

# ALOPECIA AREATA

Van ziektebeeld naar behandeling

Naam: Sanne Schreur

Studentnummer: S3493369

Datum: 28-04-2020

Begeleider: G. van den Bogaart

## Samenvatting

Alopecia is een ziekte waarbij het haar uitvalt. Deze ziekte komt voor in verschillende types, waaronder alopecia areata. Hierbij zijn vooral kale plekken in de vorm van patches te zien. Het kan zich uitbreiden naar alopecia totalis en alopecia universalis. De ziekte ontstaat door een auto-immuun reactie op de haarfollikels. Normaal gesproken is deze beschermd met de IP, maar deze kan door verschillende redenen, waaronder stress, auto-antigenen en genetische factoren worden verzwakt. Hierdoor wordt een T-cel activatie opgewekt en ontstaat er een cascade van reacties, waardoor uiteindelijk haarfollikels worden beschadigd en het haar uitvalt. Het is mogelijk dat de IP zichzelf weer herstelt met behulp van onder andere immunosuppressiva, waardoor de beschadigde haarfollikels ook weer hersteld kunnen worden. Daarnaast zijn er nog bepaalde behandelingen die een positief effect hebben op het verloop van de ziekte. De belangrijkste daarvan zijn verschillende soorten corticosteroiden en nieuwere behandelingen zoals PLA2 remmers of JAK remmers. Deze behandelingen zijn tot stand gekomen door vele onderzoeken met diverse onderzoeksmodellen, waaronder C3H/HeJ muismodel, DEBR ratten en gehumaniseerde muismodellen. Naast het fysiologische patroon van haaruitval bij alopecia areata, heeft het mentaal ook gevolgen. Patiënten hebben grotere kans op het ontwikkelen van psychologische stress, depressies en eetstoornissen.

# Inhoudsopgave

Samenvatting.....	2
Inleiding.....	4
1.1. Ziektebeeld en prognose alopecia areata.....	5
1.2. Fysiologie van normale haargroei.....	7
1.3. Pathofysiologie alopecia areata.....	9
1.4. Onderzoeksmodellen.....	12
1.4.2. DEBR ratten.....	13
1.4.3. Gehumaniseerd muismodel.....	13
1.5. Huidige therapieën voor alopecia areata.....	14
1.5.1. Intralesionale corticosteroiden.....	14
1.5.2. Topicale corticosteroiden.....	14
1.5.3. Orale corticosteroiden.....	15
1.5.4. Topicale immunotherapie.....	15
1.6. Nieuwste ontwikkelingen voor de behandeling van alopecia areata.....	16
1.6.1. PLA2 remmers.....	16
1.6.1.1. Quercetine.....	16
1.6.2. Janus Kinase remmers.....	17
1.7. Psychologische gevolgen van alopecia areata.....	18
Conclusie.....	19
Literatuurlijst.....	20

## Inleiding

Iedereen wordt geboren met haar. Dit is vooral zichtbaar op het hoofd, maar groeit daarnaast op vele andere plekken op het lichaam. Een van de meest voorkomende haarziekten is alopecia. Hierbij wordt het haar dunner of kan het deels of zelfs helemaal uitvallen. Er is geen specifieke oorzaak voor het ontstaan van alopecia en het daarbij optreden van haarverlies. Wel zijn er verschillende types alopecia, onderverdeeld in twee hoofdgroepen waarbij er wel of geen littekens worden achtergelaten (Li et al, 2018). Bij de tweede genoemde groep hoort onder andere alopecia androgenetica, welke veel voorkomt onder zowel mannen als vrouwen, respectievelijk 50% en 15%. Bij dit patroon van haaruitval, wat vooral te wijten is aan veroudering, spelen genen en hormonen een rol (Rinaldi et al, 2019). Het gaat vooral om geslachtshormonen zoals androgenen en de genen die de expressie hiervan regelen (Otbert, 2007). In dit literatuuronderzoek wordt echter vooral ingegaan op het type alopecia areata, waarbij er geen duidelijk oorzaak te vinden is voor het ziekteverloop en eveneens geen littekens worden achtergelaten.

Alopecia areata is een zeldzame ziekte met een prevalentie van 0,1 tot 0,2% van de populatie. De ziekte komt voor bij mannen en vrouwen van verschillende leeftijden en kan voorkomen over het hele lichaam. Het wordt om nog onduidelijke redenen vaker gezien bij blanke mensen dan bij donkere mensen (Rinaldi et al, 2019). Bij het areata type is er deels haarverlies op het hoofd, waardoor er ovale of ronde kale plekken (patches) te zien zijn. Dit onderscheidt zich van alopecia androgenetica omdat daarbij geleidelijke haaruitval, zonder de typische patches, te zien is. Alopecia areata kan zich daarnaast nog uitbreiden tot het kalen van het gehele hoofd, alopecia totalis, en wanneer zelfs al het lichaamshaar is verdwenen noemt men dit alopecia universalis. Het verschilt per persoon of de ziekte zich verder ontwikkelt naar een van deze ergere vormen of niet. Het omgekeerde is ook mogelijk; alopecia areata patiënten krijgen het haar langzaam deels of helemaal terug (Lee et al, 2019). Naast fysiologische kenmerken spelen ook psychologische factoren een grote rol bij het ziekteverloop van alopecia areata (Levenson, 2008).

Er zijn de laatste jaren veel ontwikkelingen gaande met betrekking tot een behandeling van de ziekte. Sommige behandelingen verbeteren het ziektebeeld, maar sommigen kunnen alopecia areata ook helemaal verhelpen. De meest gebruikte zijn corticosteroïden, welke intralesionaal, topicaal of oraal kunnen worden ingenomen. Daarnaast zijn er nog immunotherapieën, fosfolipase A type 2 (PLA2) remmers en Janus Kinase (JAK) remmers. Omdat niet alle behandelingen volledig curatief zijn is er ook gekeken naar behandelingen die een mate van verbetering laten zien (Strazzulla et al, 2017). De volgende hoofdvraag omvat dit literatuuronderzoek:

**Hoe verloopt het ziektebeeld bij alopecia areata en welke behandelingen kunnen dit verbeteren?**

## 1.1. Ziektebeeld en prognose alopecia areata

Wanneer iemand met kale plekken naar de dokter gaat kan er alopecia areata gediagnosticeerd worden. Het verschil met normale haaruitval en de auto-immune haarziekte is dat de haaruitval zich toont als ronde, ovale, willekeurige kale plekken zoals te zien is in figuur 1. Soms is dit alleen op het hoofd, maar het kan zich uitbreiden naar andere lichaamsdelen. De ziekte is ook terug te vinden in andere lichaamsdelen, zoals de nagels, waarop een onregelmatige, brosse en ruwe structuur, soms ook met rode lunula (rode halve maan) te zien kan zijn zoals in figuur 2 (Strazzulla, 2018a).

Alopecia areata komt voor bij ongeveer 0,1 tot 0,2% van de wereldpopulatie, ongeacht geslacht of leeftijd. Wel is er bewijs gevonden dat het bij mannen gemiddeld op vroegere leeftijd wordt gediagnosticeerd dan bij vrouwen (respectievelijk 31.5 versus 36.2 jaar oud). Na een periode van haaruitval, kan het haar ook spontaan weer terug groeien, afhankelijk van de ernst van de ziekte. Dit gebeurt, volgens onderzoek van Tosti et al in 2006a, in 67% van de gevallen van een mild ziektebeeld (<25% haaruitval). Ongeveer 5% van de alopecia areata gevallen gaat over in ergere varianten van de haarziekte, namelijk alopecia totalis of zelfs alopecia universalis (Strazzulla et al, 2018). Wanneer er op een jongere leeftijd alopecia areata is gediagnosticeerd, betekent dit vaak een minder positieve prognose (Lew et al, 2009).

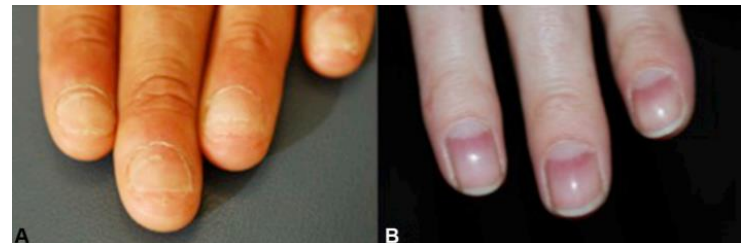
Naast leeftijd en geslacht spelen ook genetische factoren mogelijk een rol bij de prognose van alopecia areata; er zijn aanwijzingen dat in sommige families alopecia areata vaker voorkomt (Strazzulla, 2018a). Dit heeft waarschijnlijk te maken met type A, B en C van humane leukocytenantigenen (HLA's), die coderen voor major histocompatibility complex (MHC) klasse I. MHC klasse I kan een activatie van CD8+ T-cellen opwekken, waardoor auto-immuunziekten zoals alopecia areata ontstaan. De erfelijke overdraging van alopecia areata is daarnaast gecorreleerd met mutaties, zogenaamde single nucleotide polymorphisms (SNPs), in de genen coderende voor onder andere PTPN22, CTLA4 en IL2RA, welke alle betrokken zijn bij T-cel activatie (Moravvej, 2018).

