



Alopecia areata: una revisión de la patogenia y nuevas dianas terapéuticas

Alopecia areata: a review of pathogenesis and new therapeutic targets

**Kevin Flores-Lovon¹, Zayda Y. Calisaya-Incacutipa¹, Briang V. Benavides¹,
Judith M. Merma-Valero¹, Ana I. Companoca-Huirse¹, Julio E. Valdivia-Silva²**

RESUMEN

La Alopecia areata (AA) es una enfermedad inflamatoria que afecta al folículo piloso produciendo pérdida de cabello no cicatrizal. Esta patología impacta negativamente la calidad de vida del paciente porque no existe tratamiento curativo ni eficaz a largo plazo, además que la respuesta a los tratamientos actuales es muy variable de persona a persona. Esto condiciona ciertos niveles de ansiedad y discapacidad en la población afectada. Es así, que en los últimos años se ha demostrado la importancia del rol inmunológico en la patogenia de la enfermedad, para poder crear nuevas dianas terapéuticas como los inhibidores de JAK, inhibidores de citoquinas, terapias que han demostrado ser seguras y eficaces. En esta revisión describimos, con un enfoque inmunológico, la patogenia de la enfermedad; así como el tratamiento convencional existente y los nuevos rumbos que está tomando el tratamiento en AA.

PALABRAS CLAVE: Alopecia areata, patogénesis, inmunoterapia.

Dermatol Peru 2020; 30 (3): 213-221

ABSTRACT

Alopecia areata (AA) is an inflammatory disease that affects the hair follicle causing non-scarring hair loss. This pathology negatively impacts the quality of life of the patient because there is no long-term curative or effective treatment, and the response to current treatments is highly variable from person to person. This determines certain levels of anxiety and disability in the affected population. Thus, in recent years the importance of the immunological role in the pathogenesis of the disease has been demonstrated, in order to create new therapeutic targets such as JAK inhibitors, cytokine inhibitors, therapies that have demonstrated to be safe and effective. In this review we describe, with an immunological approach, the pathogenesis of the disease; as well as the existing conventional treatment and the new directions that AA treatment is taking.

KEY WORDS: Alopecia areata, pathogenesis, immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

La (AA) es una enfermedad poligénica compleja, típicamente recidivante y persistente, mediada por el sistema inmunológico que dirige su actividad hacia el folículo piloso. Se caracteriza por la pérdida de pelo no cicatrizal con una evolución impredecible en cada paciente¹. Durante los últimos años se han planteado numerosas hipótesis que permitan comprender la patogénesis, la relación existente entre la actividad cerebral con los componentes de la piel, además de la explicación de los factores asociados a la inflamación perifolicular². Entre los factores implicados, en los genéticos se busca establecer los posibles genes que otorgarían susceptibilidad a desarrollar AA, así como la utilización de la genómica funcional en modelos animales para tratar de restaurar el privilegio inmunitario³. Es por ello que surge una gran necesidad de terapias efectivas a largo plazo y que no repercutan en la calidad de vida, donde la terapia biológica juega un rol fundamental en el reemplazo de los tratamientos convencionales que son

1. Grupo de Investigación en Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Perú.

2. Departamento de Bioingeniería, Universidad de Ingeniería y Tecnología - UTEC, Lima, Perú.

inespecíficos en una era en la que se desarrollan anticuerpos monoclonales dirigidos a las citoquinas implicadas en su inmunopatogénesis¹. En esta revisión explicamos de manera concreta e ilustrativa los factores genéticos, celulares y ambientales en relación a su patogénesis. Asimismo, describimos la evolución de los tratamientos, desde los convencionales hasta la inmunoterapia en la que actualmente se viene generando evidencia en su uso efectivo y seguro.

PATOGENIA

Pérdida del privilegio inmunológico

Algunos de los órganos vitales del cuerpo tienen una capacidad regenerativa limitada, y la más mínima inflamación dentro de ellos puede tener resultados devastadores. Una adaptación, llamada privilegio inmunitario, protege dichos órganos del daño potencial del reconocimiento inmunológico al crear un estado anérgico que incluso podría tolerar un injerto extraño dentro del tejido. Entre los sitios inmunes privilegiados más conocidos se encuentran el sistema nervioso central, los testículos, la placenta, los

ojos y los folículos pilosos, los cuales tienen la capacidad de tolerar la presencia de antígenos sin desencadenar una respuesta inmune inflamatoria⁴. En condiciones fisiológicas normales, en el folículo piloso y alrededor de este se genera un medio de señalización inmunoinhibidora local, que suprime las moléculas de superficie necesarias para presentar autoantígenos a las células natural killer (NK), incluidos los linfocitos T CD8³.

