



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“Comorbilidades asociadas en pacientes
pediátricos con alopecia areata del Instituto
Nacional de Pediatría”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN**

PEDIATRÍA

PRESENTA

Adrián Martínez Gayosso

TUTOR

Dra. María Teresa García Romero

Asesores Metodológicos

Dra. Patricia Cravioto Quintanilla
Fis. Mat. Fernando S. Galván Castillo





Universidad Nacional
Autónoma de México



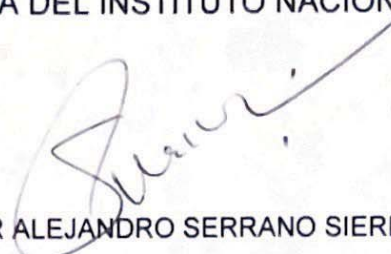
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COMORBILIDADES ASOCIADAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ALOPECIA AREATA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



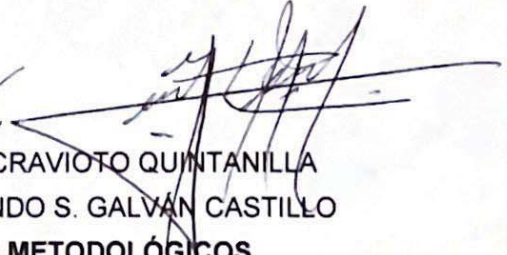

DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MARÍA TERESA GARCÍA ROMERO
TUTORA



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILLA
FIS. MAT. FERNANDO S. GALVÁN CASTILLO
ASESORES METODOLÓGICOS

TÍTULO

Comorbilidades asociadas en pacientes pediátricos con alopecia areata del Instituto Nacional de Pediatría

AUTORES

Adrián Martínez Gayosso – Médico residente de Pediatría del INP

María Teresa García Romero – Médico adscrito al Servicio de Dermatología del INP

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

Estructura y anatomía del pelo

El pelo es un apéndice cutáneo que está formado por queratinocitos muertos y diferenciados cuya durabilidad se basa en la presencia de abundantes filamentos intermedios de queratina.¹ Entre sus múltiples funciones destacan la protección de la cabeza, sensación y pertenencia sociocultural. La piel cabelluda de una persona tiene en promedio 100,000 a 150,000 unidades pilosebáceas.² Cada unidad pilosebácea está compuesta por un folículo piloso, un músculo piloerector y una glándula sebácea.

Cada pelo descansa sobre un folículo piloso, el cual se divide en cuatro segmentos: el primero es el bulbo, el cual se encuentra en la parte más inferior del folículo y contiene las células epiteliales de la matriz del pelo y la papila dérmica mesenquimatosa.² Estos queratinocitos proliferan y se diferencian de manera rápida y son responsables de la producción del pelo. El segundo segmento es el suprabulbar y comprende del bulbo hasta la región del istmo, el cual se extiende desde la inserción del músculo piloerector hasta la inserción de la glándula sebácea. Por último, esta la región del infundíbulo el cual abarca desde la inserción de la glándula sebácea hasta el epitelio interfolicular.²

Anatómicamente el pelo es una estructura laminar que consta de tres componentes principales. En la parte central se encuentra la médula, rodeada de la corteza, y al exterior esta la cutícula.³ Entre el bulbo y el istmo, el tallo del pelo esta rodeado de una vaina radicular interna (VRI) que forma una cubierta cornificada cilíndrica que le da forma al tallo. La vaina radicular externa es una estructura que rodea la VRI y el tallo piloso y que se extiende desde el bulbo hasta la epidermis exterior, siendo una continuidad de ésta.³

Ciclo del pelo

El folículo piloso es el único órgano en los mamíferos que se regenera continuamente. Pasa por un ciclo no sincrónico (es decir que cada folículo cicla de manera independiente previniendo una caída masiva de todo el cabello), en donde hay tres periodos:

- **Anágeno:** es el periodo en donde hay producción activa de pelo. Normalmente, el 90% del pelo de la piel cabelluda se encuentra cursando esta fase. La tasa de crecimiento del cabello y la duración del anágeno varían según el tipo de cabello y la ubicación. Por ejemplo, en la piel cabelluda el pelo crece aproximadamente 0.3 mm por día y el anágeno dura de dos a seis años. En contraste, el pelo de las cejas crece 0.1 mm por día y tiene una fase de anágeno que dura de dos a tres meses. Así, el pelo de las cejas se mantiene con una longitud específica y se cae antes de crecer más de lo normal.

- **Catágeno:** Durante esta fase que dura aproximadamente dos semanas, la papila dérmica reduce su volumen en un 50% por pérdida de matriz extracelular y los melanocitos del bulbo empiezan a regular a la baja la melanogénesis.¹ Todo esto se traduce en la regresión del folículo piloso y la producción de pelo cesa. La parte más profunda del folículo se tracciona hacia arriba causando que la papila dérmica migre del tejido subcutáneo a la dermis reticular. Menos del 1% del pelo en la cabeza se encuentra en esta fase.⁴

- **Telógeno:** En esta última fase, que dura aproximadamente de dos a tres meses, los folículos se caracterizan por tener forma de garrote en su punta y estar totalmente queratinizados y listos para separarse del folículo piloso y caerse.² Hasta un 10% del pelo de la piel cabelluda se encuentra en esta fase. El término “exógeno” es a veces utilizado para describir el momento exacto en el que el pelo se muda.² Normalmente, entre 50 y 100 pelos caen de la cabeza al día.¹

Clasificación de las alopecias

Los trastornos de la pérdida del cabello son un largo grupo heterogéneo de condiciones que tienen diferentes rasgos clínicos, patrones histológicos y etiologías. Las alopecias ocurren principalmente por trastornos en el ciclo del cabello, afecciones inflamatorias y anomalías congénitas o adquiridas de la estructura del tallo del pelo. La principal división para las diversas formas de pérdida del pelo es:

- Alopecias cicatriciales: El término “cicatricial” implica la sustitución del epitelio folicular por tejido conjuntivo. En la definición más general de alopecia cicatricial se podrían incluir todas las formas de alopecia en las que existe una pérdida irreversible de los folículos pilosos. En la mayoría de los casos, se presupone que son debidas a lesiones irreversibles de la región folicular en que se alojan las células madre. Dentro de este rubro encontramos a la alopecia mucinosa, alopecia por lupus discoide y liquen plano pilar.³

- Alopecias no cicatriciales: En este tipo de alopecia, los signos clínicos de inflamación suelen ser leves o no estar presentes y la destrucción del folículo piloso no ocurre por lo que con un buen manejo pueden ser reversibles. Dentro de este rubro, reconocer la distribución de la pérdida del pelo ayuda con el diagnóstico:

- Pérdida focal de pelo:

- Alopecia areata: se define como una alopecia no cicatricial en la que existe un proceso autoinmunitario específico de órgano hacia el folículo piloso y en el cual intervienen los linfocitos T. Se manifiesta normalmente en forma de zonas circulares de ausencia de pelo llegando a conducir en algunos casos a pérdida total del pelo de la piel cabelluda (alopecia totalis) o del cuerpo entero (alopecia universalis).¹
- Alopecia inducida por presión: este tipo de alopecia describe la pérdida de pelo que ocurre cuando hay presión en la piel cabelluda por un tiempo prolongado como es el caso durante procedimientos quirúrgicos de larga duración. Esta pérdida de pelo suele desarrollarse semanas tras el evento agresor y el pelo suele volver a crecer en la mayoría de los pacientes.¹
- Alopecia traccional: resulta tras la tracción o tensión prolongada en el pelo, generalmente debido a peinados como colas de caballo o trenzas apretadas. Comúnmente se detecta a lo largo de las zonas frontales y temporales del cabello.¹

- Pérdida con un patrón característico:

- Alopecia androgénica: pérdida de pelo en los hombres que se caracteriza por pérdida de pelo simétrica progresiva y lenta en una distribución característica frontoparietal y frontal, así como del adelgazamiento del vértice. Está mediada por la acción de andrógenos sobre los folículos en hombres genéticamente susceptibles.¹
- Alopecia de patrón femenino: La pérdida de cabello de patrón femenino se presenta con mayor frecuencia como adelgazamiento del cabello en las áreas frontal y coronal del cuero cabelludo, dejando libre la región occipital.¹

- Tricotilomanía: se trata de un trastorno en el cual la persona afectada se arranca de manera repetitiva los pelos de la piel cabelluda u otras áreas del cuerpo donde crece pelo. El patrón característico consta de áreas de alopecia en formas irregulares y aleatorias.¹

- Difusa:

- Efluvio anágeno: Se produce como resultado de una interrupción aguda de la fase anágena y conduce a una pérdida de cabello extensa sin la transición de los folículos a la fase catágena o telógena. La pérdida de cabello generalmente ocurre dentro de las dos semanas posteriores de un evento incitante. Los agentes quimioterapéuticos son una causa importante de efluvio anágeno.³
- Efluvio telógeno: Es una causa común de pérdida de pelo que se produce por un cambio abrupto de numerosos folículos pilosos de anágeno hacia la fase telógena. Existen numerosos factores que pueden estimular este cambio como el estrés físico y psicológico, restricciones alimenticias, el parto y diversos medicamentos. La pérdida de pelo suele ocurrir de dos a tres meses después del evento agresor.³

Algunas enfermedades capilares muestran una pauta bifásica, pues se produce una pérdida de cabello no cicatricial en la fase inicial y que adopta más tarde, en las fases más avanzadas, carácter irreversible. Entre ellas se encuentran la alopecia androgénica, la alopecia areata y la alopecia por tracción. Estas formas de alopecia se suelen considerar no cicatriciales; no obstante, tras muchos años o décadas de enfermedad activa, se produce una pérdida definitiva de los folículos.⁴

Alopecia Areata

Definición

La alopecia areata (AA) es una forma de alopecia no cicatricial considerada una enfermedad autoinmunitaria que afecta específicamente al pelo, y en la que la susceptibilidad de los individuos y la gravedad con que se manifiesta dependen de factores genéticos y ambientales.⁵ Comúnmente se presenta con la aparición repentina de parches focales bien circunscritos de pérdida de cabello en la piel cabelluda sin signos de inflamación o cicatrización significativas.⁶ También puede ocurrir en otras áreas con pelos, como las cejas, pestañas, barba y extremidades. En la forma grave de la enfermedad, los pacientes pueden experimentar la pérdida de todo el cabello de la cabeza (alopecia totalis)

o llegar a perder todo el pelo en el cuerpo (alopecia universalis). La causa exacta de AA sigue sin entenderse de manera completa, aunque se cree que se debe a una pérdida del privilegio inmunitario en el folículo piloso, la destrucción del folículo mediado por autoinmunidad y la regulación positiva de las vías inflamatorias.⁶

La naturaleza recidivante crónica de la alopecia areata y su impacto sobre el aspecto físico hacen que este trastorno altere gravemente la vida de muchos de los individuos afectados, haciéndolos más propensos a comorbilidades psiquiátricas.⁶

Epidemiología

La alopecia areata ocurre en todo el mundo. La prevalencia estimada es de aproximadamente 1 de cada 1000 personas. Tanto los niños como los adultos pueden desarrollar alopecia areata, y el trastorno ocurre a tasas similares en hombres y mujeres. Un análisis de los datos clínicos recopilados de la población del condado de Olmsted, Minnesota, entre 1990 y 2009 reveló una edad media para el diagnóstico de alopecia areata de 32 años en hombres y 36 años en mujeres. Las tasas de incidencia fueron ajustadas por los años, la edad y el sexo, y el riesgo de padecer alopecia areata a lo largo de la vida se estimó en 1.7%.⁷

También conocemos por otros estudios que la AA supone el 0.7-3.8% de las consultas en clínicas dermatológicas. No obstante, existen numerosos estudios sobre la epidemiología de la AA con muestras hospitalarias y resultados variables entre unos y otros. En cuanto a datos epidemiológicos sobre esta enfermedad en la población pediátrica, los datos y la evidencia son limitados. Se estima que el 20% de los casos de AA ocurren en la infancia.⁸ En un estudio realizado en EUA en 2018 con datos del National Alopecia Areata Registry se encontró que la enfermedad es más frecuente en niñas que en niños con una relación mujer a hombre de 1.5:1, pero los niños tienen AA más extensa y severa.⁸ En esta cohorte, 25.4% de los niños tenían antecedentes familiares positivos, y 8.1% tenían más de tres familiares de primer grado afectados. Estos datos concuerdan con el porcentaje de niños con AA y antecedentes familiares positivos en la literatura que varía de 8.4% a 51.6%.

Asociaciones

Además de ser una enfermedad que se describe como autoinmune e inflamatoria, la AA se ha sugerido que esta asociada a diversas enfermedades sistémicas como lo son las autoinmunes, atópicas y reumatológicas. La prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con AA es del 16%.⁹ Enfermedades atópicas como el asma y la dermatitis atópica

se han reportado en 10 a 60% de los pacientes.¹⁰ También se ha observado una fuerte asociación con AA en pacientes con síndrome de Down (6-10%)³⁸. Con respecto a los subtipos de AA, se ha visto que los pacientes con AA totalis y universalis presentan un mayor número de comorbilidades que los pacientes con AA en placas focales.¹¹

Así mismo hay publicaciones que mencionan que a diferente edad de inicio de la enfermedad, resulta en mayor índice de aparición de ciertas comorbilidades. Por ejemplo, un estudio en Taiwán con 4334 pacientes encontró que la dermatitis atópica y el lupus eritematoso sistémico son más frecuentes en los primeros 10 años de vida y la artritis reumatoide y la psoriasis entre los 11 y 20 años.¹²

Existen múltiples estudios donde se refieren todas estas asociaciones con diferentes porcentajes de prevalencias entre si. Huang K. y cols realizaron un estudio retrospectivo donde en 3568 pacientes con AA, encontraron altas prevalencias de enfermedad tiroidea (14.6%), atopia (38.2%), diabetes mellitus (11.1%) y depresión/ansiedad (25.5%).¹³ También, Conic R. y cols realizaron una revisión del Cleveland Clinic Alopecia Registry donde observaron asociación positiva con dermatitis atópica (OR 3.91), enfermedad tiroidea (OR 2.84), deficiencia de vitamina D (OR 3.72) y anemia (OR 2.45).¹⁴ Por otra parte, uno de los estudios con mayor nivel de evidencia es el meta análisis realizado por Lee S. y cols donde se analizaron 87 estudios hallando que la comorbilidad más asociada es el hipotiroidismo subclínico con un OR de 19.61. Seguido del hipertiroidismo subclínico (OR 5.55), lupus eritematoso sistémico (OR 4.73), síndrome metabólico (OR 3.68), anemia (OR 2.53) y dermatitis atópica (OR 2.36).¹⁵ Como se puede apreciar, las conclusiones son diversas, pero en lo que si concuerdan es que la enfermedad tiroidea tiene fuerte asociación con AA.¹⁶

La prevalencia de la enfermedad tiroidea varía con un rango reportado del 8% al 28% y no hay una relación clara entre el tipo de AA y la gravedad o el historial médico familiar.¹⁶ Con estos datos se ha discutido si es necesario buscar intencionadamente en estos pacientes datos de disfunción tiroidea. Con respecto a pacientes pediátricos, Patel y cols se dieron a la tarea de buscar criterios para la detección de disfunción tiroidea en niños con AA. Llegaron a la conclusión que el tamizaje de disfunción tiroidea de rutina se limite a pacientes con AA que tengan uno de los siguientes: antecedentes médicos de síndrome de Down, antecedentes personales de atopia, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea o hallazgos clínicos (bocio) que sugieran una posible disfunción tiroidea.¹⁶

Fisiopatogenia

La alopecia areata es una enfermedad autoinmune en la cual los folículos pilosos en la fase de crecimiento (anágeno) hacen una transición prematura a las fase de involución (catágeno) y de reposo (telógeno), lo que lleva a la caída repentina del cabello y la inhibición del crecimiento del cabello.¹ A diferencia de las alopecias cicatriciales, el proceso inflamatorio en la alopecia areata no conduce a la destrucción permanente del folículo piloso. Los mecanismos fisiopatogénicos que conducen a la alopecia areata no se entienden completamente. Los eventos clave incluyen:

- Pérdida del privilegio inmune y desregulación inmune:

La combinación de la pérdida del privilegio inmune en el folículo piloso y otros eventos inmunológicos es probablemente necesaria para el desarrollo de la alopecia areata. Se postula que la pérdida del privilegio inmune involucra estresores locales desconocidos que inhiben la expresión de los "guardianes" del privilegio inmune del folículo piloso (p. Ej., Factor de crecimiento transformante-beta [TGF] y hormona estimulante de alfa-melanocitos [MSH]) y estimulan la expresión de la secuencia A del complejo mayor de histocompatibilidad (MICA) en las células del folículo piloso. Estos eventos pueden conducir a la activación de células NK y a la secreción local de interferón gama (IFN- γ) e interleucina 15 (IL 15). IFN- γ estimula la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo I en las células del folículo piloso, lo que puede permitir la presentación de antígenos del folículo piloso previamente ocultos a las células T. La IL-15 inhibe la función supresora de las células T reguladoras y promueve la proliferación de las células NK y las células T, conduciendo a la destrucción del folículo por estas células¹⁷.

- Predisposición genética:

Los estudios de familias y de gemelos respaldan una predisposición genética a la AA. En estudios recientes de pacientes con alopecia areata, se ha visto que aproximadamente el 20% tiene un familiar de primer grado con la enfermedad. En un estudio de gemelos con 19 pares de gemelos monocigóticos, ambos gemelos tenían AA en el 42% de los casos. En contraste, entre 31 pares de gemelos dicigóticos, ambos tenían alopecia areata en solo el 10%.¹⁸ Los estudios de asociación de todo el genoma humano (GWAS) han confirmado asociaciones de AA con genes del antígeno leucocitario humano (HLA).¹¹ El alelo HLA-DQB1*03, entre otros, puede ser un marcador importante de susceptibilidad para esta enfermedad. También se han encontrado varios loci de susceptibilidad que se han asociado con otras enfermedades autoinmunes (p. Ej., Antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos 4 [CTLA-4], IL-2 / IL-21, receptor alfa de interleucina-2 [IL-2RA]), lo que indica que la AA

puede compartir una vía común con otras enfermedades autoinmunes, como la diabetes mellitus tipo 1 y la artritis reumatoide.¹⁹ Con respecto a si factores psicológicos juegan un rol importante en la patogénesis de la enfermedad aun es controversial. Algunos pacientes reportan estrés severo, especialmente estrés emocional como un evento precipitante, aunque muchos pacientes no tienen tal historia. Los acontecimientos de gran estrés podrían provocar disfunción de los linfocitos T, influyendo de forma importante en la modulación inmune de la enfermedad. Estudios muestran que el número y la amenaza de determinados acontecimientos estresantes es más alto en el grupo de pacientes afectados de AA que en controles.²⁰

Diagnóstico

La AA se presenta más comúnmente con parches focales, de inicio repentino, bien circunscritos de pérdida de pelo en la piel cabelluda sin signos de inflamación significativa o cicatrización.¹ En pacientes con enfermedad activa, una prueba de tracción del pelo o pull test puede ser positiva, especialmente en la periferia de la lesión. En general, los pacientes están asintomáticos, aunque ocasionalmente se reporta hormigueo, picazón y disestesias antes de la caída del cabello. En individuos gravemente afectados, la AA puede progresar para afectar todos los pelos de la piel cabelluda (alopecia totalis), o todos los pelos del cuero cabelludo y del cuerpo (alopecia universalis). Existen patrones menos comunes de afectación dentro de los cuales se encuentran:

- Ofiasis: pérdida de pelo a lo largo de la periferia de las regiones temporales y occipital del cuero cabelludo.⁶
- Sisaifo: El subtipo sisaifo ocurre en la distribución opuesta, que causa la pérdida central del cabello pero que evita el pelo en el margen de la piel cabelluda, y parece similar a la alopecia androgénica.⁶
- Patrón difuso: La alopecia aguda difusa y total es una variante descrita más recientemente que se presenta como pérdida de cabello difusa y repentina con mayor frecuencia en mujeres, y que dura aproximadamente 3 meses seguida de un rápido crecimiento.⁶

Dentro de la evaluación clínica es importante realizar tricoscopía para permitir una evaluación más cercana del folículo, el tallo del cabello y la piel circundante, y para ayudar a determinar la mejor área desde la cual obtener una biopsia en caso de ser necesario. Se debe de buscar dirigidamente los cabellos en signo de exclamación, que se consideran un signo patognomónico de AA y describe un cabello roto que es más grueso en el extremo distal en relación con la base.¹³ Los pelos rotos y distróficos también están presentes con

frecuencia, y aunque no son específicos de AA, ocurren cuando se interrumpe la actividad mitótica en los folículos anágenos. También se pueden observar puntos amarillos en la tricoscopía, pero no se correlacionan bien con la gravedad de la enfermedad clínica, y se pueden observar en otros tipos de pérdida de cabello, como la alopecia androgénica.²¹

Diagnóstico diferencial

La tricotilomanía, la alopecia triangular temporal y el efluvio telógeno son los diagnósticos diferenciales más importantes a considerar. La tricotilomanía puede ser difícil de diferenciar de AA, y en algunos casos las dos condiciones pueden coexistir. Sin embargo, en la tricotilomanía, se observa una pérdida de cabello incompleta y un número significativo de cabellos rotos en la tricoscopía.²² La alopecia triangular temporal causa una área circunscrita triangular de pérdida de cabello no cicatricial en el área frontotemporal. Los parches generalmente son únicos, persistentes, unilaterales, no aumentan de tamaño como en AA, y tienden a no responder al tratamiento.²³ Una muestra de biopsia también se puede utilizar para distinguir esta condición de AA, porque la alopecia triangular temporal tiende a ser no inflamatoria, aunque las lesiones crónicas AA también pueden carecer de inflamación significativa. La AA difusa puede ser difícil de diferenciar del efluvio telógeno, y esta distinción a menudo requiere obtener una muestra de biopsia o identificar un factor desencadenante.

Tratamiento

El tratamiento de la AA se basa según la presentación clínica del paciente. Se divide básicamente en tratamiento para AA en placas focales y AA de afección extensa.

- Placas focales o localizadas:

- Los corticosteroides intralesionales son el tratamiento inicial preferido para pacientes adultos con alopecia areata en parches. Esto se basa en la seguridad relativa y la evidencia disponible, aunque limitada, de eficacia. A menudo, los pacientes con <25% de pérdida de cabello en el cuero cabelludo son los mejores candidatos debido a la dificultad de tolerar la gran cantidad de inyecciones necesarias para tratar áreas más grandes.²⁴ El área a tratar se puede inyectar previamente con un anestésico local como lidocaína, y posteriormente aplicar triamcinolona. Se inyectan de 2.5 a 5 mg/ml en la piel de las cejas y la barba; consecuentemente se inyectan concentraciones de 5 a 10 mg/ml en la piel cabelluda. Se inyectan pequeños volúmenes (0.1 ml o menos) en múltiples sitios separados por 1 cm.²⁵ La dosis por visita está determinada en gran medida por la extensión de la enfermedad y la

tolerancia del paciente, pero generalmente es de alrededor de 20 mg. La dosis de triamcinolona administrada no debe exceder los 40 mg por sesión de tratamiento.²⁵

- Corticoesteroides tópicos de alta potencia: Es el tratamiento de elección para pacientes que no toleren las inyecciones intralesionales o en pacientes pediátricos.²⁶ Se pueden utilizar en presentación de crema o loción para una mejor aplicación en la zona afectada. Se trata con esteroides de alta potencia como propionato de clobetasol al 0.05% y dipropionato de betametasona al 0.05% aplicado a las áreas afectadas una vez al día.²⁵

- Afección extensa:

- La inmunoterapia tópica es probablemente el tratamiento más efectivo para pacientes con compromiso extenso o recurrente de la piel cabelluda. Se aplica semanalmente un potente alérgeno de contacto para precipitar la regeneración del cabello. La razón de esta respuesta sigue siendo desconocida, pero se cree que un efecto inmunomodulador sobre el infiltrado inflamatorio que rodea los folículos capilares afectados juega un rol importante.²⁷ Las teorías sobre el mecanismo de acción se han centrado en la inhibición de la respuesta inmune a través de la competencia antigénica, la inducción de apoptosis linfocitaria o un efecto sobre el tipo o la función de los linfocitos en el infiltrado inflamatorio. Esta terapia tópica se realiza con difenilciclopropenona (DPCP) o ácido escuárico dibutylester.²⁷
- Los glucocorticoides sistémicos se prescriben ocasionalmente como una medida temporal para retrasar la pérdida de cabello en pacientes con pérdida de cabello extensa y de progreso rápido. Estos pacientes pueden ser transferidos posteriormente a inmunoterapia tópica o una terapia alternativa, si está disponible. Aunque los glucocorticoides sistémicos parecen estimular el crecimiento del cabello, los efectos adversos asociados con estos agentes limitan la duración de la terapia, y la recurrencia de la pérdida de cabello ocurre con frecuencia después de la interrupción del tratamiento. Un curso de tratamiento común es de 40 a 60 mg por día en adultos o 1 mg/kg por día en niños con posterior disminución paulatina de cuatro a seis semanas.²⁸ Se espera evidencia de crecimiento del cabello dentro de este período. Aproximadamente un 80% de los pacientes responden al tratamiento, sin embargo, 50% presentarán recidivas cuando se reduzcan la dosis o se interrumpa el tratamiento.¹

Pronóstico

Los factores que pueden contribuir al pronóstico incluyen el subtipo de AA, el grado de pérdida de cabello, la duración de la pérdida de cabello, la edad de inicio y los antecedentes familiares. Aproximadamente el 5% de los casos de AA en parches progresará a alopecia totalis o alopecia universalis.⁶ Una edad temprana de inicio también se considera un indicador de pronóstico menos favorable. Además, el subtipo ofiasis puede tener un pronóstico más pobre y responder menos al tratamiento.

