

# Utjecaj promjena u hormonskom statusu štitnjače na nastanak alopecie areate

## Alopecia areata – obilježja bolesti i mogućnosti liječenja

Filipa Špehar<sup>1</sup>

izv. prof. dr. sc. Marija Buljan<sup>2,3</sup>

[1] Studentica 6. godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[2] Katedra za dermatovenerologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[3] Klinika za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice

### SAŽETAK

Alopecia areata (AA) je autoimuna bolest koju obilježava potpun gubitak kose ili dlaka u arealima okruglastog ili ovalnog oblika. U autoimunoj bolesti štitnjače se zbivaju promjene na razini humoralne i stanične imunosti, a alteracije u obje vrste imunosti ujedno sudjeluju i u nastanku AA-e. Liječenje AA-u zahtjevno pa stoga postoje različiti pristupi liječenju, koji podrazumijevaju lokalnu primjenu minoksidila i lokalnu terapiju kortikosteroidima, a u sustavnoj se terapiji koriste sustavni kortikosteroidi, biološka terapija i

imunomodulatori. Brojne studije istražuju povezanost AA-e i poremećaja štitnjače, zbog čega se ističe potreba za screeningom tiroidne funkcije u pacijenata s AA-om. Pacijenti s težom kliničkom slikom AA-e pripadaju rizičnoj skupini za razvoj autoimunih tiroidnih bolesti, a rutinski screening testovi tiroidne funkcije čine dio dijagnostičke obrade pacijenta s AA-om.

**Ključne riječi:** alopecia areata; autoimuna bolest; minoksidil; poremećaji štitnjače

### UVOD

Alopecia areata (AA) učestala je autoimuna bolest, koja se ubraja se u skupinu upalnih neožiljnih alopecija (1). Karakterizira ju brzoprogresivan te potpun gubitak kose ili dlaka u arealima okruglastog ili ovalnog oblika, najčešće na području vlasista, a može zahvatiti i obrve, trepavice i kosu (2). Klinička slika može varirati od blagih cirkumskriptnih žarišta bez dlaka pa sve do potpunog nedostatka dlaka (1).

AA zahvaća podjednako oba spola, a početak bolesti je akutno karakteriziran pojavom oštro

ograničenih asimptomatskih areala s potpunim gubitkom dlaka. Na rubnim dijelovima žarišta su dlake, koje spontano ili uz lagano povlačenje ispadaju. Žarišta bez dlaka mogu biti reverzibilna, ali i progredirati u dugotrajnu totalnu alopeciju (AT, lat. *alopecia totalis*), a najteži oblik obuhvaća gubitak svih tjelesnih dlaka (AU, lat. *alopecia universalis*). Ipak, najčešće susrećemo blagu kliničku sliku s naglim početkom, koja može trajati od 6 mjeseci do pet godina, s potpunim oporavkom u većini

slučajeva. Iako se ne radi o životno ugrožavajućem stanju, tijekom bolesti je nepredvidiv s lošijom prognozom u prepubertetskoj populaciji, prisutnosti AA-e u obitelji, muške populacije, raširenom obliku s gubitkom trepavica i obrva te u kombinaciji s distrofičnim promjenama na noktima i kod udruženosti s atopijom (3). Etiologija bolesti je nepoznata, no danas postoje brojna istraživanja koja upućuju na to da je u podlozi autoimunosni mehanizam (3, 4, 5, 6, 7,8).

Prevalencija u općoj populaciji

je 0,1 - 0,2 % (3), a zahvaća sve etničke skupine (4).

Iako AA korelira s mnogim autoimunim bolestima, najčešće je povezana s autoimunim bolestima štitnjače poput Hashimotovog tireoiditisa, zatim Gravesove bolesti te guše, a od ostalih bolesti se često susreće vitiligo i atopija (4). Sa psihološkog aspekta AA značajno narušava kvalitetu života, posebice zbog pojavnosti u mlađih osoba u dobi od 20 do 29 godina te sklonosti recidivima (12).

