

Farmakoterapijski savjetnik Advices in pharmacotherapy

LIJEČENJE ALOPECIJE AREATE: SUVREMENI PRINCIPI I PERSPEKTIVE

TREATMENT OF ALOPECIA AREATA: MODERN PRINCIPLES AND PERSPECTIVES

INES BRAJAC, MARIJA KAŠTELAN, DARINKA PERIŠA, EDITA SIMONIĆ,
LILIJANA STOJNIĆ-SOŠA, LARISA PRPIĆ MASSARI*

Deskriptori: Alopecija areata – farmakoterapija, imunologija, patologija; Kortikosteroidi – terapijska primjena; Imunoterapija – metode; Fotokemoterapija

Sažetak. Alopecija areata (AA) česta je bolest koja se očituje neožiljnim gubitkom dlake na vlasištu i/ili tijelu. Folikul dlake u alopeciji areati nije nepovratno uništen, stoga potencijal za ponovni rast kose ostaje. Budući da je etiopatogeneza nepoznata, liječenje AA je simptomatsko i usmjereno na zaustavljanje aktivnosti bolesti. Limfociti oko dlačnog folikula, povišena razina autoprotutijela, poremećaj citokina te udruženost s drugim autoimunskim bolestima, podupiru hipotezu da je AA organ-specifična autoimunosna bolest. Nova su istraživanja stoga usmjerena na razvoj lijekova koji bi imunomodulatornim ili imunosupresivnim djelovanjem potaknuli rast dlake. Proučavanje utjecaja novih bioloških lijekova na rast kose, kao i razvoj genske terapije u tijeku su. U radu će biti raspravljani suvremeni principi i dostupne metode liječenja alopecije areate.

Descriptors: Alopecia areata – drug therapy, immunology, pathology; Adrenal cortex hormones – therapeutic use; Immunotherapy – methods; Photochemotherapy

Summary. Alopecia areata (AA) is a frequent disease with nonscarring hair loss on the scalp and/or body. Hair follicle in alopecia areata is not irreversibly destroyed, so potential for hair regrowth remains. Considering unknown etiopathogenesis, treatment of AA is symptomatic and directed toward halting disease activity. Lymphocytic inflammatory infiltrate around hair follicle, increased levels of autoantibodies, cytokine abnormalities and increased prevalence of autoimmune comorbidities, support the hypothesis of AA as an organ-specific autoimmune disorder. Therefore, investigations are directed toward new immunomodulatory or immunosuppressive drugs with induction effect on hair growth. New biologic drugs and their influence on hair growth as well as genetic therapy for alopecia areata are currently under investigation. Contemporary principles in therapy of alopecia areata and treatments available will be discussed in this article.

Liječ Vjesn 2010;132:365–369

Alopecija areata (AA) česta je bolest koja se očituje neožiljnim gubitkom dlake na vlasištu i/ili tijelu, nepoznate etiopatogeneze. Gubitak dlake je potpun, a koža je glatka i bez znakova upale. Žarišta mogu spontano nestati ili napredovati u dugotrajnu totalnu alopeciju (*alopecia totalis*; AT), odnosno univerzalnu alopeciju (*alopecia universalis*; AU) s gubitkom svih tjelesnih dlaka. Bolest je praćena promjenama na noktima i očima, što upućuje na njezinu sustavnu prirodu.^{1,2}

Iako je dokazano da svaki bolesnik s AA zadržava sposobnost ponovnog rasta dlake i nakon niza godina, patogenetski mehanizmi u podlozi nisu poznati. Liječenje je simptomatsko, usmjereno na zaustavljanje aktivnosti bolesti, čime se privremeno potiče rast kose.³ Budući da nakon prestanka liječenja kosa ponovo ispada, princip je produljeno liječenje radi dugotrajnijeg učinka u očekivanju spontanog prestanka aktivnosti bolesti. Izbor načina liječenja temelji se na kliničkim kriterijima, a riječ je o različitim topičkim i sustavnim oblicima terapije.

