



Moderna dermatologija donosi liječenje i za alopeciju areatu

Modern dermatology brings treatment even for alopecia areata

Adela Ranogajec¹ , Ana Brkić¹, Mirna Šitum^{1,2}, Iva Blajić^{1,3}

¹Klinika za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

Ključne riječi

ALOPECIA AREATA; KVALITETA ŽIVOTA;
UPADACITINIB; JAK INHIBITOR

Keywords

ALOPECIA AREATA; QUALITY OF LIFE;
UPADACITINIB; JAK INHIBITORS

SAŽETAK. *Alopecia areata* (AA) je česta dermatološka bolest, imunološki posredovana te obilježena gubitkom kose. Točna patologija bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, ali prihvaćena je teorija po kojoj vlastiti imunološki sustav napada folikule dlaka. Tijek bolesti može biti relapsirajući, remitirajući ili perzistentan. Bolest se najčešće manifestira oštro ograničenim okruglim područjima s gubitkom dlaka bez drugih fizičkih simptoma. Najčešće je zahvaćeno vlasništvo, no može doći do potpunog gubitka dlaka u vlasištu, što se naziva *alopecia totalis*, ili gubitka dlaka na tijelu – *alopecia universalis*. Dječak u dobi od nepunih dvanaest godina s dugogodišnjom anamnezom alopecije universalis i atopijskim dermatitisom uspješno je liječen upadacitinibom, JAK 1 inhibitorom, uz potpuni porast kose i poboljšanje kliničke slike atopijskog dermatitisa. Najveći učinak liječenja ostvaren je na psihološki status bolesnika i njegove obitelji. Liječenje bolesnika s alopecijom areatom jest izazovno, kao i liječenje svih imunološki posredovanih bolesti, no moderna terapija u dermatologiji donosi nove terapijske mogućnosti uz poboljšanje kvalitete života bolesnika.

SUMMARY. Alopecia areata (AA) is a common dermatological disease, immunologically mediated and characterized by hair loss. The exact pathology of the disease is still not fully understood, but the accepted theory is that immune system attacks the hair follicles. The course of the disease can be relapsing, remitting or persistent. The disease is most often manifested by sharply limited round areas with hair loss without any other physical symptoms. The most commonly affected area is the scalp, but it can lead to complete loss of hair on the scalp, which is called alopecia totalis, or loss of hair on the body, alopecia universalis. A 12-year-old boy with a long history of alopecia universalis and atopic dermatitis was successfully treated with upadacitinib, a JAK 1 inhibitor, with complete hair growth and improvement in the clinical picture of atopic dermatitis. The greatest effect of the treatment was achieved on the psychological status of the patient and his family. Treatment of patients with alopecia areata is challenging, as is the treatment of all immune-mediated diseases, but modern therapy in dermatology brings new treatment opportunities with greatest effect on quality of life.

Alopecia areata (AA) je česta imunološki posredovana dermatološka bolest obilježena gubitkom kose. Točna patologija bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, ali prihvaćena je teorija u kojoj vlastiti imunološki sustav napada folikule dlaka.¹ AA se pojavljuje u 1 – 2% opće populacije, u rasponu između 0,1% i 6,9%. Iz nekih se istraživanja zaključuje da se češće javlja među ženskom populacijom, ali to može ovisiti o uzorku populacije uključene u istraživanje. AA se javlja u svim dobim skupinama, od čega 25% u dječjoj populaciji.²

Poznato je da je AA bolest u kojoj se aktivira prirodni imunološki sustav uključujući T-stanice.^{1,2,3} U zdravim folikulima brojni su citokini lokalni imunosupresori, poput vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP), interleukina-10 (IL-10), transformirajućeg faktora rasta- β 1 (TGF- β 1), α -melanocitnog-stimulirajućeg hormona (α -MSH), indoleamin-2,3-dioksigenaze (IDO) koji sprječavaju stvaranje perifolikularnoga

limfocitnog infiltrata T-pomagačkih stanica i T-supresorskih stanica. Nadalje, izražena je smanjena ekspresija molekula glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC) klase I u anagenim dlačnim folikulima. Postoje dokazi da podskupovi prirodnih ubojica stanica (engl. NK) igraju važnu ulogu u etiopatogenezi AA zbog lučenja IFN- γ .⁴ Također, dokazano je da imaju ulogu i Th17 stanice, plazmocitoidne dendritične stanice, mastociti i eozinofili.^{1,5,6} Unatoč istraživanju različitih epitopa keratinocita i melanocita dlačnih folikula, specifični autoantigeni u AA još nisu identificirani. Postoje dokazi o povećanom broju citotoksičnih T-stanica koje induciraju apoptozu keratinocita dlačnog folikula. Neka istraživanja ukazuju na ulogu oštećenih

