

La alopecia areata es una condición relativamente común, descrita desde la antigüedad en el papiro egipcio de Ebers (4000 a. C.). En 30 d. C., Cornelio Celsus utiliza por primera vez el término “ofisiasis” (serpiente) para describir a aquellos pacientes con pérdida de pelo en la periferia del cuero cabelludo; sin embargo, sólo hasta 1766 se acepta la expresión “alopecia areata”, acuñada por Sauvages en el libro “Nosología médica”<sup>1</sup>.

La alopecia areata afecta a cerca del 1 % de la población, con una ligera predominancia en las mujeres. Existen antecedentes familiares en 10 a 42 % de los casos<sup>2</sup>. El riesgo de desarrollar alopecia areata a lo largo de la vida es de 1,7 %<sup>3</sup>, y es más frecuente entre los 15 y los 40 años; la mayoría de los casos se diagnostican antes de los 20 años<sup>4</sup>. La afectación en neonatos y en niños es inusual, aunque se han publicado algunos casos congénitos<sup>5,6</sup>.

## Hallazgos clínicos

El grado de compromiso puede ir desde una enfermedad leve hasta casos muy serios. La presentación clínica típica es la de un cuadro súbito de parches de alopecia

no cicatricial de diferentes formas: ya sea circunscrita, difusa o en banda, y, principalmente, en la región tampo-occipital (alopecia “ofiásica”), en la región frontoparietal (patrón “sisaifo”: “ofiasis” inversa) o de forma reticulada<sup>7</sup>. Cuando estos parches se extienden y confluyen hasta afectar todo el cuero cabelludo, se conoce a dicho fenómeno como “alopecia total”, y a ésta, a su vez, asociada a la pérdida en toda la superficie pilosa se le denomina alopecia universal (**FIGURA 1**).

En ocasiones, la alopecia areata puede presentarse con un patrón que simula una alopecia androgénica<sup>8</sup>. La proporción de pacientes que finalmente desarrollan alopecia total y universal está alrededor del 7 %<sup>3</sup>. La alopecia total es más común en niños<sup>9</sup>.

## EXAMEN FÍSICO

Se encuentra ausencia de pelo sobre una piel normal, con preservación de los orificios (*ostium*) foliculares y sin cicatrización (**FIGURA 1**); a veces se puede observar edema y eritema. El color del pelo puede parecer normal, ser blanco o mostrar pérdida de brillo o un ligero adelgazamiento. En la periferia de los parches de alopecia suelen encontrarse pelos en signo de exclamación, los cuales son más cortos y delgados a medida que se acercan al cuero cabelludo, debido al daño intenso



**FIGURA 2.** Dermatoscopia. Obsérvense los característicos puntos amarillos; los cabellos blancos han persistido a pesar de la pérdida de los pelos pigmentados. También hay algunos tallos pilosos en signo de exclamación.

de la médula y la corteza pilosa, todo lo cual conduce a su fractura (**FIGURA 2**). Éste es un rasgo muy característico de la alopecia areata, aunque también puede verse en la tricotilomanía<sup>10</sup>.

A veces, el daño de los folículos en anágeno es tan intenso que los pelos se rompen apenas emergen del cuero cabelludo. Las pruebas de laboratorio no suelen ser necesarias para el diagnóstico y no hay una que confirme o descarte la presencia de alopecia areata. Dichas pruebas, sin embargo, pueden ser útiles en la detección de condiciones asociadas, en particular, de enfermedades autoinmunitarias.

En el examen con el dermatoscopio, esta enfermedad se caracteriza por la presencia de puntos amarillos que corresponden a los infundíbulos foliculares dilatados (**FIGURA 2**). Este hallazgo es muy útil para diferenciarla de la tricotilomanía, el efluvio telógeno y las alopecias cicatriciales. Los puntos amarillos se encuentran en 95 % de los casos de alopecia areata<sup>11</sup>. En los pacientes asiáticos y de raza negra, éste es un hallazgo menos frecuente<sup>12</sup>.

La explicación de los puntos amarillos en la alopecia areata parece ser la formación de folículos en anágeno: estos folículos carecen de un tallo piloso, lo cual dificulta el transporte del sebo y de los detritos celulares a la superficie epidérmica, lo que provoca la estasis del sebo dentro del infundíbulo. Los puntos amarillos son menos comunes en los niños, por la menor producción de sebo proveniente de las glándulas sebáceas<sup>11</sup>; sin embargo, dichos puntos no son totalmente característicos de la alopecia areata, pues pueden verse ocasionalmente en la alopecia andrógena<sup>13</sup>.

La producción de pigmento está afectada sobremedida en la alopecia areata. Frecuentemente, compromete sólo los cabellos pigmentados y respeta los no pigmentados; asimismo, el pelo que crece nuevamente en la alopecia areata es blanco. Los pelos no pigmentados parecen ser más resistentes –al menos, temporalmente– y ello da la sensación de que la persona enferma de alopecia areata ha encanecido súbitamente (**FIGURA 2**). Este fenómeno ha sido documentado históricamente varias veces en individuos bajo un profundo estrés, temor o tristeza.

Un ejemplo de lo anterior incluye al constructor del Taj Mahal, Shah-Jahan, quien a raíz de la muerte de su esposa experimentó un blanqueamiento súbito del pelo. Otro personaje histórico afectado fue Sir Thomas More (1478-1535), de quien se dice que el día anterior a su ejecución encaneció de manera repentina. Por último, María Antonieta (1755-1793) encaneció súbitamente el día que fue llevada a la guillotina (síndrome de María Antonieta)<sup>14,15</sup>.

Los cambios ungulares más notorios son pequeños hoyuelos en la lámina, aunque también se han descrito surcos transversales, longitudinales, surcos de Beau, onicólisis, onicomadesis, lúnula moteada y lúnula roja. Los cambios pueden ser vistos en una uña, en varias o en todas, hasta en 3 % de los pacientes. La distrofia unguear puede presentarse antes, durante o después del episodio de alopecia<sup>16</sup>.

## ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

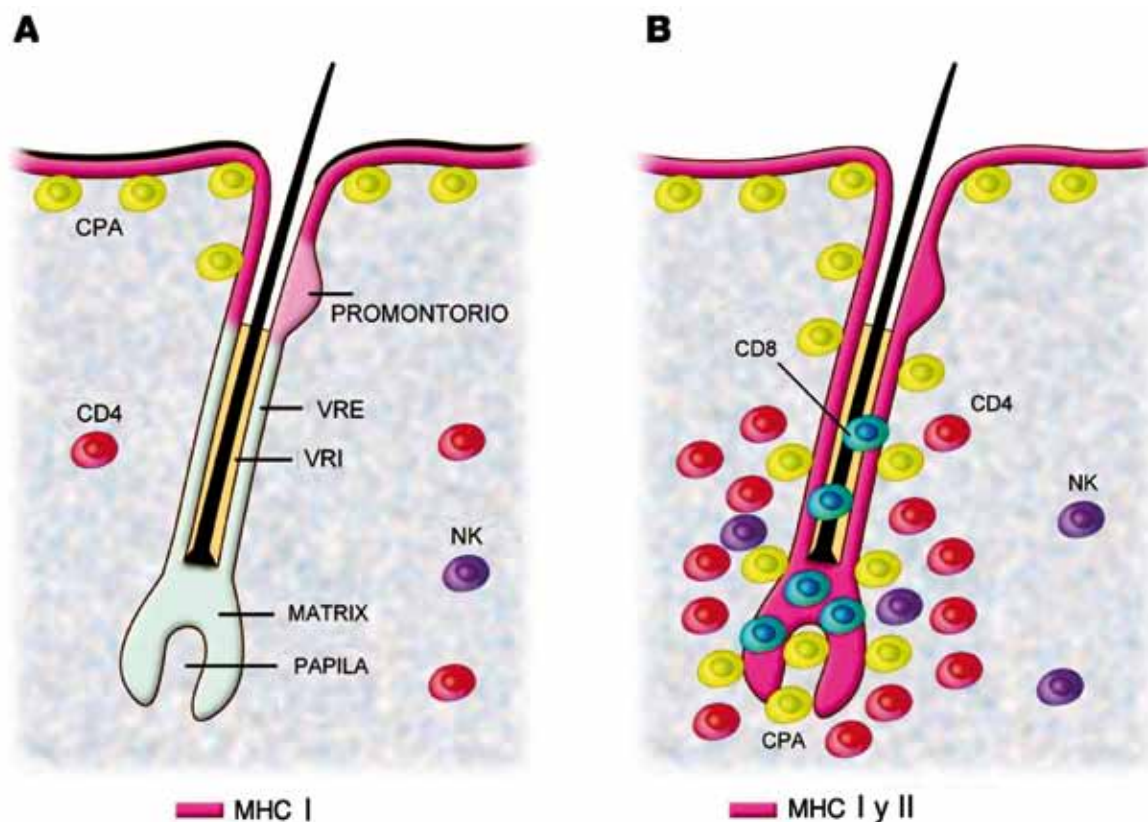
La alopecia areata se ha asociado con otras enfermedades. Algunas de ellas tienen una etiología autoinmunitaria, como la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes mellitus de tipo I, la enfermedad de Addison, el vitiligo y el lupus eritematoso; también, hasta 30 % de los pacientes con síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria (síndrome autoinmunitario poliglandular-1) la presentan<sup>17-22</sup>.

Otras asociaciones incluyen el liquen plano, la atopía, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la distrofia de las veinte uñas, el síndrome de Down, la enfermedad celíaca en los niños y terapia con interferón alfa (IFN- $\alpha$ )<sup>23-26</sup>.

## PRONÓSTICO

El pronóstico es muy variable y poco predecible<sup>27</sup>. La remisión espontánea se puede esperar en 34 a 50 % de los pacientes en el plazo de un año; sin embargo, casi todos experimentan más de un episodio<sup>28,29</sup>. Por el contrario, quienes han tenido pérdida del cabello persistente o con remisiones breves o incompletas, tienen mal pronóstico.

La extensión de la alopecia areata en el momento de



**FIGURA 3. Esquema del colapso del privilegio inmunitario.** La expresión de moléculas de la clase I (MCH I) sucede normalmente en las células epiteliales de la epidermis y en la mayor parte –excepto en el promontorio– de la porción más distal (superficial) del los folículos normales en anágeno (A) y afectados por alopecia areata (B). La porción inferior (proximal) del folículo piloso normal tiene privilegio inmunitario y es deficiente en expresión de MHC I y II, al igual que de células presentadoras de antígeno, células asesinas naturales (NK) y linfocitos CD4.

En contraposición, el folículo piloso con alopecia areata pierde el estado de privilegio inmunitario al expresar completamente MCH I y II en su epitelio, activando las células presentadoras de antígeno y un infiltrado de células inmunocompetentes, como las células NK, los linfocitos CD4 perifoliculares y los CD8 intrafoliculares.

VRE y VRI: vaina radicular externa e interna, respectivamente.

Modificado con autorización de American Society of Clinical Investigation. J Clin Invest. 2007;117:2022. <http://www.jci.org/articles/view/31942/pdf>

la primera consulta y el grado de mejoría con el tratamiento son factores pronóstico de importancia<sup>30</sup>. El pronóstico es especialmente malo en los pacientes con historia familiar, atopia, inicio antes de la pubertad y larga duración de la alopecia areata, así como en aquellos con alopecia total y alopecia universal, o con un patrón de alopecia areata “ofiásica”.

## Patogenia

Los estudios experimentales han demostrado que la alopecia areata es una enfermedad autoinmunitaria específica de órgano, resultado de un colapso del privilegio inmunitario del folículo piloso, ocasionado,

a su vez, por la inmunidad celular, y con producción secundaria de autoanticuerpos dirigidos contra componentes del folículo<sup>31-34</sup>.

El infiltrado inflamatorio en la alopecia areata respeta el compartimiento de las células madre y ataca solamente el bulbo piloso. A pesar de la profunda perturbación del folículo, no hay una destrucción permanente de éste, y siempre hay la posibilidad de que el pelo vuelva a crecer. La respuesta inmunitaria en la alopecia areata es de tipo TH1<sup>35</sup>.

## PRIVILEGIO INMUNITARIO DEL FOLÍCULO PILOSO

El concepto de privilegio inmunitario en la génesis de la

alopecia areata es, quizá, el descubrimiento más interesante para explicar la patogenia de la alopecia areata.

Esta idea surgió hace 40 años, cuando R. E. Bilingham propuso que el folículo piloso en fase anágena representaba un sitio de privilegio inmunitario<sup>36</sup>. Tal hallazgo resultó de sus observaciones en el sentido de que los melanocitos epidérmicos trasplantados podían evitar el rechazo por parte del sistema inmunitario del huésped al residir en el bulbo piloso proximal en anágeno.

Sorprende el que haya tomado más de 20 años el que los conceptos revolucionarios de Bilingham fueran aplicados a la patogenia de la alopecia areata. Hasta ese entonces, sólo se aceptó que el área de privilegio inmunitario del folículo piloso servía para secuestrar melanocitos y otros antígenos expresados en el reconocimiento inmunitario durante la fase de anágeno<sup>37</sup>. Además, el privilegio inmunitario del folículo no sólo está presente en los humanos, sino en todas las especies de mamíferos estudiados hasta la fecha.

En resumen, las características inmunológicas más sobresalientes de este fenómeno, son las siguientes (**FIGURA 3**):

- No se detectan células de Langerhans en el bulbo piloso normal ni en el tercio proximal adyacente en anágeno, al estar muy disminuidas las células presentadoras de antígenos HLA de las clases I y II.
- Ni las células NK (*natural killers*) ni los linfocitos T CD4 y CD8 se observan en la porción inferior de la parte proximal del folículo y del bulbo piloso<sup>38-40</sup>.
- Se ha observado que algunas citocinas con efecto inmunosupresor son producidas localmente, como los inhibidores de la actividad de las células NK, el factor de crecimiento transformante  $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1), la hormona  $\alpha$  estimuladora de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH) y el factor de crecimiento de tipo insulina I (IGF-1)<sup>41,42</sup>.
- El rico tejido conjuntivo que envuelve el folículo y que, además, contiene abundantes mastocitos, podría contribuir a mantener el privilegio inmunitario en esta área<sup>43</sup>. Adicionalmente, hay una ausencia completa de canales linfáticos peribulbares.

Todas estas características del folículo normal en anágeno han sido clásicamente caracterizadas en otros tejidos con privilegio inmunitario, como la cámara anterior del ojo, los testículos, el cerebro y el trofoblasto fetal<sup>44</sup>. Tal estado de privilegio inmunitario es transitorio, pues, normalmente, se pierde en catágeno y telógeno<sup>44</sup>.

Una pérdida permanente del privilegio inmunitario en anágeno conduciría a la presentación de antígenos

secuestrados, lo cual desencadenaría un proceso inflamatorio, con daño de la estructura folicular<sup>45</sup>.

La inmunidad celular juega, aparentemente, un papel central en la patogenia de la alopecia areata. El predominio de los linfocitos CD4 y CD8 en el infiltrado inflamatorio, sugiere que estas células son la causa primaria. La separación de las células CD4 y CD8 y su trasplante a los modelos animales, sugiere que cada célula por separado no es capaz de inducir la pérdida de pelo por sí misma, pero en combinación dicha pérdida sí es posible<sup>46</sup>.

No obstante lo anterior, aún falta definir el antígeno específico que es atacado por las células inmunitarias. Los antígenos de los melanocitos que parecen ser los mejores candidatos, son los péptidos derivados de Gp100, conocidos como G9-209 y G9-280, además del antígeno de melanoma reconocido por los linfocitos T (MART-1)<sup>47</sup>; de hecho, puede haber más de un antígeno, debido, en parte, al fenómeno de la diseminación del epítipo<sup>45</sup>. Asimismo, se desconoce si la inducción de la enfermedad resulta de la exposición a antígenos exógenos o endógenos, o si representa alguna consecuencia de una reacción inmunitaria a epítipos normales o aberrantes. De todas formas, el papel del sistema inmunitario parece ser central, pues sin células inmunitarias (particularmente, linfocitos T) la alopecia areata no se desarrolla en los modelos animales<sup>48</sup>.

Las investigaciones recientes sugieren que la patogenia implica, por lo menos, cuatro fenómenos (**FIGURA 4**):

- Falla del folículo piloso en anágeno, para mantener su privilegio inmunitario.
- Presentación de antígenos con activación y respuesta de los linfocitos a las células presentadoras de antígeno.
- Migración de las células inflamatorias activadas e infiltración de los folículos pilosos.
- Daño en el folículo del pelo, por el infiltrado de las células inflamatorias<sup>38,49,50</sup>.

El aumento de la frecuencia de la alopecia areata en individuos genéticamente relacionados, sugiere que existe un vínculo genético con la enfermedad. Esta idea nace de múltiples líneas de investigaciones, las cuales incluyen la herencia observada en familiares de primer grado, los estudios en gemelos y, más recientemente, mediante los estudios genómicos amplificados<sup>51,52</sup>. Se ha propuesto que la expresión de la alopecia areata implica una compleja interacción de múltiples genes, en la cual los genes principales controlan la propensión a la enfermedad, mientras que otros menores modifican el fenotipo<sup>53</sup>.

La alopecia areata se ha estudiado en asociación a los HLA de clases I y II. Las asociaciones más relevantes

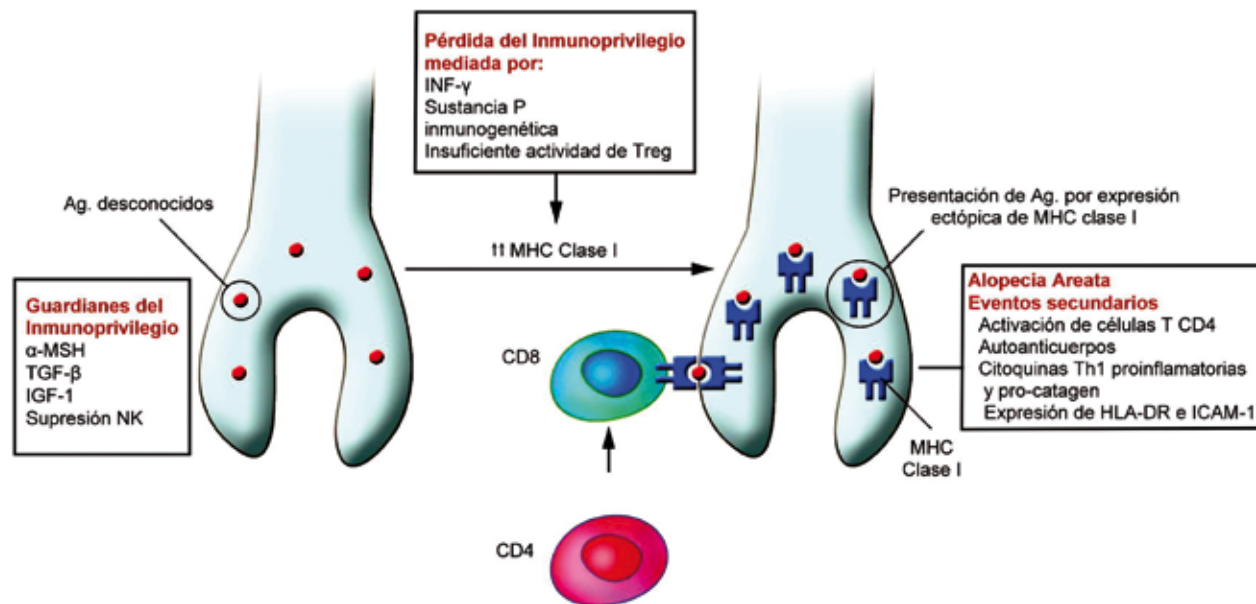


FIGURA 4. Patogénesis de la alopecia areata. En cada uno de los cuadros se enumeran las citocinas y los mediadores que actúan como guardianes del privilegio inmunitario (izquierda), aquellos que inician y actúan como mediadores de la pérdida del privilegio inmunitario (centro) y los que perpetúan y amplifican el proceso (derecha).

MODIFICADO CON AUTORIZACIÓN DE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL INVESTIGATION. J Clin Invest. 2007;117:2023. <http://www.jci.org/articles/view/31942/pdf>

que se han encontrado son con los genes HLA de clase II (HLA-DR, -DQ, -DP). Más del 80 % de los casos evaluados en un estudio fueron positivos para DQB1\*03 (DQ3)<sup>51</sup>, lo cual sugiere que este gen es un marcador de sensibilidad. Además, en los pacientes con alopecia total y universal, la frecuencia de los antígenos DRB1 \* 0401 y DBQ1 \* 0301 (DR4 y DQ7) es significativamente alta<sup>54,55</sup>. El HLA-DR-5 se ha relacionado con un comienzo temprano y serio de la alopecia areata. Otros genes HLA relacionados son NOTCH4 y MICA, y por fuera del HLA, están PTPN22 y AIRE<sup>44</sup>.

Los estudios que intentan asociar la alopecia areata con otros genes han tenido un gran impulso durante los últimos años, con la utilización de los nuevos métodos de estudio genómico amplificado, lo cual ha permitido a los investigadores hacer rastreos genéticos en el genoma completo de miles de pacientes. Esto ha sido posible gracias a las bases de datos genéticos preexistentes del registro nacional de alopecia areata de los Estados Unidos<sup>56,57</sup>.

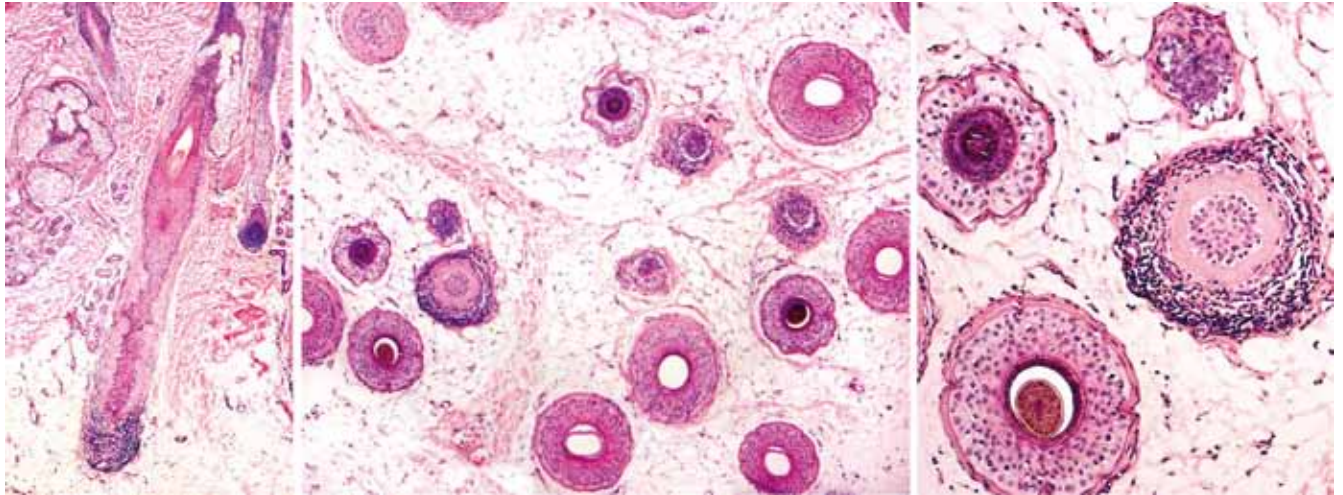
En el último estudio genómico ampliado de alopecia areata, se estudiaron 1.054 pacientes y 3.278 controles, y entre todos ellos se identificaron 139 nucleótidos únicos con polimorfismo que estaban significativamente asociados a la alopecia areata<sup>58</sup>.

En el mismo estudio se probaron, aproximadamente, 600.000 marcadores, buscando sitios en el genoma donde los pacientes tuvieran alelos diferentes a los de los controles. Se encontraron ocho diferentes regiones asociadas a la alopecia areata. Una de dichas regiones correspondía al complejo HLA, lo cual confirma lo que ya se sabía desde hace 20 años. Los investigadores también encontraron otros siete *loci* genómicos que albergaban genes candidatos para la alopecia areata. De ellos, cinco se expresan en el sistema inmunitario, y dos, en el folículo.

Una de las grandes sorpresas a raíz del mencionado estudio, fue que los genes que se encontraron asociados a la alopecia areata, se relacionaban más con padecimientos del tipo de la diabetes de tipo I, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la enfermedad celiaca, que con las enfermedades de las cuales antiguamente se creía estaban relacionadas con ella, como la psoriasis y el vitiligo.

Cuando se observan estas nuevas enfermedades, se encuentra que hay, al menos, un mecanismo unificador con la alopecia areata, y es el aumento en la regulación de una señal de peligro en el órgano blanco.

En el estudio genético ampliado de la alopecia areata se encontró una clase de señal de peligro llamada



**FIGURA 5.** Alopecia areata temprana. La presencia del infiltrado inflamatorio peribulbar puede ser difícil de detectar en los cortes verticales, ya que puede ser muy focal (panel central).

ULBP3. Esta señal de peligro sirve como un rastreador para las células inmunitarias citotóxicas que infiltran el órgano y comienzan a destruirlo. Las señales, generalmente, están desactivadas en los tejidos normales, pero, por razones desconocidas, se activan en ciertas enfermedades autoinmunitarias.

En circunstancias normales, la ULBP3 no se halla presente en los folículos pilosos, aunque abunda en los folículos pilosos enfermos de alopecia areata. Estas proteínas atraen las células asesinas, marcadas, a su vez, por un receptor conocido como NKG2D.

Finalmente, el efecto del estrés sobre la patogenia de la alopecia areata no se ha podido aclarar y sigue siendo objeto de controversia; sin embargo, se ha sugerido que puede ser un desencadenante para la enfermedad. Se ha observado que la sustancia P y el factor de crecimiento neural bien podrían actuar como mediadores, al inhibir el crecimiento de pelo inducido por el estrés<sup>59-61</sup>.

## Toma de la biopsia

El mejor sitio para tomar la biopsia es la periferia de una lesión activa. Debe tomarse con un sacabocado de 4,0 mm de diámetro, y hacerse, preferentemente, cortes transversales. Las áreas de actividad de la lesión se pueden detectar al observar pelos en signo de exclamación o puntos negros. Las pruebas de tracción (*hair-pull tests*) y la dermatoscopia son también muy útiles a la hora de seleccionar las áreas más activas para tomar la biopsia (**FIGURA 2**)<sup>62</sup>.

Todos los cambios descritos en la alopecia areata en secciones verticales son mejor observados en las secciones horizontales<sup>63,64</sup>. Esto es particularmente cierto

al buscar el infiltrado linfocitario del bulbo piloso, que puede estar inicialmente muy focalizado y, en los casos de muy larga evolución, ser apenas detectable (**FIGURA 5**).

## Características histológicas

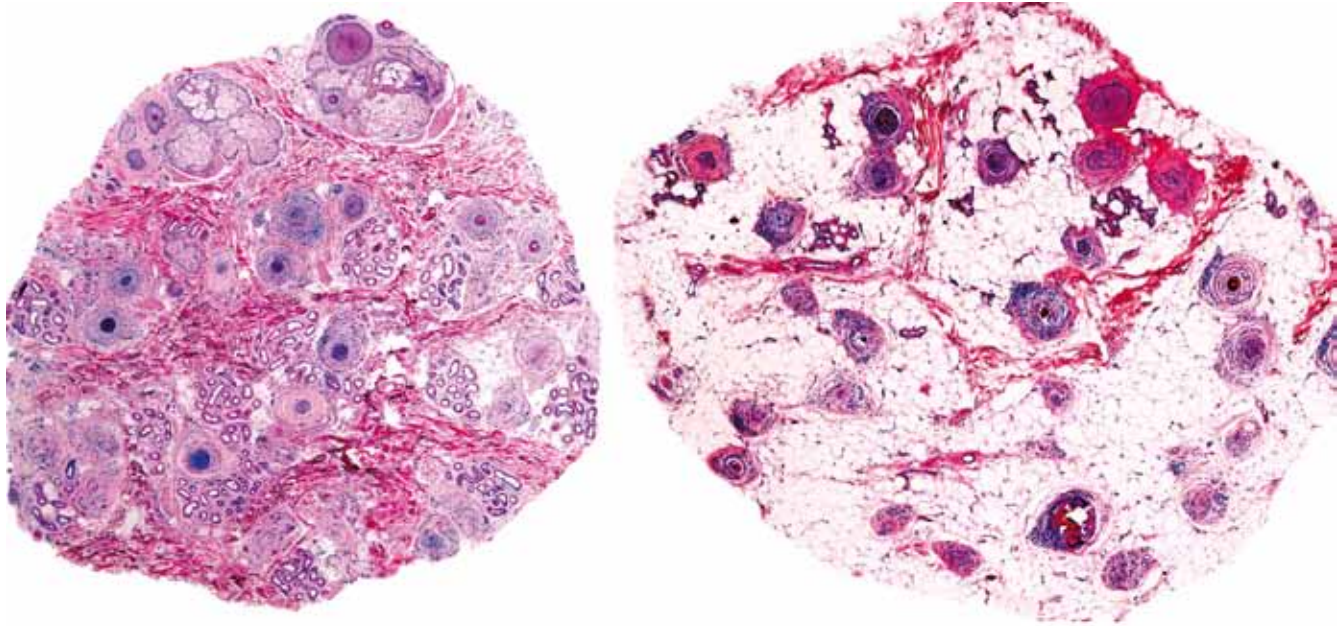
Los cambios histológicos son variables y dependen, en gran medida, de la duración de la enfermedad y de la intensidad de la inflamación; se pueden dividir en tempranos y tardíos<sup>65</sup>.

### ETAPA TEMPRANA

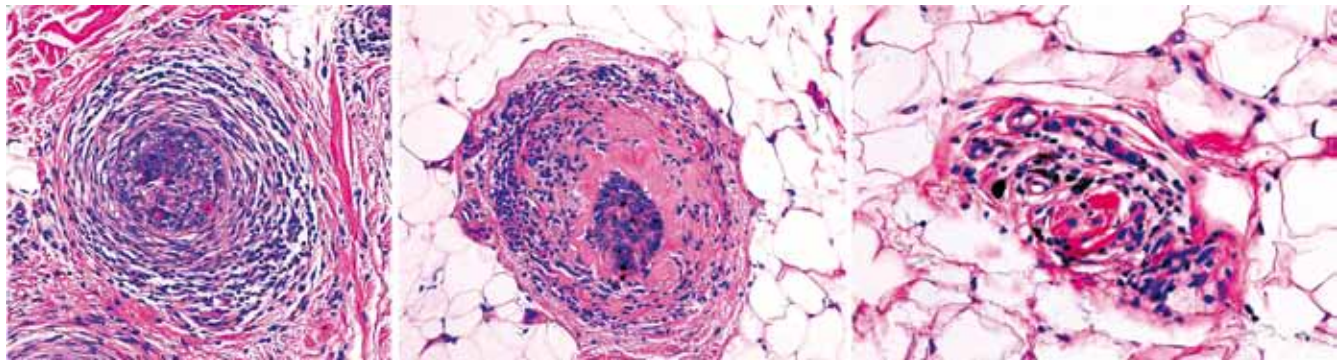
A muy bajo aumento se observa un número normal de folículos y unidades foliculares, que va disminuyendo a medida que el proceso se vuelve más crónico y persistente. Como hallazgo característico, hay un infiltrado linfocitario peribulbar de intensidad variable que afecta, principalmente, los bulbos de los folículos pilosos terminales pigmentados en anágeno, cuyos bulbos se encuentran a la altura del tejido subcutáneo<sup>66</sup>. En ocasiones, dicho infiltrado puede ser muy leve, incluso en las lesiones más activas. Esto es particularmente notable en las formas atípicas, difusas y “ofiásicas”<sup>67</sup>.

Algunas veces se observan células plasmáticas y eosinófilos en las estelas y dentro de los bulbos pilosos<sup>68</sup>. Además, hay un incremento neto del número de folículos pilosos en telógeno y catágeno. El recuento de telógeno es superior al observado en el efluvio telógeno (**FIGURA 6**).

Los cambios en el epitelio folicular son, particularmente, del tipo de necrosis y apoptosis, y conducen,



**FIGURA 6. Alopecia areata temprana.** En los cortes transversales es aparente el número normal de folículos pilosos. Muchos de ellos muestran infiltrado inflamatorio, particularmente en el corte profundo de la derecha. Hay incremento del número de folículos en catágeno y telógeno.



**FIGURA 7. Alopecia areata temprana.** En esta secuencia se observa, de izquierda a derecha, cómo el infiltrado inflamatorio va destruyendo el bulbo piloso. En la figura de la derecha se observa una estela folicular con pigmento melánico e infiltrado inflamatorio.

eventualmente, a áreas quísticas circunscritas en la región suprabulbar, por encima de la papila dérmica, con contracción de los bulbos pilosos<sup>69</sup>.

La incontinenia de pigmento es llamativa en la papila dérmica, y dicho pigmento puede verse retenido en las estelas foliculares en forma de acúmulos de pigmento melánico (**FIGURA 7**)<sup>70</sup>. Las células CD4<sup>+</sup> predominan en el infiltrado que rodea los folículos pilosos, en tanto que las células T dentro del epitelio folicular son predominantemente CD8<sup>+</sup><sup>71</sup>.

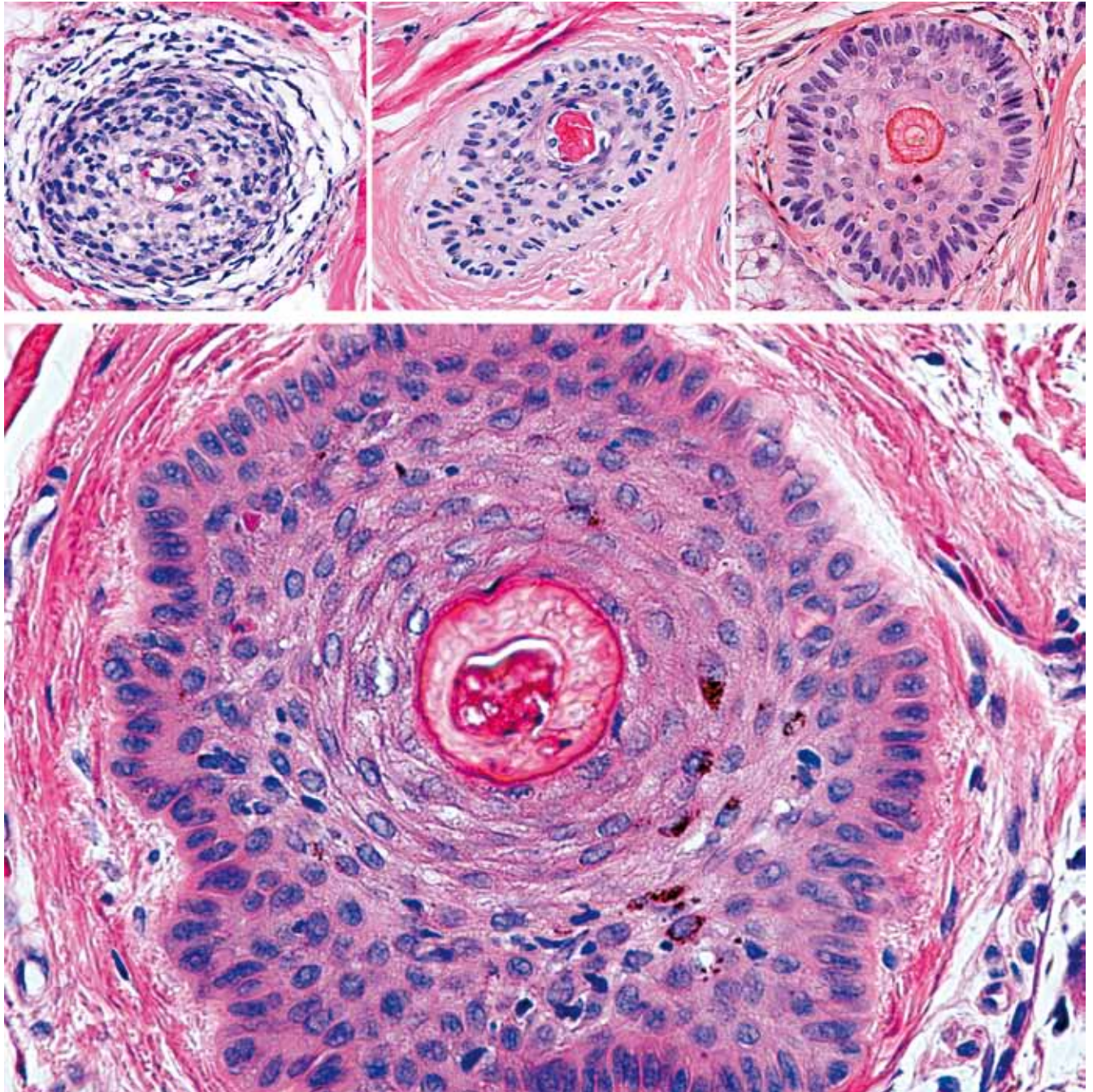
Es importante hacer énfasis en que el infiltrado inflamatorio peribulbar no es del todo específico de la alopecia areata, pues ocasionalmente se puede observar en la alopecia sifilítica y en algunos tipos de alopecia cicatricial<sup>67</sup>.

Los estudios de inmunofluorescencia han demostrado depósitos de C3, IgG e IgM a lo largo de la membrana basal de la parte inferior del folículo piloso<sup>72</sup>. Una vez el folículo entra en catágeno y progresa a telógeno, el infiltrado de células inflamatorias disminuye<sup>73</sup>.

## ETAPA TARDÍA

Debido al ciclo continuo y acelerado de anágeno, catágeno y telógeno, así como al proceso inflamatorio acompañante, los hallazgos histológicos de la alopecia areata cambian sustancialmente. Los más notables son los folículos en nanógeno. Éstos se encuentran en la dermis media o alta. Representan una etapa intermedia entre





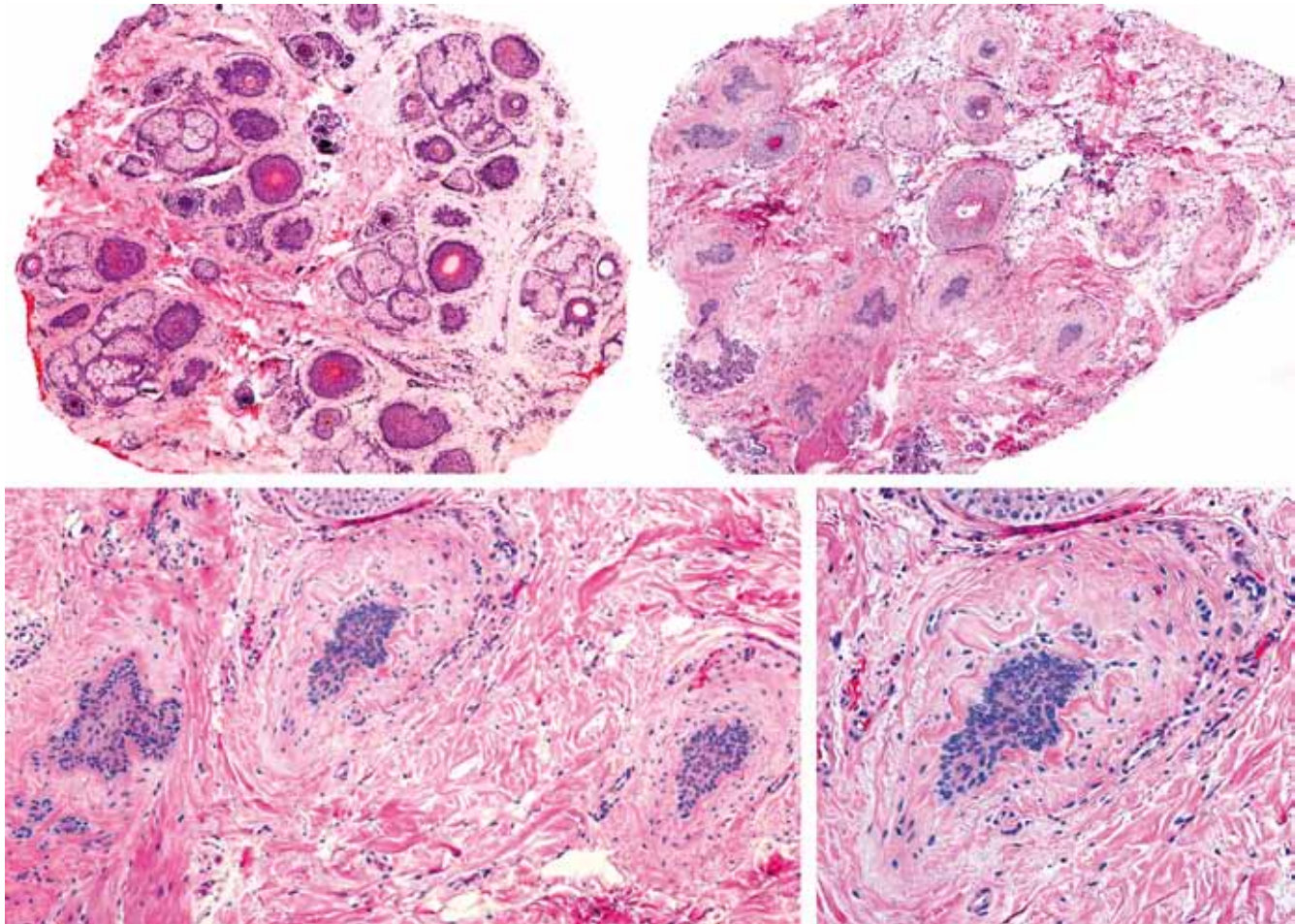
**FIGURA 8.** Nanógeno. Se observan diferentes aspectos de los folículos en nanógeno. Hay una mezcla de involución con preservación parcial de la vaina radicular interna sin un tallo piloso bien formado.

los vellos y los folículos pilosos terminales; muestran, además, una mezcla de las diferentes fases del ciclo del folículo, con evidencia de crecimiento e involución simultánea en la forma de actividad mitótica y apoptosis<sup>74</sup>.

En las secciones horizontales, por lo general, no se aprecia producción de cabello, aunque en ocasiones se observa una forma muy fina de queratinización in-

completa, la cual se puede relacionar con los infundíbulos vacíos vistos en el cuero cabelludo (**FIGURA 8**). En las secciones verticales el extremo proximal de la fibra del cabello adquiere un aspecto irregular, y no la forma normal de aplicador de algodón.

Otro hallazgo de la alopecia areata de larga data es que, como la mayoría de los folículos pilosos se encuen-



**FIGURA 9.** Alopecia areata tardía. En esta secuencia se observan cortes transversales con numerosos folículos en catágeno y en telógeno. En la parte inferior se observa un mayor aumento del corte superior derecho. Prácticamente, el infiltrado inflamatorio ha desaparecido en todos los niveles y la similitud con una tricotilomanía es notable.

tran en catágeno y telógeno, y dado que el infiltrado inflamatorio afecta muy poco a los folículos en estas fases de crecimiento, la inflamación puede ser muy poca o estar totalmente ausente (**FIGURA 9**)<sup>65,75</sup>.

Finalmente, la alopecia areata inactiva puede parecerse a la alopecia androgénica, con muchos folículos terminales miniaturizados. Aquí, de nuevo, los cortes horizontales tienen ventaja sobre los verticales, ya que estos cambios no se pueden observar en un corte vertical<sup>75</sup>. Numerosas estelas pueden hallarse presentes en la dermis profunda y en el tejido subcutáneo, y estar acompañadas por infiltrado inflamatorio y melanina. En algunos casos puede haber destrucción del folículo y del tallo piloso, por el infiltrado descrito, con tricomalacia, además de histiocitos y células gigantes.

En la biopsia de los pacientes con traquioniquia, usualmente se encuentra infiltrado linfocitario con exocitosis y espongirosis que afecta el pliegue de la uña proximal, la matriz, el lecho y el hiponiquio. La histopa-

tología puede ser indistinguible de la del liquen plano.

El diagnóstico diferencial de la alopecia areata se basa en el patrón clínico de la pérdida del cabello, ya sea localizado o difuso. En los casos de áreas localizadas de pérdida de cabello, el diagnóstico diferencial debe incluir la tricotilomanía, la alopecia triangular temporal, la sífilis, el lupus eritematoso discoide, el liquen plano *pilaris*, la alopecia frontal fibrosante, la pseudopelada y la tiña *capitis*. El diagnóstico diferencial de la alopecia areata difusa incluye, principalmente, el efluvio telógeno y la alopecia androgénica.

## Tratamiento

La evaluación de los medicamentos utilizados para tratar la alopecia areata en parches es muy difícil, por cuanto la evolución de la enfermedad es impredecible y muy a menudo mejora espontáneamente<sup>76</sup>.

No existe cura para la alopecia areata ni medica-

mentos aprobados para su tratamiento; tampoco hay un tratamiento mejor que otro, ni datos sólidos capaces de sugerir que las remisiones inducidas por los fármacos o los tratamientos alteran el curso de la enfermedad<sup>77</sup>. La *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos nunca ha aprobado ningún medicamento para su tratamiento. En la revisión Cochrane se concluyó que no hay tratamientos válidos para la alopecia areata<sup>78</sup>.

Durante muchos años se pensó que la alopecia areata y la psoriasis compartían muchos mecanismos fisiopatológicos, razón por la cual los medicamentos que se habían empleado en psoriasis fueron probados en ensayos clínicos para alopecia areata; en particular, varios agentes biológicos, tales como etanercept, infliximab y efalizumab. De estas pruebas no se han obtenido resultados positivos en el tratamiento de la alopecia areata<sup>79-81</sup>; más aún, hay reportes de que varios de dichos agentes pueden empeorar el curso de la enfermedad<sup>82-85</sup>. Tales hallazgos corroboran los estudios previamente mencionados, en el sentido de que hay pocos genes en común entre las dos enfermedades mencionadas<sup>58</sup>.

Para una ampliación de los conceptos recientes sobre el tratamiento de la alopecia areata, se recomienda revisar algunas guías publicadas últimamente<sup>2,28,87</sup>.

## Agradecimientos

A la Dra. Luz Marina Gómez y Julián Cadavid por las fotografías de las figuras 1 y 2.

## Referencias

1. Boissier de Sauvages de la Croix, F. *Nosologia methodica sistens morborum classes, genera et species, juxta sydenhami mentem & botanicorum ordimen*. Amsterdam: Amstelodami, De Tournes; 1763.
2. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update. Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:177-88.
3. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ, 3rd. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:628-33.
4. Price VH. Alopecia areata: Clinical aspects. *J Invest Dermatol*. 1991;96:68S.
5. Crowder JA, Frieden IJ, Price VH. Alopecia areata in infants and newborns. *Pediatr Dermatol*. 2002;19:155-8.
6. Bardazzi F, Neri I, Raone B, Patrizi A. Congenital alopecia areata: Another case. *Dermatology*. 1999;199:369.
7. Muñoz MA, Camacho FM. Sisaipho: A new form of presentation of alopecia areata. *Arch Dermatol*. 1996;132:1255-6.
8. Camacho F, García-Hernández M. Clinical evolution of alopecia areata with a male androgenetic alopecia pattern to sisaipho. *Eur J Dermatol*. 2000;10:133-4.

## PUNTOS PARA RECORDAR

Parece ser que una combinación de genes se manifiesta en los individuos propensos a la enfermedad, desencadenando el proceso de la alopecia areata al facilitar la pérdida del estado de privilegio inmunitario del folículo piloso y desenmascarar los autoantígenos, y promoviendo la interacción directa de los linfocitos con los autoantígenos del epitelio folicular.

En relación con el diagnóstico histológico, la tendencia actual es a enfocarse menos en el infiltrado linfocitario peribulbar y más en otras características microscópicas que pueden llegar a ser predominantes en el transcurso de la enfermedad, y que conducen a diagnósticos eventualmente erróneos<sup>88</sup>.

Los nuevos medicamentos van a dirigirse menos a controlar el fenómeno autoinmunitario secundario en la alopecia areata y más a restaurar el estado de privilegio inmunitario del folículo, previniendo de esta manera la progresión de la alopecia areata y restaurando el crecimiento del pelo.

El restablecimiento del privilegio inmunitario se está investigando mediante las citocinas que mantienen el privilegio inmunitario de los folículos, tales como TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -MSH, IL-10 y el ligando de la inmunofilina FK506<sup>44</sup>.

9. Goldsmith LA. Summary of the Third International Research Workshop on Alopecia Areata. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4:200-1.
10. Ihm CW, Han JH. Diagnostic value of exclamation mark hairs. *Dermatology*. 1993;186:99-102.
11. Müller CSL, El Shabrawi-Caelen L. 'Follicular Swiss cheese' pattern –another histopathologic clue to alopecia areata. *J Cutan Pathol*. 2011;38:185-9.
12. Inui S, Nakajima T, Nakagawa K, Itami S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: Analysis of 300 cases. *Int J Dermatol*. 2008;47:688-93.
13. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Czuwara J, Rudnicka L. Alopecia areata incognita: True or false? *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:162-3.
14. Jelinek JE. Sudden whitening of the hair. *Bull NY Acad Med*. 1972;48:1003-13.

15. Navarini AA, Nobbe S, Trüeb RM. Marie Antoinette syndrome. *Arch Dermatol.* 2009;145:656.
16. Baden HP. Nail abnormalities associated with cutaneous diseases. In: Baden HP, editor. *Diseases of the hair and nails.* Chicago: Year Book Medical Publisher; 1987. p. 134-43.
17. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: Associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:1055-60.
18. Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: Impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:356-9.
19. Wang SJ, Shohat T, Vadheim C, Shellow W, Edwards J, Rotter JL. Increased risk for type I (insulin-dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata (AA). *Am J Med Genet.* 1994;51:234-9.
20. Adams BB, Lucky AW. Colocalization of alopecia areata and vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:364-6.
21. Werth VP, White WL, Sánchez MR, Franks AG. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1992;128:368-71.
22. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: Alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:73-8.
23. Dhar S, Dhar S. Colocalization of alopecia areata and lichen planus. *Pediatr Dermatol.* 1996;13:258-9.
24. Schepis C, Barone C, Siragusa M, Pettinato R, Romano C. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology.* 2002;205:234-8.
25. Fessatou S, Kostaki M, Karpathios T. Coeliac disease and alopecia areata in childhood. *J Paediatr Child Health.* 2003;39:152-4.
26. Agesta N, Zabala R, Díaz-Pérez JL. Alopecia areata during interferon alpha-2b/ribavirin therapy. *Dermatology.* 2002;205:300-1.
27. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:66-70.
28. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2003;149:692-9.
29. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: Diagnosis and management. *Int J Dermatol.* 1999;38(Suppl.1):19-24.
30. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: A long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:438-41.
31. Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata: Autoimmunity –the evidence is compelling. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2003;8:164-7.
32. Price VH. Plenary workshop on alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005;10:280-5.
33. Kos L, Conlon J. An update on alopecia areata. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:475-80.
34. Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, Bystryn JC. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 1994;102:721-4.
35. Gilhar A, Landau M, Assy B, Ullmann Y, Shalaginov R, Serafimovich S, *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.
36. Billingham RE, Silvers WK. A biologist's reflections on dermatology. *J Invest Dermatol.* 1971;57:227-40.
37. Paus R, Slominski A, Czarnetzki BM. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med.* 1994;66:541-54.
38. Ito T, Meyer KC, Ito N, Paus R. Immune privilege and the skin. *Curr Dir Autoimmun.* 2008;10:27-52.
39. Harrist TJ, Ruitter DJ, Mihm MC, Bhan AK. Distribution of major histocompatibility antigens in normal skin. *Br J Dermatol.* 1983;109:623-33.
40. Paus R, van der Veen C, Eichmüller S, Kopp T, Hagen E, Müller-Röver S, *et al.* Generation and cyclic remodeling of the hair follicle immune system in mice. *J Invest Dermatol.* 1998;111:7-18.
41. Paus R, Nickoloff BJ, Ito TA. "Hairy" privilege. *Trends Immunol.* 2005;26:32-40.
42. Ito T, Saathoff M, Nickoloff BJ, Takigawa M, Paus R. Novel aspects of hair follicle immune privilege and their relevance to alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2005;124(Suppl.):A103.
43. Waldmann H. Immunology: Protection and privilege. *Nature.* 2006;442:987-8.
44. McElwee KJ, Yu M, Park SW, Ross EK, Finner A, Shapiro J. What can we learn from animal models of Alopecia areata? *Dermatology.* 2005;211:47-53.
45. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest.* 2007;117:2019-27.
46. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4+ and CD8+ T lymphocytes: Transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *Arch Dermatol.* 2002;138:916-22.
47. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS. 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.
48. McElwee KJ, Boggess D, King LE Jr, Sundberg JP. Experimental induction of alopecia areata-like hair loss in C3H/HeJ mice using full-thickness skin grafts. *J Invest Dermatol.* 1998;111:797-803.
49. Ito T, Ito N, Saathoff M, Hashizume H, Fukamizu H, Nickoloff BJ, *et al.* Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1196-206.
50. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Sundberg JP, Hoffmann R. The pathogenesis of alopecia areata in rodent models. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2003;8:6-11.
51. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:405-9.
52. Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, Petukhova L, Mo J, Gilliam TC, *et al.* Genomewide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. *Am J Hum Genet.* 2007;80:316-28.
53. McElwee K, Freyschmidt-Paul P, Ziegler A, Happle R, Hoffmann R. Genetic susceptibility and severity of alopecia areata in human and animal models. *Eur J Dermatol.* 2001;11:11-6.
54. Marques Da Costa C, Dupont E, van der Cruys M, Andrien M, Hidajat M, Song M, *et al.* Earlier occurrence of severe alopecia areata in HLA-DRB1\*11- positive patients. *Dermatology.* 2006;213:12-4.
55. Barahmani N, de Andrade M, Slusser JP, Wei Q, Hordinsky M, Price VH, *et al.* Human leukocyte antigen class II alleles are associated with risk of alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2008;128:240-3.

56. Duvic M, Norris D, Christiano A, Hordinsky M, Price V. Alopecia areata registry: An overview. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2003;8:219-21.
57. Mitchell MK, Gregersen PK, Johnson S, Parsons R, Vlahov D. The New York Cancer Project: Rationale, organization, design, and baseline characteristics. *J Urban Health.* 2004;81:301-10.
58. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y, *et al.* Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature.* 2010;466:113-7.
59. van der Steen P, Boezeman J, Duller P, Happel R. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? An uncontrolled evaluation of 178 patients with extensive hair loss. *Acta Derm Venereol.* 1992;72:279-80.
60. Peters EM, Arck PC, Paus R. Hair growth inhibition by psychoemotional stress: A mouse model for neural mechanisms in hair growth control. *Exp Dermatol.* 2006;15:1-13.
61. Peters EM, Liotiri S, Bodo E, Hagen E, Biro T, Arck PC, *et al.* Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: Substance P holds central position. *Am J Pathol.* 2007;171:1872-86.
62. Messenger AG, Slater DN, Bleehen SS. Alopecia areata: Alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *Br J Dermatol.* 1986;114:337-47.
63. Bosseila M, Saad B. Quantitative morphometric analysis of hair follicles in alopecia areata. *J Dermatol Sci.* 2006;44:59-61.
64. Jameel K, Ejaz A, Sohail M, Rahman SB. Value of transverse section scalp biopsy in alopecia areata –a clinicopathological correlation. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18:338-41.
65. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: A new look. *Arch Dermatol.* 2003;139:1555-9.
66. McDonagh AJ, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin.* 1996;14:661-70.
67. Eudy G, Solomon AR. The histopathology of noncicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2006;25:35-40.
68. El Darouti M, Marzouk SA, Sharawi E. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: A helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:305-7.
69. Ihm CW, Hong SS, Mun JH, Kim HU. Histopathological pictures of the initial changes of the hair bulbs in alopecia areata. *Am J Dermatopathol.* 2004;26:249-53.
70. Sellheyer K, Bergfeld WF. Histopathologic evaluation of alopecias. *Am J Dermatopathol.* 2006;28:236-59.
71. Ghersetich I, Campanile G, Lotti T. Alopecia areata: Immunohistochemistry and ultrastructure of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors. *Int J Dermatol.* 1996;35:28-33.
72. Igarashi R, Morohashi M, Takeuchi S, Sato Y. Immunofluorescence studies on complement components in the hair follicles of normal scalp and of scalp affected by alopecia areata. *Acta Derm Venereol.* 1981;61:131-5.
73. Chaitra V, Rajalakshmi T, Kavdia R. Histopathologic profile of alopecia areata in Indian patients. *Int J Trichol.* 2010;2:14-7.
74. Sperling LC. Alopecia areata. En: Sperling LC, editor. *An atlas of hair pathology with clinical correlations.* New York: Parthenon Publishing; 2003. p. 63-78.
75. Whiting DA. Histopathology of alopecia areata in horizontal sections of scalp biopsies. *J Invest Dermatol.* 1995;104(Suppl.5):26S-7S.
76. Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: Evidence-based treatments. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28:15-8.
77. Sladden MJ, MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Messenger AG. Alopecia areata: The need for guidelines and evidence based dermatology. *Br J Dermatol.* 2005;152:1086-7.
78. Delamere FM, Sladden MJ, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008;CD004413.
79. Strober BE, Siu K, Alexis AF, Kim G, Washenik K, Sinha A, *et al.* Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: An open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:1082-4.
80. Price VH, Hordinsky MK, Olsen EA, Roberts JL, Siegfried EC, Rafal ES, *et al.* Subcutaneous efalizumab is not effective in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:395-402.
81. Abramovits W, Losornio M. Failure of two TNF-alpha blockers to influence the course of alopecia areata. *Skinmed.* 2006;5:177-81.
82. Ettetfagh L, Nedorost S, Mirmirani P. Alopecia areata in a patient using infliximab: New insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicle. *Arch Dermatol.* 2004;140:1012.
83. Kirshen C, Kanigsberg N. Alopecia areata following adalimumab. *J Cutan Med Surg.* 2009;13:48-50.
84. Fabre C, Dereure O. Worsening alopecia areata and de novo occurrence of multiple halo nevi in a patient receiving infliximab. *Dermatology.* 2008;216:185-6.
85. Pan Y, Rao NA. Alopecia areata during etanercept therapy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:127-9.
86. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update. Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:191-202.
87. Galán-Gutiérrez M, Rodríguez-Bujaldón A, Moreno-Giménez JC. Update on the treatment of alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:266-76.
88. Peckham SJ, Sloan SB, Elston DM. Histologic features of alopecia areata other than peribulbar lymphocytic infiltrates. *J Am Acad Dermatol.* 2011. In press.