Con respecto a la recuperación, el crecimiento espontáneo del cabello es común. Alrededor del 50 por ciento de los pacientes con pérdida de cabello en parches limitada se recuperan dentro de un año, aunque casi todos experimentan más de un episodio de la enfermedad.²⁹ Los pacientes también pueden exhibir áreas persistentes de alopecia y parches con crecimiento de cabello simultáneamente. La regeneración a veces comienza con la aparición de vellos finos y blancos que posteriormente se pigmentan.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La alopecia areata es una enfermedad del pelo que tiene origen autoinmunitario y que afecta a todas las edades y de forma equitativa a hombres y mujeres. Se ha descrito que está asociada a múltiples otros padecimientos dentro de los que destacan las enfermedades autoinmunes y atópicas. Aunque existe en la literatura varios estudios que describen y documentan estas asociaciones no hay estadísticas claras y contundentes sobre la frecuencia y factores de riesgo. En la población pediátrica la información es aun más limitada y en nuestro país aun no hay estadísticas ni estudios que describan estas asociaciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las asociaciones entre alopecia areata y otras enfermedades en la población pediátrica mexicana?

JUSTIFICACIÓN

La alopecia areata es una enfermedad que afecta a todas las edades, incluyendo a la población pediátrica. Parte del manejo integral de estos pacientes debe incluir el tamizaje y abordaje de otras posibles comorbilidades que se han descrito en la literatura. Hasta el momento no se ha descrito la frecuencia de asociación a estas enfermedades en niños

mexicanos con alopecia areata y generar este conocimiento contribuiría a comprender mejor esta condición en nuestra población.

OBJETIVOS

a) Objetivo general

Estimar la frecuencia de las enfermedades o comorbilidades que estén presentes en niños y niñas diagnosticados con alopecia areata en el Instituto Nacional de Pediatría en el servicio de Dermatología entre 2008 y 2018.

b) Objetivos específicos

- Describir las características demográficas y clínicas de la población de pacientes que tienen diagnóstico de alopecia areata.
- Describir las comorbilidades y enfermedades de los pacientes con alopecia areata.
- Describir la frecuencia de estas comorbilidades y enfermedades en la muestra de pacientes estudiados.
- Comparar la frecuencia de las comorbilidades presentes en los pacientes estudiados con la reportada en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

a) Clasificación de la investigación

Estudio de tipo observacional, retrospectivo, retrolectivo y analítico.

b) Universo de estudio

- Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de alopecia areata (CIE-10 L63) que hayan acudido a consulta externa del servicio de Dermatología del INP del 01/01/2008 al 31/12/2018.
- Pacientes de 0 a 18 años
- Ambos géneros

- Criterios de exclusión:

- Expedientes con menos de 70% de datos para el estudio
- Pacientes que no acudan al menos a una cita de seguimiento de Dermatología.

c) Explicación de selección de los sujetos que participaran en la investigación.

Se escogieron pacientes con diagnóstico de alopecia areata de 0 a 18 años puesto que con este universo muestral se plantea obtener conclusiones en la población pediátrica. Puesto que el objetivo del estudio es caracterizar comorbilidades se incluyen todos los pacientes que tengan diagnóstico de alopecia areata sin excluirlos si presentan otras enfermedades. Se requiere al menos una cita de seguimiento para obtener datos de evolución de la enfermedad y recabar estudios de extensión.

d) Tabla de variables

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Cuantitativa continua	Años y meses
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el genero	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Comorbilidades	Se considerará a cualquier patología que el paciente padezca.	Nominal	1= Autoinmune 2= Inflamatoria/reactiva 3= Psicológica 4= Infecciosa 5= Neoplasia 6= Congénita 7= Otro

Subtipo	Es el patrón de afectación de Alopecia areata y es importante porque muestra la gravedad y modifica el tratamiento.	Cualitativa nominal	1= Parches focales 2= Totalis 3= Universalis 4= Ofiasis 5= Sisaifo
Enfermedad tiroidea	Cualquier disfunción de la glándula con forma de mariposa ubicada en la base del cuello (tiroides). Puede ser hiperfunción o hipofunción. Es importante dado que es la enfermedad mas asociada a AA.	Cualitativa nominal	1= Hipotiroidismo clínico 2= Hipotiroidismo subclínico 3= Hipertiroidismo clínico 4= Hipertiroidismo subclínico 5= Tiroiditis autoinmune
Fecha de diagnóstico	Fecha en el que el paciente ingresa al servicio de Dermatología	Cualitativa ordinal	Fecha dd/mm/aaaa
Tiempo desde el diagnóstico	Es el tiempo que transcurre desde que se hizo el diagnóstico hasta la ultima revisión o cese de los síntomas.	Cuantitativa continua	Años y meses
Tratamiento	Conjunto de medios que se aplican para curar o aliviar una enfermedad.	Cualitativa nominal	1= esteroide tópico 2= esteroide intralesional 3= inmunosupresor sistémico 4= minoxidil 5= tretinoína 6= otro

Resultado del tratamiento	Es la consecuencia o el fruto de una determinada situación o de un proceso. En este caso se trata de la evolución que tuvo el paciente con el tratamiento dado.	Cualitativa ordinal	1= malo (sin cambios o menos del 25% SC) 2= regular (26-50%) 3= bueno (51-75) 4= excelente (más del 76%)
Recaída	Se refiere al paciente que presenta mejoría y posteriormente vuelve a presentar la enfermedad	Cualitativa nominal	1= Si 2= No
Afección psicológica relacionada a su alopecia areata	Una amplia variedad de afecciones que afectan el estado de ánimo, el pensamiento y el comportamiento.	Cualitativa nominal	1= trastorno de ansiedad 2= trastorno depresivo 3= trastorno adaptativo 4= Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) 5= otro
Atopia	Carácter hereditario de una persona que presenta reacciones alérgicas con una frecuencia anormalmente elevada. Caracterizada por la presencia de dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma.	Cualitativa nominal	1= dermatitis atópica 2= rinitis alérgica 3= asma 4= otro

e) Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra en este estudio es a conveniencia de los investigadores y es no probabilístico.

f) Análisis estadístico

En una primera fase se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel, la cual contiene todas las variables caracterizadas previamente; y posteriormente fue transportada al programa estadístico SPSS versión 25, a través del cual se realizó el análisis de la información incluyendo medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Los resultados del estudio se presentan en tablas y figuras.

RESULTADOS

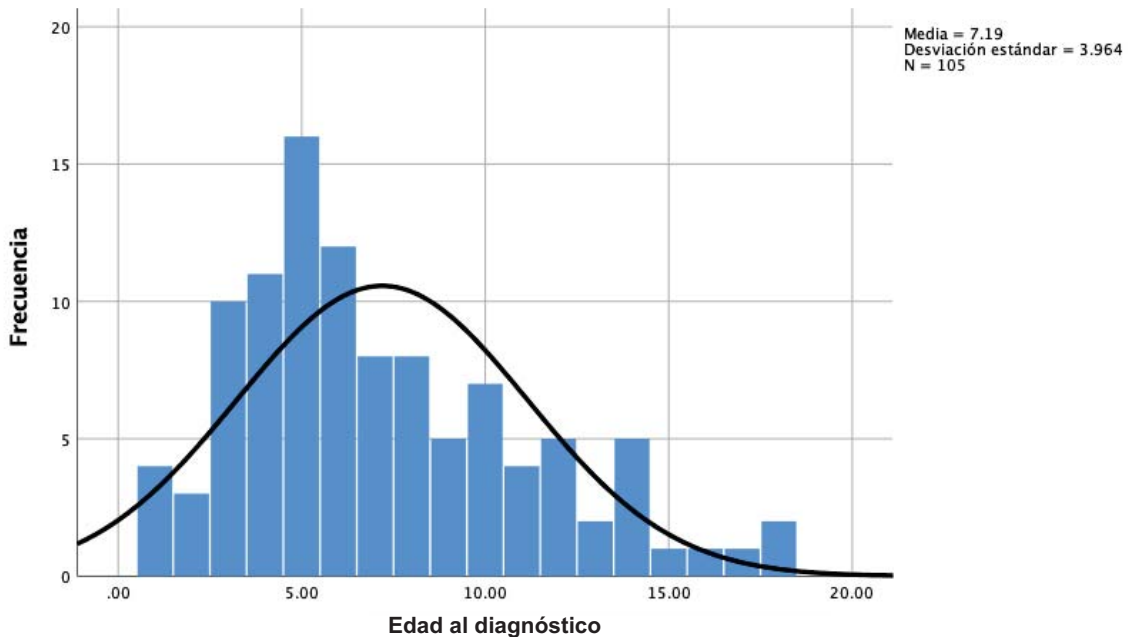
Demográficos

Se encontraron 147 pacientes que tenían diagnóstico de alopecia areata (CIE-10 L63) dentro del periodo de 01/01/2008 al 31/12/2018, de los cuales 105 pacientes fueron elegibles para el estudio. Del total de los 105 pacientes, 59 (56.2%) fueron mujeres y 46 (43.8%) fueron hombres con una relación hombre: mujer de 1:1.2. Las edades al diagnóstico oscilaron entre 1 y 18 años con una media de 7.1 años (desviación estándar \pm 3.9 años). En cuanto a la duración de la enfermedad se encontró una media de 14 meses (desviación estándar de \pm 19 meses) y mediana de 7 meses (rango entre 1 mes a 86 meses [7.1 años]). La recaída de la enfermedad se presentó en 31 pacientes (29.5%) mientras que 74 de ellos (70.5%) no la presentó. Las características demográficas de los pacientes se presentan en la Tabla 1 y en la Figura 1.

Tabla 1. Datos demográficos (n= 105)

	n
Sexo	
Hombre	46 (43.8%)
Mujer	59 (56.2)
Edad al diagnóstico (años)	
Media	7.1
Mediana	6
Rango	17
Desv est	3.9
Duración de la enfermedad (meses)	
Media	14
Mediana	7
Rango	86
Desv est	19.5
Recaída	31 (29.5%)

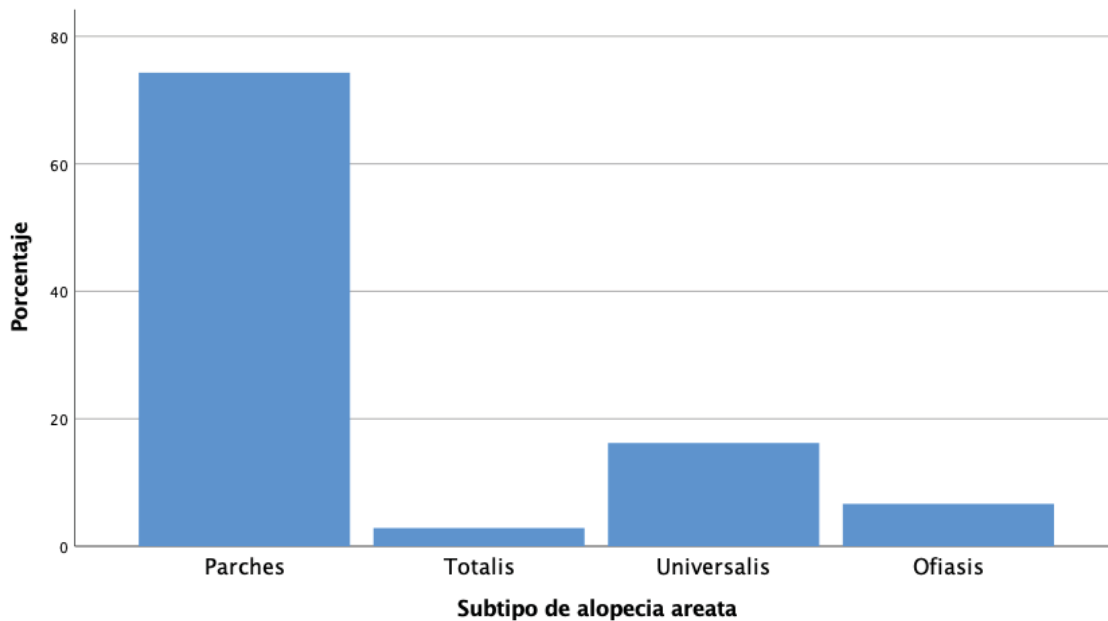
Figura 1. Histograma de frecuencias de edad al diagnóstico



Subtipos de alopecia areata

Con respecto a los subtipos de alopecia areata se observó que el más prevalente fue en parches con 78 pacientes (74.3%) seguido de los subtipos universalis con 17 pacientes (16.2%), ofiasis en 7 pacientes (6.7%) y totalis en 3 pacientes (2.9%) (Figura 2). El subtipo sisaifo no se encontró en ninguno de los pacientes de la muestra. Categorizando el tiempo de duración de la enfermedad por subtipo de alopecia areata se obtuvo que los pacientes con afección en parches tuvieron una media de 12.9 meses de duración mientras que los universalis tenían media de 24 meses y ofiasis 72 meses. Del subtipo totalis no se obtuvo datos de duración de la enfermedad ya que los pacientes no tuvieron resolución de la afección en el periodo observado. La afección en parches tuvo una relación mujer: hombre prácticamente igual, de 1:1.1; mientras que el subtipo universalis fue más prevalente en las mujeres con distribución de 1:1.8.