## HISTOPATOLOGIJA AA-e

AA-a je autoimuna bolest posredovana T- limfocitima, a smatra se da kao okidač imunohistopatoloških zbivanja koja uzrokuju upalu u području dlačnih folikula djeluju stres i okolišni čimbenici (4). Histopatološku podlogu AA-e čine nakupine mononuklearnih stanica u području dlačnih folikula, koje su u literaturi uspoređene s izgledom roja pčela (ENG. “swarm of bees”) (13). Autoimuni mehanizmi zahvaćaju anagenu fazu dlačnih folikula (5). Zbog alteracije u humoralnoj i staničnoj imunosti, imunološkim mehanizmom se akumuliraju C3 (komponente komplementa) te IgG i IgM protutijela u dlačnom folikulu, koji remete funkciju T limfocita zahvaćenog područja (12). Za razliku od ostalih autoimunih bolesti koje su isključivo vezane uz T – staničnu imunost, autoimune bolesti koje zahvaćaju štitnjaču su povezane s oba imunološka mehanizma (14).

## LIJEČENJE AA-e

AA-u je teško liječiti, zbog čega postoje mnogi modaliteti liječenja, koji uključuju primjenu topi-

kalnih i sustavnih kortikosteroida, fotokemoterapiju (PUVA – ENG. psoralen ultraviolet), minoksidil, imunomodulatore, biološku terapiju te primjenu inhibitora Janus kinaze (9). Liječenje AA-e je simptomatsko s ciljem poticanja rasta kose te je usredotočeno na protuupalne i imunosupresivne lijekove, a suvremene strategije liječenja podrazumijevaju primjenu biološke terapije, koja ciljano djeluju na imunopatogenetske čimbenike (receptore, protuupalne medijatore). Za brzoprogresivnu AA-u se primjenjuju sustavni kortikosteroidi u kombinaciji s ili bez ciklosporina (9, 10), dok se u lokalnoj terapiji najčešće primjenjuju kortikosteroidni pripravci te različite koncentracije (2-7%) otopine minoksidila (11).

## SUSTAVNA TERAPIJA

### 1. Pulsna kortikosteroidna terapija

Pulsna terapija oralno prednizolona (300 mg) se u istraživanju provedenom na 32 pacijenta s rasprostranjenom alopecijom (ona koja obuhvaća više od 40 % površine vlasišta) uključujući AT (alopecia totalis) i AU (alopecia universalis), pokazala uspješnom i sigurnom terapijskom solucijom. Pacijenti su primali prednizolon *per os* jednom svaka 4 tjedna minimalno 4 mjeseca za redom ili do prihvatljivog porasta kose (9).

### 2. Imunomodulatori

U istraživanju Shapiro J i sur. (10) kod pacijenata s AA postignut je dobar terapijski učinak kombinacijom prednizolona i ciklosporina s minimalnom dozom ciklosporina od 3,5 mg/kg/dan.

Ciklosporin je široko primjenjivani lijek s imunomodulirajućim djelovanjem. U liječenje AA-e je uključen zbog korisne nuspojave - dozom ovisne hipertrihoze, koja se pojavljuje u 80 % pacijenata na terapiji ciklosporinom (15, 16, 17). Hipertrihoza se zamjećuje u pacijenata nakon otprilike 8 tjedana aktivne terapije, a prestankom iste se postupno smanjuje. Sistemska primjena ciklosporina se pokazala uspješnom u liječenju kronične AA-e (18, 19, 20, 21, 22). Studija Teshima i sur. (19, 20) je pokazala da kombinacija ciklosporina A u niskoj dozi (2,5 mg/kg/dan) s prednizolonom (5 mg/kg/dan) *per os* dovodi do poboljšanja kliničke slike u pacijenata s AA-om čak i 6 mjeseci nakon prestanka terapije, dok recidiv bolesti nije evidentiran. Također su tijekom terapije na imunološkoj razini uočene povećane vrijednosti CD8+ limfocita, NK stanica i C3, za razliku od razine CD4 limfocita, eozinofila i cirkulirajućih imunokompleksa koje su bile smanjene (19).

