Alopecia areata – aktuální trendy v léčbě

MUDr. Helena Michalíková

Dermatovenerologie, EUC Premium s.r.o., Praha

Alopecia areata je autoimunitní onemocnění, u kterého volba terapie závisí především na rozsahu onemocnění a věku pacienta. Pro lokalizované formy onemocnění je k dispozici lokální léčba, která ale u rozsáhlých projevů (zvláště alopecia totalis a alopecia universalis) má jen malý efekt. Dosud používaná systémová léčba alopecia areata je zatížena řadou vedlejších nežádoucích účinků a vysokým procentem relapsů po jejím vysazení. S postupujícím poznáváním mechanismů onemocnění se objevují nové možnosti léčby. Slibné výsledky přináší zvláště cílená léčba zasahující do imunitních mechanismů choroby a také aplikace „na destičky bohaté plazmy“.

Klíčová slova: alopecia areata, Janusovy kinázy, na destičky bohatá plazma.

Alopecia areata – current trends in treatment

Alopecia areata is an autoimmune disease in which the choice of therapy depends on the extent of the disease and patient's age mainly. Local therapies are available for localized forms of the disease but have little effect on large-scale manifestations (especially alopecia totalis and alopecia universalis). Up to now, systemic therapy for alopecia areata is burdened with a number of side effects and a high percentage of relapses after discontinuation. With new advances in disease mechanisms, new treatment options are emerging. Particularly targeted treatment for immune mechanisms of the disease and platelet-rich plasma therapy show promising results.

Key words: alopecia areata, Janus kinases, platelet-rich plasma.

Alopecia areata (AA) je zánětlivé, autoimunitní onemocnění vlasového folikulu. Charakteristický je akutní výpad vlasů za vzniku nejzvíčích, obvykle ostře ohraničených ložisek různé velikosti od malých až po rozsáhlé plochy. Může dojít až k úplné ztrátě vlasů (alopecia totalis, AT) či ochlupení celého těla (alopecia universalis, AU). Méně často se jedná o výpad difúzní.

Prognóza onemocnění je nejistá a značně rozdílná. Obecně horší výsledky jsou spojeny s nízkým věkem při začátku onemocnění, při rozsáhlém výpadu vlasů (hlavně AT, AU), ofiatické variantě (výpad vlasů je lokalizován v pásu na vlasovém okraji v temporální a okcipitální oblasti hlavy), rychlé progresi výpadu, dlouhé době trvání výpadu, přidružených změnách na nehtech, u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou alopecia areata a při přítomnosti dalších

autoimunitních chorob (nejčastěji atopie, autoimunitní thyroditidy a vitiliga).

Pro stanovení **diagnózy** je obvykle rozhodující klinický obraz a anamnéza. Pomoci může dermatoskopické vyšetření, kde nacházíme vykřičníkové vlasy, ulámané vlasy, žluté (yellow dots) a černé body (black dots). Přínosné je také histologické vyšetření, ale AA je choroba, která se v čase mění a také histologický nálezh odpovídá stadiu choroby (viz dále). Fyziologicky vlasový folikul prochází cyklicky 3 fázemi. V anagenní fázi vlasový stvol roste, ve fázi katagenní se zastavuje růst vlasu a celá distální část folikulu (pod mazovou žlázou) podléhá involuci, telogenní fáze je klidová, vlas již není pevně ukotven ve folikulu a posléze vypadává. Následně vlasový folikul vstupuje do nové anagenní fáze, kdy postupně dochází k úplné obnově vlasového folikulu

s tvorbou vlasu i všech jeho obalů (rozlišují se stadia anagenu I–VI).