Er zijn dus verschillende genetische defecten gecorreleerd met alopecia areata. In een onderzoek wat heeft plaatsgevonden in Iran blijkt dat bij alopecia areata patiënten een verhoogde expressie van IL2RA en PTPN22 plaatsvindt, in tegenstelling tot de expressie van CTLA4, die juist verlaagd is bij patiënten met alopecia areata (Moravvej et al, 2018). Uit een ander onderzoek uit Korea komt naar voren dat interleukine 18 (IL-18) SNPs te maken hebben met de erfelijkheid van alopecia areata. IL-18 verhoogt de kans op een CD8+ en CD4+ T-cel activatie, waardoor er meer kans is op de ontwikkeling van een auto-immuunreactie en daardoor dus ook op ziektes zoals alopecia areata (Kim et al, 2014). Deze voorbeelden maken duidelijk dat alopecia areata een gevolg kan zijn van mutaties in T-cel regulerende genen.

Naast T-cellen, spelen ook B-cellen een rol in alopecia areata. Er zijn specifieke auto-immuun antilichamen gevonden bij alopecia areata patiënten. Een van deze antilichamen is IgG, waar een verhoogde hoeveelheid rondom de haarfollikels is aangetoond bij mensen met de haarziekte



FIGUUR 1 - A-D, KALE PLEKKEN OP DE HOOFDHUID VOORKOMEND BIJ ALOPECIA AREATA (STRAZZULLA ET AL, 2018A).



FIGUUR 2 - AFWIJINGEN IN DE NAGELS BIJ ALOPECIA AREATA (STRAZZULLA ET AL, 2018A).

(Simakou et al, 2019). De precieze werking verschilt per individu, maar IgG speelt onder andere een rol bij de versterking van de inflammatie. Dit heeft te maken met de productie van IgG, waarbij B-cellen hulp nodig hebben van CD4+ helper T-cellen. Bij een auto-immuun reactie zijn er mogelijk auto-reactieve T-cellen actief, waardoor mogelijk auto-reactieve B-cellen worden geactiveerd en auto-immuun IgG geproduceerd wordt (Lu et al, 2006; McElwee et al, 1996).

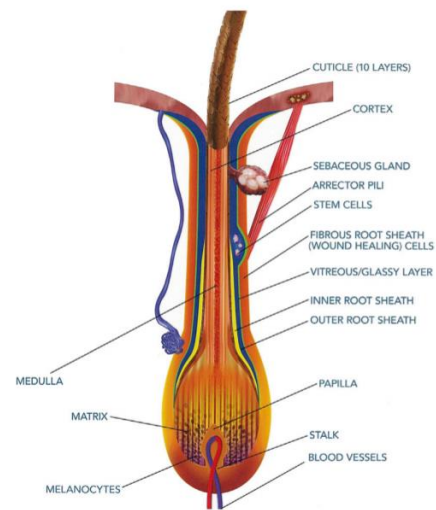
## 1.2. Fysiologie van normale haargroei

De meeste mensen hebben een normale vorm van haargroei. Deze haargroei vindt plaats op verschillende plekken in het lichaam, maar werkt hetzelfde. Een haar kan individueel of in groepjes van twee, drie, vier of zelfs vijf haren groeien. Dit zijn de folliculaire eenheden. De gemiddelde cyclus van haargroei bij mensen duurt drie en een half jaar en heeft drie belangrijke fasen: de anagene, de katagene en de telogene fase. 84% van de hoofdharen zitten in de anagene fase, de groeifase van het haar. Deze fase duurt daarnaast ook het langst; twee tot zeven jaar. Een klein deel (één tot twee procent) zit gedurende twee tot vier weken in de katagene fase, de overgangsfase. Hierin komt het epitheel van het onderste deel van de follikel omhoog met de papillair totdat het blijft steken net onder de huid (Park, 2018). De epitheelcellen gaan hierbij in apoptose (Strazzulla, 2018). Vanuit hier groeit de haar boven de huid. Vervolgens komt de follikel in de telogene fase, ook wel de rustfase waarin tien tot vijftien procent van de haren zich bevinden. Deze duurt ongeveer drie maanden en tijdens deze periode zijn een maximaal aantal oestrogeen receptoren aanwezig. De haar wordt in rust vastgehouden en kan groeien boven het huidoppervlak. De laatste, exogene fase lijkt erg op de telogene fase maar onderscheidt zijn door het ontbreken van cellulaire eenheden in de buitenste wortelschede (Outer Root Sheath) (Park, 2018). In figuur 3 is een weergave te zien van de verschillende onderdelen van de haarfollikel.

Haarverlies is deels te verwijten aan genen. Naarmate mensen ouder worden komt testosteron in de papillair, de buitenste wortelschede en in de talgkliercellen waar het door 5 $\alpha$ -reductase wordt omgezet in dihydrotestosteron (DHT). DHT bindt vervolgens aan de androgeen receptor, welke daardoor bij het DNA in de kern komt. Door de binding van de androgeenreceptor met DNA worden eiwitten zoals interferonen geproduceerd, welke schadelijk zijn voor de follikel en daardoor een negatief effect op de normale haargroei cyclus heeft. Dit is namelijk te zien in de anagene fase, welke wordt verkort en dat leidt tot het uitdunnen of uitvallen van het haar (Park, 2018).

De anagene haarfollikels behoren tot de immuun privilege (IP), wat betekent dat ze beschermd zijn tegen een inflammatoire aanval van het immuunsysteem, maar desondanks toch antigenen kunnen presenteren. Dit is een evolutionaire aanpassing om bepaalde delen van het lichaam te beschermen tegen een verkeerde auto-immuunrespons (Paus et al, 2003). Er zijn een aantal kenmerken dat anagene haarfollikels tot de IP behoren:

- Er zijn verschillende soorten immunosuppressiva gevonden, zoals transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1, adrenocorticotropie hormone (ACTH) en  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) (Slominski et al, 1993; Welker et al, 1997; Slominski et al, 1998; Botchkarev et al, 1999; Paus et al, 1999; Slominski et al, 2000).
- Er is een significant verminderd aantal antigeen presenterende cellen zoals CD1a+ of Langerhans cellen gevonden in anagene haarzakjes (Christoph et al, 2000).
- Er worden weinig tot geen T-cellen gevonden in het epitheel van anagene haarzakjes (Christoph et al, 2000).
- Om het haarzakje zijn geen lymfevaten gevonden, maar in plaats daarvan een extracellulaire matrix die voorkomt dat immuuncellen bij de anagene haarzakjes kunnen komen (Westgate et al, 1991; Stenn et al, 2001).



FIGUUR 3 - ANATOMIE VAN EEN HAARFOLLIKEL (KHAN, 2018).

De functie van de IP bij haarfollikels werkt alleen in de anagene fase van de haargroei. Wanneer deze fase overgaat naar de katagene, telogene of exogene fase zwakt de IP af. In de anafase krijgt de IP kans op herstel door de downregulatie van het MHC klasse I en afgifte van de immunosuppressiva  $\alpha$ -MSH, TGF- $\beta$ 1 en IGF-1 (Paus et al, 2003).

Schadelijke auto-immunreacties komen het vaakst voor in de weefsels van epidermale melanocyten, de schildklier, het synovium (slijmvlies om de gewrichtsholten, scheden en pezen), maar ook de haarfollikels, wat kan leiden tot onder andere alopecia areata (Dawber, 1997; Paul, 1999).



### 1.3. Pathofysiologie alopecia areata

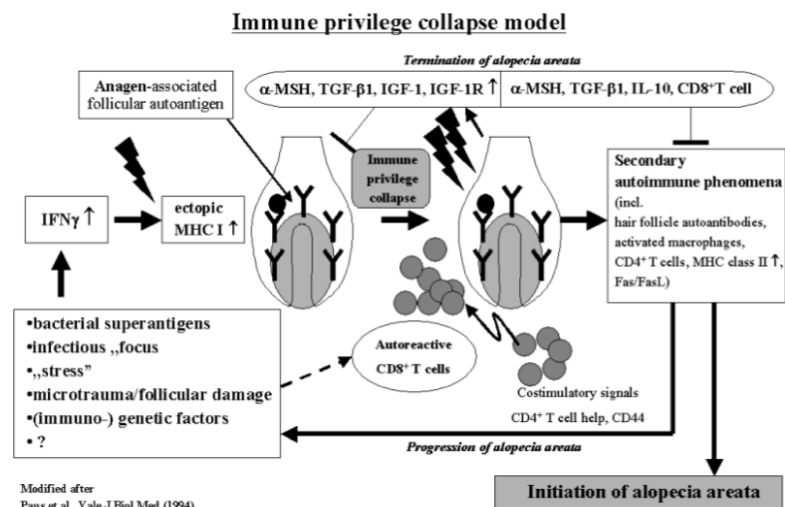
In figuur 4 is een hypothetisch schema gemaakt over het ontstaan van alopecia areata. Bacteriële superantigenen, diverse infecties, psychologische stress, schade aan de follikels en genetische factoren zijn allen risicofactoren voor het ontstaan van beschadigde haarfollikels en daarmee haaruitval (Paus et al, 1994).

Zoals eerder benoemd in paragraaf 1.1, zorgen de predisposities in HLA haplotype en SNPs in genen betrokken in T-cel regulatie ervoor dat er een verhoogde kans is dat T-cellen actief worden. Door de reactie van CD8+ T-cellen op het auto-antigen melanoma-associated antigen (MAGE)-3 ontstaat een overproductie van IFN- $\gamma$ .