Existen varios mecanismos responsables de mantener el privilegio inmunitario. Primero, la ausencia de drenaje linfático y la presencia de la matriz extracelular pueden servir como barreras físicas para las células inmunes invasoras. Las células del folículo piloso también producen factores que suprimen la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) para proteger sus antígenos. Estos guardianes del privilegio inmunitario incluyen al factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), la hormona estimulante de alfa-melanocitos (α-MSH), la indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO), la IL-10, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y somatostatina (Figura N° 1). Todas estas características permiten que el

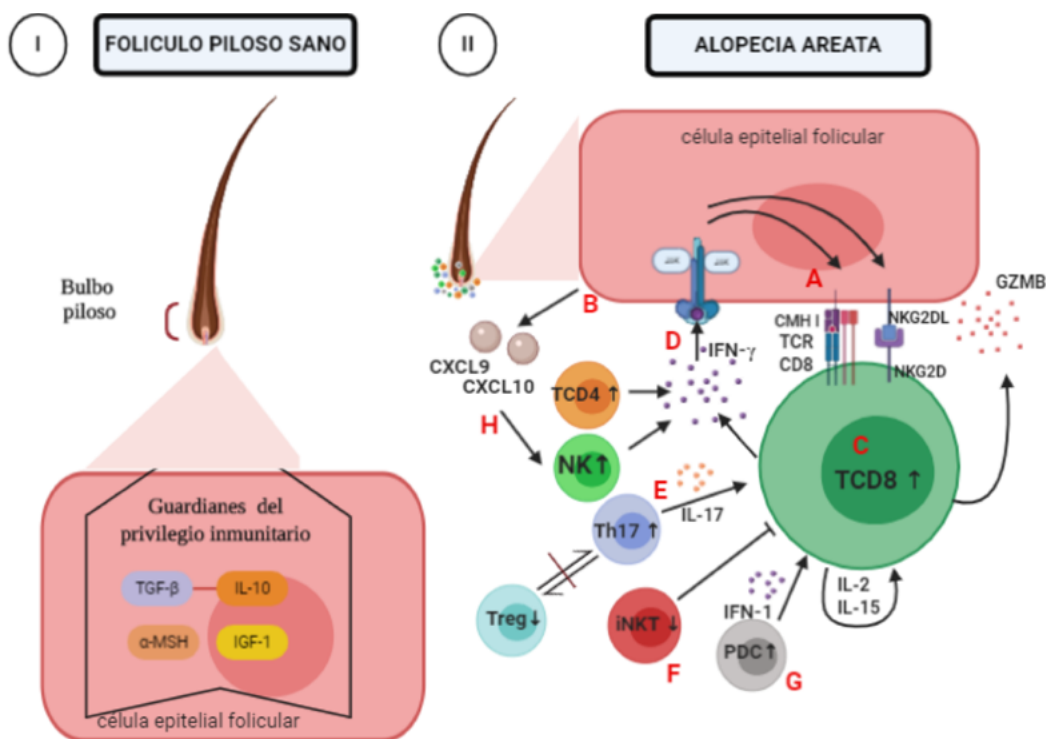


Figura N° 1. Las células del folículo piloso producen factores llamados guardianes del privilegio inmunológico, los cuales suprimen la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) para proteger sus antígenos. Estos incluyen TGF-β, α-MSH, IL-10, IGF-1 (I). Las células del epitelio folicular expresan NKG2DL y complejo mayor de histocompatibilidad I (CMH I) (A) y secretan quimiocinas (B). Los linfocitos T CD8 (C) se unen a los CMH I y a los NKG2D, y producen granzima B (GZMB), IFN-γ, IL-2 e IL-15. El IFN-γ (D) además de ser producido por TCD8, también es producido por los linfocitos TCD4 y linfocitos natural killer (NK), una de sus funciones es que mediante la señalización JAK/SAT interfiere con el crecimiento del cabello. El equilibrio entre los linfocitos T reguladores (Treg) y linfocitos T helper 17 (Th17) se pierde, este último produce IL-17 (E) para estimular a los linfocitos TCD8. Hay una disminución de los linfocitos natural killer invariantes (iNKT) (F) que inhibe a los TCD8 y un aumento de las células dendríticas plasmocitoides (PDC) (G) que producen IFN-1. Las quimiocinas CXCL9 y CXCL10 reclutan linfocitos NK (H) (II).

foliculo piloso en anágeno sea caracterizado como un sitio inmunológico privilegiado⁴.

Numerosos estudios han logrado demostrar diferentes aspectos de la ruptura del privilegio inmunitario en la AA. La presencia de linfocitos, células dendríticas y células NK en el área peribulbar del folículo piloso, es una prueba sólida del colapso del privilegio inmunitario en AA. Los estudios también han demostrado una mayor expresión de CMH I y II en las lesiones de AA en comparación con los folículos pilosos normales. Se ha visto que los guardianes del privilegio inmunitario son menores en la AA^{3,4}. El péptido intestinal vasoactivo (VIP), liberado por las fibras nerviosas sensoriales perifoliculares, también se cree que es un neuropéptido inmunoinhibidor que podría tener un papel en el privilegio inmunológico^{4,5}.

Células involucradas

La principal célula involucrada son los linfocitos CD8, algunos expresando marcadores de superficie NKG2D, inducidos por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMH I), además de ser las primeras que se infiltran en el folículo piloso, estas son responsables del desarrollo de la enfermedad con la producción de granzima B que ataca al folículo piloso, también secreta citoquinas como IL-2 y IL-15 que amplían aún más la respuesta inflamatoria^{6,7,8}. Otra de las células que están presentes son los linfocitos CD4, que mediante el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH II) contribuyen por sobre todo al desarrollo de la enfermedad, el linfocito T helper 17 (Th17) está infiltrado y participa en la autoinmunidad, el linfocito T helper 2 (Th2) tiene una participación activa secretando citoquinas y los linfocitos T reguladores (Treg), que normalmente participan en la tolerancia inmunitaria se encuentran disminuidos, por lo que existe un desequilibrio entre Treg y Th17^{7,8,9}. También existe una alteración en el equilibrio y función de las células natural killer invariantes (iNKT), que normalmente cumplen un rol protector, inhibiendo a los linfocitos CD8 y secretando citoquinas antiinflamatorias como IL-10¹⁰. Otro componente celular importante son las células dendríticas plasmocitoides, que en la AA están presentes y producen interferón 1 (IFN-1), estas inducen a un colapso del privilegio inmunitario y la expresión de CXCL10 atrae a linfocitos Th1 dentro y alrededor de los folículos pilosos¹¹.