### 3. Sustavni kortikosteroidi

U randomiziranoj kliničkoj studiji Olsen EA i sur. provedenoj na 32 pacijenta sa srednjom do ekstenzivnom AA-om je kombinacijom sustavnog kortikosteroida – prednizolona i topikalnog 2 % minoksidila u 47 % pacijenata je unutar 6 tjedana postignut ponovni rast kose (> 25 %), dok je kod 50 % pacijenta koji su nastavili lokalnu terapiju 2 % minoksidilom taj rast kose nastavljen nakon prekida terapije sustavnim kortikosteroidom (23). Zaključeno je da prednizolon ima potencijal u poticanju ponovnog rasta kose (25% ili

više) za 30 - 47 % pacijenata, a uloga 2 % topikalnog minoksidila 3 puta na dan se čini da pomaže u ograničavanju poststeroidnog gubitka kose (23).

#### 4. Biološka terapija

Proinflamatorni citokini poput TNF- $\alpha$  i interferona - $\gamma$  potiču imunološki posredovanu reakciju usmjerenu protiv dlačnih folikula u AA-i (24). Novije studije pokazuju da je primjena bioloških lijekova – posebice TNF blokatora učinkovita u liječenju imunološki posredovanih upalnih bolesti, u koje pripada i AA (25). U biološke lijekove se ubrajaju monoklonska protutijela poput anti TNF – $\alpha$  antitijela (adalimumab, infliximab, golimumab), zatim TNF – receptor – IgG fuzijski protein (etanercept) i B-stanični agensi (belimumab) (26). Pacijenti na biološkoj terapiji adalimumabom zbog upalne bolesti crijeva su neočekivano razvili AA-u, a mehanizam kojim je adalimumab inducirao AA-u je nedovoljno razjašnjen, ali poneke studije potvrđuju da TNF – $\alpha$  inhibira rast vlasi in vitro, dok su visoke koncentracije TNF – $\alpha$  pronađene u serumu pacijenata koji su kao nuspojavu liječenja adalimumabom razvili AA-u (27). S druge strane, noviji prikazi slučajeva iz 2023. godine su pokazali da se upadacitinib (oralni Janus kinaza inhibitor 1, skraćeno: JAK1 inhibitor) se pokazao učinkovitim u liječenju Chronove bolesti u trećoj fazi kliničkih ispitivanja te je ujedno doveo do skoro potpunog povlačenja AU nakon 7 mjeseci terapije kod pacijenata koji su prethodno razvili AU na terapiji adalimumabom. Stoga se upadacitinib treba

razmotriti za istodobno liječenje Chronove bolesti i AA-e. (28).

#### 5. Baricitinib

Baricitinib je novi lijek koji je u lipnju 2022. godine prihvaćen od strane FDA za liječenje AA-e. Riječ je reverzibilnom i selektivnom inhibitoru Janus kinaze, koji se pokazao uspješnim u liječenju AA-e. Kod većine pacijenata je postignuta najmanje 80 % ponovnog porasta vlasi tijekom 36 – tjedne terapije u usporedbi s placebo grupom. Nuspojave u terapiji baricitinibom uključuju pojavu akni i infekcija urinarnog trakta. Preporučena doza baricitiniba je 4 mg jedanput na dan, dok se doza od 2 mg jednom dnevno preporučuje u bolesnika starijih od 75 godina te u onih koji u anamnezi imaju kronične ili rekurentne infekcije. Nakon postizanja stabilnog odgovora se liječenje mora nastaviti još mjesec dana zbog sprječavanja recivida. Prekid liječenja valja razmotriti ako unutar 36 tjedana izostane terapijski učinak. Osim u liječenju AA-e, indiciran je i u liječenju reumatoidnog artritisa i bolesti COVID – 19 (25).