Normaal gesproken is een mens intolerant voor MAGE-3, en heeft dus auto-reactieve naïeve CD8+ T-cellen, maar MAGE-3 komt alleen voor in de IP en dus worden deze auto-reactieve T-cellen niet geactiveerd. Wanneer de IP uiteenvalt, valt deze bescherming weg en kan de T-cel gemedieerde auto-immunreactie ontstaan via MHC klasse I in het epitheel van de haarbollen in de anagene fase (Ito et al, 2013). Andere auto-antigenen betrokken bij de verstoring van de IP en dus de initiatie van alopecia areata zijn tyrosine hydroxylase, retinol-binding protein 4 en trichohyaline peptides, waarvan de precieze werking nog niet duidelijk is (Rahoma et al, 2012; Ahn et al, 2011). Een CD8+ T-cel reactie tegen een autoantigen ontstaat echter alleen wanneer de T-cellen al aanwezig zijn in het weefsel, dus de IP moet al verminderd zijn bij het begin van de ziekte. De CD8+ T-cellen moeten vervolgens nog hulp ontvangen via co-stimulatieve signalen en CD4+ T-cellen, waarna een volledige auto-immuun aanval op de haarfollikels wordt ingezet. Psychologische factoren waaronder stress wat kan ontstaan door het kalen hebben eveneens te maken met het verloop van alopecia areata. Dit kan zorgen voor een negatieve spiraal (Paus et al, 1994).

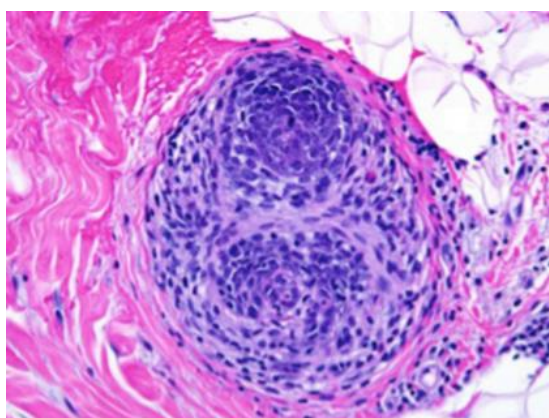
In figuur 4 zijn ook nog een aantal downregulators van het MHC I complex te zien. Dit zijn de  $\alpha$ -MSH, TGF- $\beta$ 1 en insulin-like growth factor (IGF)-1, welke vooral werken op de eerste auto-immunreactie, wanneer de ziekte net geïnitieerd is.  $\alpha$ -MSH, TGF- $\beta$ 1, interleukine 10 (IL-10) en neurotrofines (welke met de p75 neurotrofine-receptor de CD8+ T-celreactie kan onderdrukken), verlagen de expressie van het MHC I complex tijdens de secundaire auto-immunreacties, wat betekent dat de ziekte kan herstellen. Het eventueel volledig termineren van alopecia areata hangt af van de sterkte waarmee de follikels de IP kunnen herstellen met behulp van bovenstaande mechanismen. Daarnaast moet deze immuunsuppressie lang genoeg voortgezet worden (Paus et al, 1994).

In 67% van de ongecompliceerde vormen van alopecia areata treedt er een remissie op. Het haar groeit dan deels of zelfs helemaal weer terug. Dit duidt op sterke reparatieve tools voor het herstellen van de folliculaire IP (Paus et al, 1994). Het herstellen van alopecia areata houdt in dat de inflammatie van het immuunsysteem verzwakt, de hoeveelheid anagene haarfollikels stijgt en de hoeveelheid telogene haarfollikels daalt (Dy et al, 2011). Wanneer de ziekte een ietwat snellere en meer progressieve vorm aanneemt, is de kans kleiner dat al het haar terug groeit. De IP kan zich dan niet meer volledig herstellen (Paus et al, 1994).

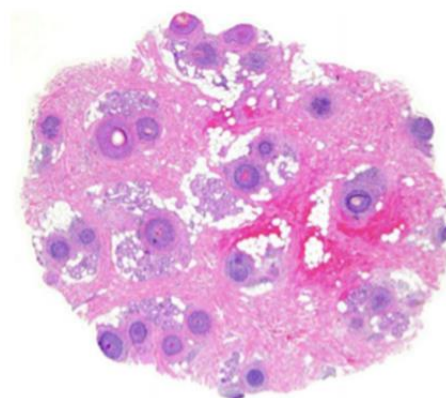


FIGUUR 4 - MOGELIJKE OORZAAK ALOPECIA AREATA MET BETREKING VAN IMMUN PRIVILEGE (PAUS ET AL, 1994).

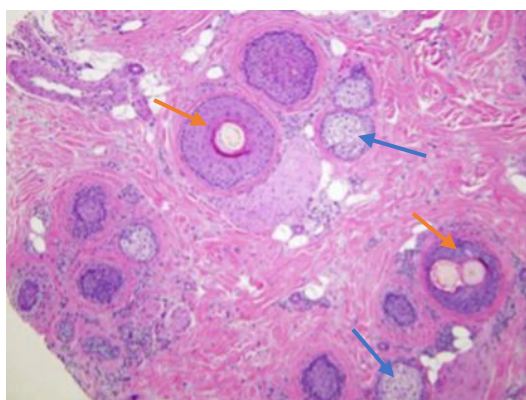
Een aantal histologische bevindingen tonen aan dat er onderscheid gemaakt kan worden tussen de actieve fase en de chronische fase van alopecia areata. In de actieve fase infiltreren de CD8+ en CD4+ T-cellen zich in het epitheel van de anagene haarfollikels, zoals te zien in figuur 5. Dit zorgt voor een differentiatie van cellen waardoor de overgang naar een katagene en telogene fase wordt versneld. Hoewel er dus minder anagene haarfollikels zijn, blijft het totale aantal haarfollikels wel hetzelfde (figuur 6). Naast een actieve fase is er ook een chronische fase in alopecia areata. Hier zitten de meeste epitheelcellen in de telogene fase en is er een miniaturisatie te zien, waarbij cellen verschillende vormen aannemen en makkelijker te onderscheiden zijn (figuur 7 en 8) (Whiting, 2003).



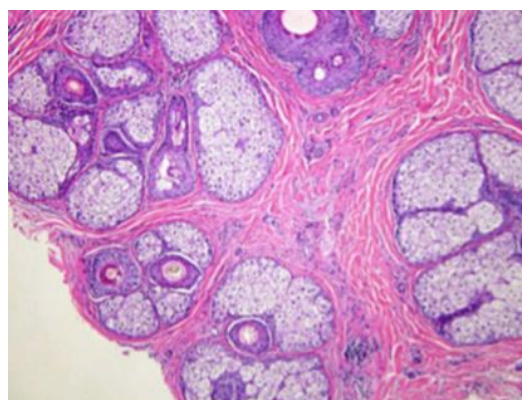
FIGUUR 5 - INFILTRATIE VAN CD8+ EN CD4+ T-CELLEN IN HET EPITHEEL VAN HAARFOLLIKELS (X400) (WHITING, 2003).



FIGUUR 6 - HAARFOLLIKELS VAN DE ANAGENE FASE SPRINGEN OVER NAAR KATAGENE EN TELOGENE FASE (X40) (WHITING, 2003).



FIGUUR 7 - GROTERE HOEVEELHEID KATAGENE (ORANJE PIJLEN) EN TELOGENE FOLLIKELS (BLAUWE PIJLEN) (X100) (WHITING, 2003).



FIGUUR 8 - GEMINIATURISEERDE FOLLIKELS IN DE CHRONISCHE FASE (X100) (WHITING, 2003).

Er zijn drie belangrijke elementen over alopecia areata die deze paragraaf over het verloop en eventueel beëindigen van alopecia areata aanvullen:

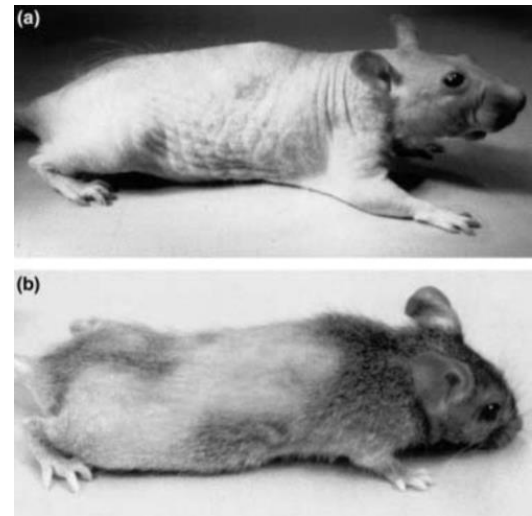
- De meeste behandelingen van alopecia areata richten zich op de secundaire auto-immuun verschijnselen, maar het belangrijkste aangrijpingspunt is volgens onderzoek van Paus et al in 1994 dat de schade aan de haarfollikel wordt hersteld en de progressie van de ziekte wordt voorkomen. Alleen hierdoor kan de IP volledig worden hersteld en kan het haar weer terug groeien.
- De schadelijke immuunreactie die ontstaat bij alopecia areata zorgt ervoor dat de IP van de anagene fase wordt verstoord en dat de telogene fase vervroegd wordt ingeleid. Hierdoor zal de auto-immuunreactie worden versterkt, omdat de IP is verzwakt in de telogene fase (Strazzulla, 2018). Om de IP van de haarfollikels te herstellen is slechts hulp nodig van de non-specifieke immunomodulators ( $\alpha$ -MSH, TGF- $\beta$ 1 en IGF-1) die zorgen voor de downregulatie van het MHC I complex in de anagene haarbollen (Paus et al, 1994).
- Hierop volgt dat natuurlijke immunosuppressiva zoals  $\alpha$ -MSH, TGF- $\beta$ 1 en IGF-1 ook een rol spelen in het herstellen van schade van de IP.  $\alpha$ -MSH en TGF- $\beta$ 1 zorgen voor het stimuleren van de anagene fase en het onderdrukken van de katagene fase en daarmee ook het onderdrukken van het MHC I complex, waarnaast IGF-1 dient als de eerste factor voor IP restauratie van de haarfollikel omdat IGF-1 op een natuurlijke wijze aanwezig is in de haarfollikels zelf. Al deze factoren hebben als voordelen dat ze niet toxisch zijn en therapeutische toediening minimale risico's met zich meebrengen (Paus et al, 1994).