Citoquinas

La principal citoquina que inicia la cadena de acontecimientos en la inmunopatología es el interferón gamma (IFN- γ), induciendo la expresión de CMH I y II en el bulbo piloso; la inducción del CMH I conduce a la

acumulación de linfocitos T CD8 y la inducción de CMH II conduce a la acumulación de linfocitos T CD4^{6,7}. Otras de las funciones del IFN- γ es estimular el epitelio folicular para producir IL-15, CXCL9 y CXCL10 que llevan a reclutar más linfocitos T, aumentando así la inflamación; también induce la señalización JAK/STAT que interfiere en el ciclo de crecimiento del cabello: suprime la fase anágena, inhibe la proliferación y activación de las células madre del pelo y reduce la angiogénesis⁷. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es proinflamatorio y este se produce a partir de infiltrados de linfocitos T, tiene un efecto antiproliferativo sobre las células epiteliales y los queratinocitos, pero también inhibe los CMH I⁶. Otras citoquinas que tienen un papel en la inmunopatología es la IL-23, que es proinflamatoria y promotora de autoinmunidad, al promover la diferenciación y proliferación de los linfocitos Th17¹² y se considera un factor clave para mantener constante la población Th17¹³. La IL-17 producida mayormente por linfocitos Th17 y en menor medida por neutrófilos, células NK y mastocitos¹⁴, se encarga de estimular a los linfocitos CD8+ para que produzcan TNF- α e IFN- γ , que contribuyen a la inflamación en el folículo piloso por una retroalimentación positiva¹². La IL-6, secretada por los linfocitos T alrededor del folículo piloso, tiene un rol importante al promover la diferenciación de los linfocitos Th17 e inhibir la función de las Treg¹⁵. Las quimiocinas involucradas son CXCR-3 y los ligandos CXCR3, CXCL9, CXCL10, estas están elevadas alrededor del folículo piloso y son producidas por la estimulación del IFN- γ , reclutan linfocitos Th1 y linfocitos natural killer (NK), siendo así un circuito de retroalimentación positiva⁶, otras importantes quimiocinas alrededor del folículo piloso son CCL27 y CCL17¹⁶. (Figura N° 1)

OTROS FACTORES

Genético

AA es una enfermedad poligénica, muchos de los genes involucrados también se relacionan con otras enfermedades autoinmunes⁶, según los estudios realizados existen 139 polimorfismos de nucleótido único (SNP) en regiones genómicas de proliferación de Treg, CD8, interleucinas y CMH¹⁷, estos SNP están en 8 regiones cromosómicas de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS)¹⁸, uno de los SNP que se estudió recientemente es el gen PTPN22, ubicado en el cromosoma 1, que codifica la proteína tirosina fosfatasa linfoide (LYP) expresada en las células inmunes, y disminuye el desarrollo y la activación de los linfocitos T¹⁹. Las regiones de antígeno leucocitario humano (HLA) involucradas son el HLA-DRB1, HLA-DQ3, HLA-DQ4, HLA-DQ11 AQ6 y HLA-DQ7, que codifican al CMH,

también contribuyen a la enfermedad^{6,18}. Algunos loci de susceptibilidad que se estudiaron fueron ACOXL/BCL2L11 en el cromosoma 2, GARP en el cromosoma 11 y SH2B3 (LNK)/ATXN2 en el cromosoma 12, se expresan en células inmunes en el folículo piloso. BCL-2 regula la apoptosis y autofagia, GARP se expresa en Treg y LNK disminuye las citoquinas por señalización JAK¹⁸. También se sabe que el cromosoma 6 donde está el gen ULBP3 codifica un ligando NKG2D, involucrada solo en la AA, está expresado en la vaina y papila dérmica del folículo piloso, la mayoría de CD8 expresan este ligando, otro cromosoma involucrado es el 9^{6,17}. El gen AIRE, que es un regulador autoinmune ubicado en el cromosoma 21, con polimorfismos está vinculada con la AA⁶.

Estrés oxidativo

Se ha demostrado que tanto la AA y otras enfermedades de la piel se ven afectadas por estrés oxidativo. En pacientes con AA se encontraron niveles más altos de malondialdehído circulante, un producto de la peroxidación de lípidos, y una mayor actividad antioxidante de la superóxido dismutasa (SOD), en comparación con individuos sanos⁷.

Se ha demostrado que los pacientes con AA tenían anticuerpos contra la SOD dañada por especies reactivas de oxígeno (ROS), mientras que no se encontró una reacción apreciable en pacientes sanos. Este estudio sugiere que el estrés oxidativo y el daño de SOD pueden estar involucrados en la función del folículo piloso y la progresión de la enfermedad³.

Por otro lado, las ROS se pueden producir en respuesta a diferentes factores extrínsecos como el tabaquismo, el consumo de alcohol, la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos, las infecciones crónicas y los trastornos inflamatorios. Por lo tanto, la presencia de ROS en pacientes con AA también puede ser el resultado del tratamiento, infecciones e incluso inflamación crónica causada por las respuestas inmunes y otras comorbilidades⁷.