V akutním stadiu AA nacházíme u folikulů terminálních vlasů, které jsou v anagenní fázi, lymfocytární zánětlivý infiltrát lokalizovaný peri a intrabulbárně, který je pro AA charakteristický. Tento zánět vede buď k zastavení anagenní fáze, vlas přechází předčasně do katagenní a pak telogenní fáze. Nebo je anagenní fáze utlumena za vzniku anagenních dystrofických vlasů. Tyto změny odpovídají úbytku terminálních folikulů v anagenní fázi a zvýšení množství vlasů v telogenní fázi v histologických nálezech a také nálezu vykřičníkových a ulámaných vlasů při klinickém/dermatoskopickém vyšetření. Posléze vlasové folikuly přecházejí do nové anagenní fáze, pokud je ale zánětlivý infiltrát stále přítomný, anagenní fáze se zastavuje ve III–IV. stadiu,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Helena Michalíková, Helena.michalikova@gmail.com
Cit. zkr: Dermatol. praxi 2017; 11(4): 183–186
Dermatovenerologie, EUC Premium s.r.o.
Lomnického 5, 140 00 Praha 4
Článek přijat redakcí: 3. 9. 2017
Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2017

folikuly předčasně přecházejí do telogenní fáze a tyto zkrácené cykly se opakují, dokud aktivita choroby trvá. Dochází k miniaturizaci vlasových folikulů. V chronické fázi tedy v histologických vzorcích nacházíme snížené množství terminálních vlasů a zvýšené množství miniaturizovaných vlasových folikulů (1).

Etiopatogeneze onemocnění AA není dosud objasněna. AA je považována za autoimunitní onemocnění zprostředkované T-lymfocyty, které vzniká u geneticky predisponovaných jedinců. Pro AA je typický abnormální růstový cyklus vlasového folikulu (viz výše) a zánětlivý infiltrát. Zánětlivý infiltrát je výsledkem selhání tzv. imunitního privilegia (immuno privilege, IP) vlasového folikulu (2), což umožní prezentaci autoantigenů (konkrétní autoantigen dosud nebyl identifikován) autoreaktivním T-lymfocytům. Svoji roli mají jak CD4+, tak CD8+ T-lymfocyty, zvláště jejich podskupina cytotoxické, efektorové CD8+ NKG2D+ T-lymfocyty (3). Současné poznatky imunitních procesů poukazují na podstatnou úlohu interferonu gamma (IFN-γ) v patogenezi onemocnění, nicméně zapojeno je zřejmě více imunologických směrů kromě Th1/IFN-γ, také Th2 (IL-4 a IL-13), IL-23/Th17 a Th9/IL-9, PDE4 (4).

Bylo také prokázáno, že některé cytokiny podporují aktivaci a přežití autoreaktivních CD8+ T-lymfocytů (INF-γ, IL-2, IL-15) a tyto cytokiny jsou tlumeny prostřednictvím inhibitorů signální cesty JAK-STAT (viz dále). To vede ke snížení akumulace CD8+NKG2D+ T-lymfocytů a snížení IFN-γ zprostředkované reakce v kůži.

Terapie AA se zaměřuje na zastavení zánětlivé imunitní reakce a/nebo stimulaci růstu nových vlasů v postižené oblasti. Bohužel univerzální léčba, která by přinesla pozitivní efekt u každého pacienta, neexistuje. K dispozici je lokální i celková terapie, fototerapie, alternativní léčba a léčba experimentální. Řada preparátů je užívána tzv. off-label, tedy daný registrovaný léčivý přípravek je použit mimo schválené indikace. Podmínkou je dostatečné odůvodnění tohoto jiného užití vědeckými poznatky. Lékař má povinnost informovat o off-label užití přípravku pacienta.

Následující přehled se zaměřuje na obecně doporučovanou terapii nebo na nové směry, které se jeví jako slibné. Výčet možností jistě není kompletní.

Konkrétní léčba je obvykle volena podle věku pacienta a rozsahu výpadu, dále podle stadia

choroby (akutní či chronické), podle odhadu prognózy onemocnění a samozřejmě podle přání pacienta. Více než 75 % (5) pacientů s AA má ložiskovou formu onemocnění (s jedním či několika málo alopetickými ložisky). U těchto forem a pokud choroba trvá dobu kratší než 1 rok, dochází ke spontánní remisi až u 80 % pacientů (6). V těchto případech a pokud pacient po příslušném vysvětlení souhlasí, je možné s léčbou vyčkat.