## 1.4. Onderzoeksmodellen

Voor het onderzoek naar het verloop en een eventuele behandeling van alopecia areata worden naast humane onderzoeken ook diermodellen gebruikt. De meest gebruikte is het C3H/HeJ muismodel maar ook Dundee experimental bald rats (DEBR) ratten en gehumaniseerde immunodeficiënte muizen worden veel gebruikt in onderzoek naar de haarziekte (Sundberg et al, 1994; Gilhar et al, 2013; McElwee et al, 1998; Oliver et al, 1995).

### 1.4.1. C3H/HeJ muismodel

Een van de meestbelovende modellen die op dit moment gebruikt wordt voor onderzoek naar de ontwikkelingen van alopecia areata zijn de ingeboren C3H/HeJ muismodellen. Door een spontane mutatie in het gen coderende voor toll-like receptor 4 (Tlr4), betrokken bij immuunreacties op onder andere bacteriële endotoxines, is dit model tot stand gekomen in het lab (Jax.org, z.d.). Ongeveer 20% van deze muizen ontwikkelt spontaan eenzelfde patroon als alopecia areata tijdens het verouderen (figuur 9b). Dit is waarschijnlijk het gevolg van het verstoorde afweersysteem in deze muizen, waardoor ze vatbaarder zijn voor allerlei auto-immuunreacties, waaronder alopecia areata. Het verschilt per muis of de initiatie van alopecia areata vroeg of laat gebeurt en in welke mate het haarverlies optreedt. In een later onderzoek van McElwee et al is ontdekt dat het klinische alopecia areata fenotype geïnduceerd kan worden in de C3H/HeJ muizen door middel van het injecteren van lymfekliercellen (voornamelijk B- en T-cellen) van een muismodel met alopecia areata verschijnselen in een muismodel zonder deze ziekteverschijnselen. De celoverdracht van deze auto-reactieve immuuncellen is adoptief. Hierbij is het wel noodzakelijk dat IL-7 en IL-15 aanwezig zijn in de niet-zieke muizen vóór het overbrengen van de lymfekliercellen. Net als IL-2 zijn IL-7 en IL-15 nodig voor de activatie van B- en T-cellen; de getransplanteerde B- en T-cellen kunnen zo overleven, delen en geactiveerd worden en blijven. Hierdoor is het mogelijk om binnen een aantal weken een groot aantal met alopecia areata geïnfecteerde muizen te kweken (Gilhar et al, 2016). Een andere methode voor het induceren van alopecia areata in een gezonde muis is door een klein stuk van de huid van een met alopecia areata geïnfecteerde muis over te brengen naar een gezonde muis. Deze methode gaat via een operatie (Jax.org, z.d.). Een belangrijk inzicht die het muismodel heeft bewezen is de rol van IFN- $\gamma$  in de pathogenese van alopecia areata. Muizen met een deficiëntie van IFN- $\gamma$  zijn namelijk resistent tegen de ontwikkeling van de haarziekte. Doordat er geen IFN- $\gamma$  in aanwezig is kunnen er geen CD4+ en CD8+ T-cellen geproduceerd worden, waardoor er dus geen alopecia areata ontstaat (Freyschmidt-Paul, 2006). Dit wijst weer op een rol voor CD4+ en CD8+ T-cellen, omdat deze cellen belangrijke producten van IFN- $\gamma$  zijn. Daarnaast is er ook onderzoek gedaan met betrekking van de rol van stress. Hieruit is gebleken dat substantie P, een stress gerelateerde neuropeptide, zorgt voor het ineensstorten van de IP in humane haarfollikels, waardoor de haargroei geremd wordt (Siebenhaar et al, 2007).



FIGUUR 9 - ALOPECIA AREATA BIJ EEN 17 MAANDEN OUDE DEBR RAT (A) EN EEN 9 MAANDEN OUDE C3H/HEJ MUIS (B) (MCELWEE ET AL, 2002).

#### 1.4.2. DEBR ratten

Net als de C3H/HeJ muismodellen, zijn DEBR ratten als een gevolg van inteelt ontstaan en ontwikkelt een vorm van kaalheid zich spontaan, wat te zien is in figuur 9a. Bij DEBR ratten is dit eerst te zien op het hoofd, waarna het zich uitbreidt naar de rest van het lichaam. 70% van de ratten, ongeacht welk geslacht, vertoont kenmerken van alopecia areata op een leeftijd van ongeveer 18 maanden (Sundberg et al, 1994). Naast haaruitval, zijn er ook alopecia areata kenmerken terug te vinden in de nagels van de ratten. Verder kunnen DEBR ratten hetzelfde worden gebruikt als de C3H/HeJ muismodellen. Er wordt vaak gesproken over knaagdiermodellen om de resultaten van C3H/HeJ muizen en DEBR ratten samen te vatten (McElwee, 2003).

#### 1.4.3. Gehumaniseerd muismodel

Een van de voordelen van gehumaniseerde muismodellen is dat ze een gehumaniseerd immuunsysteem hebben in de HLA genen. Deze muismodellen kunnen verminderde afstoot van humane cellen vertonen, waardoor reacties die in mensen plaatsvinden gereconstrueerd kunnen worden in deze dieren. Daarnaast zijn er severe-combined immunodeficient (SCID) muizen waarin de gehele afweer afwezig is, en zij vertonen geen immuunrespons op humane cellen (Gilhar et al, 2013). Gehumaniseerde en SCID muismodellen worden vooral gebruikt voor het bestuderen van de huid. Wanneer een stuk aangedane huid door alopecia areata wordt getransplanteerd naar een SCID muis en humane immuuncellen worden geïnjecteerd, geeft dit nieuwe inzichten over de rol van onder andere CD8+ T-cellen, anagene auto-antigenen van de haarfollikel, CD4+ T-cellen en het uiteenvallen van de IP en de rol daarvan bij het ontstaan van alopecia areata (Gilhar et al, 2002). Een C3H/HeJ muismodel is hier bijvoorbeeld minder geschikt voor omdat deze door een spontane mutatie geen Tlr4 signalering meer heeft, waardoor het aangeboren immuunsysteem zichzelf niet activeert. Dit is echter wel een belangrijk proces in het verloop van alopecia areata. Het verschil tussen het ziekteverloop van alopecia areata in het C3H/HeJ muismodel en het humane ziekteverloop wordt dan te groot (Gilhar et al, 2013).

Gehumaniseerde muismodellen zijn dus een belangrijke aanvulling op onderzoek met betrekking tot de pathogenese en therapeutische behandelingen van alopecia areata. In een van die onderzoeken werd een stuk huid van gezonde proefpersonen getransplanteerd naar een aantal SCID muizen, waarna autologe (cellen van de muis zelf) of allogene (cellen van de proefpersoon) perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs) werden geïnjecteerd. PBMCs met een hoge dosis IL-2 zorgen voor een hoge expressie van natural killer (NK) cellen (type NKG2D) en beide soorten T-cellen en vice versa. Deze injectie met dit type NK-cellen en T-cellen in de allogene en autologe humane huid (getransplanteerd in de SCID muis) zorgt voor een snel en voorspelbaar beeld van alopecia areata met alle klinische en histologische aspecten. Hierbij is gebleken dat NKG2D+ cellen, gestimuleerd door IL-2, zorgen voor een grote hoeveelheid IFN- $\gamma$  secretie waardoor alopecia areata kan worden geïnduceerd op een voorafgaand gezonde huid (Gilhar et al, 2013). Deze NKG2D+ cellen spelen ook een rol bij andere auto-immuunziekten, zoals diabetes mellitus type 1, multiple sclerose, reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn (Guerra et al, 2013).



## 1.5. Huidige therapieën voor alopecia areata

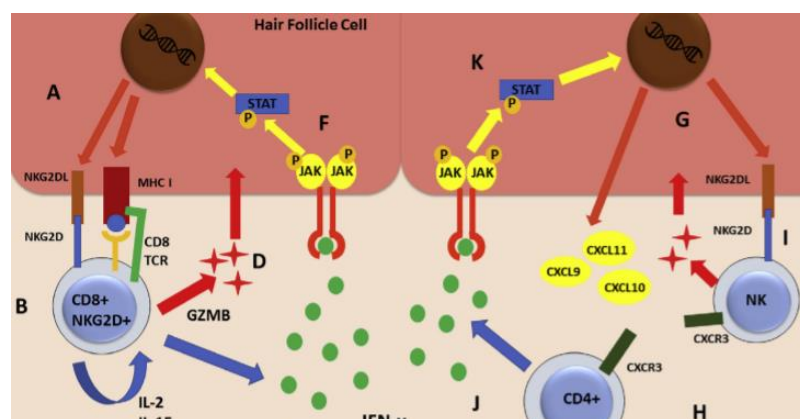
Een passende behandeling vinden voor alopecia areata is vaak moeilijk; de leeftijd van de patiënt, genetische factoren en de mate van haaruitval hebben elk invloed op de uiteindelijke keuze voor een behandeling. In lichte gevallen van haaruitval wordt soms helemaal geen behandeling voorgeschreven (Strazzulla et al, 2018). In figuur 11 is samengevat welke behandelingen wanneer worden gebruikt. Alopecia areata heel onvoorspelbaar; er is geen algemene behandeling die voor alle alopecia patiënten werkt. De meestgebruikte soort therapie is immunotherapie, wat ervoor zorgt dat de inflammatie en daarmee haarverlies onderdrukt wordt (Nalluri et al, 2016).

### 1.5.1. Intralesionale corticosteroiden

Dit type corticosteroiden worden vaak gebruikt voor behandeling van een milde vorm van alopecia areata, waar slechts kale plekken te zien zijn. Dit kan ook gaan om de wenkbrauwen. De meest gebruikte intralesionale corticosteroid is triamcinolone acetonide (TAC). Het mechanisme van TAC is nog niet geheel duidelijk, maar verschillende onderzoeken tonen aan dat verschillende soorten pro-inflammatoire interleukines geremd worden, waarbij het zeer plausibel is dat de glucocorticoidreceptor (GR), een transcriptiefactor die corticosteroiden bindt, een rol speelt bij dit remmen van de inflammatie (Sawaya et al, 1995). Dit zal betekenen dat intralesionale corticosteroiden vooral aangrijpen in proces C in figuur 10 (El-Taweel et al, 2018). Uit onderzoek van Tan et al blijkt dat er, na behandeling met intralesionale corticosteroiden, bij >50% van de patiënten een verbetering van de haargroei wordt gezien, wanneer ze leden aan een milde vorm van alopecia areata. De duur van de behandeling duurt 12 weken, waarbij elke dag een TAC injectie wordt gegeven. Wanneer patiënten met een meer hevige vorm van alopecia areata deze behandeling kregen, was er 25 tot 50% verbetering van de haargroei te zien na een langere behandeling, namelijk 6 maanden (Tan et al, 2002). Jongere patiënten geven een beter resultaat na behandeling dan oudere patiënten (Chang et al, 2009). In de meeste behandelingen wordt een kleine hoeveelheid TAC gebruikt, omdat dit hetzelfde resultaat minder bijwerkingen geeft. Atrofie van de huid op de plek van injectie is daar een van. Dit lost zich vaak vanzelf weer op (Chu et al, 2015; Madani et al, 2000). Intralesionale corticosteroiden worden niet vaak gebruikt als monotherapie, maar als aanvullende therapie naast systemische behandelingen zoals orale corticosteroiden of Janus Kinase (JAK) remmers (Strazzulla et al, 2017).

### 1.5.2. Topicale corticosteroiden

Corticosteroiden die topicaal worden aangebracht geven vaak minder resultaat dan geïnjecteerde corticosteroiden, omdat topicale corticosteroiden alleen een lokale werking hebben, in tegenstelling tot geïnjecteerde corticosteroiden, die systemisch werking hebben. Daarnaast is het mindere resultaat het gevolg van de verminderde penetratie in het weefsel dan wanneer een geïnjecteerde vorm wordt toegediend. De werking van topicale corticosteroiden is anti-inflammatoir, maar de precieze werking is niet duidelijk (Tosti et al, 2006b). Wel is het, net als bij intralesionale corticosteroiden, zeer waarschijnlijk dat transcriptiefactor GR een anti-inflammatoire werking induceert (Sawaya et al, 1995). De meest gebruikte topicale crèmes zijn desoximetasone en mometasone, waarvan de tweede vooral bij jonge kinderen jonger dan



FIGUUR 10 - IMMUNOREACTIES IN DE HAARFOLLIKELCELLEN TIJDENS ALOPECIA AREATA (SIMAKOU ET AL, 2019).

tien jaar oud gebruikt wordt. Mometasone is een crème die als monotherapie goed werkt bij de doelgroep die niet graag geïnjecteerd wordt.

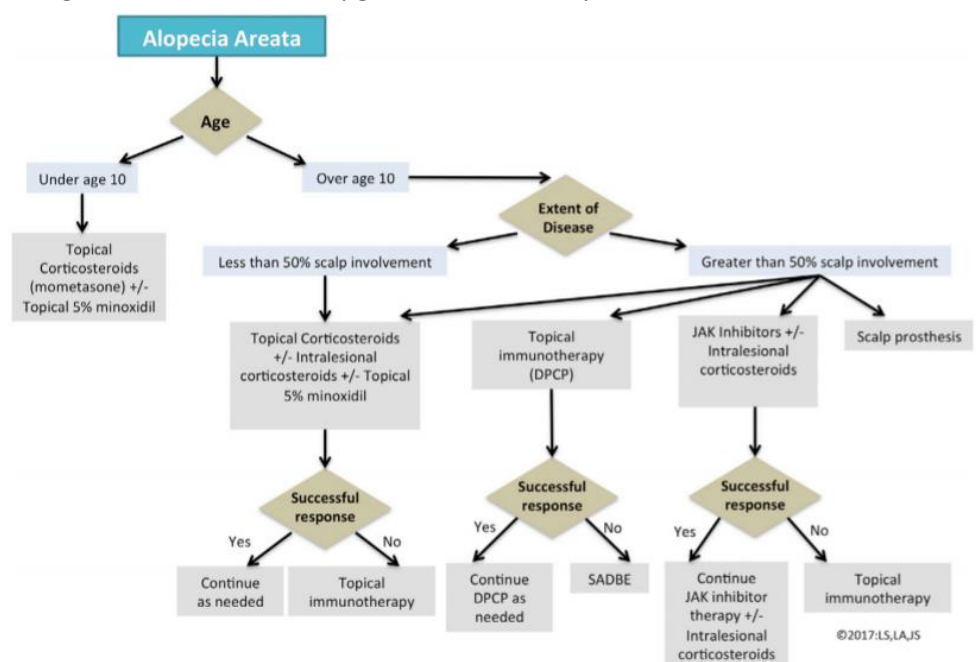
Een andere optionele topische corticosteroïd is Clobetasol propionate foam, welke cosmetische gezien handiger te gebruiken is voor de patiënt. Het gebruik van deze foam voor twaalf weken laat goede resultaten zien: 89% terug groei van het haar in plaats van 11% terug groei bij de placebogroep (Tosti et al, 2006b). Milde jeuk, verbranding, acne vorming (vaker te zien na gebruik van de zalf), striae en huidatrofie zijn bijwerkingen van topische corticosteroïden (Takeda et al, 1988).

### 1.5.3. Orale corticosteroïden

Orale corticosteroïden werken systemisch en mogelijk speelt GR ook hier een rol. De precieze werking van is echter nog niet bekend. Wel geven orale corticosteroïden een zeer positief resultaat; meer dan 75% van het haar was terug gegroeid bij een kwart van de behandelde patiënten na 6 weken behandeling (Fiedler-Weiss, 1987). De resultaten zijn echter niet voor lange duur. De meeste behandelde patiënten zullen opnieuw te maken krijgen met haaruitval binnen 4 tot 9 weken (Michalowski et al, 1978). Een van de consequenties is dan ook dat deze therapie voor een zeer lange tijd gebruikt moet worden. Dit lange gebruik kan leiden tot bijwerkingen, waaronder negatieve effecten op botgroei, diabetes en hypertensie voor, omdat het alle steróïdsignalering verstoort (Kern et al, 1973).

### 1.5.4. Topicale immunotherapie

Squaric acid dibutylester (SADBE) en diphenylcyclopropenone (DPCP) zijn voorbeelden van veelgebruikte topische immunotherapie. Beide stoffen geven een allergische reactie bij het contact met de huid, waardoor een antigene competitie zorgt voor een verandering in het milieu van de immuuncellen rondom de haarfollikels (Happle, 1991). Over de precieze werking van deze topische immunotherapieën is nog wat onenigheid. Uit een theorie blijkt dat onder andere SADBE en DPCP zorgen voor een competitieve remming van mechanisme B in figuur 10; een verlaging van de hoeveelheid CD8+ T-cellen en daardoor een verlaagde expressie van MHC I (Ajith et al, 2006). Bij de behandeling van alopecia areata wordt, indien gekozen voor een topische immunotherapie, vaak gestart met DPCP, waarvan het gebruik moet worden opgebouwd. Na het opbouwen tot de juiste hoeveelheid voor maximaal resultaat moet het gebruik ook weer worden afgebouwd zodat een terugval wordt voorkomen. Bij DPCP als monotherapie heeft 54,5% een terug groei van het haar van meer dan 50%. Wanneer DPCP wordt gecombineerd met SADBE is dit percentage hoger; namelijk 88% (Durdu et al, 2015).



FIGUUR 11 - KIESWIJZER VOOR DE VERSCHILLENDE BEHANDELINGEN (STRAZZULLA, 2018).

## 1.6. Nieuwste ontwikkelingen voor de behandeling van alopecia areata

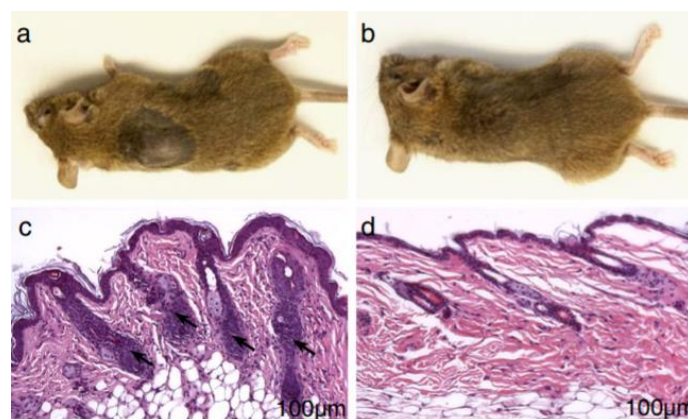
### 1.6.1. PLA2 remmers

Er zijn op dit moment veel nieuwe ontwikkelingen gaande voor het behandelen van alopecia areata. Een van deze ontwikkelingen richt zich op het remmen van PLA2. Dit is een enzym dat een essentiële rol speelt in onder andere de spijsvertering en het metabolisme van fosfolipiden, de afweer en signaaltransductie. PLA2 zorgt voor de productie van eicosanoïden, prostaglandines en leukotriënen en de overproductie hiervan kan zorgen voor inflammatie, dus het is van groot belang dat de expressie van PLA2 goed gereguleerd wordt (Murakami et al, 2017). Er zijn verschillende types PLA2, waaronder type II, die betrokken is bij verschillende inflammatoire processen in het lichaam. PLA2 type II komt voor in de lever, longen, nieren en in de huid. Muizen met een PLA2 type II overexpressie ontwikkelen epidermale en adnexale hyperplasie, hyperkeratose en een hevige vorm van alopecia (Grass et al, 1996). Uit ander onderzoek van Gopal et al in 2017 wordt dit bevestigd; overexpressie van PLA2 type IIA in muizen zorgt voor het afbreken van de haarfollikel cyclus in de anagene fase. Hierdoor kan alopecia zich ontwikkelen (Chovatiya et al, 2017).

#### 1.6.1.1. Quercetine

Een van veelbelovende PLA2 remmers bij de behandeling van alopecia areata is geïnjecteerd quercetine, een flavonoïde met ontstekingsremmende eigenschappen. Quercetine kan PLA2 direct remmen en de werking van hiervan is getest met het C3H/HeJ muismodel. Van alle met quercetine geïnjecteerde muizen groeide het haar terug (figuur 12b). Daarnaast kon deze injectie ook voorkomen dat alopecia areata wordt ontwikkeld. Dit betekent dat deze behandeling zeer succesvol is voor zowel het voorkomen als genezen van de haarziekte. Een aanvullend dieet kan hierbij mogelijk nog extra helpen; quercetine komt voor in onder andere uien, broccoli, kersen, tomaten, appels, bessen, thee en rode wijn (Wikramanayake et al, 2011).

In de histologie is te zien dat veel lymfocytten rond de haarfollikels actief zijn bij een alopecia areata patiënt. Dit is aangegeven in figuur 12c met pijlen. Na de behandeling met quercetine is deze activiteit niet meer te zien (figuur 12d) (Wikramanayake et al, 2011).



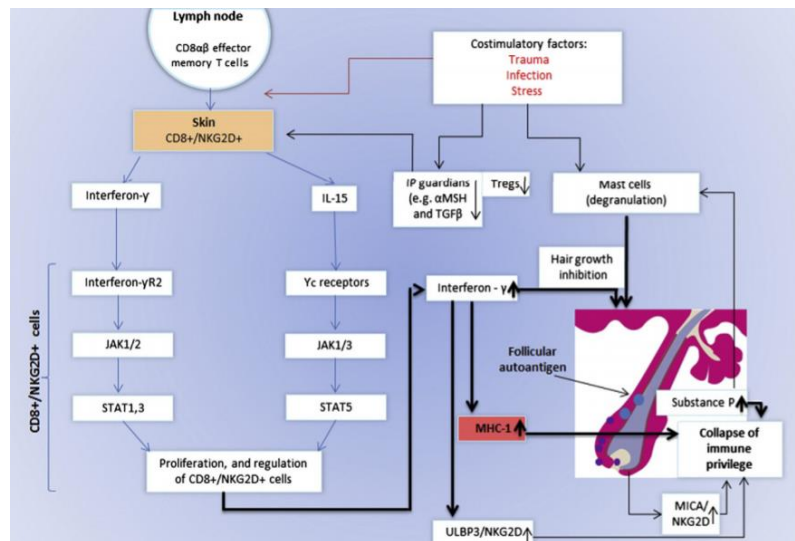
FIGUUR 12 - FENOTYPE (A, B) EN HISTOLOGIE (C, D) VAN ALOPECIA AREATA MODELLEN (A, C) EN MET QUERCETINE BEHANDELDE MODELLEN (B, D) (WIKRAMANAYAKE ET AL, 2011).



### 1.6.2. Janus Kinase remmers

JAK is essentieel voor de activatie van T-cellen. Bij alopecia areata is er een overactivatie van T-cellen, waardoor JAK remmers mogelijk als een behandeling kunnen worden gezien. Bij verschillende ontstekingsziekten, onder andere reumatoïde arteritis en myelofibrose, hebben JAK remmers een positief resultaat getoond. Zo ook bij de behandeling van alopecia areata. Met behulp van de C3H/HeJ muismodellen is gebleken dat toedienen van JAK remmers een groot effect heeft op de haargroei. Voorbeelden van JAK remmers zijn tofacitinib en ruxolitinib, welke beiden zorgen voor een herstel van de haargroei van 92%, zelfs bij alopecia universalis (Xing et al, 2014).

In alopecia areata speelt de JAK- signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway een rol. Deze pathway is verantwoordelijk voor de upregulatie van inflammatoire cytokines, waaronder interleukines, interferonen en groeifactoren. Er zijn verschillende typen JAK en STAT, welke onderling verbonden kunnen worden. Zoals te zien is in figuur 13 wordt JAK1 of 2 verbonden aan STAT 1 of 3 en JAK1 of 3 aan STAT 5 (Howel et al, 2019). Het signaleren van JAK1/2 gaat via IFN- $\gamma$ , terwijl activatie van JAK1/3 via IL-15 gaat. Beide pathways zijn upgereguleerd bij alopecia areata en kunnen worden geremd met JAK inhibitors (Sundberg et al, 1994). Het remmen van JAK-STAT pathways is een belangrijk aangrijpingspunt voor de behandeling van alopecia areata (Howell et al, 2019).



FIGUUR 13 - PATHOGENESE ALOPECIA AREATA (GILHAR ET AL, 2016).

## 1.7. Psychologische gevolgen van alopecia areata

Naast fysiologische kenmerken spelen ook psychologische factoren een grote rol bij het ziekteverloop van alopecia areata. De patiënt voelt zich vaak angstig, beschamend en minder geaccepteerd in groepen mensen. Daarnaast kan alopecia areata leiden tot een depressie, angststoornissen, eetstoornissen, sociale fobieën en zelfmoordgedachtes. In onderzoek van Titeca et al in 2019 is gebleken dat dit niet heeft te maken met de ernst van de ziekte. Een mildere vorm van de ziekte kan dezelfde psychologische klachten opleveren dan een zwaardere vorm. Bij 66% van de alopecia areata patiënten komt een vorm van stress voor (Levenson, 2008). Dit zou het verloop van de ziekte kunnen verergeren (Titeca et al, 2019). Een van de gevolgen van psychologische factoren kan eveneens insuline resistentie (diabetes) en obesitas veroorzaken. Dit komt onder andere omdat alopecia areata en insuline resistentie dezelfde immunopathogenese hebben; inflammatie door verschillende interleukines. Daarnaast spelen bij beide ziektes ook overlappende genen een rol, namelijk PTPN22 en CTLA4 (Shahidi-Dadras, 2019).

Over het algemeen is de quality of life (QoL) van patiënten met alopecia areata verminderd. 76.7% van de kinderen met alopecia areata kampt met een verminderde QoL door de ziekte. Voor volwassenen ligt dit percentage ongeveer hetzelfde, namelijk 77.6%. Ook zoekt ongeveer driekwart van deze volwassenen hulp bij een psychiater voor de behandeling van een depressie of angststoornis, in tegenstelling tot kinderen, waarvan slechts 6.3% gediagnostiseerd wordt met een soortgelijke stoornis. Daarnaast geeft 12.8% van het totale aantal patiënten met alopecia areata aan dat er wel is gedacht is aan zelfmoord. De vermindering van de QoL kan eveneens obesitas en diabetes als gevolg hebben door het overmatig eten. Mogelijke indirecte gevolgen van alopecia areata kunnen dan ook optreden, bijvoorbeeld hart- en vaatziekten (Vélez-Muñiz et al, 2019). Niet alleen leidt alopecia areata tot psychologische aandoeningen, maar andersom zijn stress en psychologische disorders een van de grootste veroorzakers van het ontstaan van de ziekte. Bij 50% van de alopecia areata gevallen gaat er psychologische stress aan vooraf. De exacte mechanismen hiervan zijn niet duidelijk. Wel is bekend dat stress zorgt voor de secretie van stresshormonen die de inflammatie kunnen opstarten of verergeren (Chu et al, 2012).

## Conclusie

Dit literatuuronderzoek is voorin ingegaan op het verloop van het ziektebeeld bij alopecia areata en welke behandelingen hierbij een voordeel hebben. Het meest voorkomende kenmerk aan de ziekte alopecia areata is haaruitval in de vorm van zogenaamde patches. Daarnaast is de ziekte ook terug te zien in de nagels of in de vorm van littekens op lichaamsdelen waar haaruitval plaatsvindt. Dit is afhankelijk van de ernst van de ziekte. Het ziektebeeld van alopecia areata kan zich verergeren in de loop van de tijd, maar het kan ook verbetering laten zien, waarbij het haar in verschillende mate terug groeit.

Uit de verschillende aspecten betrokken bij het ontstaan van alopecia areata kan geconcludeerd worden dat CD8+ T-cellen de grootste rol spelen bij het ontstaan en het verloop van de ziekte. De auto-immuunreactie wordt namelijk gemedieerd door T-cellen die worden geactiveerd door verschillende factoren, waaronder psychologische stress en autoantigenen, zoals MHC klasse I. Het verloop van de ziekte kan spontaan verbeterd worden door middel van herstel van de IP van de haarfollikel. Hierbij zijn immunosuppressiva actief, die via het onderdrukken van MHC klasse I complex de verdere activatie van T-cellen voorkomt. Echter kan het verloop van alopecia areata zich ook voortzetten met een negatieve spiraal, waarbij steeds meer T-cellen geactiveerd worden. Het ziektebeeld verschilt dus per individu en alopecia areata kan uit zichzelf verbeteren of verergeren. Veel onderzoek naar behandelingen is gedaan met behulp van diermodellen. De meest efficiënte zijn gehumaniseerde muismodellen, waarvan het immuunsysteem het meest overeenkomt met het menselijke immuunsysteem. Er kunnen stukken huid van alopecia areata patiënten getransplanteerd worden in gehumaniseerde muizen en met aanvulling van autologe of allogene PBMCs kan dan het proces van de auto-immuunreactie bekeken worden. Gebruik van dit muismodel geeft de beste inzichten met betrekking tot het verloop en de behandeling van alopecia areata.

De belangrijkste behandeling die het vaakst wordt gebruikt tegen alopecia areata is de topicale immunotherapie. Deze behandeling geeft het meeste herstel en is makkelijk in gebruik, zonder al te veel bijwerkingen en herhalingen. Voor een milde vorm van alopecia areata wordt ook vaak gekozen voor intralesionale corticosteroïden. Op dit moment zijn er nog steeds onderzoeken bezig die de bestaande behandelingen kunnen verbeteren of aanvullen. Een van die aanvullende behandelingen zijn PLA2 remmers (quercetine) of JAK remmers. Voor een goede prognose moet ook gekeken worden naar de psychologische effecten die alopecia areata met zich meebrengt. Deze kunnen namelijk, direct of indirect, resulteren in een negatieve spiraal of andere bijwerkingen zoals depressie, obesitas en diabetes.

Al met al is alopecia areata een ziekte met veel variabiliteit. Het is het per alopecia areata patiënt verschillend hoe het ziektebeeld verloopt; het kan zich spontaan verbeteren of verergeren. Het behandelen van alopecia areata is dan ook verschillend per patiënt en de mate waarin alopecia areata zich uit.

## Literatuurlijst

- 000659 - C3H/HeJ. (z.d.). Geraadpleegd op 22 april 2020, van <https://www.jax.org/strain/000659>
- Ahn, K.J., Choi, E.A., Kim, J., Lee, H.J., Lee, K.H., ... Bangl, D. (2011). Increased retinolbinding protein (RBP) 4 and anti-RBP4 antibody in alopecia areata. *Br. J. Dermatol.* 165, 837–844
- Ajith, C., Gupta, S., Kanwar, A.J. (2006). Efficacy and safety of the topical sensitizer squaric acid dibutylester in alopecia areata and factors influencing the outcome. *J Drugs Dermatol.* 5, 262-266.
- Botchkarev, V. A., Botchkareva, N. V., Slominski, A., Roloff, B., Luger, T., & Paus, R. (1999). Developmentally Regulated Expression of  $\alpha$ -MSH and MC-1 Receptor in C57BL/6 Mouse Skin Suggests Functions Beyond Pigmentation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 885(1), 433–439.
- Chang K.H., Rojhirunsakool S., Goldberg L.J. (2009). Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. *J Drugs Dermatol*, 8, 909-912.
- Chovatiya, G. L., Sarate, R. M., Sunkara, R. R., Gawas, N. P., Kala, V., & Waghmare, S. K. (2017). Secretory phospholipase A2-IIA overexpressing mice exhibit cyclic alopecia mediated through aberrant hair shaft differentiation and impaired wound healing response. *Scientific Reports*, 7(1).
- Christoph, T., Müller-Röver, S., Audring, H., Tobin, D. J., Hermes, B., Cotsarelis, G., ... Paus, R. (2000). The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *British Journal of Dermatology*, 142(5), 862–873.
- Chu, S. Y., Chen, Y. J., Tseng, W. C., Lin, M. W., Chen, T. J., Hwang, C. Y., ... Liu, H. N. (2012). Psychiatric comorbidities in patients with alopecia areata in Taiwan: a case-control study. *British Journal of Dermatology*, 166(3), 525–531.
- Chu, T. W., AlJasser, M., Alharbi, A., Abahussein, O., McElwee, K., & Shapiro, J. (2015). Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(2), 338–340.
- Dawber, R. P. R. (1997). *Diseases of the Hair and Scalp*. Hoboken, NJ, Verenigde Staten: Wiley.
- Durdu M., Ozcan D., Baba M., Seckin D. (2015). Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: a retrospective case series. *J Am Acad Dermatol*, 72, 640-650.
- Dy, L. C., & Whiting, D. A. (2011). Histopathology of alopecia areata, acute and chronic: Why is it important to the clinician? *Dermatologic Therapy*, 24(3), 369–374.
- El-Taweel, A. A. I., & Akl, E. M. (2018). Intralesional pentoxifylline injection in localized alopecia areata. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(2), 602–607.
- Fiedler-Weiss V.C. (1987). Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 16, 745-748.
- Freyschmidt-Paul, P., McElwee, K. J., Hoffmann, R., Sundberg, J. P., Vitacolonna, M., Kissling, S., & Zoller, M. (2006). Interferon- $\gamma$ -deficient mice are resistant to the development of alopecia areata. *British Journal of Dermatology*, 155(3), 515–521.
- Gilhar, A., Keren, A., & Paus, R. (2013). A New Humanized Mouse Model for Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 16(1), S37–S38.

- Gilhar, A., Landau, M., Assay, B., Shalaginov, R., Serafimovich, S., & Kalish, R. S. (2002). Mediation of Alopecia Areata by Cooperation Between CD4+ and CD8+ T Lymphocytes. *Archives of Dermatology*, 138(7).
- Gilhar, A., Pillar, T., Assay, B., & David, M. (1992). Failure of passive transfer of serum from patients with alopecia areata and alopecia universalis to inhibit hair growth in transplants of human scalp skin grafted on to nude mice. *British Journal of Dermatology*, 126(2), 166–171.
- Gilhar, A., Schrum, A. G., Etzioni, A., Waldmann, H., & Paus, R. (2016). Alopecia areata: Animal models illuminate autoimmune pathogenesis and novel immunotherapeutic strategies. *Autoimmunity Reviews*, 15(7), 726–735.
- Grass, D. S., Felkner, R. H., Chiang, M. Y., Wallace, R. E., Nevalainen, T. J., Bennett, C. F., & Swanson, M. E. (1996). Expression of human group II PLA2 in transgenic mice results in epidermal hyperplasia in the absence of inflammatory infiltrate. *Journal of Clinical Investigation*, 97(10), 2233–2241.
- Guerra, N., Pestal, K., Juarez, T., Beck, J., Tkach, K., Wang, L., & Raulet, D. H. (2013). A selective role of NKG2D in inflammatory and autoimmune diseases. *Clinical Immunology*, 149(3), 432–439.
- Happle R. (1991). Topical immunotherapy in alopecia areata. *J Invest Dermatol*, 96, 71S-72S.
- Howell, M. D., Kuo, F. I., & Smith, P. A. (2019). Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10.
- Ito, T., Bertolini, M., Funakoshi, A., Ito, N., Takayama, T., ... Biro, T. (2013). Birth, life, and death of the MAGE3 hypothesis of alopecia areata pathobiology. *J. Dermatol. Sci.*, 72(1), 327–330.
- Kern F., Hoffman W.H., Hambrick G.W., Blizzard R.M. (1973). Alopecia areata: immunologic studies and treatment with prednisone. *Arch Dermatol*, 107, 407-412.
- Kim, S. K., Park, H. J., Chung, J. H., Kim, J. W., Seok, H., Lew, B. L., & Sim, W. Y. (2014). Association Between Interleukin 18 Polymorphisms and Alopecia Areata in Koreans. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 34(5), 349–353.
- Lee, Y. B., Jun, M., & Lee, W. S. (2019). Alopecia areata and poliosis: A retrospective analysis of 258 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(6), 1776–1778.
- Levenson, J.L. (2008). Psychiatric issues in dermatology, part 2: alopecia areata, urticaria, and angioedema. *Prim. Psychiatry*, 15(9), 31–34.
- Lew, B. L., Shin, M. K., & Sim, W. Y. (2009). Acute diffuse and total alopecia: A new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(1), 85–93.
- Li, J., Kong, X. B., Chen, X. Y., Zhong, W. Z., Chen, J. Y., Liu, Y., ... Fang, S. L. (2018). Protective role of  $\alpha$ 2-macroglobulin against jaw osteoradionecrosis in a preclinical rat model. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 48(2), 166–173.
- Lu, W., Shapiro, J., Yu, M., Barekatin, A., Lo, B., Finner, A., & McElwee, K. (2006). Alopecia areata: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 8(14), 1–19.
- Madani S., Shapiro J. (2000). Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol*, 42, 549-566.
- McElwee, K. J., & Hoffmann, R. (2002). Alopecia areata - animal models. *Clinical and Experimental Dermatology*, 27(5), 410–417.
- McElwee, K. J., Boggess, D., Sundberg, J. P., & King Jr, L. E. (1998). Experimental Induction of Alopecia Areata-Like Hair Loss in C3H/HeJ Mice Using Full-Thickness Skin Grafts. *Journal of Investigative Dermatology*, 111(5), 797–803.
- McElwee, K. J., Freyschmidt-Paul, P., Hoffmann, R., Kissling, S., Hummel, S., Vitacolonna, M., & Zöller, M. (2005). Transfer of CD8+ Cells Induces Localized Hair Loss Whereas CD4+/CD25-

Cells Promote Systemic Alopecia Areata and CD4+/CD25+ Cells Blockade Disease Onset in the C3H/HeJ Mouse Model. *Journal of Investigative Dermatology*, 124(5), 947–957.