Microbiota

El papel de la microbiota en la patogénesis de diversas enfermedades es un área de investigación emergente³. La relación huésped-microbio es importante para la salud y el bienestar en general, y su alteración se ha relacionado con varias enfermedades inflamatorias. La evidencia sugiere que el genotipo determina los primeros colonizadores microbianos del intestino infantil y que existe un fuerte vínculo entre el perfil genético y la microbiota⁷.

Esto puede sugerir que los genes relacionados con la alopecia también pueden afectar la colonización intestinal

con ciertos microbios que pueden ser más inmunogénicos e inducir inflamación crónica. Por ejemplo, en la enfermedad celíaca, los genes permiten la colonización del intestino con microbios que inducen una respuesta Th1 seguida de la producción de IFN- γ . Dado que los pacientes con AA son sensibles a las respuestas de IFN- γ , la exposición a una inflamación similar a Th1 durante períodos prolongados de tiempo podría conducir al inicio de la autoinmunidad. Por lo tanto, hay un vínculo potencial entre la microbiota y la AA⁷.

Neuroendocrino-inmunológicos

Una explicación de la participación del estrés en la patogenia de la AA es por medio del eje neuroendocrino-inmune. Este eje está compuesto por un equivalente en miniatura del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal en la piel y en el plexo nervioso presente alrededor de los folículos pilosos. Los mediadores clave entre los sistemas neuroendocrino e inmunológico son los mastocitos. Los protagonistas del estrés como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la sustancia P y el factor de crecimiento nervioso provocan la desgranulación de los mastocitos, lo que conduce a la inflamación a través de la liberación de histamina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), IL-6 e IL-1. La sustancia P promueve directamente la expresión ectópica de CMH-I, el cual es indicativo del colapso del privilegio inmunitario en los folículos pilosos anágenos⁴.

Ambientales

Otros posibles desencadenantes de la AA incluyen estrés emocional, trastornos metabólicos o endocrinos, infecciones, medicamentos y vacunas, varios de los cuales inducen una respuesta al IFN. La infección viral puede contribuir a la aparición de AA debido a un efecto de la respuesta no específica del IFN de tipo I a la infección o incluso a través de otros mecanismos potenciales, que incluyen mimetismo molecular, superantígenos, y propagación del epítipo²⁰.

Dos informes de casos presentados sugieren una posible relación entre la vacunación contra la hepatitis B y la AA. Para examinar la relación potencial, se consultó la base de datos EMR del Centro Médico de la Universidad de Rochester, identificando a los pacientes que habían recibido la vacuna contra la hepatitis B y también tenían AA. Las probabilidades de que un paciente que recibió la vacuna contra la hepatitis B también tuvieran AA aumentaron significativamente en comparación con los pacientes que no habían recibido la vacuna²⁰.

Dieta

La dieta rica en soya reduce la susceptibilidad de AA⁶. También la deficiencia de vitamina D, la 1,25-dihidroxivitamina D inhibe la secreción de citoquinas Th1 y estimula la secreción de citoquinas Th2, además inhibe la función de Th17, inhibe la formación de células dendríticas y la activación de células T, y aumenta la actividad de células reguladoras^{21,22}. Además los niveles de zinc y folato tienden a estar bajos²³.

TRATAMIENTO

Tratamiento convencional

El tratamiento de la AA no es uniforme y varía según diversos factores. La edad y la severidad del cuadro son las variables más importantes a tener en cuenta antes de tomar una decisión terapéutica. Las formas extensas, las que se inician en la infancia y las de larga evolución son muy rebeldes a los tratamientos y se asocian a recaídas frecuentemente³³. Además, se debe informar a los pacientes sobre la remisión espontánea de la enfermedad, que varía de 8% a 68% y que de esta manera se pueda tomar la mejor decisión posible²⁴.

Los corticoides intralesionales, son la primera línea de tratamiento para enfermedad limitada (<50% de extensión en cuero cabelludo). El acetónido de triamcinolona es el más usado, mediante inyector a presión o en jeringas de insulina, con dosis estándar de 5 - 10mg/ml en AA en parches; sin embargo, se ha comprobado que una dosis menor es igual de efectiva²⁴, reduciendo de esta manera la incidencia de los efectos adversos locales, tales como atrofia de piel local, glaucoma y cataratas cuando las inyecciones son aplicadas cerca al ojo, por ejemplo en las cejas³². Se usan en intervalos de 4 a 6 semanas, durante el tiempo que sea necesario^{29,34}. Se puede considerar interrumpir el tratamiento si no hay respuesta por un periodo de 3 a 6 meses. Los corticoides intralesionales no deben usarse como monoterapia en AA extensa; sino, como tratamiento adyuvante a la terapia sistémica³⁴.

Los corticoides tópicos son usados con más frecuencia en pacientes pediátricos, debido a su baja invasividad. El propionato de clobetasol al 0,05% se prescribe con mayor frecuencia, a un máximo de 2,5 g al día. Tienen mayor eficacia en enfermedad limitada y el efecto adverso más importante es la foliculitis³².

La solución de minoxidil puede usarse como terapia adyuvante en placas leves y moderadas de AA. Se ha comparado la eficacia de minoxidil a concentraciones de 1% y 5%, demostrando mayor eficacia la concentración

de minoxidil al 5%. Sin embargo, algunos estudios no recomiendan el uso de minoxidil en AA, debido a que hay pocos ensayos controlados en la literatura actual y resultados variables³². Los efectos secundarios son infrecuentes, pero puede presentarse picazón del cuero cabelludo, dermatitis e hipertrichosis^{33,34}.