V oblasti lokální terapie v podstatě nadále platí známá pravidla a doporučení. Pokud se rozhodneme pro léčbu a postižení je menší než 50 % kůže, je u dospělých na prvním místě intralezionální aplikace **kortikosteroidů (KS)**. KS mají obecně protizánětlivý efekt. V zahraničí je obvykle doporučován triamcinolon acetonid v koncentracích od 2,5 po 10 mg/ml pro použití do kůže a 2,5 mg/ml pro obličej a obočí. Pozitivní efekt je uváděn u 60–75 % pacientů s AA (s rozsahem výpadu menším než AT). Riziko atrofie (jako poměrně častého vedlejšího nežádoucího účinku) lze minimalizovat pečlivou aplikací do horní subcutis v řadě vpichů vzdálených od sebe 1 cm v množství 0,1 ml. Aplikace se opakuje každých 4–6 týdnů. Dalším používaným KS je betametason dipropionát, jehož účinnost a nežádoucí účinky v koncentraci 1,25 mg/dl byly hodnoceny jako nejlepší pro léčbu lokalizované AA u dospělých (7). Pokud si pacient nepřeje injekční aplikaci a také u dětí (především pro bolestivost), volíme jiné formy aplikace (krémy, masti, pěny) KS. U dospělých pacientů to jsou silně potentní KS, často aplikované na noc v okluzi. Ve studii byl potvrzen efekt klobetasol propionátu 0,05% bez systémových nežádoucích účinků (8). U dětí volíme středně silné KS. Lokální aplikace kortikosteroidů je sice široce užívanou metodou, ale její účinnost v klinických studiích je stále kontroverzní (výsledky provedených studií se značně rozcházejí).

Další možností u dospělých i dětí je lokální aplikace **minoxidilu** (v ČR off-label indikace). Jak přesně minoxidil ovlivňuje vlasový folikul, není dosud plně objasněno. Vazodilace zřejmě není hlavním mechanismem, podstatnější se jeví indukce angiogeneze v papile (zvýšená exprese mRNA pro vaskulární endoteliální růstový faktor v dermální papile). Dále vlivem minoxidilu dochází k aktivaci cytoprotektivní prostaglandin syntasy-1 (enzymu, který stimuluje růst vlasu) a prokázána byla i zvýšená exprese mRNA pro

růstový faktor hepatocytů (HGF), což je další z faktorů, který podporuje růst vlasu. Minoxidil je indikován pro léčbu androgenetické alopecie u mužů a žen. Výsledky jeho použití u AA nejsou jednotné, v některých studiích měl dobrý efekt, v jiných nikoli. Lepší efekt byl zaznamenán při použití vyšší, 5% koncentrace, a aplikaci 2x denně nebo při kombinaci s intralezionálními KS či anthralinem. Nejčastější vedlejší nežádoucí účinky jsou svědění, šupení a erytém kůže. Jedná se obvykle o iritační reakci na alkohol nebo propylen glykol obsažené v roztoku. Nebo o zhoršení seboroické dermatitidy, méně často o kontaktní alergickou reakci, která bývá častěji na propylen glykol obsažený v roztoku než na vlastní účinnou látku minoxidil (9). V takových případech je možné zvážit aplikaci jiných aplikacních forem preparátu, např. pěny (bez propylen glykolu). Účinnost těchto aplikacních forem se zdá být srovnatelná s klasickým roztokem.