- McElwee, K. J., Freyschmidt-Paul, P., Sundberg, J. P., & Hoffmann, R. (2003). The Pathogenesis of Alopecia Areata in Rodent Models. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 8(1), 6–11.
- McElwee, K. J., Pickett, P., & Oliver, R. F. (1996). The DEBR rat, alopecia areata and autoantibodies to the hair follicle. *Br J Dermatol.*, 134(1), 55–63. Geraadpleegd van
- Michalowski R., Kuczynska L. (1978). Long-term intramuscular triamcinolon-acetonide therapy in alopecia areata totalis and universalis. *Arch Dermatol Res*, 261, 73-76.
- Moravvej, H., Tabatabaei-Panah, P. S., Abgoon, R., Khaksar, L., Sokhandan, M., Tarshaei, S., ... Akbarzadeh, R. (2018). Genetic variant association of PTPN22, CTLA4, IL2RA, as well as HLA frequencies in susceptibility to alopecia areata. *Immunol Invest.* , 47(7), 666–679.
- Murakami, M., Nakatani, Y., Atsumi, G., Inoue, K., & Kudo, I. (2017). Regulatory Functions of Phospholipase A2. *Critical Reviews in Immunology*, 37(2–6), 121–179.
- Nalluri, R., & Harries, M. (2016). Alopecia in general medicine. *Clinical Medicine*, 16(1), 74–78.
- Oliver, R. F., & Lowe, J. G. (1995). Oral cyclosporin A restores hair growth in the DEBR rat model for alopecia areata. *Clinical and Experimental Dermatology*, 20(2), 127–131.
- Otberg, N., Finner, A. M., & Shapiro, J. (2007). Androgenetic Alopecia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 36(2), 379–398.
- Park, A. M., Khan, S., & Rawnsley, J. (2018). Hair Biology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 26(4), 415–424.
- Paul, W. E. (2003). *Fundamental Immunology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Paus, R., & Cotsarelis, G. (1999). The biology of hair follicles. *The New England journal of medicine*, 341(7), 491–497.
- Paus, R., Eichmüller, S., Hofmann, U., Czarnetzki, B. M., & Robinson, P. (1994). Expression of classical and non-classical MHC class I antigens in murine hair follicles. *British Journal of Dermatology*, 131(2), 177–183.
- Paus, R., Ito, N., Takigawa, M., & Ito, T. (2003). The Hair Follicle and Immune Privilege. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 8(2), 188–194.
- Rahoma, S.F., Sandhu, H.K., McDonagh, A.J., Gawkrödger, D.J., Weetman, A.P., Kemp, E.H. (2012). Epitopes, avidity and IgG subclasses of tyrosine hydroxylase autoantibodies in vitiligo and alopecia areata patients. *Br. J. Dermatol.* 167(1), 17–28.
- Rinaldi, F., Marzani, B., Pinto, D., & Sorbellini, E. (2019). Randomized controlled trial on a PRP-like cosmetic, biomimetic peptides based, for the treatment of alopecia areata. *Journal of Dermatological Treatment*, 30(6), 588–593.
- Sawaya, M. E., & Hordinsky, M. K. (1995). Glucocorticoid Regulation of Hair Growth in Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology*, 104(5), 30.
- Shahidi-Dadras, M., Bahraini, N., Rajabi, F., & Younespour, S. (2019). Patients with alopecia areata show signs of insulin resistance. *Archives of Dermatological Research*, 311(7), 529–533.
- Siebenhaar, F., Sharov, A. A., Peters, E. M. J., Sharova, T. Y., Syska, W., Mardaryev, A. N., ... Botchkarev, V. A. (2007). Substance P as an Immunomodulatory Neuropeptide in a Mouse Model for Autoimmune Hair Loss (Alopecia Areata). *Journal of Investigative Dermatology*, 127(6), 1489–1497.
- Simakou, T., Butcher, J. P., Reid, S., & Henriquez, F. L. (2019). Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *Journal of Autoimmunity*, 98, 74–85.

- Slominski, A., & Paus, R. (1993). Melanogenesis is coupled to murine anagen: Toward new concepts for the role of melanocytes and the regulation of melanogenesis in hair growth. *Journal of Investigative Dermatology*, 101(1), 90–97.
- Slominski, A., Botchkarev, N. V., Botchkarev, V. A., Chakraborty, A., Luger, T., Uenalan, M., & Paus, R. (1998). Hair cycle-dependent production of ACTH in mouse skin. *Molecular cell research*, 144(1), 147–152.
- Slominski, A., Wortsman, J., Luger, T., Paus, R., & Solomon, S. (2000). Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiological reviews*, 80(3), 979–1020.
- Stenn, K. S., & Paus, R. (2001). Controls of Hair Follicle Cycling. *Physiological Reviews*, 81(1), 449–494.
- Strazzulla, L. C., Avila, L., Lo Sicco, K., & Shapiro, J. (2017). Image Gallery: Treatment of refractory alopecia universalis with oral tofacitinib citrate and adjunct intralesional triamcinolone injections. *British Journal of Dermatology*, 176(6), e125.
- Strazzulla, L. C., Wang, E. H. C., Avila, L., Sicco, K. L., Brinster, N., Christiano, A. M., & Shapiro, J. (2018a). Alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(1), 1–12.
- Strazzulla, L. C., Wang, E. H. C., Avila, L., Sicco, K. L., Brinster, N., Christiano, A. M., & Shapiro, J. (2018b). Alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(1), 15–24.
- Sundberg, J. P., Cordy, W. R., & King, L. E., Jr. (1994). Alopecia Areata in Aging C3H/HeJ Mice. *Journal of Investigative Dermatology*, 102(6), 847–856.
- Takeda K., Arase S., Takahashi S. (1988). Side effects of topical corticosteroids and their prevention. *Drugs*, 36, 15-23.
- Tan, E., Tay, Y. K., Goh, C. L., & Chin Giam, Y. (2002). The pattern and profile of alopecia areata in Singapore - a study of 219 Asians. *International Journal of Dermatology*, 41(11), 748–753.
- Titeca, G., Goudetsidis, L., Francq, B., Sampogna, F., Gieler, U., Tomas-Aragones, L., ... Poot, F. (2019). 'The psychosocial burden of alopecia areata and androgenetica': a cross-sectional multicentre study among dermatological out-patients in 13 European countries. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(2), 406–411.
- Tosti A., Iorizzo M., Botta G.L., Milani M. (2006). 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*, 20, 1243-1247.
- Tosti, A., Bellavista, S., & Iorizzo, M. (2006a). Alopecia areata: A long term follow-up study of 191 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 55(3), 438–441.
- Vélez-Muñiz, R., Peralta-Pedrero, M. L., Jurado-Santa Cruz, F., & Morales-Sánchez, M. A. (2019). Psychological Profile and Quality of Life of Patients with Alopecia Areata. *Skin Appendage Disorders*, 5(5), 293–298.
- Wang, E. H. C., Yu, M., Breitkopf, T., Akhoundsadegh, N., Wang, X., Shi, F. T., ... McElwee, K. J. (2016). Identification of Autoantigen Epitopes in Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(8), 1617–1626.
- Welker, P., Foitzik, K., Bulfone-Paus, S., Henz, B. M., & Paus, R. (1997). Hair cycle-dependent changes in the gene expression and protein content of transforming factor  $\beta$ 1 and  $\beta$ 3 in murine skin. *Archives of Dermatological Research*, 289(9), 554–557.
- Westgate, G. E., Craggs, R. I., & Gibson, W. T. (1991). Immune Privilege in Hair Growth. *Journal of Investigative Dermatology*, 97(3), 417–420.
- Whiting, D. A. (2003). Histopathologic Features of Alopecia Areata. *Archives of Dermatology*, 139(12).

- Wikramanayake, T. C., Villasante, A. C., Mauro, L. M., Perez, C. I., Schachner, L. A., & Jimenez, J. J. (2011). Prevention and treatment of alopecia areata with quercetin in the C3H/HeJ mouse model. *Cell Stress and Chaperones*, *17*(2), 267–274.
- Xing, L., Dai, Z., Jabbari, A., Cerise, J. E., Higgins, C. A., Gong, W., ... Clynes, R. (2014). Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nature Medicine*, *20*(9), 1043–1049.