Figura 2. Subtipos de alopecia areata

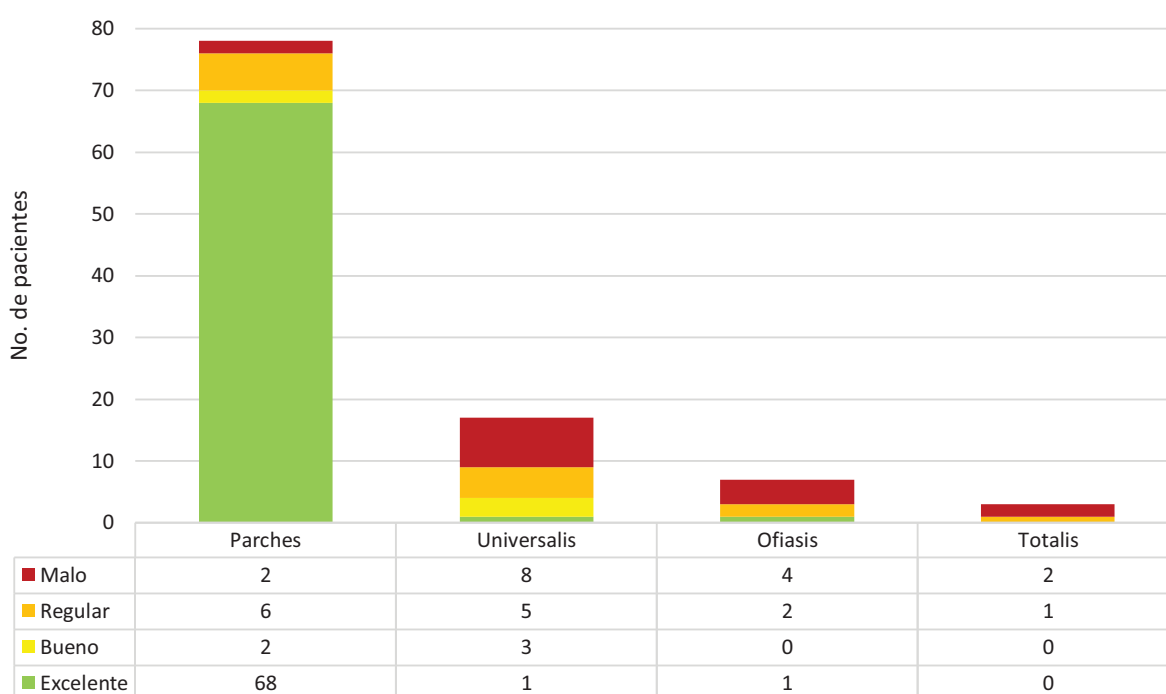


Tratamiento

De los 105 pacientes de la muestra, 101 requirió algún tratamiento para la enfermedad, siendo el esteroide tópico el que más se utilizó, en 82 pacientes (81.2%) seguido por la tretinoína en 48 (47.5%%), el minoxidil en 35 (34.7%%), el esteroide intralesional y los inmunosupresores sistémicos con 7 pacientes cada uno (6.9%%) y otros medicamentos en 30 niños (29.7%) (Tabla 2). Hubo diferencias con relación al número de tratamientos utilizados según el subtipo de la enfermedad, los pacientes con afección en parches en promedio utilizaron 1.8 medicamentos mientras que con el tipo universalis en promedio utilizaron 4.8, ofiasis 4.7 y totalis 4.6. Con respecto al resultado del tratamiento, en general los pacientes tuvieron excelente respuesta con un 66.7% con recuperación de >76% del pelo, el 4.8% recuperó del 51-75%, el 13.3% tuvo resultados regulares (recuperó el 26 al 50%) y el 15.2% tuvo malos resultados con <25% de recuperación. Los pacientes con afección focal fueron los que tuvieron mejor respuesta con el 87% siendo excelente (recuperación de >76%). Por otro lado, se obtuvieron resultados menos favorables en los otros subtipos. De los pacientes con afección universalis solo un paciente tuvo excelente recuperación (5.8%), con el 47% teniendo malos resultados (n=8). La alopecia areata de patrón ofiasis tuvo malos resultados en el 57% de los casos y los que presentaron afección totalis en el 66% (Figura 3).

Tabla 2. Tratamientos usados en los pacientes con alopecia areata

	n	%
Esteroides tópicos	82	81.2%
Esteroides intralesionales	7	6.9%
Inmunosupresores sistémicos	7	6.9%
Minoxidil	35	34.7%
Tretinoína	48	47.5%
Otro	30	29.7%

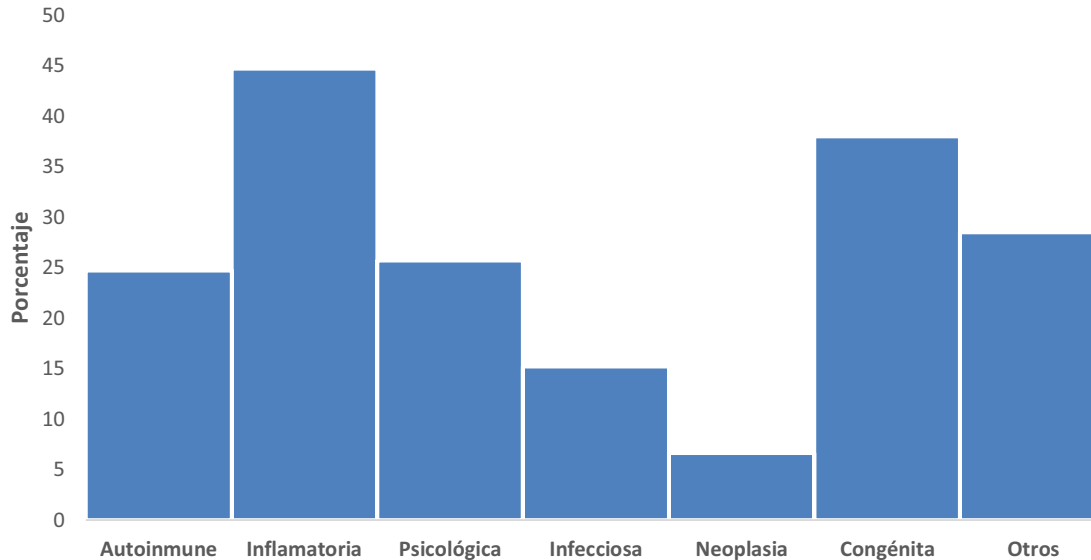
Figura 3. Resultados en recuperación de pelo

Comorbilidades

Se reportaron las comorbilidades de los pacientes con alopecia areata en 7 categorías, con posterior subdivisión en las que en la literatura se han reportado con más frecuencia. De los 105 niños que formaron parte de la muestra, 90% (n=95) tenían alguna enfermedad asociada. Las más frecuentes fueron las afecciones inflamatorias o reactivas estando presentes en casi la mitad de los pacientes con un 44.7% (n=47), seguido por las congénitas en un 38% (n=40). Cabe mencionar que los pacientes con síndrome de Down conformaron el 25% de las afecciones congénitas y el 9.5% del total de la muestra (n=10). Posteriormente siguieron las enfermedades autoinmunes presentes en el 24.7% (n= 26); de éstas las más prevalentes fueron el vitíligo y la tiroiditis autoinmune, cada una siendo el

4.7% del total de los pacientes (n= 5). Las afecciones psicológicas ocurrieron en el 25.7% (n= 27), las infecciosas en 15.2% (n= 16) y las neoplasias en el 6.6% (n=7) (Figura 4).

Figura 4. Comorbilidades asociadas con alopecia areata



El 15% de la muestra presentó enfermedad tiroidea (n= 16). El hipotiroidismo clínico correspondió al 5.7% de la población (n= 6), siendo éste el mas prevalente, seguido de la tiroiditis autoinmune (4.7%), el hipotiroidismo subclínico (2.8%), y el hipertiroidismo clínico y subclínico con 1 caso cada uno (0.9%). Con respecto a los subgrupos de alopecia areata, 13 de los 16 paciente tenían afección en parches (81%) (Figura 5).

La atopia se presentó en 24 de los pacientes, o sea en el 22.9% de la muestra. La rinitis alérgica fue la más frecuente, presente en el 11.4% de los pacientes (n= 12), seguido de la dermatitis atópica en el 10.4% (n=11), y asma en el 3.8% (n= 4). Por subgrupos, el patrón focal estuvo presente en la mayoría de los pacientes con atopia, con 9 pacientes con dermatitis atópica, 12 con rinitis alérgica, y 4 con asma (Figura 6).

Un cuarto de los pacientes (n=27) presentó algún trastorno psicológico, siendo el más común el trastorno de ansiedad (14.2%), después el trastorno depresivo (6.6%), el trastorno adaptativo (3.8%) y por último el TDAH (1.9%). Por subgrupos, de los 78 pacientes con afección en parches, 21 tuvo algún trastorno psicológico (26%), el más prevalente el trastorno de ansiedad en 9 pacientes (33.3%). Por otro lado, de los pacientes con alopecia areata universalis, totalis y ofiasis la prevalencia fue de 29.4%, 33% y 41% respectivamente. (Figura 7).

Figura 5. Pacientes con enfermedad tiroidea (n= 16)

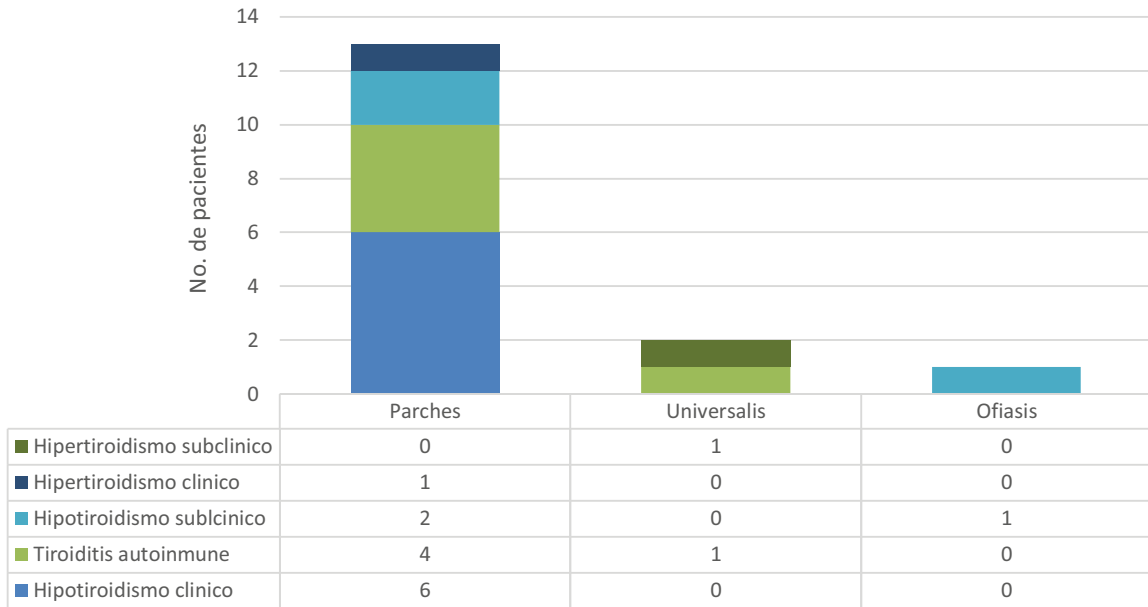


Figura 6. Pacientes con atopia (n= 24)

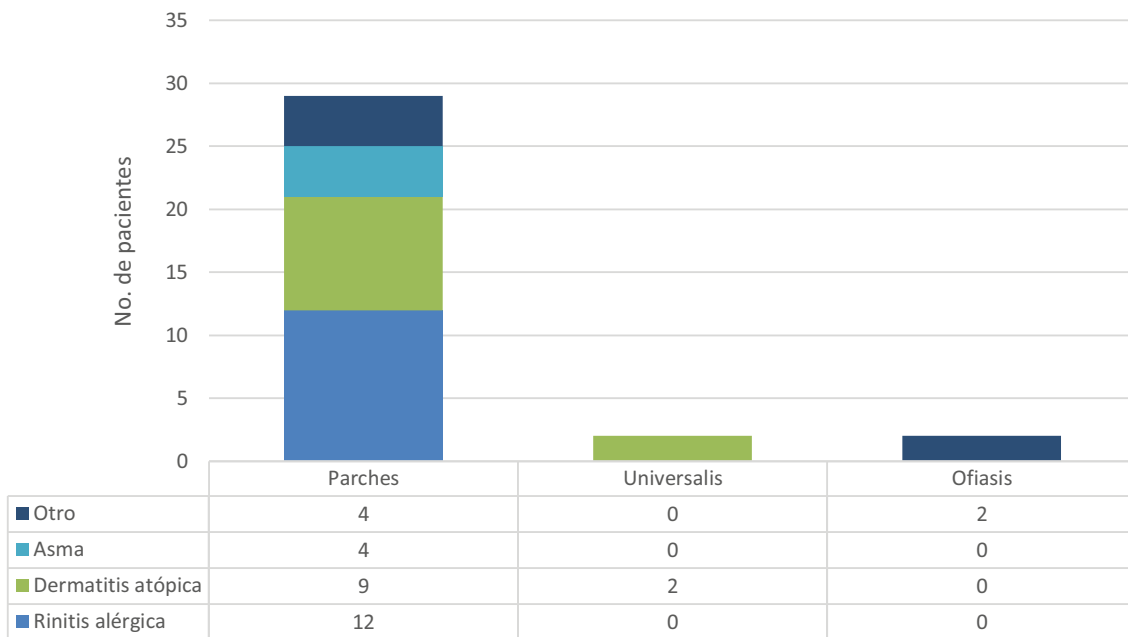
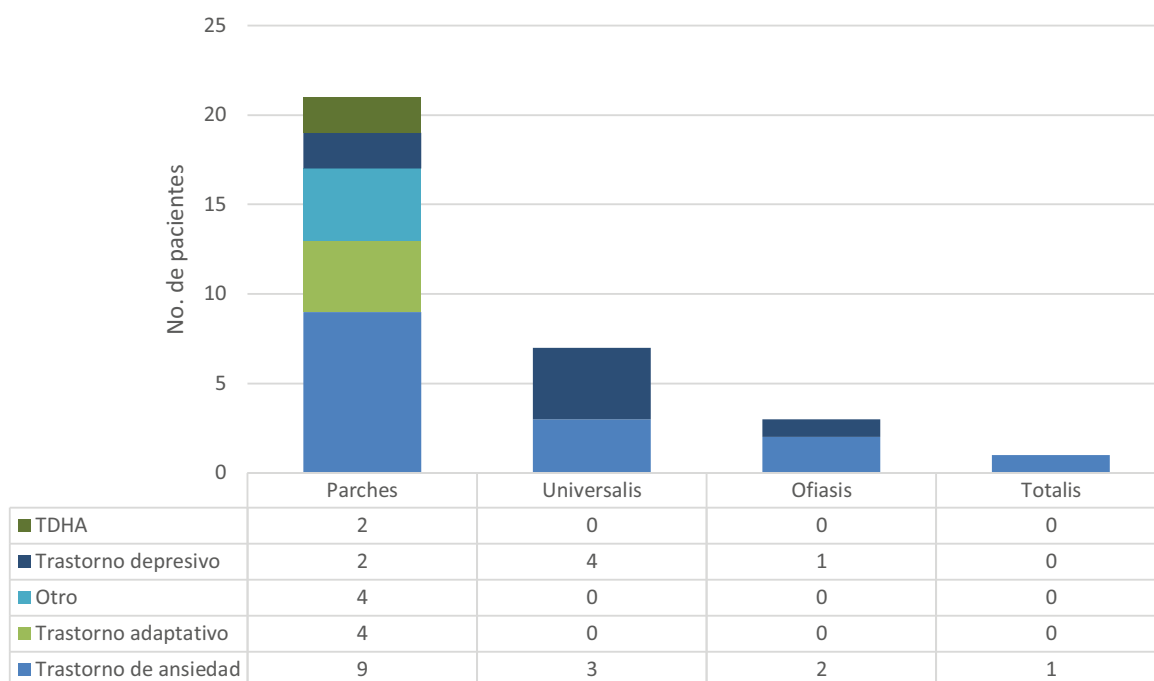


Figura 7. Pacientes con trastornos psicológicos (n=27)



DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo se obtuvieron datos clínicos y epidemiológicos de pacientes con diagnóstico de alopecia areata en un periodo de 10 años. La distribución de género fue prácticamente igual (H:M = 1:1.2) que corresponde con otros estudios en EUA, mientras que en otras series de Europa y Asia se ha encontrado predominio de mujeres de aproximadamente 1:1.5.^{8,30} Se observó que los subtipos más graves de la enfermedad tienden a tener un predominio en mujeres, como la alopecia universalis que se presentó con una relación H:M de 1:1.8, esto a diferencia de lo reportado en otros estudios, donde se ha observado formas más severas en niños.⁸ El promedio de edad al diagnóstico en nuestro estudio fue de 7 años, a diferencia del rango reportado en la literatura que es de 1 a 5 años.³¹ Hubo discrepancia entre la media y mediana de la duración de la enfermedad, con media de 14 meses y mediana de 7, esto asociado a que el 50% de los pacientes están dentro del rango de 1 a 7 meses de duración y un pequeño porcentaje (5%) tuvieron duraciones muy largas de la enfermedad de 65 a 86 meses.

La afección focal fue la más común con 74% de los casos, correspondiente con lo reportado en la literatura³⁵, la afección universalis fue la segunda más común, siendo ésta la más severa y sobrepasando a la totalis, probablemente por todos los casos que finalmente

evolucionaron hacia ésta. El subtipo sisaifo es el menos común de todos, no estando presente en esta muestra. Una observación relevante es que los subtipos con más severidad tardaron más en resolverse siendo el patrón ofiasis el que tardó más (media de 72 meses), reportado en varias fuentes como una forma de peor pronóstico.^{1,31}

El esteroide tópico es el pilar del tratamiento de la alopecia areata, siendo en este estudio utilizado en el 81.2% de los pacientes. El resultado del tratamiento fue bueno en la mayoría de los pacientes con un 66% de estos alcanzando recuperaciones de >76% del área afectada. Los peores resultados se asociaron a afecciones más severas y extensas, siendo que en los demás, más de la mitad de los pacientes tuvieron <50% de recuperación. Esto coincide con lo reportado en varios estudios de la literatura.^{32,33} Cabe mencionar que estos subtipos también se asociaron a un mayor número de tratamientos utilizados, más del doble que en la afección en parches.