✉ Adresa za dopisivanje:

Adela Ranogajec, dr. med., <https://orcid.org/0009-0006-2920-5570>
Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice,
Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, e-pošta: ranogajecadela@gmail.com

melanocita u etiopatogenezi AA. Ukoliko ne dođe do spontanog popravka, autoantigeni povezani s melanocitima otpuštaju se i prezentiraju CD8 stanicama.^{1,7,8} Klinički se na periferiji zahvaćenih područja mogu vidjeti dlake poput uskličnika (engl. *exclamation-mark hairs*) kod kojih je korijen dlake sužen što ukazuje na neispravno usidrenje dlake unutar folikula. Unatoč citotoksičnom učinku na dlačni folikul kod AA matične stanice dlačnih folikula smještene u korijenu nisu u velikoj mjeri napadnute radi čega je prisutan potencijal porasta dlaka. Tijek bolesti može biti relapsirajući, remittirajući ili perzistentan.^{1,2}

AA je najčešće obilježena oštro ograničenim okruglim područjima s potpunim gubitkom kose. Većina pacijenata je bez simptoma, a najčešće zahvaćeno područje jest vlasište. Osim mjestimičnog gubitka kose, moguća je pojava difuznog oblika (lat. *Alopecia totalis*, AT), koji je obilježen potpunim ili gotovo potpunim gubitkom kose na vlasištu, *Alopecia universalis* (AU) koju obilježava potpuni ili gotovo potpuni gubitak dlake na svim dijelovima tijela, ošijaza, alopecija obilježena gubitkom kose u trakastom uzorku na sljepoočnom, parijetalnom i okcipitalnom dijelu vlasišta i alopecija u obliku *sisaiapho* s pogodnom središnjom regijom vlasišta, dok je periferija obično netaknuta. Sve dlake na tijelu mogu biti zahvaćene, uključujući uz vlasište, i bradu obrve, trepavice, aksilarne i stidne dlačice. Uz gubitak kose, česte su i promjene na noktima, pri čemu su najčešće prisutna udubljena i trahionihija. Poznato je da su brojne imunološki posredovane bolesti povezane s alopecijom areatom, uključujući vitiligo, atopijski dermatitis, lupus eritematosus, bolest štitnjače, psorijazu, reumatoidni artritis, kao i brojni drugi komorbiditeti poput depresije, anksioznosti, upalnih bolesti crijeva i kardiovaskularnih bolesti.^{2,3,9}

Prikaz bolesnika

Dječak u dobi od sedam godina dolazi na prvi pregled u ambulantu za dječju dermatovenerologiju Klinike za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice, u pratnji oca, zbog gubitka kose vlasišta okcipitalno koje se javilo početkom pete godine života. U trenutku pregleda u dermatološkom statusu u vlasištu su bili prisutni alopecični areali veličine 5 x 6 cm u promjeru. Također, dječak od dojenačke dobi boluje od atopijskog dermatitisa koji je u trenutku pregleda u remisiji. Promjene u sklopu bolesti bile su prisutne i na noktima šaka u vidu trahionihije. Iz medicinske dokumentacije vidljivo je da dječak ima prethodno dokazane nutritivne alergije na lješnjak i orah. Iz obiteljske anamneze saznaje se da otac boluje od vitiliga te ima cistično promijenjenu štitnu žlijezdu. U laboratorijskim nalazima bolesnika zabilježene su vrlo visoke vrijednosti ukupnog *IgE* u vrijednosti od 1881 kIU/L, dok su vrijednosti hormona štitnjače bile u referentnim vrijednostima. Dječak je liječen brojnim modalite-