#### LOKALNA TERAPIJA

##### Minoksidil

Najpropisivaniji lijek u lokalnoj terapiji je minoksidil te je stoga pobliže opisan. Prvotno je minoksidil upotrebljavan kao antihipertenziv, dok je nuspojava hipertrihoze, koja se danas iskorištava u terapijske svrhe tek kasnije primijećena i iskorištena u terapijske svrhe. Minoksidil je proizveden 1960. godine nakon dugotrajnog istraživanja učinka želučane kise-

line na tvar: N-N – dialilmelamin (DAM), koja je pokazala produženi antihipertenzivni učinak. Zbog izostanka antihipertenzivnog učinka u ljudi, istraživači su odlučili istražiti učinke DAM metabolita, među kojima se obećavajućim pokazao N-oksidirajući produkt (DAMN-O), koji je pokazao antihipertenzivni učinak i na ljudima, ali s nizom nuspojava u vidu retencije soli i vode, rezultirajući edemom. Nepokolebani, istraživači su sintetizirali stotine DAMN-O analoga, uključujući i minoksidil za kojim je potražnja unatoč štetnim učincima rasla pa je FDA ipak odobrila liječenje minoksidilom 1971. godine u trajanju od maksimalno 2 tjedna, zbog gore navedenih nuspojava (28). Kako se minoksidil pokazao iznimno učinkovitim, kliničari su ga davali pacijentima dulje od preporučena 2 tjedna pa su tijekom prolongirane terapije učene prve nuspojave hipertrihoze (29). Kako je minoksidil prvenstveno upotrebljavan kao antihipertenziv, klinička ispitivanja učinka topikalnog minoksidila za liječenje AA provedena su kasnije - 1978. godine. (28). No s vremenom se među općom populacijom doznalo da oralni minoksidil uzrokuje hipertrihozu u 60 do 80 % hipertoničnih pacijenata.

In vitro studijom (30) je dokazana pojačana sinteza DNA folikularnih i perifolikularnih stanica minoksidilom tretirane kože makaki majmuna, ali glavni mehanizam djelovanja smatrala se vazodilatacija vlasišta.

Danas poznati mehanizam djelovanja minoksidila je višestruki – vazodilatacijski protuupalni učinak, induktor je Wnt/ $\beta$  – katenin

signalnog puta, antiandrogeni, a također može utjecati na duljinu anagene i telogene faze. Iz farmakokinetičkog aspekta se cca. 1,4% minoksidila apsorbira kroz kožu, dok se metabolizira enzimom folikularne sulfotransferaze u minoksidil sulfat – aktivni oblik lijeka. Stoga pacijenti s aktivnijom sulfotransferazom će bolje reagirati na terapiju minoksidilom (31). Lokalna primjena otopine minoksidila može potaknuti ponovni rast kose u AA-e. Terapija minoksidilom je ovisna o dozi, što je dokazano u studiji Fiedler – Weiss VC. i sur. (32) koji su 48 pacijenata tretirali 1% otopinom minoksidila, dok je druga skupina pacijenata dobivala 5% otopinu minoksidila. U većine (81%) pacijenata tretiranih 5% otopinom minoksidila je terapija bila učinkovita, dok je samo 38% pacijenata koji su aplicirali nižu koncentraciju (1%) minoksidila pokazalo pozitivne rezultate lokalne terapije. Pacijenti s ekstenzivnim gubitkom kose su uglavnom pripadali skupini koja ne reagira na navedenu terapiju. Dozom od 2% otopine minoksidila se postiže kozmetički prihvatljiv ponovni rast kose u pacijenata s mrljastom AA-om (ENGL. patchy alopecia areata). Sistemska apsorpcija lokalno nanesenog minoksidila je minimalna te nisu uočena klinički značajna odstupanja u krvnom tlaku, težini, kardiovaskularnom statusu, kompletnoj krvnoj slici, elektrolitima i EKG-u. Od lokalnih nuspojava je zabilježena lokalna iritacija, a 2 od 66 pacijenata je razvilo alergijski kontaktni dermatitis potvrđen epikutanim testom (32).