U radu su predstavljeni najčešći načini topičkog i sustavnog liječenja AA. Pojedinačni lijekovi, kao i načini liječenja predstavljeni su u daljnjem tekstu sljedećim redoslijedom: glukokortikoidi (topički, intralezionalni i sustavni), ostali lijekovi za topičku primjenu (imunomodulatori, minoksidil, antralin) te sustavno liječenje (PUVA, ciklosporin). Također, dan je i kratki osvrt na nove mogućnosti i perspektive u liječenju AA.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su u AA najčešće upotrebljavani lijekovi zbog posjedovanja snažnog inhibitornog učinka na aktivaciju T-limfocita. S obzirom na to da se mogu primijeniti na različite načine (topički, intralezionalno i sustavno), njihovu ćemo primjenu raspraviti na samom početku rada. Svaki od navedenih načina primjene glukokortikoida ima različitu učinkovitost i nuspojave. Zajednička im je osobina da dovode do brzog rasta kose, koja međutim ponovno ispada nakon prestanka liječenja. Neke su studije utvrdile da je kombinacija topičke, intralezionalne i kratkotrajne oralne primjene glukokortikoida vrlo učinkovita.^{4,5}

Topički glukokortikoidi

Topička primjena, pri čemu se rabe jaki glukokortikoidni pripravci u nemasnim podlogama, od velikog je praktičnog značenja. Zbog pogodne mogućnosti nanošenja i na velike zahvaćene regije, topički su glukokortikoidi često lijek izbora u bolesnika s jako proširenom AA. Također su vrlo dobar

* Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta i KBC-a Rijeka (prof. dr. sc. Ines Brajac, dr. med.; prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med.; Darinka Periša, dr. med.; mr. sc. Edita Simonić, dr. med.; mr. sc. Lilijana Stojnić Soša, dr. med.; doc. dr. sc. Larisa Prpić Massari, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Brajac, dr. med., Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta i KBC-a Rijeka, e-mail: ibracijac@medri.hr
Primljeno 24. kolovoza 2009., prihvaćeno 3. rujna 2010.

izbor u liječenju djece zbog bezbolne primjene i široke terapijske sigurnosti.⁶ Topičko liječenje uključuje pripravke različite jakosti kao što su fluocinolon acetamid, betametazon valerat, deksametazon halcinonid i klobetazol propionat u kremi, gelu, ili losionu.³

Tosti i suradnici utvrdili su da uz primjenu topičkih glukokortikoida u 28,5% bolesnika dolazi do novog rasta kose na žarištima u cijelosti, dok 17,8% bolesnika ima dugotrajno značajno poboljšanje na liječenoj strani.⁷ U drugoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji uz skupinu kontroliranu placebom 47% bolesnika liječenih 0,05% klobetazol propionatom imalo je na više od 25% površine novi rast kose, dok je u drugih 25% bolesnika zabilježen rast kose na čak 50% površine.⁸

Nuspojava ovakvog liječenja je poglavito folikulitis, napose ako se rabe glukokortikoidi u masnim podlogama. Teleangiektazije i atrofija kože vrlo se rijetko vide čak i nakon duže primjene. Stopa recidiva vrlo je visoka i iznosi do 63%, čak i uz kontinuirano liječenje.⁷

Intralezionalni glukokortikoidi

Intralezionalna primjena glukokortikoida rabi se u liječenju AA više od 50 godina.³ Radi se o prihvatljivu kompromisu između topičkog liječenja i sustavne primjene. Najčešće se primjenjuju fluocinolon acetat (halcinonid) i deksametazon (triamcinolon acetamid). Indikacije za ovakvu primjenu su ograničena žarišta na vlasištu i bradi s manje od 50% zahvaćenog vlasišta.⁹

Princip je primjena višekratnih 0,1 mL injekcija s razmacima od 1 cm. Steroidna otopina, najčešće triamcinolona, injicira se ispod epidermisa, u dermis. Koncentracije u primjeni kreću se od 2,5 do 10 mg/mL. Najučinkovitija koncentracija za vlasište je 10 mg/mL, dok se koncentracije od 2,5 mg/mL rabe za obrve i bradu. Preporučuje se ukupno do 3 mL glukokortikoida u jednoj terapiji.^{10,11} Obično su za novi rast kose potrebna 2–6 tjedana od početka liječenja, a utvrđena je učinkovitost u rasponu od 64% do 97% uz uporabu triamcinolon acetamida.¹² Nuspojava je bol na mjestu injiciranja i atrofija kože do koje dolazi u slučaju prevelikog volumena otopine, prečestih primjena na isto mjesto ili nedovoljne dubine primjene.¹⁰ Ako nakon 6 mjeseci liječenja izostane značajno poboljšanje, treba prekinuti intralezionalnu primjenu glukokortikoida. Kao mogući razlog rezistencije na glukokortikoide navodi se smanjena izražajnost tiroredoksin reduktaze 1 u vanjskom dlačnom omotaču u nekih bolesnika s AA.¹³