Los corticoides sistémicos suelen tener buenos resultados en todas las variantes de AA, la limitante de esta terapia es el perfil amplio de efectos adversos y el efecto rebote que suelen tener al discontinuarse. Usualmente se usa prednisona oral por ciclos cortos de 4 a 6 semanas, en dosis inicial de 0.8 a 1 mg/kg. Está indicada fundamentalmente en placas extensas de AA, con datos de actividad y progresión rápida³⁴. Estudios recientes, en el intento de reducir los efectos adversos producidos por esta terapia, proponen usar metilprednisolona en pulsos de 300 mg, con un intervalo de 4 semanas, por un mínimo de 4 dosis, 1 pulso por mes o hasta que el crecimiento del cabello sea cosméticamente aceptable²⁶. Los efectos adversos más frecuentes con esta terapia son la supresión del eje pituitario-suprarrenal, efectos sobre el crecimiento o la integridad ósea en niños, cambios oculares y empeoramiento de la hipertensión o diabetes, debilidad general, erupción acneiforme, aumento de peso, malestar gastrointestinal y oligomenorrea. No se recomienda su uso para Alopecia Totalis (AT) y la Alopecia Universalis (AU). Debe tenerse en cuenta que los efectos adversos de los corticoides sistémicos en periodos de tiempo prolongados, no son mayores al beneficio en el tratamiento de la enfermedad³². Corticoides tópicos de alta potencia es la terapia de primera línea para los niños y corticoides intralesionales en los adultos, la AA que afecta a más del 15-20% del cuero cabelludo generalmente requieren tratamiento con corticoides sistémico³⁰.

La inmunoterapia tópica actúa por un mecanismo de competencia antigénica y se usan principalmente dos compuestos, difenilciclopropenona (DPCP) y éster de dibutilo de ácido escuárico (SABDE). Están indicados como terapia de primera línea en AA grave (>50% de extensión)^{24,33}. SABDE demostró ser más eficaz y tener menor frecuencia de efectos adversos. Guías anteriores recomendaban el uso exclusivo en adultos; sin embargo, la evidencia reciente demuestra que los efectos adversos y la efectividad del tratamiento son comparables con los pacientes pediátricos, por lo tanto, la edad no sería una limitación para este tratamiento³². Los factores de mala respuesta a esta terapia son el desarrollo de AT/AU, antecedentes de enfermedad tiroidea, una enfermedad de mayor duración, inicio más joven y compromiso de las uñas. Los efectos adversos más importantes son: eccema, formación de ampollas, inflamación de ganglios regionales^{27,33}. La adición de

fexofenadina oral, un antagonista del receptor de histamina H1, puede inhibir parcialmente el prurito de la dermatitis de contacto inducida por DPCP²⁹.

No hay evidencia de calidad sobre la eficacia en el tratamiento con metotrexate, sin embargo, se sabe que es un fármaco seguro con efectos secundarios predecibles, por lo que se considera su uso en AA grave, que no responda a los corticoides sistémicos y que afecte significativamente la calidad de vida del paciente²⁵.

Fármacos biológicos: Inhibidor de la JAK1/2 y JAK1/3

La vía JAK-STAT son una serie de proteínas que traducen señales moleculares desde la superficie de las células hasta su núcleo, es decir, es una vía de señalización, en la que varias vías de señalización proinflamatorias convergen; una de estas en la AA resulta ser crucial para mantener el infiltrado de células CD8 y NKG2D, el cual es característico en la AA^{34,24}.

El receptor en la superficie celular se une a los ligandos específicos como el interferón, citoquinas y hormonas, tras la unión de ligandos extracelulares, las proteínas JAK intracelulares se activan y fosforilan las proteínas STAT, que dimerizan y transloca en el núcleo para promover la transcripción de una región específica del ADN, que conduce a la expresión génica, este proceso es fundamental que media la activación de las citoquinas^{34,35}. Sus respuestas incluyen la proliferación, diferenciación, migración, apoptosis y supervivencia celular, esto dependiendo la señal, el tejido y el contexto celular. Dado al papel crucial que juega esta vía JAK-STAT en la mediación de la respuesta celular CD8 y NKG2D, siendo esta una opción atractiva para el tratamiento de AA, utilizando inhibidores^{34,35}.

El tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib, son inhibidores de JAK actualmente comercializados, pero no aprobados para la AA. La inhibición de la vía JAK-STAT interrumpe la señalización intracelular y bloquea la inflamación mediadas por las células T³⁶. En la AA, los estudios inmunohistoquímicos indican que la JAK3 se expresa más que la JAK1 y JAK2³⁴. Además, las biopsias tomadas del cuero cabelludo, al inicio y al final del tratamiento con inhibidores de JAK, mostraron pacientes que respondieron y no respondieron, los cuales tienen diferentes puntuaciones inflamatorias; en los pacientes que respondieron los IFN- γ y linfocitos T citotóxicos fueron elevados, mientras que en los pacientes que no respondieron estos se encontraron disminuidos; esto podría indicar que la AA en los que no respondieron, no es impulsada por el IFN- γ y los linfocitos T citotóxicos³⁷.