tima lokalne terapije uključujući topikalni kortikosteroid, 5% minoksidil za vlasište, 1 – 3,5% dithranol te 0,005% latanoprost za trepavice i obrve. Unatoč lokalnoj terapiji i djelomičnom porastu dlaka, bolest je cijelo vrijeme bila aktivna što je dovelo do potpunog gubitka dlaka u vlasištu, obrvama, trepavicama i ostatku tijela. U dermatoskopskom nalazu u vlasištu su vidljivi prazni folikuli dlaka. Nakon razgovora i detaljnog pojašnjavanja o sistemskom liječenju započeto je sistemsko imunosupresivno liječenje: oralnim metotreksatom u dozi od 10 mg tjedno, uz prelazak na subkutani oblik lijeka kako bi se iskoristio puni potencijal liječenja metotreksatom i smanjila gastrointestinalna intolerancija lijeka. Bolesnik nije podnosio primjenu injekcija, uz razvoj osjećaja mučnine na oralnom i subkutanom metotreksatu, što je dovelo do prekida terapije. Nakon dvije godine od početka liječenja alopecije dolazi do pogoršanja atopijskog dermatitisa u vidu pojave ekcema na području vlasišta, vrata, trupa i ekstremitetima uz brojne ekskoriacije sukladno intenzivnom osjećaju svrbeža. Tada su bili zadovoljeni uvjeti prema smjernici HZZO-a za uvođenje daljnje novije terapijske opcije za atopijski dermatitis te je u terapiju uveden JAK inhibitor upadacitinib u indikaciji liječenja atopijskog dermatitisa za djecu od dvanaeste godine života. Nakon četiri tjedna terapije postignuto je značajno smanjenje svrbeža i upale na koži u vidu atopijskog dermatitisa, a nakon tri mjeseca i do potpunog porasta dlana na tijelu, vlasištu, obrvama i trepavicama, uključujući i zdravi porast noktiju šaka.

Rasprava

Liječenje AA je vrlo izazovno zbog nepredvidivosti same bolesti, visoke stope recidiva te varijabilnog odgovora na terapiju. Treba istaknuti da je zbog nepredvidivog tijeka bolesti i spontanih remisija, koje se često uočavaju unutar prve godine, teško procijeniti učinkovitost terapije. Cilj liječenja je spriječiti napredovanje bolesti i potaknuti ponovni rast dlaka. Najvažniji čimbenici u izboru liječenja jesu dob bolesnika i opseg gubitka kose. Niti jedna od dostupnih terapija ne utječe na dugoročni tijek bolesti i nakon prestanka liječenja dolazi do ponovnog gubitka dlaka. Kortikosteroidi su zbog svoga protuupalnog i imunosupresivnog učinka te zbog različitog načina primjene (topički, intralezionalno i sustavno) najčešće upotrebljavani lijekovi u liječenju AA. Topički kortikosteroidi su prvi izbor u liječenju zbog bezbolne primjene i izostanka sustavnih nuspojava.¹⁶ U nedavnoj studiji na 43 bolesnika koji su primali 0,05% klobetazol propionat u losionu u 85% pacijenata s mrljastom AA dolazi do ponovnog rasta kose u 80% zahvaćenog područja, dok u 57% bolesnika s AT i u 80% bolesnika s AU nije bilo terapijskog učinka.¹⁰ Intralezionalna primjena kortikosteroida prvi je izbor terapije u liječenju ograničene (> 50%