Sustavni glukokortikoidi

Glukokortikoidi se sustavno primjenjuju u niskim dozama, vrlo visokim dozama, kao pulsna terapija ili u kombinaciji s ciklosporinom i PUVA-terapijom. Indicirani su kod aktivnih, brzo progresivnih AA s ciljem zaustavljanja tijeka bolesti. Dovode do brzog rasta kose, međutim, u većine bolesnika dolazi do recidiva za vrijeme ili nakon prekida terapije. Mehanizam djelovanja uključuje modulaciju sustavnog imunosnog odgovora.¹⁴

U studiji kontroliranoj placebom s peroralnim prednizolonom u dozi od 200 mg na tjedan tijekom 3 mjeseca, utvrđen je zadovoljavajući (30–60%) novi rast kose u 30% bolesnika.¹⁵ Pulsno liječenje metilprednizolonom u dozi od 250 mg iv. dva puta na dan tijekom 3 dana još je učinkovitije te dovodi do rasta kose u čak 65% bolesnika s AA.¹⁶ Nužnost dugotrajnog liječenja za postizanje rezultata, uz to vezane nuspojave, te visoka stopa recidiva čine sustavnu primjenu glukokortikoida vrlo ograničenom. Naime, nuspojave lije-

čenja uz preporučene doze su hiperglikemija, osteoporoza, katarakta, imunosupresija, debljina, akne i Cushingov sindrom.¹⁷ Kratkotrajno »pulsno« liječenje pokušaj je da se izbjegnu nuspojave, a zadrži učinkovitost.^{16,18}

U liječenju teških oblika bolesti, poput AT i AU, vriedi pokušati s kombinacijom sustavne glukokortikoidne i PUVA-terapije. U radu Ita i suradnika liječenje skupine bolesnika u trajanju od mjesec dana dovelo je do rasta terminalne dlake na čitavom vlasištu. Pretpostavlja se da kombinirana terapija snažnije i dugotrajnije modulira sustavni imunosni odgovor i povisuje razinu T-reg-stanica, čime se povećava mogućnost izlječenja refraktornih, teških oblika AA.¹⁹

Topičko liječenje

Topička imunoterapija

Princip provođenja topičke imunoterapije jest izazivanje blagog oblika kontaktnog alergijskog dermatitisa opetovanim primjenama alergena.² Kontaktni alergeni koji se rabe u liječenju AA su dinitroklorobenzen (DNCB), *squaric acid dibutylester* (SADBE) i difenilciklopropenon (DPCP).²⁰

Uspjeh terapije tumači se antigenskom kompeticijom te nespecifičnim sprječavanjem imunosne reakcije usmjerene prema folikulu dlake. Navedena hipoteza potvrđena je imunohistokemijskim promjenama u peribulbarnom infiltratu nakon terapije, a učinkovitost liječenja dokazana je brojnim kliničkim studijama. U uzorcima kože vlasišta bolesnika s AA liječenih topičkom imunoterapijom pojačana izražajnost HLA-A, B, C i DR-antigena djelomično ili čak potpuno nestaje.²¹

U bolesnika s AA i većim gubitkom kose kozmetički prihvatljiv učinak očekuje se u 40–60% slučajeva. Nuspojave terapije su svrbež, mjehuri, urtikarija, vitiligo, leukoderma, cervikalna limfadenopatija te reakcije slične eksudativnom eritemu.^{22–25} Budući da kod AT/AU rizik od nuspojave premašuje dobit, kod tog se oblika bolesti ovaj način liječenja ne preporučuje. Imunomodulatorni učinak imaju različiti kontaktni alergeni. Iako bi svaki kontaktni alergen bio učinkovit, iz jasnih se razloga rabe samo alergeni koji nisu nazočni u našem prirodnom okruženju.