Zvláštní postavení v lokální terapii mají **analogy prostaglandinů** – latanoprost a bimatoprost (nově schválen Ministerstvem zdravotnictví ČR jako léčivá látka pro individuální přípravu léčivých přípravků (magistraliter příprava), ve formě hromadně vyráběných léčivých přípravků v ČR off-label indikace). Tato analoga prostaglandinu F2a byla původně užívána pro terapii glaukomu a jako vedlejší účinek byl zaznamenán růst řas a obočí. Pravděpodobně ovlivněním dermální papily dochází k navození anagenní fáze v telogenním folikulu, také dochází ke zvětšení dermální papily a vlasového bulbu a stimulaci melanogeneze. V roce 2008 byl 0,03% oční roztok bimatoprostu schválen FDA (Food and Drug Administration) k léčbě prořídlých nebo chybějících řas u dospělých. Aplikace 1x denně na okraj horního víčka je obvykle dobře tolerována (10). Z publikovaných výsledků (11) vyplývá, že analoga prostaglandinů jsou v podstatě jedinou léčebnou možností pro ztrátu řas a tato léčba by mohla být také přínosem při řešení ztráty či prořídnutí obočí. Byly publikovány i dobré výsledky při lokální aplikaci 0,03% roztoku bimatoprostu 2x denně na kůži hlavy (12) a zkouší se také jeho injekční aplikace.

Pokud je plocha výpadu vlasů větší než 50 % kůže, je vhodnou léčebnou možností **lokální imunoterapie (kontaktní senzibilizátory)**. Využívá se schopnosti silných kontaktních alergenů navodit a opakovaně vyvolat alergickou kontaktní dermatitidu v oblasti postižené AA.

Předpokládá se, že vyvoláním alergické reakce IV. typu dochází k „antigenní kompetici“ a tím k omezení dostupnosti T-lymfocytů nepostradatelných pro patogenезi AA v perifolikulární oblasti. Další možností je nespecifická stimulace T-supresorových buněk kůže, lokální zvýšení množství růstového faktoru beta 1 (transforming growth factor beta 1 TGF-β1), což je cytokin, který tlumí Th1 imunitní reakci nebo aktivace myeloidních supresorových buněk, které se podílejí na tlumení autoreaktivních T-buněk (13). Používají se 2,3-diphenylcyclopropanon, difenylcypron, (DFC) a dibutylester kyseliny skvarové (squaric acid dibutylester, SADBE). DFC a SADBE jsou nemutagenní, mají srovnatelnou účinnost i procento relapsů. Nejprve je pacient senzibilizován aplikací 2% roztoku DFC v acetonu na malou plošku kůže cca 1 × 1 cm². Asi po týdnu jsou všechna alopetická ložiska potřena roztokem DFC v nejnižší koncentraci 0,0001%. Tato aplikace se opakuje každý týden se stoupající koncentrací roztoku, dokud nedojde k vyvolání mírné kontaktní dermatitidy. Tato reakce se poté udržuje pravidelnou aplikací (každý týden) roztoku dané koncentrace (14). Ve studii s DFC z roku 2010 byla prokázána 88–100% účinnost u pacientů s ložiskovou AA, u rozsáhlých forem 60% a 17% u pacientů s alopecia totalis nebo universalis (15). Alternativou i při takto rozsáhlém výpadu může být aplikace 5% minoxidilu, klobetasol propionátu na noc v okluzi nebo anthralin.

U dospělých i dětí, u menšího i rozsáhlejšího výpadu je možné zkusit aplikaci **anthralinu** (dithranolu). Je to dráždivá látka s antiproliferačním a protizánětlivým účinkem. Cílem aplikace je vyvolání mírné iritační reakce. Obvykle bývá užíván v nižších koncentracích (0,1–1% krém), ale jsou zprávy také o dobrém efektu vyšší, 3% koncentrace anthralinu (16). Mechanismus účinku není přesně znám, předpokládá se tlumivý vliv na tvorbu prozánětlivých cytokinů, jako jsou: IFN-γ, interleukin 6, interleukin 8, tumor necrosis factor alfa (TNF-α) a růstový faktor: granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) (17). Jinou možností je **PUVA** (psoralen + UVA) terapie. U AA má efekt zřejmě díky zmenšení perifolikulárního zánětlivého infiltrátu. Některé studie prokázaly vynikající účinnost až u 85% pacientů (18). Variantou pro aplikaci do oblasti kůže je tzv. turban PUVA (varianta koupelové PUVA terapie, ručník nasáklý roztokem 8-methoxypsoralenu) nebo turban PUVASOL