Vrlo se rijetko može susresti i nu-

spojava pojačane dlakavosti na drugim dijelovima tijela, a zahvaća 24% ženske populacije na terapiji 2% otopinom topikalnog minoksidila, kao i 46,40% ženske populacije na terapiji 5% otopinom topikalnog minoksidila. U slučaju oralno primijenjenog minoksidila, neželjena hipertrichoza i kardiovaskularni simptomi (hipotenzija, tahikardija i edem) se pojavljuje u 3,4% muške populacije, i 4,8% ženske populacije na terapiji dozom manjom od 2,5 mg minoksidila jednom dnevno, a s većom prevalencijom u pacijenata na terapiji oralnim minoksidilom doze 2,5-5 mg (8,7% muške populacije, u žena nije zabilježena nuspojava) (31).

### POVEZANOST AA-e I POREMEĆAJA ŠTITNJAČE

U danas dostupnoj literaturi postoje brojne studije u kojima se istraživala povezanost AA-e i poremećaja štitnjače.

Prospektivno opservacijsko istraživanje Anjan Rai i sur. (12) provedeno na pacijentima u kojih je dijagnosticirana AA-a, a koji su unutar godine dana u razdoblju od 2018.-2019. godine liječeni na Klinici za dermatologiju, Nobel Medical College, Biratnagar, nije ustanovilo povezanost između AA-e i disfunkcije štitnjače s obzirom na to da je kod samo 7% pacijenata utvrđen poremećaj funkcije štitnjače, dok je većina pacijenata (93%) imala uredne nalaze štitnjače. Međutim nedostatak studije je činjenica da je sadržavala pretežno mušku populaciju, a disfunkciju štitnjače susrećemo općenito češće u osoba ženskog spola (12).

Nekoliko studija je otkrilo visoku prevalenciju poremećaja štitnjače u pacijenata s AA - om.

U prospektivnom presječnom istraživanju Salam i sur. (4), analizom prisutnosti autoimunih bolesti u pacijenata s AA-om, kod 8.3% od ukupno 24 pacijenata s AA-om detektirana je disfunkcija štitnjače – hipotireoidizam ili hipertireoidizam.

Solam Lee i sur. (35) su u metaanalizi, analizirajući 50 članaka o povezanosti AA i disfunkcije štitnjače objavljenih prije ožujka 2018. godine dobili rezultate, koji podržavaju činjenicu da kod pacijenata s AA-om češće susrećemo patološke nalaze, koju upućuju na veću učestalost disfunkcije štitne žlijezde u odnosu na opću populaciju.

Na istu povezanost upućuje i pregledni članak s metaanalizom Kinoshita – Ise i sur. (36) gdje je na temelju 489 članaka pronađena statistički značajna povezanost prisutnosti antitijela na tiroidnu peroksidazu (anti – TPO), kao i tireoglobulinskih antitijela (anti – TG) u pacijenata s AA-om. Usprkos prisutnim antitijelima, u navedenoj studiji nije pronađena značajna korelacija između AA-e i hipotireoidizma ili hipertireoidizma (36).

S druge strane, u studiji Lyakhovitsky A. i sur. je na 78 pacijenata dokazana značajna povezanost AA-e i tiroidne disfunkcije, gdje je na 24% pacijenata utvrđen poremećaj rada štitnjače, kao i karakteristična autoantitijela: antitijela na tiroidnu peroksidazu (anti – TPO) i tireoglobulinska antitijela (anti – TG) (5).

U studiji provedenoj na 38 pacijenata u sklopu Medicinskog

fakulteta Sveučilišta u Bukureštu, su istraživani dermatološki poremećaji koji se pojavljuju u pacijenata s autoimunim tireoiditisom te hipotireoidizmom, a gdje se AA-a pokazala najčešćom, odnosno kod 22% ispitanika (6).

### POTREBA ZA SCREENINGOM TIROIDNE FUNKCIJE U PACIJENATA S AA-OM

Zbog oprečnih rezultata studija, postavlja se pitanje potrebe za screeningom funkcije štitnjače, pri dijagnostičkoj obradi pacijenata s AA – om. Laboratorijski parametri koji ukazuju na poremećaj funkcije štitnjače su antitijela na tiroidnu peroksidazu (anti – TPO), koja susrećemo u 10% ženske fertile populacije s rizikom od razvoja tiroidne disfunkcije (37, 38).