Dinitroklorobenzen (DNCB)

DNCB prvi je preparat za liječenje AA, koji je zbog mutagenih svojstava povučen iz uporabe. Još uvijek, međutim, postoji nesuglasje kako glede kliničke primjenjivosti, tako i studije koja je dokazala mutagenost.^{26,27}

Difenilciklopropenon (DPCP)

Topička imunoterapija DPCP-om smatra se najučinkovitijim načinom liječenja AA.³ DPCP je snažan kontaktni senzibilizator koji izaziva alergijsku reakciju na vlasištu u čak 98–99% bolesnika s AA. Djeluje utjecajem na proizvodnju citokina. Prije liječenja DPCP-om u uzorcima kože s aktivnih žarišta utvrđena je visoka razina mRNA za interferon gama (IFN- γ), interleukin 13 (IL-13), IL-2 i IL-10 te za čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- α). Značajno smanjenje mRNA za IFN- γ utvrđeno je nakon liječenja DPCP-om. Žarišta AA s novim rastom kose iskazuju i visoku izražajnost čimbenika rasta β -1.²⁸

Za liječenje DPCP-om prikladni su bolesnici stariji od 10 godina s gubitkom 50% ili više kose.⁹ Senzibilizacija se postiže primjenom otopine aktivnog preparata u acetonu. Bolesnik se senzibilizira 2%-tnom otopinom koja se nanosi na manji dio vlasišta. Dva tjedna kasnije, nakon postizanja alergijske reakcije, tretira se polovica vlasišta, a započinje se

razrijeđenom otopinom od 0,0001%. DPCP se primjenjuje jednom na tjedan uz povećanje koncentracije, a liječenje se nastavlja do zadovoljavajućeg rasta dlake. Cilj je održavanje blagog eritema i pruritusa. Tijekom i nakon liječenja potrebna je stroga zaštita od svjetla u trajanju od 6 do 48 sati. Bolesnici na kontrolne preglede dolaze jednom na tjedan radi primjene i praćenja učinka.²⁹

Postoje brojne studije o učinkovitosti iz 90-ih godina, koje su utvrdile ponovni rast kose u 4% do čak 85% slučajeva.^{30,31} Učinkovitost i podnošljivost DPCP-a je potvrđena i studijama novijeg datuma, uz izuzetno dobru suradljivost bolesnika.³² Najvažniji negativni prognostički čimbenik za ovaj način liječenja je težina bolesti, trajanje AA prije početka liječenja te nazočnost promjena na noktima.³³ Ako izostane poboljšanje nakon 6 mjeseci liječenja, DPCP neće biti učinkovit, stoga liječenje valja prekinuti.

Squaric acid dibutylester (SADBE)

SADBE je snažan alergen kojim se postižu učinci u 28% do 80% slučajeva nakon 20 tjedana liječenja. Nanosi se posebnim aplikatorima jednom do dva puta na tjedan, a nanošenje se prilagođava prema kliničkom odgovoru. Rabe se otopine u različitim koncentracijama (0,0001%, 0,001%, 0,01%, 0,1%, 1%, 2% i 4%). Nakon uspješnog liječenja utvrđeno je postojanje imunskih depozita oko bulbosa i duž folikularne bazalne membrane.²³ Također su primijećeni sustavni učinci u obliku neželjenog rasta dlaka na netretiranim područjima.^{34–37}

Antralin (dithranol)

Kao nespecifični iritansi upotrijebljeni su i testirani različiti pripravci (fenol, benzoil benzoat, UVB u eritemskoj dozi), a najčešće primjenjivani preparat je antralin. Na žarišta bez kose nanosi se 0,5–1%-tni antralin u kremi 20–30 min na dan tijekom dva tjedna uz postepeno povećavanje trajanja primjene sve do razvoja eritema i svrbeža. Nakon postizanja željenog intenziteta reakcije, liječenje se nastavlja tijekom 3 to 6 mjeseci. Nuspojave su svrbež, eritem, ljuškanje, obojenost kože i odjeće, folikulitis, limfadenopatija.³⁸

Točan mehanizam djelovanja je nepoznat, ali studija na eksperimentalnim životinjama utvrdila je smanjenu izražajnost TNF- α i TNF- β u liječenom području u usporedbi s područjem tretiranim placebom.³⁹ Antralin je siguran preparat u kliničkoj praksi, a rabi se i u djece mlađe od 10 godina, u odraslih s opsežnom AA, kao i u bolesnika s AT. Dobar kozmetički učinak očekujemo u oko 25% bolesnika.^{40,41}

Minoksidil

Minoksidil je izrazito moćan vazodilatator i otvarač natrijevih kanala koji se rabi u liječenju teške hipertenzije. Istraživanjima je utvrđeno da u androgenetskoj alopeciji povećava broj folikula. Mehanizam djelovanja na rast kose je nepoznat, ali se smatra da nema povezanosti s vazodilatacijom.⁴² Minoksidil potiče rast kose u svih alopecija bez obzira na patogenezu, i to ponajviše povećavanjem trajanja anagene faze i veličine folikula.⁴³

U upotrebi su 2% i 5%-tna otopina, a djelovanje 5%-tnog pripravka znatno je učinkovitije.⁴⁴ Prihvatljivi kozmetički učinak uz primjenu 5%-tne otopine dva puta na dan očekuje se u čak 40% bolesnika nakon jedne godine liječenja.⁴⁵ Temeljna indikacija je žarišna AA s obzirom na to da nije učinkovit u liječenju AT i AU.⁴⁶ Među nuspojave liječenja minoksidilom ubrajamo kontaktni dermatitis koji se može javiti u 6% bolesnika, hipertriozu te pruritus. Novi oblik mino-

ksidila u pjenu, koji ne sadržava propilen glikol značajno je smanjio pojavnost pruritusa u usporedbi s otopinom minoksidila (1,1% prema 6%).⁴⁷

Sustavno liječenje

Fotokemoterapija

Mehanizam djelovanja PUVA-terapije (psoralen + UVA-obasjavanje) jest smanjenje perifolikularnoga limfocitnog infiltrata. Kozmetički zadovoljavajući učinak postiže se dozom od 350 J/cm² za AA i 700 J/cm² za AT. Početak ponovnog rasta kose postiže se nakon 40–80 obasjavanja, a potpuni rast nastupa tijekom 1–2 godine.⁴⁸ Učinkovitost terapije procjenjuje se različito. Stanovit broj autora smatra terapiju potpuno neučinkovitom, a rast kose tijekom liječenja spontanim relapsima. Neke studije izvijestile su o umjerenjivosti učinkovitosti s kozmetički prihvatljivim rastom u 6,3–13,3% slučajeva te dobre rezultate u čak 30–70% bolesnika. Svi se autori slažu u pogledu vrlo visokog stupnja relapsa nakon završetka PUVA-terapije (od 50 do čak 90%).^{49–52} Učinkovitost PUVA-terapije temelji se na hipotezi smanjivanja upalnog infiltrata oko folikula dlake pod utjecajem UV svjetla.⁵³

Ciklosporin (CsA)

Primjena topičkog CsA u koncentraciji 5–10% u uljnim podlogama pokazala se neuspješnom u ljudi, iako su Verma i sur. zabilježili zadovoljavajući rast dlake i smanjenje upalnog infiltrata u eksperimentalnih životinja.⁵⁴ Učinkovitost peroralne primjene CsA u dozama od 2,5 do 5 mg/kg TT procijenjena je od 25%⁵⁵ do čak 76,7% u kombinaciji s metilprednizolonom.⁵⁶ Djeluje smanjujući perifolikularni infiltrat, napose broj CD4+T limfocita.¹⁴ Uporaba CsA u bolesnika s AA nesumnjivo je kontradiktorna, napose stoga što je AA zabilježena u bolesnika s transplantiranim organima koji su dugotrajno na visokim dozama lijeka.⁵⁷ Interakcije s drugim lijekovima, brojne nuspojave kao i upitna učinkovitost čine CsA nepopularnim u liječenju AA.⁵⁸

Nove mogućnosti liječenja

Folikul dlake (FD) u AA nije nepovratno uništen, dakle, potencijal za ponovni rast kose ostaje. Za sada, međutim, ne postoji lijek koji dokazano iskorištava taj potencijal i utječe na tijek bolesti. Limfociti oko FD, povišena razina autoprotutijela, udruženost s drugim autoimunskim bolestima, protutijela na sastavnice FD te poremećaj citokina podupiru hipotezu da je AA organ-specifična autoimunska bolest.⁵⁹ Istraživanja su stoga usmjerena na razvoj novih lijekova koji bi djelovali imunomodulatorno ili immunosupresivno.