zahvaćenog vlasništva i brade) mrljaste AA, kao monoterapija ili u kombinaciji s topičkim glukokortikoidima.¹¹ Najčešće se primjenjuje deksametazon (triamcinolon acetonid) u koncentraciji od 2,5 do 10 mg/ml. Injicira se u intradermalno područje, a injekcije se mogu ponavljati svakih 4 – 6 tjedana.¹⁰ Glavno je ograničenje ovog načina primjene glukokortikoida bol na mjestu injiciranja i atrofija kože, što je ograničavajući čimbenik u dječjoj dobi.¹² Sustavna primjena kortikosteroida smatra se prikladnim prvim izborom liječenja kod aktivnih, brzo progresivnih umjereno do teških AA u odraslih i djece.¹¹ Dugotrajno svakodnevno liječenje sustavnim glukokortikoidima dovodi do brzog rasta kose, ali nažalost kod većine bolesnika potrebno je kontinuirano liječenje kako bi se održao rast kose.¹² Sistemski kortikosteroidi mogu se primjenjivati kao oralna pulsna terapija, intravenozno, intramuskularno ili kontinuirano.¹¹ S obzirom na poznate nuspojave dugoročne uporabe sustavnih kortikosteroida, njihova uporaba je vrlo ograničena, zbog čega se kratkotrajnom pulsnom terapijom pokušavaju izbjeći neželjene nuspojave.¹² Osim kortikosteroida u liječenju AA može se koristiti i topička imunoterapija koja nije jednostavna za primjenu te ima brojne lokalne nuspojave. Kontaktni alergeni koji se rabe u liječenju AA jesu dinitroklorobenzen (DNCB), skvarična kiselina dibutilestera (SADBE) i difenilciklopropenon (DPCP).¹³ Happle i suradnici su opisali protokol liječenja topičkom imunoterapijom.¹² Bolesnik se najprije senzibilizira 2-% otopinom DPCP-a aplikacijom na mali dio vlasništva (2 cm²). Zatim se tjedno primjenjuju polagano rastuće koncentracije DPCP-a počevši od 0,001% otopine, dok se ne postigne reakcija blagoga alergijskog dermatitisa. Nakon postignute reakcije nastavlja se s terapijom odgovarajuće koncentracije jednom tjedno. Odgovor na liječenje, s početkom ponovnog rasta dljučica, treba očekivati nakon otprilike četiri mjeseca liječenja, zatim se nastavlja lokalna primjena DPCP-a dok se ne postigne maksimalni odgovor, nakon čega slijedi terapija održavanja s duljim razmacima.¹⁴ Nuspojave topičke imunoterapije su regionalna limfadenopatija, urtikarija, generalizirani ekcem, svrbež te lokalizirani vitiligo.¹⁰ Usporedbom svih objavljenih studija učinka topičke imunoterapije zaključuje se da se u 50 – 60% bolesnika postiže dobar odgovor na terapiju, ali je raspon stope učinkovitosti izrazito širok (9 – 87%). S obzirom na to da bolesnici s AT/AU imaju lošiji postotak odgovora na terapiju, kod tog se oblika bolesti ovaj način liječenja ne preporučuje.¹⁵ Vrlo čest izbor u lokalnoj terapiji AA je minoksidil, antihipertenziv koji je dostupan u topikalnim formulacijama i odobren je za liječenje androgene alopecije od 1990-ih.¹⁷ Koristi se kao 2% i 5% otopina, a točan mehanizam djelovanja na rast kose je nepoznat. U jednoj metaanalizi nekoliko studija potvrđuje se učinkovitost korištenja 5% minoksidila u liječenju djece i odraslih s žarišnom AA,

dok se nije pokazao učinkovitim u liječenju AT i AU.¹⁸ Antralin (dithranol) je kontaktni iritans koji se godinama koristi za liječenje AA. Indicirana je učestala primjena u dovoljno visokoj koncentraciji da se postigne željena iritativna reakcija (razvoj eritema i svrbeža) kako bi se postigao njegov učinak.^{12,20} Jedna od čestih nuspojava korištenja antralina jest obojenost kože i odjeće, što ograničava njegovu uporabu.¹⁷ Sva je navedena lokalna terapija zahtjevna s upitnim terapijskim uspjehom, pogotovo kod AT i AU. Sistemska imunosupresivna terapija, osim kortikosteroida, uključuje metotreksat i ciklosporin, s različitim terapijskim uspjehom i mogućim razvojem nuspojava. Primjenom kod djece koja su zdrava ne očekuje se razvoj nuspojava kao kod primjene u odraslih bolesnika s brojnim komorbiditetima. No, ono što je potrebno istaknuti jest roditeljska zabrinutost kod sistemskog liječenja bilo kojeg oblika alopecije. Edukacija roditelja i razgovor s njima uvelike mogu pridonijeti suradnji i primjenjivosti za sistemsku terapiju. Novija moderna terapija u dermatologiji uvela je Janus kinaza (JAK) inhibitore za liječenje imunološki posredovanih bolesti. To su male molekule koje preko JAK receptora na ulazu u stanicu ometaju signaliziranje multiplih citokina, poput IFN- γ i interleukina-15, koji su uključeni u patogenezu brojnih imunološki posredovanih bolesti: atopijskog dermatitisa, alopecije, psorijaze, kolagenoze, artritisa i drugih.¹⁹ Provedeno je nekoliko kliničkih studija kako bi se ispitala učinkovitost i sigurnost oralnog ili lokalnog JAK inhibitora u liječenju AA. U otvorenom ispitivanju koje je uključivalo 66 bolesnika s teškom AA (zahvaćenost >50% kose vlasništva), AT i AU, ispitivalo se učinak tofacitiniba. Nakon tri mjeseca liječenja, ponovni rast kose uočen je u 64% bolesnika.¹⁰ Najveći je nedostatak terapije JAK inhibitorima kratkotrajn učinak nakon prekida terapije; s obzirom na to da imaju kratak poluživot, brzo djeluju i brzo prestaju djelovati. Nadalje, pojavnost infekcija u dječjoj populaciji najčešća je nuspojava terapije kao i pojava blage do umjerene *acne*. U tijeku su brojna istraživanja učinkovitosti i sigurnosti JAK inhibitora uključujući i upadacitinib, najselektivniji JAK 1 inhibitor, koji je u *off label* primjeni kod prikazanog dječaka s atopijskim dermatitisom i AU-om pokazao potpunu učinkovitost na porast dlaka. Posebno treba istaknuti povoljan učinak terapije na psihološki status bolesnika i njihovih obitelji.