El Tofacitinib es un inhibidor de JAK1, JAK2 y JAK3, con un mayor efecto en la JAK3, diversos estudios en pacientes han demostrado la eficacia de este inhibidor, debido a que tiene una selectividad superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2. La inhibición en la JAK1 y JAK3 atenúa las señales de transducción activadas por las IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 y los interferones de tipo I y II, dando como respuesta la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria. En la mayoría de pacientes tuvieron resultados favorables a las 4 semanas del tratamiento. Otros informes de casos han observado similares resultados en el mismo período de tiempo, Sin embargo, la respuesta fue transitoria en uno de los casos, ya que en este caso al suspender el tratamiento los pelos crecidos se perdieron a las 3 semanas de haber dejado el tratamiento^{34,38,39}.

El ruxolitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2 y es aprobado para el tratamiento de mielofibrosis, sin embargo, en informes de pacientes con AA tratados con ruxolitinib oral, dieron como resultado el recrecimiento casi completo del cabello dentro de los 3 a 5 meses. Los pacientes tuvieron un seguimiento 3 meses después del tratamiento final, teniendo como resultado la caída del cabello después de 3 semanas de la interrupción del ruxolitinib^{34,36}.

El baricitinib es un inhibidor selectivo más potente que el ruxolitinib, este medicamento está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide; sin embargo, fue probado para el tratamiento de AA dando como resultados hasta ahora solo un caso con eficacia³⁶.

Tratamientos tópicos con ruxolitinib, baricitinib y ruxolitinib, se informó que estas formulaciones podrían ser efectivas en ratones, se indujo que podría tener más resultados que los sistémicos. Esta observación sugiere un posible efecto localizado en la iniciación del ciclo del cabello, pero aún no se ha demostrado completamente en humanos^{37,40}.

Terapias dirigidas a citoquinas

Debido a la poca efectividad que existe en los tratamientos convencionales, se propusieron estrategias terapéuticas dirigidas contra las citoquinas producidas por los linfocitos Th1, Th2 y Th17, ya que interfieren directamente en su patogénesis⁴¹.

Existen diferentes dianas terapéuticas dirigidas contra los linfocitos T entre las que destacan, el aprelimast, que es un antagonista de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), este muestra una significativa disminución de IFN- γ y TNF- α , citoquinas relacionadas con la inflamación. Otro fármaco involucrado en la inhibición de la coestimulación es el abatacept, que

impide la unión de CD28 en la célula T y CD80/86 en la célula presentadora de antígenos (APC), como resultado produce la disminución en la proliferación de linfocitos T y la producción de citoquinas producidas por los linfocitos Th1 como el IFN- γ , TNF- α e IL-2. De manera similar el alefacept inhibe la activación de la célula T, bloqueando la unión CD2 en la célula T y LFA-3 en la APC, además mostró reducción en las citoquinas IFN- γ , IL-8, e IL-23, de la misma manera en la actividad de las células dendríticas. A pesar de demostrar una buena efectividad en modelos animales y humanos, existen terapias que mostraron notables efectos adversos por lo que fueron retirados del mercado, tal es el caso del efalizumab⁴².

Entre los moduladores de la actividad de los linfocitos Th2, la adesleukina es una IL-2 recombinante que tiene una alta afinidad por los receptores IL-2RA e IL-2RB, de esta manera se inhibe la actividad citolítica de los linfocitos CD8 y las células NK. Existen dos anticuerpos monoclonales que actúan bloqueando la actividad de los linfocitos Th2, estos son el dupilumab y el tralokinumab que van contra la subunidad alfa del receptor de la IL-4 (IL-4R α) y la IL-13 respectivamente⁴².

Los inhibidores de la IL-17 como el secukinumab, cumplen un rol en el inicio de la autoinmunidad, ya que esta citoquina actúa en sinergia con el TNF- α , IFN- γ e IL-1 β , además de ser quien induce la producción de los autoanticuerpos, es por ello que cumple un rol fundamental en la fisiopatología de la AA^{12,13}. La respuesta Th17 no solo se encuentra

involucrada en una disregulación inflamatoria, también se le asocia a las comorbilidades psicológicas. La IL-17E y la IL-22 mostraron notables aumentos séricos en pacientes con estas comorbilidades⁴³.

Un anticuerpo monoclonal que tiene actividad específica en la actividad de la IL-23 es el ustekinumab, que inhibe la activación de la IL-17, además de no poder excluir un efecto en la IL-12. Se proponen terapias dirigidas a la inhibición de la inmunidad innata, bloqueando el TNF- α debido a su potente actividad inflamatoria. El adalimumab y etanercept a pesar de tener una actividad específica inhibitoria no muestra resultados alentadores debido a que esta citoquina no cumple un rol protagónico en la patogénesis de la AA⁴². (Figura N° 2)

Existen tratamientos alternativos como el láser excimer 308 nm que induce la apoptosis por ruptura de las cadenas de ADN, como consecuencia provoca la disminución de la proliferación de linfocitos T. Es bien tolerado y con pocas reacciones adversas, pero no se tiene evidencia de sus efectos a largo plazo⁴⁴.