En la población estudiada se observó que la comorbilidades más comunes fueron las inflamatorias y reactivas, dentro de este grupo se incluyen las enfermedades atópicas. La atopia se reportó en el 22% de los pacientes, comparado con lo reportado en otras series que van desde 10% hasta 60%.^{11,13,35,36} Los hallazgos de estudios moleculares sugieren que este efecto es impulsado por la presencia de mutaciones de filagrina que afectan la integridad de la barrera epidérmica.³⁷ En nuestro estudio la rinitis alérgica fue la más prevalente, en comparación de otras publicaciones donde ha sido la dermatitis atópica.

Las enfermedades congénitas fueron las segundas más comunes, prevalencia que a nuestro conocimiento no había sido reportada antes. Esto pudiera deberse a que la muestra se obtuvo de un centro nacional de referencia en Pediatría donde pacientes con estas afecciones suelen tratarse. Sin embargo el síndrome de Down sí que se ha reportado que tiene como comorbilidad frecuente a la alopecia areata en hasta el 10%³⁸, dato que corresponde con lo encontrado en nuestro estudio que fue un 9.5%

Muchos estudios han reportado asociación con enfermedades autoinmunes, entre un 5 a 17%.³⁵ Nosotros reportamos una prevalencia del 24.7% siendo el vitiligo una de las más comunes (4.7%). Su prevalencia en estos pacientes varía del 0.4% al 16% en diferentes cohortes⁸. También se ha reportado prevalencia de psoriasis y lupus eritematoso sistémico¹², que en este estudio fue mínima con solo un caso presente de cada uno.

Las enfermedades tiroideas están presentes en el 2% de la población general¹¹ a diferencia de lo que múltiples estudios han encontrado sobre la gran prevalencia de estas enfermedades en pacientes con alopecia areata que van del 8 al 28%.^{16,39} Se observó una prevalencia de enfermedad tiroidea en el 15% de los pacientes, el más frecuente el hipotiroidismo clínico seguido de la tiroiditis autoinmune. Deepa Patel y cols. realizaron un estudio retrospectivo donde analizaron factores asociados a pacientes con alopecia areata y disfunción tiroidea encontrando asociación estadísticamente significativa con atopia, síndrome de Down y antecedente familiar de enfermedad tiroidea.¹⁶ Nuestros hallazgos son consistentes en la asociación con síndrome de Down presentando 40% de estos pacientes enfermedad tiroidea al contrario de lo observado con la atopia pues en este estudio encontramos que la atopia fue más prevalente en los pacientes sin enfermedad tiroidea (16% vs 12%).

Se encontró gran prevalencia de trastornos psicológicos en nuestros pacientes, siendo esta comorbilidad una de las más frecuentes, presente en un cuarto de todos los pacientes de la muestra. Además se encontró que los subtipos severos son los que más los presentan, en un 29 a 41%. En diversos estudios se ha visto una prevalencia importante desde 25 a 78%; de hecho, la evidencia del papel de estas enfermedades en la precipitación o el aumento de estos trastornos ha desencadenado debates sobre si la alopecia areata debe considerarse una enfermedad psicósomática; para esto, se requiere de más estudios prospectivos aleatorizados para tener conclusiones más sólidas.

Como limitaciones de este estudio encontramos su diseño retrospectivo y su dependencia de los registros médicos electrónicos. Además, nuestros participantes procedían de un solo hospital de tercer nivel, lo que puede limitar la generalización. Sin embargo, éste es el primer estudio donde se realiza un análisis descriptivo de pacientes pediátricos con alopecia areata y sus comorbilidades en nuestro país, realizándolo en una muestra importante de pacientes obtenida de 10 años de registros en un hospital de tercer nivel como lo es el Instituto Nacional de Pediatría.

CONCLUSIONES

En conclusión, se observó que en los pacientes pediátricos con alopecia areata la media de edad de presentación es de 7 años con una duración media de la enfermedad de 14 meses. Las niñas se vieron más afectadas que los niños en los subtipos más severos de la enfermedad. El subtipo en parches es el más común, teniendo los demás subtipos

afecciones más extensas, con duraciones de la enfermedad más amplias, requiriendo utilizar más medicamentos para su resolución y en general peor pronóstico. Las comorbilidades inflamatorias fueron las más frecuentes (44.7%), de estas la atopia es la más presente en estos pacientes por lo cual se debe tener en cuenta en su manejo, al igual que las enfermedades psicológicas (prevalencia del 25%), destacando la importancia de abordar los problemas de salud mental en pacientes con alopecia areata porque pueden estar interrelacionados y su tratamiento puede mejorar la atención del paciente. Por último, las enfermedades tiroideas también son habituales en estos pacientes (15%) y hay que tenerlas en cuenta en especial en pacientes con síndrome de Down para su diagnóstico oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. *Dermatology*. 3ra ed. Elsevier; 2012.
2. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999; 341:491.
3. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, et al. *Dermatology in General Medicine*, 8va ed, McGraw-Hill, New York 2012.
4. Breitkopf T, Leung G, Yu M, et al. The basic science of hair biology: what are the causal mechanisms for the disordered hair follicle? *Dermatol Clin* 2013; 31:1.
5. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Jul;27(5):405-9.
6. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan;78(1):1-12
7. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Invest Dermatol* 2014; 134:1141.
8. Wohlmuth-Wieser I, Osei JS, Norris D, Price V, Hordinsky MK, Christiano A et al. Childhood alopecia areata-Data from the National Alopecia Areata Registry. *Pediatr Dermatol*. 2018 Mar;35(2):164-169.
9. Qureshi A, Friedman A. Comorbidities in Dermatology: What's Real and What's Not. *Dermatol Clin*. 2019 Jan;37(1):65-71.
10. Conic RZ, Miller R, Piliang M, et al. Comorbidities in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(4):755-7.

11. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Oct;20(9):1055-60.
12. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5):949-56.
13. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol*. 2013 Jul;149(7):789-94.
14. Conic RZ, Miller R, Piliang M, Bergfeld W, Atanaskova Mesinkovska N. Comorbidities in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Apr;76(4):755-757.
15. Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):466-477.
16. Patel D, Li P, Bauer AJ, Castelo-Soccio L. Screening Guidelines for Thyroid Function in Children With Alopecia Areata. *JAMA Dermatol*. 2017 Dec 1;153(12):1307-1310.
17. Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol* 2018; 179:1033.
18. Rodriguez TA, Fernandes KE, Dresser KL, et al. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:525.
19. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 2010; 466:113.
20. Willemsen R, Vanderlinden J, Roseeuw D, Haentjens P. Increased history of childhood and lifetime traumatic events among adults with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:388.
21. Inui S, Nakajima T, Nakagawa K, Itami S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol* 2008; 47:688.
22. Abraham LS, Torres FN, Azulay-Abulafia L. Dermoscopic clues to distinguish trichotillomania from patchy alopecia areata. *An Bras Dermatol* 2010; 85:723.
23. Trakimas C, Sperling LC, Skelton HG, Smith KJ, Buker JL. Clinical and histologic findings in temporal triangular alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:205-209.
24. Porter D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1971; 85:272.
25. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:191.

26. Harrison S, Sinclair R. Optimal management of hair loss (alopecia) in children. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:757.
27. Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:751.
28. Alabdulkareem AS, Abahusseini AA, Okoro A. Severe alopecia areata treated with systemic corticosteroids. *Int J Dermatol* 1998; 37:622.
29. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:177
30. T Kakourou, K Karachristou, G Chrousos. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Mar;21(3):356-9
31. Irvine, A. D., Hoeger, P., & Yan, A. C. Harper's textbook of pediatric dermatology. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2011.
32. Tan E, Tay YK, Goh CL, Giam YC. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore: a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002; 41: 748 –753.
33. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol* 1963; 88: 106–113.
35. A. Nanda, A. S. Al-Fouzan, F. Al-Hasawi. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol*. Nov-Dec 2002;19(6):482-5.
36. N. Barahmani, M. Schabath, M. Duvic. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Oct;61(4):581-91.
37. Betz RC, Pforr J, Flaquer A, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol*. 2007;127(11): 2539-2543.
38. R. Alves, J. Ferrando. Alopecia areata and Down's syndrome. *Rev Med Int Sindr Down*. 2011;15(3):34-36.
39. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol*. 2005;5:11.
40. Ghanizadeh A. Comorbidity of psychiatric disorders in children and adolescents with alopecia areata in a child and adolescent psychiatry clinical sample. *Int J Dermatol*. 2008;47(11):1118-1120.