Studija Baars M.P. i sur. (7) provedena na 130 pacijenata s AA-om u Nizozemskoj je u dijagnostički postupak AA-e implementirala i laboratorijske testove hormona štitnjače: tiroidni stimulirajući hormon (TSH), tiroksin (T4) i antitijela na tiroidnu peroksidazu (anti – TPO). Od navedenih parametara uočena je prevalencija povišenih antitijela na tiroidnu peroksidazu (anti – TPO) u 17.7%

pacijenata, što je dvostruko više u odnosu na opću populaciju. Zbog navedene prevalencije povišenih vrijednosti anti – TPO, u sklopu istraživanja je naglašena potreba za godišnjim screeningom svih pacijenata s AA – om na anti – TPO (7).

Prospektivno istraživanje parova Bin Saif G.A. i sur. također podržava praksu da se u pacijenata s AA-om učine laboratorijski testovi tiroidne disfunkcije, s obzirom na uočenu prevalenciju povišenih parametara tiroidnih protutijela u pacijenata s AA-om. Pritom su uočene više vrijednosti razine tiroidnih protutijela u pacijenata s težom kliničkom slikom AA-e u odnosu na pacijente s lakšom kliničkom slikom AA-e kao i na zdravu populaciju (39). S druge strane, novije prospektivno istraživanje parova poput studije Fadheel BM i sur. Ukazuje na to da nije nužno izvođenje laboratorijskih testova tiroidne disfunkcije kod svakog bolesnika s AA-om zbog statistički neznajne prevalencije tiroidnih bolesti. Hipoteza studije je bila dokazati jesu vitiligo i/ili AA-e povezani sa subkliničkom disfunkcijom štitnjače, a obuhvaćala je 69 pacijenata s vitiligom i 69 pacijenata s AA-om te 75 pripad-

nika kontrolne skupine, koje su po spolu i dobi odgovarale pacijentima s vitiligom i AA-om. Usporedbom serumskih vrijednosti tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH), tiroksina (T4) i trijodtironina (T3) ispitivane skupine u odnosu na vrijednosti navedenih parametara kod zdrave kontrolne skupine, nije ustanovljena je statistički značajna razlika u poremećaju rada štitnjače u skupini zahvaćenoj AA-om u odnosu na kontrolnu skupinu (1).

Metaanaliza Lee S. i sur. navodi da bi kliničare trebalo poticati na izvođenje rutinskih laboratorijskih testova funkcije štitnjače kod pacijenta s AA-om, jer su na temelju analize 50 studija objavljenih do ožujka 2018. godine pretragom baze MEDLINE, Embase, Web of Science i Cochrane Library, ustanovili da pacijenti s AA-om češće imaju koegzistirajuću disfunkciju u radu štitnjače (35).

Metaanaliza Kinoshita – Ise M. i sur. ne podupire rutinski screening pacijenata s asimptomatskom AA-om, dok prema njihovom istraživanju pacijenti s težim i refraktornim oblikom AA-e čine rizičnu skupinu za razvoj autoimunih bolesti štitnjače (36).

### ZAKLJUČAK

Iako danas postoji velik broj studija koje se bave analizom povezanosti AA-e i bolesti štitnjače, rezultati su još uvijek oprečni. Zbog oprečnih rezultata, potencijalna povezanost disfunkcije štitnjače s AA-om i dalje ostaje nepotpuno razjašnjena. Ipak, kliničar bi se trebao voditi najtočnijim i najnovijim smjernica u radovima poput metaanalize i preglednih članaka, koji spadaju u vrh piramide dokaza. Vodeći se takvim rezultatima, rutinski screening testovi tiroidne funkcije predstavljaju dio dijagnostičke obrade pacijenta s AA-om. Pacijenti s težim i refraktornim oblikom AA-e čine rizičnu skupinu za razvoj autoimunih tiroidnih i drugih bolesti, stoga je važno naglasiti da pristup u dijagnostici i liječenju AA-e treba za svakog pacijenta individualizirati.