(psoralen a sluneční světlo). Nedoporučuje se u dětí mladších 15 let. Pokud u rozsáhlých forem AA (především AT, AU) není efekt žádné z uvedených terapeutických možností, lze zvážit léčbu celkovou.

Z **celkově** podávaných látek jsou nejčastěji používány **kortikosteroidy** v různých léčebných schématech. Může se jednat o užívání kontinuální (každý den), jednou za týden nebo také v měsíčních pulzech. Názory na jejich podávání nejsou jednotné. Vždy je třeba zvážit přínos a možná rizika, včetně poměrně vysokého procenta relapsů (14–100%) po jejich vysazení. Intravenózně pulzně aplikovaný methylprednisolon měl dobrý efekt s menšími vedlejšími účinky u víceložiskové AA (19). Výsledky u AT a AU byly ale neuspokojivé (20).

Další celkově podávané látky zahrnují **cyklosporin A** (v ČR off-label indikace). Jedná se o imunosupresivum, které tlumí aktivitu fosfatázy kalcineurinu, to vede k inhibici T-lymfocytů a útlu mu tvorby cytokinů, jako je IFN-γ a IL-2. Obvyklá dávka je 125 mg 2× denně. Výsledky léčby nejsou jednotné. Lepší efekt byl při kombinaci s malými dávkami celkových KS (pozitivní efekt u 77,4% pacientů s výrazným rozsahem AA) (21).

Methotrexát (v ČR off-label indikace) je imunosupresivum, které kromě jiného zasahuje do metabolismu purinů, což vede ke zvýšenému množství adenosinu. Prostřednictvím receptoru A₂A adenosin inhibuje apoptózu, chemotaxi neutrofilů a uvolnění TNF-α, IFN-γ, IL-12, a IL-6. To vede k protizánětlivému působení. Methotrexát v dávce 10–25 mg/týden, někdy v kombinaci s prednisonem 10–20 mg/den měl pozitivní efekt na růst vlasů u 44,4% resp. 77,3% pacientů s AA (22).

Azathioprin (v ČR off-label indikace) je metabolizován na 6-merkaptopurin a dále na 6-thioguanin a působí jako purinový analog. Má protizánětlivé a imunosupresivní účinky. V dávce 2–2,5 mg/kg/den po dobu 6 měsíců vedl k růstu vlasů u 52,3% pacientů (23).

Bohužel všechna tato léčiva mají někdy velmi závažné vedlejší nežádoucí účinky, vedou k různému stupni imunosuprese a po vysazení léčby dochází rychle k novému výpadu vlasů. Proto je jejich užití v léčbě AA velmi omezené.

Obrovský rozvoj poznávání imunitních mechanismů podílejících se na rozvoji zánětlivých dermatóz vedl k zavedení řady nových, **cílených léčebných možností** nejprve u psoriázy, po-

stupně dochází k aplikaci poznatků i na další kožní onemocnění, včetně alopecia areata.

Vzhledem k vzájemné provázanosti a vlivu řady cytokinů v patogenезi AA je velká pozornost věnována **imunomodulačním látkám se širším účinkem**, které působí blok v místech imunologické kaskády, kde se jednotlivé cesty prolínají. Jedná se především o inhibitory Janus kináz. O použití dalších, např. inhibitoru PDE4 (apremilast) a abataceptu, v terapii AA zatím není dostatek informací.

Janusovy kinázy (JAK) zprostředkovávají přenos signálu z extracelulárního prostředí do buňky, resp. do jádra. Dosud byly s pozitivním efektem v léčbě rozsáhlých forem AA použity tři JAK inhibitory – **tofacitinib** (JAK 1/3 inhibitor), **ruxolitinib** (JAK1/2 inhibitor) a **baricitinib** (JAK1/2 inhibitor). Objevují se pozitivní zprávy o jejich užití u závažných forem AA, včetně ovlivnění postižení nehtů (24). Jiné studie (25) poukazují na jen dočasný efekt terapie. Celková léčba tofacitinibem byla účinná i u dětí s rozsáhlou AA. Ve studii (celkem 13 dětí ve věku 12–17 let) bylo po 6 měsících léčby u 70% dětí dosaženo nového růstu vlasů. Nežádoucí vedlejší účinky byly mírné a převážně zahrnovaly infekce horních dýchacích cest, bolesti hlavy a mírné, přechodné zvýšení jaterních transamináz (které se normalizovaly i při pokračování užívání tofacitinibu). Nežádoucí účinky objevující se až po delší době (včetně rizika vzniku malignit) ale zatím nejsou zcela známy a o této skutečnosti je třeba pacienta, resp. rodiče pacienta informovat (26). Dobrý efekt byl prokázán i při lokální aplikaci ruxolitinibu ve formě 0,6% krému, 2× denně u alopecia universalis (27).

Kromě těchto klasických imunomodulačních látek je pozornost v poslední době věnována „na destičky bohaté plazmě“ (**platelet-rich plasma, PRP**). PRP je autologní plazma bohatá na destičky. Po aktivaci se z a granul destiček uvolňují růstové faktory, jako je transforming growth factor-beta (TGF-β), vascular endothelial growth factor (VEGF) a platelet-derived growth factor (PDGF). Tyto růstové faktory stimulují angiogenезi, proliferaci a diferenciaci vlasového folikulu, to vede k prodloužení anagenní fáze folikulu. Kromě toho PRP působí jako silná protizánětlivá látka a TGF-β je imunosupresivum, u kterého se předpokládá vliv na opětovné nastolení imunologického privilegia vlasového folikulu. V dosud provedených studiích se PRP léčba jeví pro AA

jako velmi slibná (28). Pozitivní efekt byl prokázán i u chronických forem AA.

Zajímavou terapeutickou možností je také **excimerový laser 308 nm**. Předpokládá se, že excimerový laser 308 nm je schopen navodit apoptózu T-lymfocytů. Jeho pozitivní efekt byl prokázán při léčbě řady dermatóz (např. psoriasis, vitiligo). Také u AA již byl v několika studiích prokázán pozitivní efekt především při léčbě

ložisek ve kštici a v oblasti vousů, u ložisek na končetinách byl efekt špatný (29, 30). Léčba je obvykle velmi dobře tolerována, proto může být vhodnou možností léčby u dětí.

Závěr

Pro mírné formy alopecia areata s jedním či jen několika alopetickými ložisky máme k dispozici léčebné prostředky a obvykle se nám podaří cho-

robu dříve či později dostat pod kontrolu. Rozsáhlé formy, především alopecia totalis a alopecia universalis, zůstávají často terapeutickým problémem. Postupující znalosti patogenese autoimunitních zánětlivých procesů a probíhající výzkumy přináší nové možnosti léčby. Slibné výsledky přináší především cílená léčba zasahující do imunitních mechanismů, které jistě bude třeba dále potvrdit dalšími studiemi a dlouhodobějším sledováním.

LITERATURA

- Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol*. 2003; 139(12): 1555–1559.
- Ito T, Ito N, Saatoff M, et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol*. 2008; 128(5): 1196–1206.
- Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, de Jong A, Harel S, DeStefano GM, Rothman L, Singh P, Petukhova L, Mackay-Wiggan J, Christiano AM, Clynes R. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014; 20(9): 1043–1049.
- Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. The Changing Landscape of Alopecia Areata: The Therapeutic Paradigm. *Adv Ther*. 2017; 34(7): 1594–1609.
- Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther*. 2011; 24: 348–354.
- Ito T. Advances in the management of alopecia areata. *J Dermatol*. 2012; 39(1): 11–17.
- Ustuner P, Balevi A, Özdemir M. Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults. *J Dermatolog Treat*. 2017; 30: 1–9.
- 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(1): 96–98.
- Friedman ES, Friedman PM, Cohen DE, Washenik K. Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46(2): 309–312.
- Wirta D, Pariser DM, Yoelin SG, Arase S, McMichael A, Weng E, Mao C, Demos G, Vandenberg A. Bimatoprost 0.03% for the Treatment of Eyelash Hypotrichosis: A Pooled Safety Analysis of Six Randomized, Double-masked Clinical Trials. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015; 8(7): 17–29.
- Barrón-Hernández YL, Tosti A. Bimatoprost for the treatment of eyelash, eyebrow and scalp alopecia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017; 26(4): 515–522.
- Zaher H, Gawdat HI, Hegazy RA, Hassan M. Bimatoprost versus Mometasone Furoate in the Treatment of Scalp Alopecia Areata: A Pilot Study. *Dermatology*. 2015; 230(4): 308–313.
- Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 16; 3: 17011.
- Happle R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphenylpropane in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1983; 63: 49–52.
- Singh G, Lavanya M. Topical immunotherapy in alopecia areata. *Int J Trichology*. 2010; 2(1): 36–39.
- Messenger AG, McKillop J, Farrar P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol*. 2012; 166(5): 916–926.
- Sun J, Silva KA, McElwee KJ, King LE, Sundberg JP. The C3H/HeJ mouse and DEBR rat models for alopecia areata: preclinical drug screening tools. *Exp Dermatol*. 2008; 17: 793–805.
- Mohamed Z, Bhouri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I, et al. Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 552–555.
- Senila SC, Danescu SA, Ungureanu L, Candrea E, Cosgarea RM. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015; 81(1): 95.
- Açıkgoz G, Ozmen I, Cayirli M, Yeniyay Y, Köse O. Pulse methylprednisolone therapy for the treatment of extensive alopecia areata. *J Dermatol Treat*. 2014; 25(2): 164–166.
- Lee D, Oh DJ, Kim JW, Park SW, Oh MK, Sung HS, Hwang SW. Treatment of Severe Alopecia Areata: Combination Therapy Using Systemic Cyclosporine A with Low Dose Corticosteroids. *Ann Dermatol*. 2008; 20(4): 172–178.
- Hammerschmidt M, Brenner FM. Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata. *An Bras Dermatol*. 2014; 89: 729–734.
- Farshi S, Mansouri P, Safar F, Khiabanloo SR. Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study. *Int J Dermatol*. 2010; 49: 1188–1193.
- Ferreira SB, Scheinberg M, Steiner D, Steiner T, Bedin GL, Ferreira RB. Remarkable Improvement of Nail Changes in Alopecia Areata Universalis with 10 Months of Treatment with Tofacitinib: A Case Report. *Case Rep Dermatol*. 2016; 8(3): 262–266.
- Anzengruber F, Maul JT, Kamarachev J, Trüeb RM, French LE, Navarini AA. Transient Efficacy of Tofacitinib in Alopecia Areata Universalis. *Case Rep Dermatol*. 2016; 8(1): 102–106.
- Craiglow BG, Liu LY, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(1): 29–32.
- Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical Ruxolitinib for the Treatment of Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*. 2016; 152(4): 490–491.
- Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, et al. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol* 2013; 169(3): 690–694.
- McMichael AJ. Excimer laser: a module of the alopecia areata common protocol. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2013; 16(1): 77–79.
- Mlacker S, Aldahan AS, Simmons BJ, Shah V, McNamara CA, Samarkandy S, Nouri K. A review on laser and light-based therapies for alopecia areata. *J Cosmet Laser Ther*. 2017; 19(2): 93–99.