Liječenje alopecije areate vrlo je zahtjevno jer ne postoje standardizirane smjernice u liječenju. Učinkovitost se razlikuje od osobe do osobe te svaki pristup bolesniku treba biti individualan. Danas su dostupne različite mogućnosti liječenja AA, ali još uvijek ne postoji terapija AA koja bi dovela do dugotrajnije remisije bolesti. U samom izboru terapije bitna je dob bolesnika, težina kliničke slike, opće zdravstveno stanje bolesnika i sama želja bolesnika. Također treba nagla-

siti da je multidisciplinarni pristup liječenja te zahtijeva i uključivanje psihologa, pedijatra, imunologa, endokrinologa i drugih. Nova saznanja o etiopatogenezi AA u budućnosti bi mogla dovesti do razvoja novijih učinkovitijih terapijskih mogućnosti.

LITERATURA

1. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):403–23.
2. Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López MÁ, García-Ortiz JE, Bocanegra-García V, Guardiola-Avila I i sur. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(6):e404–e11.
3. Hon KL, Leung AK. Alopecia areata. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2011;5(2):98–107.
4. Gilhar A, Laufer-Britva R, Keren A, Paus R. Frontiers in alopecia areata pathobiology research. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(6):1478–89.
5. Loh SH, Moon HN, Lew BL, Sim WY. Role of T helper 17 cells and T regulatory cells in alopecia areata: comparison of lesion and serum cytokine between controls and patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(6):1028–33.
6. Abou Rahal J, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(1):119–23.
7. Wang EHC, Yu M, Breitkopf T, Akhoundsadegh N, Wang X, Shi FT i sur. Identification of Autoantigen Epitopes in Alopecia Areata. *J Invest Dermatol.* 2016;136(8):1617–26.
8. Xie B, Sun J, Song X. Hair Follicle Melanocytes Initiate Autoimmunity in Alopecia Areata: a Trigger Point. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(3):417–30.
9. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. *Int J Trichology.* 2018;10(2):51–60.
10. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):403–23.
11. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata – Current understanding and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(1):59–90.
12. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol.* 2012; 166(5):916–26.
13. Holzer AM, Kaplan LL, Levis WR. Haptens as drugs: contact allergens are powerful topical immunomodulators. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(5):410–6.
14. Blume-Peytavi U, Vogt A. Current standards in the diagnostics and therapy of hair diseases – hair consultation. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(5):394–410.
15. Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(5 Pt 1):751–61.
16. Tan E, Tay YK, Giam YC. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(4): 298–301.
17. Sibbald C. Alopecia Areata: An Updated Review for 2023. *J Cutan Med Surg.* 2023;27(3):241–59.
18. Fransway AF, Muller SA. 3 percent topical minoxidil compared with placebo for the treatment of chronic severe alopecia areata. *Cutis.* 1988;41(6):431–5.
19. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W i sur. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med.* 2014;20(9):1043–9.