LITERATURA

1. Fadheel BM, Khalaf DN. The Association of Subclinical Thyroid Dysfunction with Vitiligo and Alopecia Areata Patients. THE IRAOU POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL. 21(3):355–9. doi:<https://www.iasj.net/iasj/download/d0011b528ed6d8cb>
2. William Daniel James, Berger TG, Elston DM. Andrews' Diseases of the Skin. Saunders; 2006.
3. Brajac I, Kaštelan M, Periša D, Prpić-Massari L, Simonić E, Stojnić-Soša L. Alopecija areata – klinička slika, patohistološka obilježja i liječenje Alopecia areata – clinical spectrum, histology and treatment. Ostojić S, editor. Medicina Fluminensis [Internet]. 45(4):323–6. Available from: <https://www.medri.uniri.hr/hr/medicina-fluminensis.html>
4. Sana us Salam, Zahid Rafiq, Nauman Aziz, Ahsan Anwar. Frequency of Alopecia Areata with other autoimmune disorders. The Professional Medical Journal. 2022 Jan 31;29(02):227–31.
5. Lyakhovitsky A, Shemer A, Amichai B. Increased prevalence of thyroid disorders in patients with new onset alopecia areata. Australasian Journal of Dermatology. 2014 Oct 10;56(2):103–6.
6. Brănișteanu DE, Dimitriu A, Vieriu M, Boda D, Stoleriu G, Molodoi DA, et al. Cutaneous manifestations associated with thyroid disease. Revista Medico-Chirurgicala a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 4];118(4):953–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581953/>
7. Baars MP, Greebe RJ, Pop VJM. High prevalence of thyroid peroxidase antibodies in patients with alopecia areata. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012 Jan 6;27(1):e137–9.
8. Marahatta S, Agrawal S, Mehta KD. Alopecia Areata and Thyroid Dysfunction Association- A Study from Eastern Nepal. Kathmandu University medical journal (KUMJ) [Internet]. 2018 Apr 1;16(62):161–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30636758/>
9. Sharma V. PULSED ADMINISTRATION OF CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF ALOPECIA AREATA. 1996 Feb 1;35(2):133–6.
10. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho VT. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: A clinical and immunopathologic evaluation. Journal of The American Academy of Dermatology. 1997 Jan 1;36(1):114–7.
11. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. International Journal of Dermatology. 1999 May;38(S1):19–24.
12. Rai A, Yadav R, Karki S, Pradhan M. Alopecia Areata and its Association with Thyroid Dysfunction. Journal of Nobel Medical College. 2021 Jun 22;10(1):51–4.
13. Ito T. Recent Advances in the Pathogenesis of Autoimmune Hair Loss Disease Alopecia Areata. Clinical and Developmental Immunology. 2013;2013:1–6.
14. Kamada N, Hatamochi A, Shin-kai H. Alopecia areata associated with myasthenia gravis and thymoma: a case of alopecia with marked improvement following thymectomy and high level prednisolone administration. The Journal of Dermatology [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2023 May 16];24(12):769–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9492440/>
15. Wysocki GP, Daley TD. Hypertrichosis in patients receiving cyclosporine therapy. 1987 May 1;12(3):191–6.
16. HARPER JI, KENDRA JR, DESAI S, STAUGHTON RCD, BARRETT AJ, HOBBS JR. Dermatological aspects of the use of Cyclosporin A for prophylaxis of graft-versus-host disease. British Journal of Dermatology. 1984 Apr;110(4):469–74.
17. Morris PS, French MT, Dunning MS, Hunnisett A, Ting A, Thompson JF, et al. A CONTROLLED TRIAL OF CYCLOSPORINE IN RENAL TRANSPLANTATION WITH CONVERSION TO AZATHIOPRINE AND PREDNISOLONE AFTER THREE MONTHS. 1983 Sep 1;36(3):273–6.
18. Gupta A, Ellis C, Cooper KD, Nickoloff BJ, Ho VT, Chan L, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. 1990 Feb 1;22(2):242–50.
19. Teshima H, Urabe A, Irie M, Nakagawa T, Nakayama J, Hori Y. ALOPECIA UNIVERSALIS TREATED WITH ORAL CYCLOSPORINE A AND PREDNISOLONE: IMMUNOLOGIC STUDIES. 1992 Jul 1;31(7):513–6.
20. Teshima H, Kihara H, Nakagawa T, Hori Y. Effective therapy with low dose of oral cyclosporine A and prednisolone for alopecia universalis. 1990 Aug 1;39(8):714–7.
21. Gebhart W, Schmidt J, Schemper M, Jürgen Spona, Kopsa H, Zazgornik J. Cyclosporin-A-induced hair growth in human renal allograft recipients and alopecia areata. 1986 Jan 1;27(3):238–40.
22. Shibuya A, Shinozawa T, Danya N, Maeda K. Successful Bone Marrow Transplant and Regrowth of Hair in a Patient with Posthepatic Aplastic Anemia Complicated by Alopecia