CONCLUSIONES

La AA es una enfermedad poligénica cuya patogénesis inicia por la ruptura del privilegio inmunitario del folículo piloso. La presencia de linfocitos, células dendríticas y células NK en el área peribulbar del folículo piloso, así como la disminución de guardianes del privilegio inmunitario y una mayor expresión de CMH I y II son pruebas sólidas

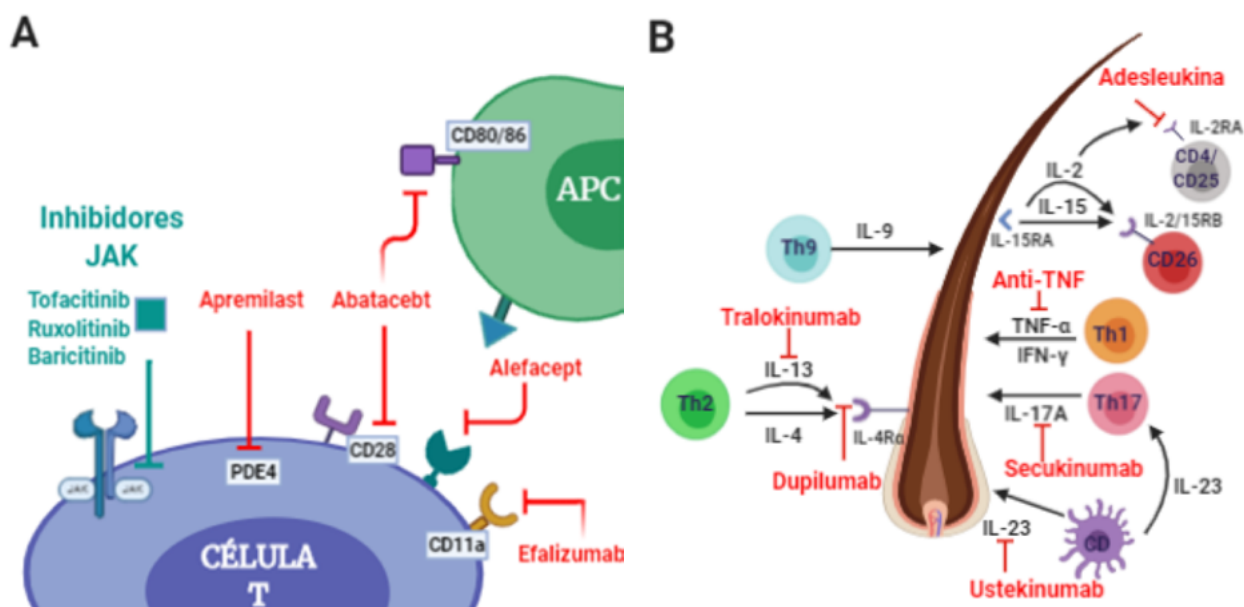


Figura N° 2. La comprensión actual de la AA sugiere la activación de linfocitos Th1, Th2, Th9, Th17 y células dendríticas (CD) con sus respectivas citoquinas. Existe una amplia inhibición de las vías moleculares con aprelimast, abatacept, alefacept, efalizumab y los inhibidores de la JAK quinasa (A). La inhibición específica se logra mediante anticuerpos monoclonales contra las citoquinas TNF- α , IL-4, IL13, IL-17, IL-23 (B).