Nekoliko se istraživačkih centara usmjerilo na proučavanje djelovanja bioloških, odnosno novih selektivnih immunosupresivnih lijekova u AA. Biološki su lijekovi skupina protutijela i fuzijskih proteina koji blokiraju različite površinske molekule uključene u aktivaciju i migraciju upalnih stanica te neki proupalni medijatori poput TNF-alfa. U AA djeluju tako što smanjuju infiltrat T-limfocita oko folikula dlake, inhibiraju aktivaciju T-stanica i sprječavaju lučenje proupalnih citokina.⁶⁰

Zasad je pokušana primjena etanercepta (kimeričko IgG1 monoklonsko protutijelo koje se veže za TNF-alfa) dva puta na tjedan u bolesnika sa srednje teškom do teškom AA, pri čemu nije zabilježen značajan rast kose tijekom 24 tjedna.^{61,62} Ove činjenice upućuju na mogućnost da proupalni citokin TNF-alfa nema važnu ulogu u nastanku i razvoju

AA. Proučavanje utjecaja drugih bioloških lijekova na rast kose i dalje je u tijeku. Naime, postoje već razvijeni, snažni imunoregulatorni lijekovi koji se mogu prilagoditi uporabi kod AA. Ustekinumab, koji se pokazao vrlo učinkovitim kod psorijaze, može se u budućnosti iskušati na bolesnicima s AA.⁶³ Neka su još naprednija istraživanja usmjerena u razvoj genske terapije, iako se smatra da je za njezino usavršavanje potreban još dugi niz godina.

Zaključak

S obzirom na mogućnost spontane remisije unutar jedne godine u velikog broja bolesnika s AA,⁶⁴ stav je autora ovog članka da se bolesniku ponajprije ponudi opcija praćenja tijeka bolesti bez terapije. Ako bolesnik želi liječenje, treba mu pružiti dovoljno informacija o bolesti, uključno s nepredvidivim tijekom te ograničenim mogućnostima i nuspojavama liječenja. Sam izbor metode liječenja u velikoj je mjeri osobni izbor liječnika s obzirom na nedostatak podataka temeljenih na znanstvenim dokazima.

Za djecu mlađu od 10 godina 2%-tna otopina minoksidila uz topički glukokortikoid lijek je izbora. Za stariju djecu i odrasle s manje od 50% zahvaćenosti vlasišta, a napose za manja žarišta na bradi i vlasištu, intralezionalna primjena triamicinolon acetinoida najbolja je opcija. Ako izostane poboljšanje, vrijedi pokušati s kombinacijom 2–5% minoksidila danju uz jak kortikosteroid i okluziju noću. Alternativa je »short-contact« metoda primjene antralinu. Za obrve, intralezionalna primjena triamicinolon acetinoida s minoksidilom ili bez njega jedina je terapijska opcija. Sustavni glukokortikoidi indicirani su kod aktivnih brzo progresivnih AA s ciljem zaustavljanja tijeka bolesti. Druge oblike sustavnog liječenja zbog dugotrajne, komplicirane primjene i brojnih nuspojava iznimno rijetko primjenjujemo.

U izboru sustavnog liječenja važno je procijeniti odnos rizika i korisnosti liječenja, kao i psihičku spremnost bolesnika da nakon dugotrajnog i zahtjevnog liječenja podnese recidiv. Naime, u velike većine bolesnika s opsežnom AA bolest je doživotna, a nepredvidiv tijek koji prate brojne remisije i egzacerbacije uzrok je značajnih psihičkih tegoba. Posljedično tomu, stav je autora članka da je pomoć bolesniku da se suoči s kroničnom bolesti te vrijeme odvojeno za razgovor, objašnjenje i savjet, jednako važno kao i medikamentno liječenje.

Za sada treba zaključiti da ne postoji terapija AA provjerenе učinkovitosti koja bi dovela do dugotrajnije remisije. U slučajevima gdje sve navedene terapijske mogućnosti zakažu dolazi u obzir mikropigmentacija (*tato*), napose kod gubitka obrva i trepavica, transplantacija, ili nošenje perika i drugih pokrivala za glavu.^{65,66}

LITERATURA

1. Price VH. Alopecia areata: Clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991; 96:68.
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;62:2177–88.
3. Garg S, Messenger AG. Alopecia Areata: Evidence-Based Treatments. *Sem Cutan Med Surg* 2009;28:15–8.
4. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Inter J Dermatol* 1999;38:19S–24S.
5. Sharma VK. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Internal J Dermatol* 1996;35:133–6.
6. Tan E, Tay YK, Giam YC. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatric Dermatol* 2002;19:298–301.
7. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:96–8.
8. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1243–7.
9. Ross EK, Shapiro J. Management of hair loss. *Dermatol Clin* 2005; 23:227–43.
10. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:549–66.
11. Price VH. Treatment of hair loss. *New Engl J Med* 1999;341:964–73.
12. Porter D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1971;85:272–73.
13. Sohn KC, Jang S, Choi DK i sur. Effect of thioredoxin reductase 1 on glucocorticoid receptor activity in human outer root sheath cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;356:810–15.
14. Shapiro J, Harvey L, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: A clinic and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997;36: 114–7.
15. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52: 287–90.
16. Assouly P, Reygagne P, Jouanique C i sur. Intravenous pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata. An open study of 66 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:326–30.
17. Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M i sur. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology* 2006; 212:361–5.
18. Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E i sur. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:597–602.
19. Ito T, Aoshima M, Ito N i sur. Combination therapy with oral PUVA and corticosteroid for recalcitrant alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 2009; 301:73–80.
20. Holzer AM, Kaplan LL, Levis WR. Haptens as drugs: contact allergens are powerful topical immunomodulators. *J Drugs Dermatol* 2006;5: 410–6.
21. Brocker EB, Echternacht-Happle K, Hamm H i sur. 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.
22. Tosti A, Duque-Estrada B. Treatment strategies for alopecia. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1017–26.
23. McMichael AJ, Henderson RL. Topical sensitizers in alopecia areata. *Dermatol Nurs* 2004;16:333–6.
24. Perret CM, Steijlen PM, Zaun H, Happle R. Erythema multiforme-like eruptions: a rare side effect of topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone. *Dermatologica* 1990;180:5–7.
25. Duhra P, Foulds IS. Persistent vitiligo induced by diphenylcyclopropenone. *Br J Dermatol* 1990;123:415–6.
26. Kratka J, Goerz G, Vizethum W i sur. Dinitrochlorobenzene: influence on the cytochrome P-450 system and mutagenic effects. *Arch Dermatol Res* 1979;266:315–8.
27. Strobel R, Rohrborn G. Mutagenic cell transforming activities 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (DNCB) squaric acid-dibutylester (SADBE) *Arch Toxicol* 1980;45:307–14.
28. Van der Steen PH, Happle R. Topical immunotherapy of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1993;11:619–622.
29. Galadari I, Rubaie S, Alkaabi J, Galadari H. Diphenylcyclopropenone (diphenylcyclopropenone, DPCP) in the treatment of chronic severe alopecia areata. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:397–401.
30. Schuttelaar ML, Hamstra JJ, Plinck EP i sur. Alopecia areata in children: treatment with diphenylcyclopropenone. *Br J Dermatol* 1996;135:581–5.
31. Cotellessa C, Peris K, Caracciolo E i sur. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:73–6.
32. Avgerinou G, Gregoriou S, Rigopoulos D, Stratigos A, Kalogeromitros D, Katsambas A. Alopecia areata: topical immunotherapy treatment with diphenylcyclopropenone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:320–3.
33. Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *Arch Dermatol* 2001;137:1063–8.
34. Dall'oglio MR, Nasca, ML Musumeci, La Torre G, Ricciardi G, Potenza C. Topical immunomodulator therapy with squaric acid dibutylester (SADBE) is effective treatment for severe alopecia areata (AA): results of an open-label, paired-comparison, clinical trial. *J Dermatolog Treat* 2005;16:10–4.
35. Happle R, Bucher U, Kalveram KJ i sur. Contact allergy as a therapeutic tool for alopecia areata: comparison between dinitrochlorobenzene and squaric acid dibutylester. *Arch Dermatol Res* 1979;264:101–2.
36. Tosti A, De Padova MP, Minghetti G i sur. Therapies versus placebo in the treatment of patchy alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:209–10.

37. *Pardasani AG, Turner E, McMichael AJ.* Squaric acid dibutylester: indications for use and efficacy in alopecia areata. *Arch Dermatol* 2001; 137:970–2.
38. *Sasmaz S, Arican O.* Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata: a pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:403–6.
39. *Tang L, Cao L, Sundberg JP, Lui H, Shapiro J.* Restoration of hair growth in mice with an alopecia areata-like disease using topical anthralin. *Exp Dermatol* 2004;13:5–10.
40. *Thappa DM, Vijayakumar M.* Alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001;67:188–9.
41. *Fiedler-Weiss VC, Buys CM.* Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1987;123:1491–3.
42. *Buhl AE.* Minoxidil's action in hair follicles. *J Invest Dermatol* 1991; 96:73S–4S.
43. *Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T i sur.* A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:377–85.
44. *Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM i sur.* A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:541–53.
45. *Price VH.* Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987;16: 730–6.
46. *Fransway AF, Muller SA.* Topical minoxidil compared with placebo for the treatment of chronic severe alopecia areata. *Cutis* 1988;41:431–5.
47. *Olsen EA, Whiting D, Bergfeld i sur.* A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:767–74.
48. *Mohamed Z, Bhourri A, Jallouli A, Faza B, Kamoun MR, Mokhtar M.* Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:552–5.
49. *Alabdulkareem AS, Abahusseini AA, Okoro A.* Minimal benefit from photochemotherapy for alopecia areata. *International J Dermatol* 1996; 35:890–1.
50. *Sahin S, Yalcin B, Karduman A.* PUVA treatment for alopecia areata: experience in a Turkish population. *Dermatology* 1998;197:245–7.
51. *Taylor CR, Hawk JL.* PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: Audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995;133:914–8.
52. *Healy E, Rogers S.* PUVA treatment for alopecia areata – does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol* 1993;129:42–4.
53. *Ree K.* Reduction of Langerhans cells in human epidermis during PUVA therapy: a morphometric study. *J Invest Dermatol* 1982;78:488–92.
54. *Verma DD, Verma S, McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffman R, Fahr A.* Treatment of alopecia areata in the DEBR model using cyclosporin A lipid vesicles. *Eur J Dermatol* 2004;14:332–8.
55. *Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V.* Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997;36: 114–7.
56. *Kim BJ, Min SU, Park KY i sur.* Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. *J Dermatolog Treat* 2008;19:216–20.
57. *Phillips MA, Graves JE, Nunley JR.* Alopecia areata presenting in 2 kidney-pancreas transplant recipients taking cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(1):S252–S5.
58. *Kahan BD.* Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989;321:1725–38.
59. *Wasserman D, Guzman-Sanchez D, Scott K i sur.* Alopecia areata. *I Jour Dermatol* 2007;46:121–31.
60. *Ettetfagh L, Neodorost S, Mirmirani P.* Alopecia areata in a patient using infliximab: new insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. *Arch Dermatol* 2004;140:1012.
61. *Strober BE, Siu K, Alexis AF i sur.* Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1082–4.
62. *Posten W, Swan J.* Recurrence of alopecia areata in a patient receiving etanercept injections. *Arch Dermatol* 2005;141:759–60.
63. *O'Neill JL, Kalb RE.* Ustekinumab in the therapy of chronic plaque psoriasis. *Biologics* 2009;3:159–68.
64. *MacDonald SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG.* Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149:692–9.
65. *Barankin B, Taher M, Wasel N.* Successful hair transplant of eyebrow alopecia areata. *J Cutan Medical Surg* 2006;2:9.
66. *Garg G, Thami GP.* Micropigmentation: tattooing for medical purposes. *Dermatol Surg* 2005;31:928–31.

* * *

Vijesti News



Katedra za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra – Zagreb

organiziraju tečaj:

IZVANZGLOBNI REUMATIZAM I SRODNA STANJA – NOVOSTI U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU

Voditelji tečaja: prof. dr. sc. Simeon Grazio i prim. mr. sc. Porin Perić

Tečaj će se održati 25. veljače 2011. u Multimedijskoj dvorani Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Vinogradska c. 29, Zagreb.

Kotizacija: 400,00 kn za specijalizante, 600,00 kn za specijaliste.

Prijave: Marijana Bregni (tajnica tečaja), tel/fax. 01/3787248, e-mail: mbregni@ksm.hr

Tečaj će biti bodovan od strane Hrvatske liječničke komore.