- Totalis. *Pediatrics International*. 1990 Oct;32(5):552–4.
23. Olsen EA. Systemic Steroids With or Without 2% Topical Minoxidil in the Treatment of Alopecia Areata. *Archives of Dermatology*. 1992 Nov 1;128(11):1467.
24. Kandpal R. Alopecia Universalis in a Case of Rheumatoid Arthritis after Treatment with Etanercept. *International journal of trichology [Internet]*. 2019 [cited 2019 Nov 26];11(4):173–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31523110>
25. Gupta AK, Wang T, Kimberly Dawn Vincent, Abramovits W. Olumiant® (Baricitinib)-A Newly Approved Janus Kinase Inhibitor for the Treatment of Alopecia Areata. 2022 Jan 1;20(6):452–5.
26. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Jan;137(1):19–27.
27. Fiedler-Weiss VC. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987 Mar;16(3):745–8.
28. Zins GR. The history of the development of minoxidil. *Clinics in Dermatology*. 1988 Oct;6(4):132–47.
29. Gottlieb T, Katz FH, Chidsey CA. Combined Therapy with Vasodilator Drugs and Beta-Adrenergic Blockade in Hypertension. 1972 Mar 1;45(3):571–82.
30. Uno H, Cappas A, Brigham P. Action of topical minoxidil in the bald stump-tailed macaque. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987 Mar;16(3):657–68.
31. Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, Bamimore MA. Minoxidil: a comprehensive review. *Journal of Dermatological Treatment*. 2021 Jul 20;1–11.
32. Gerlero P, Doche I, Marina Mattos Rebeis, Macedo T, Cecília M. Alopecia areata and novel biologic agents: report of four cases and future directions. 2021 Feb 10;60(8).
33. Johnston LA, Lu C, Poelman SM. Successful treatment of concomitant alopecia universalis and Crohn's disease with upadacitinib: A case report. 2023 Jan 1;11:2050313X2311609–9.
34. Gorcey L, Spratt EAG, Leger MC. Alopecia Universalis Successfully Treated With Adalimumab. *JAMA Dermatology [Internet]*. 2014 Dec 1 [cited 2021 Jan 20];150(12):1341. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/1913664>
35. Lee S, Lee YB, Kim BJ, Lee WS. Screening of thyroid function and autoantibodies in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019 May;80(5):1410-1413.e4.
36. Kinoshita-Ise M, Martinez-Cabrales SA, Alhusayen R. Chronological association between alopecia areata and autoimmune thyroid diseases: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Dermatology*. 2019 Jun 14;
37. Weetman AP. Autoimmune Thyroid Disease. *Autoimmunity*. 2004 Jun;37(4):337–40.
38. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clinical Endocrinology*. 1995 Jul;43(1):55–68.
39. Bin Saif G. Severe subtype of alopecia areata is highly associated with thyroid autoimmunity. *Saudi Medical Journal*. 2016 Jun 1;37(6):656–61.