del colapso de este privilegio inmunitario. La respuesta inmunológica alrededor del bulbo piloso es predominante de linfocitos TCD8 además de un aumento de TCD4, NK, Th17, PDC, disminución de iNKT y Treg. La citoquina que predomina es el IFN- γ , que inducirá al epitelio folicular a atraer más células inflamatorias. Por otro lado, el estrés oxidativo y el daño de la SOD pueden estar involucrados en la función del folículo piloso y la progresión de la enfermedad. Otros posibles desencadenantes de la AA incluyen estrés emocional, trastornos metabólicos o endocrinos, infecciones, medicamentos y vacunas, varios de los cuales inducen una respuesta al IFN. Una dieta con deficiencia de vitamina D altera la respuesta inmunológica ya que no se inhibirá la activación de linfocitos T. La revolución terapéutica inicia por una mala respuesta a los tratamientos convencionales, de los cuales los corticoides intralesionales son la primera opción en AA limitada, y los sistémicos sólo se usan en AA grave; el uso de metotrexate y minoxidil no demostraron suficiente evidencia para su uso. Por lo que existe una necesidad en la búsqueda de múltiples tratamiento dirigidos contra pequeñas moléculas con amplios efectos celulares. La inmunoterapia está iniciando un nuevo paradigma en el tratamiento en la AA por su seguridad y eficacia, en comparación a los limitados tratamientos convencionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Norris DA. Overview of AA and Research Progress: What Have We Learned and Where Are We Headed? *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2015;17(2):6-8.
- Paus R. Exploring the «brain-skin connection»: Leads and lessons from the hair follicle. *Curr Res Transl Med*. 2016;64(4):207-14.
- Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1701
- Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1033-1048.
- Bertolini M, Pretzlaff M, Sulk M, Bähr M, Gherardini J, Uchida Y, Reibelt M, Kinori M, Rossi A, Biró T, Paus R. Vasoactive intestinal peptide, whose receptor-mediated signalling may be defective in alopecia areata, provides protection from hair follicle immune privilege collapse. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):531-41.
- Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun*. 2019;98:74-85.
- Gilhar A, Laufer-Britva R, Keren A, Paus R. Frontiers in alopecia areata pathobiology research. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1478-1489.
- Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López MÁ, García-Ortiz JE, Bocanegra-García V, Guardiola-Avila I, Altamirano-García ML. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(6):e404-e411
- Speiser JJ, Mondo D, Mehta V, Marcial SA, Kini A, Hutchens KA. Regulatory T-cells in alopecia areata. *J Cutan Pathol*. 2019;46(9):653-658.
- Ghraieb A, Keren A, Ginzburg A, Ullmann Y, Schrum AG, Paus R, Gilhar A. iNKT cells ameliorate human autoimmunity: Lessons from alopecia areata. *J Autoimmun*. 2018;91:61-72.
- Ito T, Suzuki T, Sakabe JI, Funakoshi A, Fujiyama T, Tokura Y. Plasmacytoid dendritic cells as a possible key player to initiate alopecia areata in the C3H/HeJ mouse. *Allergol Int*. 2020;69(1):121-131.
- Ramot Yuval et al. «IL-17 inhibition: is it the long-awaited savior for alopecia areata?» *Archives of dermatology research*. 2018;310(5): 383-390
- Speeckaert R, Lambert J, Grine L, Van Gele M, De Schepper S, Van Geel N. The many faces of interleukin-17 in inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):892-901.
- 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):1028-1033.
- Atwa MA, Youssef N, Bayoumy NM. T-helper 17 cytokines (interleukins 17, 21, 22, and 6, and tumor necrosis factor- α) in patients with alopecia areata: association with clinical type and severity. *Int J Dermatol*. 2016;55(6):666-72.
- Bilgic O, Sivrikaya A, Unlu A, Altinyazar HC. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with alopecia areata. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):260-3.
- Dainichi T, Kabashima K. Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? *J Dermatol Sci*. 2017;86(1):3-12.
- Wang ECE, Christiano AM. The Changing Landscape of Alopecia Areata: The Translational Landscape. *Adv Ther*. 2017;34(7):1586-93.
- Lei Z-X, Chen W-J, Liang J-Q, Wang Y-J, Jin L, Xu C, et al. The association between rs2476601 polymorphism in PTPN22 gene and risk of alopecia areata: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15448.
- Richardson CT, Hayden MS, Gilmore ES, Poligone B. Evaluation of the Relationship between Alopecia Areata and Viral Antigen Exposure. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):119-126.
- Tsai TY, Huang YC. Vitamin D deficiency in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):207-209.
- Lee S, Kim BJ, Lee CH, Lee WS. Increased prevalence of vitamin D deficiency in patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1214-21.
- Thompson JM, Mirza MA, Park MK, Qureshi AA, Cho E. The Role of Micronutrients in Alopecia Areata: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(5):663-679.
- Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(1):15-24.
- Browne R, Stewart L, Williams HC. Is methotrexate an effective and safe treatment for maintaining hair regrowth in people with alopecia totalis? A Critically Appraised Topic. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):609-14.
- Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Gilula Z, Zlotogorski A. A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):372-374.e1-5.
- Yoshimasu T, Furukawa F. Modified immunotherapy for alopecia areata. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(7):664-7.
- Trüeb RM, Dias MFRG. Alopecia Areata: A Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):68-87.
- Cranwell WC, Lai VW, Photiou L, Meah N, Wall D, Rathnayake D, et al. Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. *Australas J Dermatol*. 2019;60(2):163-170.
- Lee S, Lee WS. Management of alopecia areata: Updates and algorithmic approach. *J Dermatol*. 2017;44(11):1199-1211.
- Gupta AK, Carviel J, Abramovits W. Treating Alopecia Areata: Current Practices Versus New Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):67-75.
- Gomez-Zubiaur, A et al. «Tratamiento de la alopecia areata, un recorrido desde las opciones terapéuticas clásicas hasta los nuevos fármacos aparecidos en los últimos años.» *Dermatology online journal*. 2018;5;24(7):13030.
- Chu TV, Aljasser M, Alharbi A, Abahusseini O, McElwee K, Shapiro J. Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: an intrasubject pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):338-340.
- De Oliveira AB, Alpalhão M, Filipe P, Maia-Silva J. The role of Janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2019;35(5):e13053
- Wang EHC, Sallee BN, Tejada CI, Christiano AM. JAK Inhibitors for Treatment of Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):1911-1916.
- Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatol Treat*. 2019;30(7):648-58.
- Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. The Changing Landscape of Alopecia Areata: The Therapeutic Paradigm. *Adv Ther*. 2017;34(7):1594-1609.
- Kostovic K, Gulin SJ, Mokos ZB, Ceovic R. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor: Perspectives in Dermatology. *Curr Med Chem*. 2017;24(11):1158-67.
- Lorizzo M, Tosti A. Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;23(1):77-81
- Hosking A-M, Juhasz M, Mesinkovska NA. Topical Janus kinase inhibitors: A review of applications in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(3):535-44.

41. Malik, Kunal, and Emma Guttman-Yassky. "Cytokine Targeted Therapeutics for Alopecia Areata: Lessons from Atopic Dermatitis and Other Inflammatory Skin Diseases." *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings.* 2018;19(1):S62-S64.
42. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. A novel therapeutic paradigm for patients with extensive alopecia areata. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(8):1005-14.
43. Bain KA, McDonald E, Moffat F, Tutino M, Castelino M, Barton A, Cavanagh J, Ijaz UZ, Siebert S, McInnes IB, Astrand A, Holmes S, Milling SWF. Alopecia areata is characterized by dysregulation in systemic type 17 and type 2 cytokines, which may contribute to disease-associated psychological morbidity. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):130-137
44. Beggs S, Short J, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Applications of the Excimer Laser: A Review. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2015;41(11):1201-11

Correspondiente: Dr. Julio E. Valdivia-Silva MD., PhD.
E-mail: jvaldivias@utec.edu.pe



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.pe

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA