

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Vaikų židininė alopecija: rizikos veiksnių ir gydymo vertinimas

Pediatric Alopecia Areata: Evaluations of Risk Factors and Treatment Options

Akvilė Vėlaviciūtė VI kursas, 16 gr.

Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Darbo vadovas

Jaun. asist. Inga Kisielienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Ligita Jančorienė

2023-05-18

Studento elektroninio pašto adresas: akvile.velaviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

- 1. SANTRAUKA**
- 2. SUMMARY**
- 3. ĮVADAS**
- 4. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA**
- 5. KLINIKINIS LIGOS APRAŠYMAS**
 - 5.1. Epidemiologija**
 - 5.2. Rizikos veiksniai ir gretutinės ligos**
 - 5.3. Klinikinė išraiška**
- 6. LIGOS MECHANIZMAI IR PATOLOGIJA**
- 7. GYDYMO METODAI**
- 8. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI**
- 9. LITERATŪROS SĄRAŠAS**

1. SANTRAUKA

Darbo tikslas: išanalizuoti naujausią mokslinę literatūrą ir įvertinti vaikų židininės alopecijos rizikos veiksnius ir gydymo būdus, parengti praktines diagnostikos ir gydymo rekomendacijas remiantis moksline literatūra.

Darbo metodika: atlikta literatūros apžvalga. Literatūros šaltinių paieška buvo atlikta nuo 2023 m. kovo 6 d. iki 2023 m. balandžio 1 d. PubMed duomenų bazėje, paieškai naudojant raktažodžius „alopecia areata“, „children“, „pediatric“, „risk factors“, „treatment“ ir jų derinius. Buvo peržiūrėtos 2013-2023 metais anglų kalba išspausdintos publikacijos ir jų šaltiniai.

Rezultatai: Židininė alopecija yra autoimuninė liga, sukianti nerandėjantį nuplikimą. Ši būklė pasitaiko apie 2% pasaulio gyventojų ir dažniausiai pasireiškia pediatriinėje populiacijoje. Židininės alopecijos išsivystymui įtakos turi genetiniai ir aplinkos veiksniai, randama sąsajų su kitomis autoimuninėmis ligomis, pavyzdžiui, baltme. Kliniškai židininės alopecijos metu stebimi aiškių ribų, apvalūs arba ovalūs nuplikimo židiniai skalpo odoje. Trichoskopijos metu itin specifiskas vaizdas židininei alopecijai yra šauktuko formos plaukai, taip pat galima stebėti nulūžusius plaukus ir geltonus folikulus. Vaikų amžiuje šią būklę svarbu diferencijuoti su galvos odos grybeliu ir trichotilomanija. Ligos gydymui pediatriinėje populiacijoje dažniausiai skiriami vietinio poveikio gliukokortikosteroidai ir kontaktinės imunoterapijos preparatai. Esant sunkesnei ligos eigai skiriami sisteminio poveikio gliukokortikosteroidai arba metotreksatas. Šiuo metu daug dėmesio skiriama janus kinazės inhibitorių, pavyzdžiui, tofacitinibo, efektyvumo ir saugumo vertinimui gydant vaikų židininę alopeciją. Esant nesėkmingam medikamentiniam gydymui, gali būti atliekamas plaukų persodinimas ir kitos intervencijos.

Raktažodžiai: židininė alopecija; vaikų; pediatriinė; rizikos veiksniai; gydymas.

2. SUMMARY

Aim of the study: to analyze the latest scientific literature and assess the risk factors and treatment options for alopecia areata in children, to elaborate practical recommendations for diagnosis and treatment based on the scientific literature.

Methods: a literature review was performed. The literature search was carried out between 6 March 2023 and 1 April 2023. PubMed database was searched using the keywords "alopecia areata", "children", "pediatric", "risk factors", "treatment", and combinations thereof. Publications published in English between 2013 and 2023 and their sources were reviewed.

Results: Alopecia areata is an autoimmune disorder that causes patchy baldness. The condition occurs in about 2% of the world's population and is most common in the pediatric population. Genetic and environmental factors influence the development of alopecia areata, and there are links with other autoimmune diseases such as vitiligo. Clinically, alopecia areata is characterised by distinct, circular, or oval balding foci on the scalp. On trichoscopy, alopecia areata is particularly characterised by the presence of exclamation mark shaped hairs, as well as broken hairs and yellow follicles. In childhood, it is important to differentiate this condition with tinea capitis and trichotillomania. In the pediatric population, topical glucocorticosteroids and contact immunotherapy are the most prescribed treatments. In more severe cases, systemic glucocorticosteroids or methotrexate are used. Currently, much attention is focused on evaluating the efficacy and safety of janus kinase inhibitors, such as tofacitinib, in the treatment of pediatric alopecia areata. Hair transplantation and other interventions may be used in case of failure of treatment.

Keywords: alopecia areata; children; pediatric; risk factors; treatment.

3. ĮVADAS

Židininė alopecija (*Alopecia areata*) yra autoimuninė odos liga, pasireiškianti nerandėjančiu plikimu galvos ir/arba kūno odoje. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, židininė alopecija pasireiškia maždaug 2% pasaulio gyventojų, tačiau ligos paplitimas didesnis pediatriinėje populiacijoje (1).

Ši liga pagal savo klinikinę išraišką gali būti skirstoma į židininę alopeciją, visišką alopeciją (*Alopecia totalis*) ir universalią alopeciją (*Alopecia universalis*). Dažniausiai pasitaikanti forma yra židininė alopecija, pažeidžianti galvos plaukuotąją dalį. Jai būdingas spontaninis plaukų ataugimas iki 80% atvejų (2). Vis dėlto iki 5% atvejų liga progresuoja į visišką alopeciją, kurios metu nuplinka visa skalpo oda, arba į universalią alopeciją, pasireiškiančia viso kūno ir skalpo plaukų netekimu (3).

Nors židininė alopecija yra sąlyginai dažna patologija, vis dar nėra nustatytas tikslus ligos mechanizmas. Manoma, kad daugiausiai įtakos ligos išsivystymui turi genetiniai ir imuniniai veiksniai. Ligos metu anageno fazėje esančių plaukų stromenis apsupa imuninės ląstelės, kurios suformuoja infiltratus, sutrikdo normalų plauko augimo ciklą ir sukelia alopeciją. Nepaisant to, plauko folikulas nėra pažeidžiamas, todėl išplikimo vietose nesiformuoja randai. Taip pat daug dėmesio skiriama ir aplinkos veiksnių poveikio vertinimui, kadangi jie gali turėti įtakos ligos pasireiškimui (2).

Židininės alopecijos gydymui yra pasitelkiamos įvairios priemonės, tačiau vis dar nėra rasta ligą išgydančių vaistų (2–4). Dauguma šiuo metu taikomų gydymo būdų veikia slopindami uždegiminius procesus, pavyzdžiui, vietiniai ir sisteminiai gliukokortikosteroidai, kontaktinė imunoterapija, taikinių terapija (3). Deja, šie gydymo būdai dažnai yra neveiksmingi, turintys didelę atkryčių riziką ir nemažai šalutinių reiškinių (2). Nenuspėjama ligos eiga, gydymo neefektyvumas ir išvaizdos pokyčiai sukelia didelę psichologinę naštą bei prastina gyvenimo kokybę ne tik sergantiems vaikams, tačiau ir jų šeimos nariams, ypač tėvams (5,6).

Nors didžioji dalis židininės alopecijos atvejų pasireiškia vaikams, dauguma tyrimų atliekama su suaugusiųjų populiacija. Dėl šios priežasties trūksta duomenų apie ligą provokuojančius veiksnius bei saugius ir efektyvius gydymo būdus vaikams ir paaugliams (4). Literatūros šaltiniuose dažniausiai pateikiami atvejo aprašymai arba atvejų serijos, o platesnės

imties tyrimai paprastai atliekami į suaugusiųjų populiaciją įtraukiant kelis vaikus ir nenagrinėjant rezultatų šioms dviem grupėms atskirai.

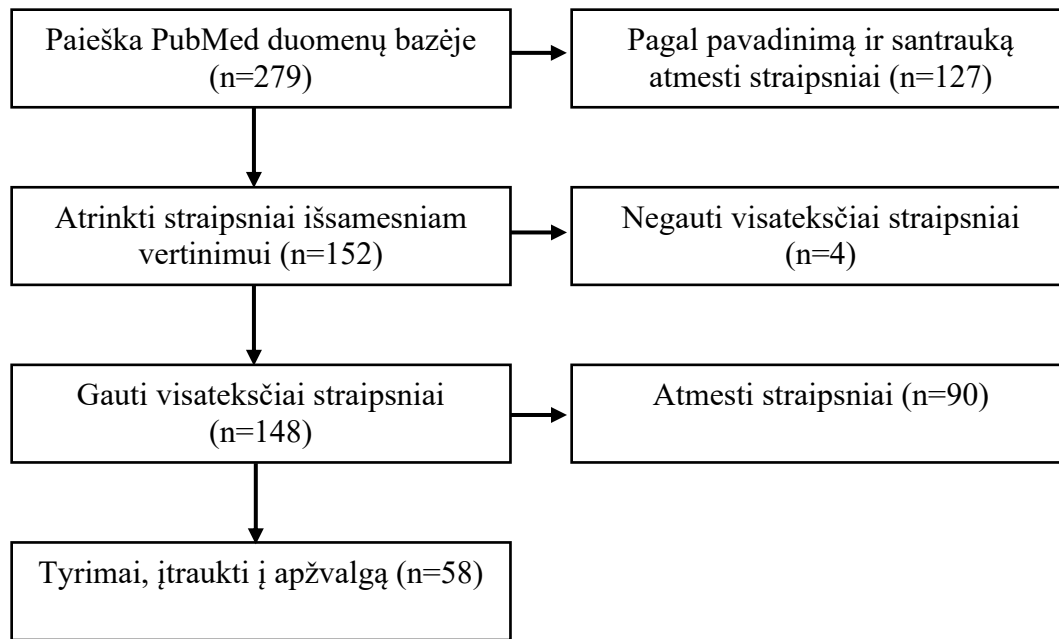
Vaikų židininė alopecija yra iki šiol daug iššūkių kelianti būklė tiek pacientams, tiek gydytojams. Siekiant geriausių gydymo rezultatų ir kuo tikslesnių prognozių, svarbu žinoti šios ligos rizikos veiksnius ir taikyti efektyvius gydymo metodus. Šio darbo tikslas yra apžvelgti naujausius straipsnius apie židininės alopecijos rizikos veiksnius ir gydymą bei jo keliamus iššūkius pediatriinėje populiacijoje.

Darbo tikslas: išanalizuoti naujausią mokslinę literatūrą ir įvertinti vaikų židininės alopecijos rizikos veiksnius ir gydymo būdus, parengti praktines diagnostikos ir gydymo rekomendacijas remiantis moksline literatūra.

4. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Literatūros šaltinių paieška buvo atlikta nuo 2023 m. kovo 6 d. iki 2023 m. balandžio 1 d. PubMed duomenų bazėje, paieškai naudojant raktažodžius „alopecia areata“, „children“, „pediatric“, „risk factors“, „treatment“ ir jų derinius. Buvo peržiūrėtos 2013-2023 metais anglų kalba išspausdintos publikacijos ir jų šaltiniai.

Literatūros šaltinių tinkamumas buvo vertinamas dviem etapais. Pirmojo etapo metu atrinkti tyrimai, kurių pavadinimas ir santraukoje pateikta informacija atitinka paieškos kriterijus. Antrojo etapo metu buvo atmestos sisteminės ir nesisteminės literatūros apžvalgos apie gydymo metodus ir rizikos veiksnius, tyrimai su gyvūnais, tyrimai, kuriuose nėra išskirti duomenys apie vaikus, ir nevisateksčiai straipsniai.



1 pav. Tyrimų atrankos schema

5. KLINIKINIS LIGOS APRAŠYMAS

5.1. Epidemiologija. Židininės alopecijos paplitimas pasaulyje siekia 1,72% ir yra didesnis Europoje (4,92%) nei Šiaurės Amerikoje (0,54%) ar Azijoje (1,92%). Taip pat židininė alopecija dažniau pasitaiko vaikų ir paauglių grupėje (2,47%) nei suaugusiųjų (0,44%)(1). Epidemiologinių tyrimų duomenimis, vaikų židininė alopecija sudaro maždaug penktadalį ligos atvejų, o didžiajai daliai pacientų pirmieji simptomai pasireiškia iki 20 metų amžiaus (7). Ankstyva ligos pradžia yra asocijuojama su sunkesne eiga ir prastesne prognoze. Taip pat yra pastebėta, kad židinine alopecija šiek tiek dažniau serga moterys nei vyrai (8).

5.2. Rizikos veiksniai ir gretutinės ligos. Manoma, kad židininės alopecijos išsivystymui įtakos turi genetinė predispozicija ir aplinkos veiksniai. Wong et al. atliktame kohortiniame tyrime buvo nustatyta, kad vaikams, kurių bent vienas iš tėvų serga židinine alopecija, yra beveik dvigubai didesnė rizika šios ligos pasireiškimui (9). Dar keliuose tyrimuose teigiama šeiminingą anamnezę turėjo nuo 10 iki 19% tiriamųjų (10,11).

Literatūroje dažnai minima, kad židininę alopeciją gali išprovokuoti didelis stresas. Tyrime, atliktame Bhardwaj et al., 26% tiriamųjų teigė, kad jiems liga atsirado arba paūmėjo po daug streso sukėlusio įvykio, pavyzdžiui, šeimos nario hospitalizacijos ir tėvų nesutarimų (10).

Taip pat buvo pastebėta, kad židininės alopecijos rizika yra didesnė vaikams, sergantiems aktyvumu ir dėmesio sutrikimu (12).

Literatūros duomenimis, židininės alopecijos išsivystymui įtakos gali turėti ir vitamino D trūkumas (13). Unal et al. atliktame atvejo kontrolės tyrime nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo vitamino D koncentracijos skirtumo tarp tiriamųjų ir kontrolinės grupių, tačiau buvo pastebėta, kad jo koncentracija neigiamai koreliuoja su ligos sunkumu ir trukme (14).

Įvairūs moksliniai tyrimai aprašė židininės alopecijos sąsają su kitomis autoimuninėmis ligomis (15). Dažniausiai židininė alopecija asocijuojama su autoimuninėmis skydliaukės ligomis – Hašimoto tiroiditu ir Greivso liga. Han et al. atliktas tyrimas nurodo didesnę Greivso ligos ir Hašimoto tiroidito riziką židinine alopecija sergantiems vaikams (šansų santykis 1,78 ir 3,46 atitinkamai) (16). Kituose tyrimuose skydliaukės ligų dažnis varijuoja nuo 2,6% iki 24% (10,11,17). Vis dėlto Ghaffari et al. atliktame tyrime nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp vaikų židininės alopecijos ir skydliaukės ligų (18). Kitos autoimuninės ligos, būdingos židininės alopecijos pacientams, yra baltmė ir psoriazė. Kelių autorių duomenimis, baltmės paplitimas tarp židinine alopecija sergančių vaikų yra nuo 1,4% iki 26%, o psoriazės apie 1,4% (10,17,19). Vis dėlto tikslus ryšys su autoimuninėmis ligomis nėra aiškus, kadangi dauguma vaikų neturi gretutinių ligų ir kitais atžvilgiais yra sveiki (3).

Taip pat buvo pastebėta, kad vaikų židininė alopecija dažnai pasireiškia kartu su atopinėmis ligomis. Literatūros duomenimis, nuo 32% iki 48% vaikų, sergančių židinine alopecija, serga bent viena atopine liga – atopiniu dermatitu, bronchine astma ar alerginiu rinitu (10,11). Nagrinėjant kiekvienos iš jų paplitimą atskirai, atopiniu dermatitu sirgo 17,4–26,8% tiriamųjų, alerginiu rinitu 20-57%, o bronchine astma apie 35% vaikų (17–19).

Taigi vaikų židininė alopecija yra polietiologinė liga, kurios atsiradimui, išraiškai ir paūmėjimams įtakos turi šeiminė anamnezė, vaiko psichologinė būklė, vidiniai veiksniai ir kitos autoimuninės ligos, todėl svarbu įvertinti šiuos veiksnius kiekvienam pacientui.

1 lentelė. Pagrindinės tyrimų, nagrinėjančių rizikos veiksnius, statistikos.

Tyrimas	Tyrimo tipas	Tiriamieji (kiekis (N) ir amžius)	Tirti veiksniai	Kontrolė (kiekis (N) ir amžius)	Rezultatai
Bhardwaj et al. (2021)	Skerspjuvio tyrimas	N=50 3-16 m.	Šeiminė anamnezė, gretutinės	-	10% turi teigiamą šeiminę anamnezę (p=0,1). 48% serga bent viena atopine liga (AD,

			ligos		bronchinė astma, alerginis rinitas). 26% serga baltme, 24% – skydliaukės ligomis, 10% – anemija, 6% – CD. 26% liga prasidėjo/paūmėjo dėl daug streso sukėlusio įvykio.
Campos-Alberto et al. (2023)	Skerspjūvio tyrimas	N=10856 0-17 m.	Gretutinės ligos	-	26,8% tiriamųjų serga AD, 34,8% alergine astma, 57,0% alerginiu rinitu. 1,9% serga geležies stokos anemija, 1,6% baltme.
Conic et al. (2015)	Skerspjūvio tyrimas	N=3510 <18 m.	Gretutinės ligos	N=8310710 <18 m.	Dažnis tarp tiriamųjų ir kontrolės: AD - 17,4% ir 2,2% (p<0,001), anemija – 7,7% ir 2,4% (p<0,001), nutukimas – 5,7% ir 1,1% (p<0,001), vit. D trūkumas – 5,1% ir 0,4% (p<0,001), hipotiroidizmas – 2,6% ir 0,2% (p<0,001), baltmė – 1,4% ir 0,04% (p<0,001), psoriazė – 1,4% ir 0,07% (p<0,001), hiperlipidemija – 1,4% ir 0,2% (p<0,001), depresija – 2,6% ir 0,6% (p<0,001).
Ghaffari et al. (2017)	Atvejo kontrolės tyrimas	N=50 <18 m.	Skydliaukės ligos, AD, alerginis rinitas	N=150 <18 m.	Dažnis tarp tiriamųjų ir kontrolės: AD – 22% ir 10% (p=0,175), alerginis rinitas – 20% ir 8% (p=0,04). Nenustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp židininės alopecijos ir skydliaukės ligų.
Han et al. (2018)	Skerspjūvio tyrimas	N=25375 <18 m.	Autoimuninės skydliaukės ligos	N=50750 <18 m.	Greivso ligos rizika: ŠS 1,78 (1,235-2,561), Hašimoto tiroidito rizika: ŠS 3,46 (2,14-5,52).
Ho et al. (2021)	Kohortinis tyrimas	N=88 <18 m.	Aktyvumo ir dėmesio sutrikimas (ADHD), metilpenidato vartojimas	N=1191 <18 m.	Židininės alopecijos rizika tarp tiriamųjų ir kontrolės: ŠS 1,21 (0,98-1,50, p=0,076), koreguotas ŠS 1,30 (1,04-1,64, p=0,021). Židininės alopecijos rizika tarp vartojančių metilpenidatą ir nevartojančių: ŠS 0,59 (0,30-1,16, p=0,126), koreguotas ŠS 0,64 (0,32-1,25, p=0,207).
Lyakhovitsky et al. (2019)	Retrospektyvinis kohortinis tyrimas	N=31 0-14 m.	Šeiminė anamnezė, gretutinės ligos	-	19% tiriamųjų turi teigiamą šeiminę anamnezę. 32% tiriamųjų serga bent viena atopine liga. 13% tiriamųjų serga skydliaukės ligomis. 10% tiriamųjų serga kitomis autoimuninėmis ligomis (CD, hipertenzija, hiperlipidemija).
Unal et al. (2018)	Atvejo kontrolės tyrimas	N=20 <18 m.	Vitamino D koncentracija	N=34 <18 m.	Vidutinė vit. D koncentracija tiriamųjų grupėje buvo 15,47±7,66 ng/ml, kontrolinėje grupėje – 11,09±10,53 ng/ml, nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys. Vit. D koncentracija neigiamai koreliuoja su ligos sunkumu (r=-0,831, p<0,001) ir trukme (r=-0,997, p<0,001).
Wong et al. (2022)	Kohortinis tyrimas	N=1223 <15 m.	Paveldimumas	N=2624217 <15 m.	Židininės alopecijos rizika didesnė vaikams, kurių bent vienas iš tėvų serga (serga tėtis – ŠS 1,98 (1,19-3,30), serga mama – ŠS 2,32 (1,37-3,93), bent vienas iš tėvų – ŠS 2,16 (1,49-3,11)).

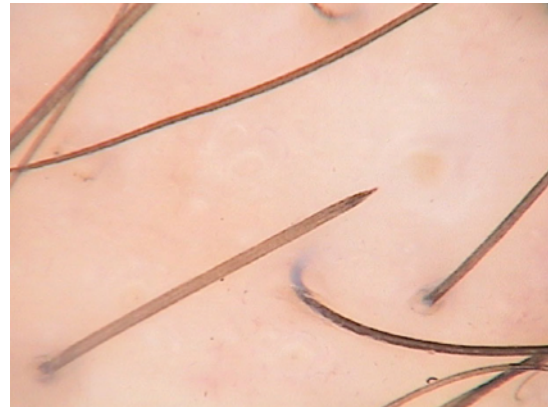
Santrumpos: AD – atopinis dermatitas, CD – cukrinis diabetas, m. – metai, ŠS – šansų santykis, vit. D – vitaminas D.

5.3. Klinikinė išraiška. Židininė alopecija gali paveikti bet kurią plaukuotąją kūno dalį, tačiau dažniausiai pasireiškia skalpo odoje. Vertinant pagal pažeidimo plotą yra išskiriama židininė (*Alopecia areata*), visiška (*Alopecia totalis*) ir universali (*Alopecia universalis*) alopecija. Židininės alopecijos metu prarandama dalis skalpo plaukų, visiškos – visi skalpo plaukai, universalios – visi galvos ir kūno plaukai (2,3,7). Žinomos ir retesnės alopecijos rūšys, pavyzdžiui, ofiazė, kurios metu nuplinka smilkinių ir pakaušio oda, arba inversinė ofiazė, kuriai būdingas nuplikimas frontoparietotemporalinėje dalyje (20). Maždaug 5% židinine alopecija sergančių pacientų liga progresuoja į visišką arba universalią alopeciją (3). Liga dažniausiai pasireiškia be lydinčių simptomų, tačiau dalis pacientų prieš ligos epizodą jaučia odos deginimą ar niežėjimą būsimos alopecijos vietoje (7).

Klinikinio ištyrimo metu stebimi lygūs, aiškių ribų, apvalūs arba ovalūs išplikimo židiniai be atrofijos. Pažeistų vietų oda dažniausiai normalaus atspalvio, bet gali būti ir paraudusi (7). Trichoskopijos metu neretai galima matyti šauktuko formos plaukus židinių pakraščiuose, nulūžusius plaukus ir geltonus tuščius folikulus (2 ir 3 pav.) (20). Aktyvios ligos metu gali būti teigiamas plaukų traukimo testas (7,20).



2 pav. Šauktuko formos plaukai. Nuotraukos šaltinis: (21)



3 pav. Nulūžę plaukai. Nuotraukos šaltinis: (21)

Židininės alopecijos metu daliai pacientų pažeidžiami ir nagai. Dažniausiai atsiranda nago duobelės, taip pat galima stebėti trachionichiją (4 pav.), skersines vageles (*Beau's lines*) (5 pav.), nagų suplonėjimą arba sustorėjimą (20).



4 pav. Trachionichija. Nuotraukos šaltinis: (22)



5 pav. Skersinės vagelės. Nuotraukos šaltinis: (23)

Ligą svarbu diferencijuoti su kitomis būklėmis (2 lentelė). Vaikų amžiuje židininę alopeciją dažniausiai reikia atskirti nuo galvos odos grybelio ir trichotilomanijos (7). Kitos diferencinės diagnostikos yra įgimta odos aplazija, telogeninis plaukų slinkimas ir temporalinė trikampė alopecija (20). Diferenciniai šių ligų požymiai surašyti 2 lentelėje.

2 lentelė. Vaikų židininės alopecijos diferencinė diagnostika.

Liga	Diferencinė diagnostika
Galvos odos grybelis (<i>Tinea capitis</i>)	Židinyje padengtas pilkšvai baltos spalvos pleiskanomis, gali niežėti
Trichotilomanija	Židiniai asimetriški, perifolikulinė eritema, nulūžę skirtingo ilgio plaukai
Įgimta odos aplazija (<i>Aplasia cutis congenita</i>)	Odos defektas, padengtas membrana
Telogeninis plaukų slinkimas (<i>Telogen effluvium</i>)	Teigiamas plaukų traukimo testas
Temporalinė trikampė alopecija	Pasireiškia trikampio formos židiniu frontotemporalinėje srityje

Židininės alopecijos eiga yra nenuspėjama. Iki 50% pacientų metų bėgyje įvyksta ligos remisija netaikant jokio gydymo (7). Vis dėlto ankstyva ligos pradžia dažniausiai yra susijusi su dažnesniais pasikartojimais ir sunkesne ligos eiga (7). Kiti prastos prognozės rodikliai yra teigiama šeiminė židininės alopecijos anamnezė, nagų pažeidimai, dideli pažeidimo plotai, atopija anamnezėje ir kitos autoimuninės ligos (20).

6. LIGOS MECHANIZMAI IR PATOLOGIJA

Židininė alopecija yra autoimuninė liga, kurios pasireiškimui įtakos turi genetiniai ir aplinkos veiksniai. Tyrimų duomenimis, židininės alopecijos metu augimo, arba anageno, fazėje esančių plaukų stormenis infiltruoja T helperiai (Th), citotoksinės T ląstelės, natūralūs kileriai (NK) ir plazminės dendritinės ląstelės. CD8+, CD4+, Th1, Th17 ir NK ląstelės pradeda gaminti citokiną interferoną gama, kuris sutrikdo normalų plauko augimo ciklą, sukeldamas plaukų netekimą ir stabdydamas naujų plaukų augimą. Taip pat interferonas gama skatina tolimesnę citokinų sintezę ir taip yra sukuriamas teigiamas atgalinis ryšys (2). Dėl prasidėjusio uždegimo dalis plaukų pereina iš anageno į katageno arba telogeno fazę, plaukai pradeda lūžinėti ir atsiranda židininei alopecijai būdingas šauktuko formos plaukų vaizdas (7). Vis dėlto plauko folikulas nėra sunaikinamas, todėl alopecija yra nerandėjanti ir gali įvykti spontaniškos remisijos (24).

Židininė alopecija neretai išsivysto pacientams, turintiems genetinę predispoziciją. Tyrimų duomenimis, nuo 10 iki 52% vaikų, sergančių židinine alopecija, turi teigiamą šeiminių anamnezę (2). Genomo tyrimuose randama genų, kurie gali turėti įtakos ligos išsivystymui, pavyzdžiui, žmogaus leukocitų antígeno (HLA) lokusas 6 chromosomoje (25). Taip pat buvo rasta, kad tam tikri genai, lemiantys židininės alopecijos atsiradimą, yra būdingi ir kitoms autoimuninėms ligoms, pavyzdžiui, pirmo tipo cukriniam diabetui (2).

Manoma, kad labai svarbus veiksnys ligos išsivystymui yra plauko folikulo imuninės privilegijos netekimas, kuris įvyksta plauko folikulo antigenams susidūrus su imunine sistema (2,3,7). Šį procesą gali išprovokuoti gretutinės ligos ar infekcijos, tačiau tikslus mechanizmas iki šiol nėra aiškus (2).

Ligą išprovokuoti gali įvairūs aplinkos veiksniai, iš kurių dažniausiai minimas stresas (20). Nors tyrimuose su žmonėmis rezultatai yra priešaringi, pelių modeliuose stebėtas didesnis centrinės ir periferinės pogumburio – hipofizės – antinksčių ašies aktyvumas židinine alopecija sergančiomis pelėmis (26). Kiti aplinkos veiksniai, galintys turėti įtakos ligos atsiradimui ir eigai, yra infekcijos, skiepai, hormoniniai pokyčiai ir mityba (7,20).

Židininės alopecijos metu stebimi histologiniai pokyčiai priklauso nuo ligos aktyvumo. Ūmioje ligos stadijoje stebimi peribulbariniai limfocitų infiltratai, vadinami bičių spiečiumi. Šiuos pakitimus dažniausiai lydi edema, aplink folikulą galima matyti apoptozės ir nekrozės

židinius, makrofagus. Taip pat aktyviai ligai būdingas nenormalus plauko stiebo formavimasis (trichomaliacija), kuris pasireiškia plauko stiebo suplonėjimu. Poūmės stadijos metu padidėja katageno ir telogeno fazėse esančių plaukų kiekis, gali būti stebimi uždegiminiai pokyčiai. Lėtinės ligos atveju įvyksta plauko folikulų miniatiūrizacija. Histologiniame tyrime matomas beveik vienodas terminalinių plaukų ir gyvaplaukių folikulų kiekis. Taip pat gali būti stebimi šiai ligos stadijai itin būdingi nanogeno folikulai, kurie yra tarpinė terminalinių plaukų ir gyvaplaukių anageno forma. Šioje stadijoje uždegiminiai pokyčiai stebimi retai. Sveikimo stadijoje padaugėja anageno fazėje esančių folikulų ir dingsta uždegimas (7).

7. GYDYMO METODAI

Šiuo metu klinikinėje praktikoje židininės alopecijos gydymui yra pasitelkiami įvairūs gydymo būdai. Deja, nei vienas iš jų neveikia visų ligos mechanizmų, todėl nemaža dalis pacientų patiria dažnas spontanineis remisijas (2). Taip pat didelė problema yra klinikinių tyrimų, ypač su vaikais, trūkumas (3). Daugumos tyrimų rezultatai priklauso 4 arba 5 klinikiniam įrodymų lygmeniui, todėl nėra sukurta aiškių gydymo protokolų vaikų židininės alopecijos gydymui.

Vietiniai gliukokortikosteroidai (GKS). Tai yra dažniausiai taikomas pirmos eilės vaikų židininės alopecijos gydymo būdas, kurio efektyvumą ir saugumą vaikams pagrindžia aukštam įrodymų lygiui priskiriami klinikiniai tyrimai (3,4). Lenane et al. atliktame atsitiktinių imčių tyrime įrodyta, kad labai stipraus veikimo vietiniai gliukokortikosteroidai (*Klobetazolio propionatas 0,05%*) yra efektyvesni už silpno veikimo (*Hidrokortizonas 1%*) ir saugūs vaikams (85% vs 33%)(27). Kitame perspektyviniame lyginamajame tyrime buvo įrodytas labai stiprių vietinio veikimo GKS pranašumas prieš vietinį kalcineurino inhibitorių takrolimužą (28). Vis dėlto ilgalaikis gydymas labai stipraus veikimo GKS gali sukelti odos atrofiją (27).

Prie vietinio gydymo priskiriami ir GKS, leidžiami tiesiai į pažeidimo vietas (angl. *Intralesional corticosteroids*). Nors šis gydymo metodas yra gana dažnai taikomas suaugusiems, vaikams jis skiriamas gerokai rečiau dėl sukeliama skausmo ir injekcijų baimės (3). Literatūroje pateikiamas tik vienas atvejo aprašymas, kuriame injekcinis triamcinolonas (*Kenalog*) sukėlė dalinę remisiją pacientei, kuriai židininė alopecija išsivystė Krono ligos fone (29).

Geriamieji gliukokortikosteroidai. Nagrinėtuose literatūros šaltiniuose geriamieji GKS vaikams dažniausiai skiriami kartu su metotreksatu ar ciklosporinu. Altun et al. atvejų serijoje palygino geriamųjų GKS efektyvumą su geriamųjų GKS ir metotreksato deriniu. Pacientų, gavusių geriamųjų GKS monoterapiją, rezultatai po gydymo buvo geresni nei vartojusių vaistų derinį (85% ir 60% atitinkamai)(30). Panašus tokio derinio efektyvumas, 50%, nustatytas ir kitoje atvejų serijoje (31). Svarbu paminėti, kad daugumai aprašytų vaikų padidėjo svoris, o kai kuriems padidėjo kepenų fermentų koncentracija kraujyje (30,31). Taip pat vienai pacientei, gydytai geriamojo prednizolono ir ciklosporino deriniu, nutraukus gydymą išsivystė susiliejančioji ir tinklinė papilomatozė (32).

Pulsinė gliukokortikosteroidų terapija. Esant sunkioms židininės alopecijos formoms, gali būti skiriama GKS pulsinė terapija, kurią galima derinti kartu su vietinio veikimo GKS, metotreksatu ir kitais gydymo būdais. Lalosevic et al. atliktame perspektyviniame lyginamajame tyrime 53% vaikų, gydytų 3 dienų pulsinės GKS terapija su vietinio veikimo GKS su okliuzija, turėjo gerus ilgalaikius rezultatus (33). Šis autorius taip pat aprašė atvejų seriją, kurioje 65 pacientai gavo geriamąją pulsinę GKS terapiją kartu su vietinio veikimo GKS. Iš jų 26 (40%) pasiekė pilną remisiją, o 17 (26%) – dalinę (34). Kiti literatūros šaltiniai pristato atvejų serijas, kuriose pulsinė GKS terapija efektyvi maždaug 61% gydytų pacientų (35,36). Chong et al. pateikia 14 atvejų seriją, kurioje prie pulsinės terapijos buvo pridėtas metotreksatas, tačiau tik vienam pacientui įvyko visiška remisija, o aštuoniems (57%) efekto nebuvo arba jis buvo nepakankamas (37). Taip pat šis gydymo būdas gali sukelti nemažai pašalinių reiškinių – galvos skausmą, virškinamojo trakto diskomfortą, svorio priaugimą ir aknę (33–37).

Kontaktinė imunoterapija. Difenilciklopropenonas (DPCP) ir kvadrato rūgšties dibutilo esteris (SADBE) yra dažniausiai naudojami preparatai vietinei imunoterapijai. Kai kuriose šalyse, pavyzdžiui, Didžiojoje Britanijoje, šis gydymo būdas yra rekomenduojamas suaugusiųjų išplitusiai židininei alopecijai gydyti, tačiau trūksta duomenų apie jo efektyvumą vaikams (38). Mahajan et al. atliktame atsitiktinių imčių tyrime 20% vaikų, gydytų tik DPCP, įvyko dalinis ataugimas, likusiems efektas buvo nepakankamas, o tarp gydytų deksametazonu 20% įvyko pilna ligos remisija ir dar 67% plaukai ataugo dalinai (38). Kitame tyrime buvo stebėta, kad DPCP efektas geresnis, kai jis naudojamas kartu su imikvimodu nei kaip monoterapija (39). Taip pat daugumai pacientų gydymas sukelia vietines reakcijas, pavyzdžiui, egzemą, eritemą ar deginimą (38,39). Naujausioje literatūroje trūksta duomenų apie SADBE naudojimą pediatriinės židininės alopecijos gydymui, o rasti atvejo aprašymai praneša apie sunkias nepageidaujamas reakcijas – įgytą pūslinę epidermolizę ir angioedemą (40,41).

Dar vienas kontaktinei imunoterapijai vartojamas vaistas yra ditranolis (antralinis). Nagrinėtoje literatūroje pateikiamos atvejų serijos, kuriose ditranolio efektyvumas vaikų židininės alopecijos gydyme siekia 70-78%, taip pat atvejis, kuriame pasiekiami visiškai remisija ditranolį naudojant kartu su leflunomidu (42–44). Nepageidaujami reiškiniai buvo dirginimas ir deginimas tepimo vietoje, taip pat niežulys ir limfmazgių padidėjimas (42–44).

Janus kinazės inhibitoriai (JAKi). Šiuo metu tai yra viena plačiausiai aprašomų ir tiriamų vaistų grupių vaikų židininės alopecijos gydymui. Dešimt literatūros šaltinių, iš kurių

keturi atvejo aprašymai, nagrinėjo sisteminio tofacitinibo poveikį. Pilnas arba dalinis efektas stebėtas 78% tiriamųjų, sergančių židinine, visiška ir universalia alopecija. Nepageidaujami reiškiniai buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, laikinas kepenų transaminazių padidėjimas, galvos skausmas, eozinofilija, viduriavimas ir aknė (45–54). Kelių autorių atliktų tyrimų su vietiniu 1-2% tofacitinibu rezultatai parodė, kad vietiniai JAKi gali būti naudingi kaip papildomas gydymas arba vietoje sisteminės terapijos, jei vaikas jos netoleruoja (55,56). Taip pat yra aprašyti pavieniai klinikiniai atvejai, kuriuose skirtas gydymas sisteminio upadacitinibu arba ruksolitinibu. Aprašyti vaikai sirgo universalia ir visiška alopecija atitinkamai, o po gydymo pasiekė visišką ligos remisiją (57,58). Vis dėlto reiktų atkreipti dėmesį į tai, kad daliai pacientų po gydymo tofacitinibu įvyksta ligos atkryčiai, todėl gydymą reiktų nutraukti palaipsniui arba papildomai įtraukti kitą vaistų grupę (59).

Metotreksatas (MTX). Dešimt atvejų serijų aprašo MTX poveikį vaikų židininei alopecijai. Metotreksatas gali būti skiriamas refraktyvios ar sunkios ligos atvejais kaip monoterapija arba kartu su sisteminiais GKS, azatioprinu ar kitais vaistais. Keturiuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 34 vaikai, buvo skirta MTX monoterapija. Dalinis arba visiškas plaukų ataugimas buvo stebėtas 68% tiriamųjų, o pagrindiniai nepageidaujami reiškiniai buvo pykinimas, kojų silpnumas, dantų jautrumas ir kepenų transaminazių padidėjimas (60–63). Tyrimai, kuriuose MTX buvo skirtas kartu su sisteminio poveikio GKS, neparodė šio derinio pranašumo lyginant su sisteminio GKS monoterapija (30,31,37). 26 pacientams buvo skirtas MTX su kitais vaistais (ditanoliu, DPCP, minoksidiliu, geriamuoju prednizolonu, azatioprinu) ir pilna arba dalinė ligos remisija buvo stebėta 15 (58%) pacientų, o pašaliniai reiškiniai buvo daugiausiai susiję su virškinamojo trakto diskomfortu (64–66).

Ustekinumabas. Viena atvejų serija aprašė vaikų židininės alopecijos gydymą ustekinumabu. Visiems tiriamiesiems stebėtas teigiamas pokytis ir nebuvo pranešta apie nepageidaujamus reiškinius (67).

Dupilumabas. Dupilumabas gali būti skiriamas sunkaus vaikų atopinio dermatito atveju, todėl yra nagrinėjamas jo poveikis židininei alopecijai atopinio dermatito fone. Dvi atvejų serijos aprašė dupilumabo skyrimą vaikams, sergantiems židinine alopecija ir atopiniu dermatitu. Pusei tiriamųjų stebėtas visiškas plaukų ataugimas, o dar 20% dalinis (68,69). Nepageidaujamų reiškinių beveik nebuvo, išskyrus lengvą konjuktyvitą vienam pacientui (68).

Vietiniai kalcineurino inhibitoriai. Nors šios grupės vaistai plačiai naudojami klinikinėje praktikoje, nėra įrodytas šios vaistų grupės efektyvumas gydant vaikų židininę alopeciją. Viename atvejo aprašyme stebimas labai geras gydymo vietiniu takrolimuzu su okliuzija rezultatas, tačiau perspektyviniame lyginamajame tyrime takrolimuzo efektyvumas prastesnis už vietinio klobetazolio (28,70). Pagrindinis šio gydymo metodo privalumas, lyginant su kitais, yra nedidelė neigiamo pašalinio poveikio tikimybė.

Prostaglandinai. Du literatūros šaltiniai aprašo gydymo vietiniu prostaglandinu bimatoprostu atvejus. Aprašytame atvejyje bimatoprostas sukelia visišką plaukų ataugimą (71). Atvejo kontrolės tyrime, kuriame lyginamas bimatoprostas ir nešiklio poveikis blakstienų ataugimui, nebuvo rasta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šių dviejų grupių (72).

Krioterapija. Vienoje retrospektyvinėje atvejų serijoje aprašytas 24 pacientų gydymas krioterapija. 21% tiriamųjų įvyko pilna remisija, 63% plaukai ataugo dalinai, o nepageidaujami reiškiniai buvo vietiniai – skausmas, deginimas, tinimas – ir dingę nutraukus gydymą (73).

Hidroksichlorokvinas. Šio vaisto poveikį židininei alopecijai nagrinėjo atvejų serija su 9 pacientais. Hidroksichlorokvinas buvo skiriamas kartu su kitais vietinio poveikio vaistais (GKS, minoksidilis). Visiškas plaukų ataugimas stebėtas tik vienam pacientui, 5 (55,5%) įvyko dalinis ataugimas. Nepageidaujami reiškiniai buvo galvos ir pilvo skausmas (74).

Sulfasalazinas/mesalazinas. Viena atvejų serija aprašo sunkios vaikų židininės alopecijos gydymą su mesalazinu. 5 vaikams mesalazinas buvo skirtas monoterapija arba kartu su vietiniais arba sisteminiais GKS. Visiems pacientams stebėtas visiškas plaukų ataugimas ir jokių pašalinių reiškinių (75).

Minoksidilis. Minoksidilis neretai yra naudojamas kaip adjuvantinė terapija židininės alopecijos gydymui. Tik vienas klinikinis atvejis nagrinėjo minoksidilio monoterapijos poveikį vaikų židininei alopecijai. Pacientui buvo stebėtas dalinis plaukų ataugimas, tačiau pasireiškė hipertrichozė, dėl kurios vaisto vartojimas buvo nutrauktas (76).

Lazerinė terapija. Lazerinė terapija excimer 308 nm lazeriu, skleidžiančiu UVB bangas, kartu su fotosensitizuojančiu vaistu kelinu aprašoma vienam pacientui. Pacientui pasiekta pilna remisija, o vienintelis pašalinis reiškinys buvo lengva eritema (77).

3 lentelė. Pagrindinės tyrimų, nagrinėjančių vaikų alopecijos gydymą, statistikos.

Gydymo būdas	Tyrimas	Tyrimo tipas	Tyrimo dalyviai	Taikytas gydymas	Rezultatai	Nepageidaujami reiškiniai
Vietiniai gliukokortikosteroidai	Lalosevic et al. (2019)	Perspektyvinis lyginamasis tyrimas	N=73: 47 AA, 26 AT/AU	Pulsinė GKS terapija + vietiniai GKS: 1d. režimas vs 3d. režimas	1 gr.: 6 visiškas ataugimas, 7 dalinis ataugimas, 24 nepakankamas efektas 2 gr.: 19 visiškas ataugimas, 5 dalinis ataugimas, 12 nepakankamas efektas	Mialgija, galvos skausmas, diskomfortas virškinamajame trakte
	Jung et al. (2017)	Perspektyvinis lyginamasis tyrimas	N=3: 3 AA	Klobetazolis vs takrolimuzas	1 gr.: 2 visiškas ataugimas 1 dalinis ataugimas 2 gr.: 2 dalinis ataugimas 1 nepakankamas efektas	-
	Sankararaman et al. (2016)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AA	GKS, leidžiamas tiesiai į pažeidimo vietą	Dalinis ataugimas	-
	Lalosevic et al. (2015)	Atvejų serija	N=65: 50 AA, 15 AT/AU	Geriamoji pulsinė GKS terapija + vietiniai GKS	26 visiškas ataugimas 17 dalinis ataugimas 22 nepakankamas efektas	Galvos skausmas, odos atrofija
	Lenane et al. (2014)	Atsitiktinių imčių tyrimas	N=41: 41 AA	0,05% klobetazolio propionatas vs 1% hidrokortizonas	1 gr.: 17 visiškas/dalinis ataugimas, 3 nepakankamas efektas 2 gr.: 7 visiškas/dalinis ataugimas, 14 nepakankamas efektas	Odos atrofija
Geriamieji gliukokortikosteroidai	Altun et al. (2022)	Atvejų serija	N=18: 17 AA, 1 AT	Geriamieji GKS vs geriamieji GKS + MTX	1 gr.: 11 visiškas ataugimas, 1 dalinis ataugimas, 1 nepakankamas efektas 2 gr.: 3 visiškas ataugimas, 2 dalinis ataugimas	Svorio priaugimas, pykinimas
	Anuset et al. (2016)	Atvejų serija	N=4: 1 AA, 1 AT, 2 AU	MTX + geriamieji GKS	2 visiškas ataugimas 2 nepakankamas efektas	Kepenų transaminazių padidėjimas, svorio priaugimas, katarakta
	Gensure (2013)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AT	Geriamieji GKS + ciklosporinas	Visiškas ataugimas	Susiliejančioji ir tinklinė papilomatozė
Pulsinė gliukokortikosteroidų terapija	Lalosevic et al. (2019)	Perspektyvinis lyginamasis tyrimas	N=73: 47 AA, 26 AT/AU	Pulsinė GKS terapija + vietiniai GKS: 1d. režimas vs 3d. režimas	1 gr.: 6 visiškas ataugimas, 7 dalinis ataugimas, 24 nepakankamas efektas 2 gr.: 19 visiškas ataugimas, 5 dalinis ataugimas, 12 nepakankamas efektas	Mialgija, galvos skausmas, diskomfortas virškinamajame trakte
	Chong et al. (2017)	Atvejų serija	N=14: AT/AU	MTX + pulsinė GKS terapija	1 visiškas ataugimas 5 dalinis ataugimas	Diskomfortas pilvo srityje

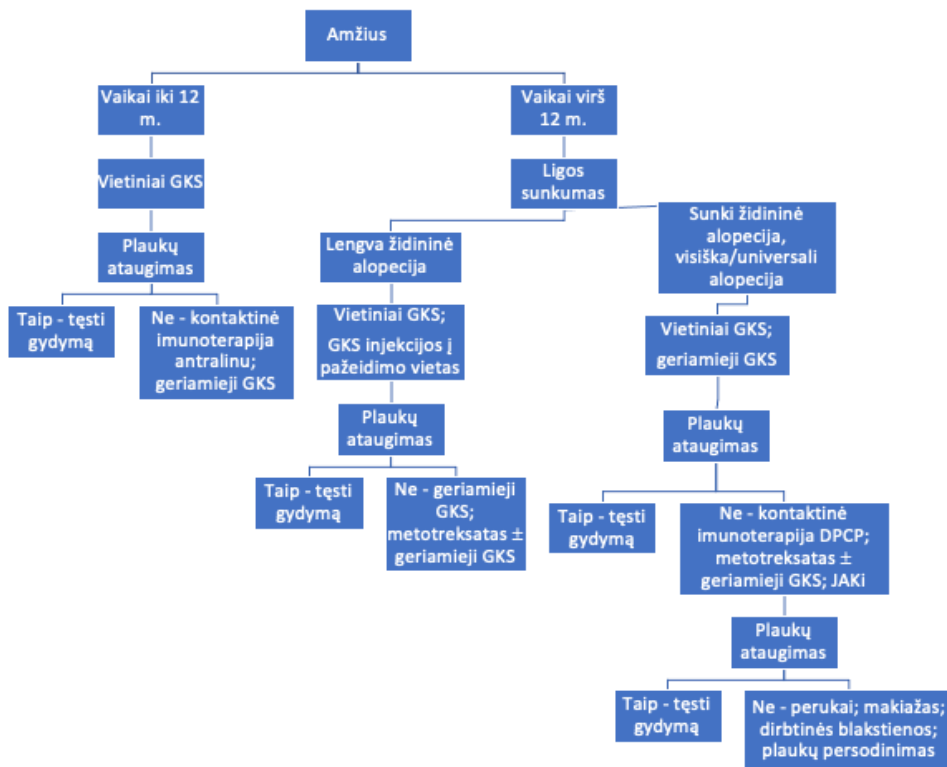
					8 nepakankamas efektas	
	Jahn-Bassler et al. (2017)	Atvejų serija	N=13: 6 AA, 5 AT, 2 AU	Pulsinė GKS terapija	8 visiškas ataugimas 5 nepakankamas efektas	Svorio priaugimas, aknė
	Lalosevic et al. (2015)	Atvejų serija	N=65: 50 AA, 15 AT/AU	Geriamoji pulsinė GKS terapija + vietiniai GKS	26 visiškas ataugimas 17 dalinis ataugimas 22 nepakankamas efektas	Galvos skausmas, odos atrofija
	Smith et al. (2015)	Atvejų serija	N=18: 13 AA, 2 AT, 3 AU	Pulsinė GKS terapija	2 visiškas ataugimas 9 dalinis ataugimas 7 nepakankamas efektas	Nuotaikos pokyčiai, metalo skonis, aknė, alerginė reakcija
Kontaktinė imunoterapija (DPCP, SADBE)	Mahajan et al. (2022)	Atsitiktinių imčių tyrimas	N=30: 16 AA, 2 AT, 11 AU	Deksametazonas vs DPCP	1 gr.: 3 visiškas ataugimas, 10 dalinis ataugimas, 2 nepakankamas efektas 2 gr.: 3 dalinis ataugimas, 12 nepakankamas efektas	Svorio priaugimas, padidėjęs apetitas, deginimas, skausmas, eritema
	Guerra et al. (2017)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AA	SADBE	Dalinis ataugimas	Igyta pūslinė epidermolizė
	Chen et al. (2016)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AA	SADBE	Dalinis ataugimas	Angioedema
	Wasylyszyn et al. (2016)	Atvejo kontrolės tyrimas	N=9: 1 AA, 3 AT, 5 AU	DPCP + imikvimodas vs DPCP	1 gr.: 2 visiškas ataugimas 1 dalinis ataugimas 2 gr.: 2 dalinis ataugimas 4 nepakankamas efektas	Egzema, eritema, limfmazgių padidėjimas
Kontaktinė imunoterapija (antralinai)	Wu et al. (2018)	Atvejų serija	N=37: 24 AA, 8 AT, 3 AU	Antralinas	12 visiškas ataugimas 13 dalinis ataugimas 7 nepakankamas efektas	Dirginimas, limfmazgių padidėjimas
	Sardana et al. (2018)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AA	Antralinas + leflunomidis	Visiškas ataugimas	Deginimas, niežulys
	Ozdemir et al. (2017)	Atvejų serija	N=30: 27 AA, 1 AT, 2 AU	Antralinas	10 visiškas ataugimas 11 dalinis ataugimas 9 nepakankamas efektas	Dirginimas, niežulys, limfmazgių padidėjimas, hiperpigmentacija
Janus kinazės inhibitoriai (JAKi)	Youssef et al. (2023)	Atvejų serija	N=10: 6 AA, 1 AT, 3 AU	Tofacitinibas	10 visiškas ataugimas	Aknė
	Kołcz et al. (2023)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AU	Upadacitinibas	Visiškas ataugimas	Leukopenija
	Bhokare (2022)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AA	Tofacitinibas	Visiškas ataugimas	-
	Kibbie et al. (2021)	Atvejų serija	N=11: 1 AA, 1 AT, 9 AU	Tofacitinibas	5 visiškas ataugimas 3 dalinis ataugimas 3 nepakankamas efektas	Kepenų fermentų padidėjimas, galvos skausmas, limfocitopenija, padidėjusi trigliceridų koncentracija
	Dube et al. (2021)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AU	Tofacitinibas	Visiškas ataugimas	-
	Peterson et al. (2020)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AT	Ruksolitinibas	Visiškas ataugimas	-
	Jerjen et al. (2020)	Atvejų serija	N=14: 8 AA, 4 AT, 2 AU	Tofacitinibas	4 visiškas ataugimas 5 dalinis ataugimas 2 nepakankamas efektas	Kepenų transaminazių padidėjimas, eozinofilija, viršutinių kvėpavimo takų

						infekcijos, hipercholesterolemija, hiperkalemija
	Berbert Ferreira et al. (2019)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AT	Tofacitinibas	Visiškas ataugimas	-
	Dai et al. (2019)	Atvejų serija	N=3: 2 AT, 1 AU	Tofacitinibas	1 visiškasis ataugimas 2 dalinis ataugimas	Viduriavimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos
	Craiglow et al. (2018)	Atvejų serija	N=4: 1 AT, 3 AU	Tofacitinibas	2 visiškasis ataugimas 1 dalinis ataugimas 1 nepakankamas efektas	-
	Putterman et al. (2018)	Atvejų serija	N=11: 1 AA, 4 AT, 6 AU	Vietinis tofacitinibas	3 visiškasis ataugimas 5 dalinis ataugimas 3 nepakankamas efektas	Dirginimas
	Brown et al. (2018)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AU	Tofacitinibas	Visiškas ataugimas	Galvos skausmas
	Bayart et al. (2017)	Atvejų serija	N=6: 1 AA, 2 AT, 3 AU	Vietinis tofacitinibas arba vietinis ruksolitinibas	1 visiškasis ataugimas 3 dalinis ataugimas 2 nepakankamas efektas	-
	Craiglow et al. (2016)	Atvejų serija	N=13: 6 AA, 1 AT, 6 AU	Tofacitinibas	9 visiškasis/dalinis efektas 4 nepakankamas efektas	Galvos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, kepenų transaminazių padidėjimas
Metotreksatas (MTX)	Albela et al. (2022)	Atvejų serija	N=13: 3 AA, 10 AT	MTX +/- kiti vaistai	1 visiškasis ataugimas 4 dalinis ataugimas 8 nepakankamas efektas	-
	Altun et al. (2022)	Atvejų serija	N=18: 17 AA, 1 AT	Geriamieji GKS vs geriamieji GKS + MTX	1 gr.: 12 visiškasis ataugimas, 1 dalinis ataugimas, 1 nepakankamas efektas 2 gr.: 7 visiškasis ataugimas, 5 dalinis ataugimas	Svorio priaugimas, pykinimas
	Kinoshita-Ise et al. (2021)	Atvejų serija	N=7: 5 AA, 2 AU	MTX	5 dalinis ataugimas 2 nepakankamas efektas	Pykinimas
	Mascia et al. (2019)	Atvejų serija	N=3: 2 AA, 1 AT	MTX + azatioprinas	3 dalinis ataugimas	Virškinimo sistemos sutrikimai, limfopenija
	Phan et al. (2019)	Atvejų serija	N=10: 10 AA	MTX + kiti vaistai	5 visiškasis ataugimas 2 dalinis ataugimas 3 nepakankamas efektas	Pykinimas, vėmimas, migrena, nemiga
	Landis et al. (2017)	Atvejų serija	N=11	MTX	4 visiškasis ataugimas 7 dalinis ataugimas	Kojų silpnumas, dantų jautrumas
	Chong et al. (2017)	Atvejų serija	N=14: AT+AU	MTX + pulsinė GKS terapija	1 visiškasis ataugimas 5 dalinis ataugimas 8 nepakankamas efektas	Diskomfortas pilvo srityje
	Anuset et al. (2016)	Atvejų serija	N=4: 1 AA, 1 AT, 2 AU	MTX + geriamieji GKS	2 visiškasis ataugimas 2 nepakankamas efektas	Kepenų transaminazių padidėjimas, svorio priaugimas, katarakta

	Batalla et al. (2016)	Atvejų serija	N=3: 2 AA, 1 AT	MTX	2 dalinis ataugimas 1 nepakankamas efektas	Kepenų transaminazių padidėjimas
	Lucas et al. (2015)	Atvejų serija	N=13	MTX	5 dalinis ataugimas 8 nepakankamas efektas	Pykinimas
Kalcineurino inhibitoriai	Bimbi et al. (2020)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AA	Takrolimuzas (okliuzija)	Visiškas ataugimas	-
	Jung et al. (2017)	Perspektyvinis lyginamasis tyrimas	N=3: 3 AA	Takrolimuzas vs klobetazolis	1 gr.: 2 dalinis ataugimas 1 nepakankamas efektas 2 gr.: 2 visiškasis ataugimas 1 dalinis ataugimas	-
Prostaglandinai	Li et al. (2016)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AA	Bimatoprostas	Visiškas ataugimas	-
	Borchert et al. (2016)	Atvejo kontrolės tyrimas	N=15	Bimatoprostas vs nešiklis	1 gr.: 5 dalinis ataugimas, 4 nepakankamas efektas 2 gr.: 1 dalinis ataugimas, 5 nepakankamas efektas	-
Krioterapija	Jun et al. (2016)	Atvejų serija	N=24	Krioterapija	5 visiškasis ataugimas 15 dalinis ataugimas 4 nepakankamas efektas	Skausmas, deginimas, uždegimas, tinimai
Hidroksichlorokvinas	Yun et al. (2018)	Atvejų serija	N=9: 6 AA, 1 AT, 2 AU	Hidroksichlorokvinas + vietinio poveikio vaistai	1 visiškasis ataugimas 4 dalinis ataugimas 4 nepakankamas efektas	Pilvo skausmas, galvos skausmas, virusinis gastroenteritas
Sulfasalazinas/ mesalazinas	Kiszewski et al. (2018)	Atvejų serija	N=5: 4 AA, 1 AU	Mesalazinas +/- kiti vaistai	5 visiškasis ataugimas	-
Minoksidilis	Herskovitz et al. (2013)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AA	Minoksidilis	Dalinis ataugimas	Hipertrichoze
Lazerinė terapija	Fenniche et al. (2018)	Atvejo aprašymas	N=1: 1 AA	Excimer 308 nm lazeris + vietinis kelinas	Visiškas ataugimas	Eritema
Dupilumabas	McKenzie et al. (2021)	Atvejų serija	N=16: 9 AA, 7 AU	Dupilumabas +/- kiti vaistai	7 visiškasis ataugimas 4 dalinis ataugimas 5 nepakankamas efektas	-
	Cho et al. (2021)	Atvejų serija	N=6	Dupilumabas +/- kiti vaistai	4 visiškasis ataugimas 1 dalinis ataugimas 1 nepakankamas efektas	Lengvas konjunktivitas
Ustekinumabas	Aleisa et al. (2019)	Atvejų serija	N=3: 2 AA, 1 AT	Ustekinumabas	1 visiškasis ataugimas 2 dalinis ataugimas	-

Santrumpos: AA – židininė alopecija, AT – visiška alopecija, AU – universali alopecija, DPCP – difenilciklopropenonas, GKS – gliukokortikosteroidai, JAKi – janus kinazės inhibitoriai, MTX – metotreksatas, N – tyrimo dalyvių skaičius, SADBE - kvadrato rūgšties dibutilo esteris.

Gydymo apibendrinimas ir rekomendacijos. Vaikų židininės alopecijos gydymui pasitelkiama daug skirtingų būdų, siekiant geriausių išėičių pacientams. Vis dėlto pirmo pasirinkimo vaistu vaikams išlieka vietiniai gliukokortikosteroidai, kadangi su šia vaistų grupe atlikta daugiausia aukšto įrodymų lygmens tyrimų. Antru pasirinkimu gali būti skiriama kontaktinė imunoterapija ditranoliu (antralinu), kadangi su juo pasiekiami geri rezultatai ir pasitaiko nedaug lengvų šalutinių reiškinių. Kiti vaistai, skiriami vyresniems vaikams arba esant sunkesnei ligos formai, yra sisteminiai gliukokortikosteroidai, vartojami monoterapija arba su kitais vietinio ar sisteminio poveikio vaistais, tačiau jų vartojimas susijęs su didesne nepageidaujamų reiškinių rizika, ypač jais gydantis ilgesnį laiko tarpą. Išplitusios ir gliukokortikosteroidams atsparios ligos atvejais gali būti skiriamas gydymas metotreksatu ir įvairiomis vaistų kombinacijomis. Taip pat atsiranda vis daugiau atvejų, kai vaikų židininė alopecija yra sėkmingai gydoma janus kinazės inhibitoriais, pavyzdžiui, tofacitinibu, tačiau kol kas trūksta aukšto įrodymų lygmens tyrimų šio gydymo būdo patvirtinimui. Galiausiai, esant nesėkmingam gydymui, pacientams galima siūlyti atlikti plaukų persodinimą ir kitas kosmetines ar medicinines intervencijas, pagerinsiančias gyvenimo kokybę.



4 pav. Vaikų židininės alopecijos gydymo algoritmas. *Adaptuota iš:* (15)

8. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Židininė alopecija – autoimuninė liga, dažnai pasireiškianti vaikystėje, kurios sergamumas bendroje populiacijoje siekia 2%.
2. Ligos rizikos veiksniai yra teigiama šeiminių anamnezė, stresas, gretutinės autoimuninės ligos.
3. Vaikai, sergantys židinine alopecija, dažniausiai gydomi vietinio poveikio gliukokortikosteroidais ir kontaktine imunoterapija, kadangi jų veiksmingumas siekia 85% ir 78% atitinkamai, o nepageidaujami reiškiniai yra nesunkūs. Nesant efekto, gali būti skiriami geriamieji gliukokortikosteroidai. Vyresniems vaikams, esant sunkesnėms ligos formoms, galima atlikti gliukokortikosteroidų injekcijas į pažeidimo vietas, taip pat skirti metotreksatą kombinuojant su kitais vaistais arba monoterapija, kurios veiksmingumas siekia 68%. Esant nesėkmingam medikamentiniam gydymui, siūloma atlikti kosmetines arba chirurgines procedūras.
4. Šiuo metu daug dėmesio skiriama janus kinazės inhibitorių veiksmingumo ir saugumo vaikų populiacijoje vertinimui. Naujausioje literatūroje teigiamas gydymo efektas stebimas iki 78% vaikų, gydytų šiais vaistais, tačiau svarbu įvertinti jų sukeltus nepageidaujamus reiškinius.
5. Gydymo metu svarbiausia nepakenkti, kadangi spontaniškos ligos remisijos įvyksta beveik pusei pacientų.
6. Ateityje svarbu ieškoti naujų efektyvių gydymo būdų ir aiškintis ligos patogenezės procesus, stengiantis pagerinti pacientų gyvenimo kokybę ir sumažinti ligos atkryčių tikimybę.
7. Gydant židinine alopecija sergančius vaikus tikslinga kurti multidisciplininę gydymo komandą kartu su dermatologu, psichologu, endokrinologu, vaikų ligų gydytoju, alergologu ir kitais specialistais.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lee HH, Gwillim E, Patel KR, Hua T, Rastogi S, Ibler E, et al. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar;82(3):675–82.
2. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun*. 2019 Mar;98:74–85.
3. Peloquin L, Castelo-Soccio L. Alopecia Areata: An Update on Treatment Options for Children. *Pediatr Drugs*. 2017 Oct;19(5):411–22.
4. Barton VR, Toussi A, Awasthi S, Kiuru M. Treatment of pediatric alopecia areata: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jun;86(6):1318–34.
5. Putterman E, Patel DP, Andrade G, Harfmann KL, Hogeling M, Cheng CE, et al. Severity of disease and quality of life in parents of children with alopecia areata, totalis, and universalis: A prospective, cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May;80(5):1389–94.
6. Korta DZ, Christiano AM, Bergfeld W, Duvic M, Ellison A, Fu J, et al. Alopecia areata is a medical disease. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):832–4.
7. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Feb;62(2):177–88.
8. Lundin M, Chawa S, Sachdev A, Bhanusali D, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Gender differences in alopecia areata. *J Drugs Dermatol JDD*. 2014 Apr;13(4):409–13.
9. Wong C -K., Chen Y -L., Hsiao RC, Hu SC -S., Yen C -F. Is heritability of alopecia areata sex-specific? A nationwide population-based cohort study. *Clin Exp Dermatol*. 2022 Jan;47(1):121–4.
10. Bhardwaj P, Basu D, Podder I, Gharami R. Clinico-epidemiological profile of childhood alopecia areata along with dermoscopic correlation: A cross-section, observational study. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(2):250.
11. Lyakhovitsky A, Aronovich A, Gilboa S, Baum S, Barzilai A. Alopecia areata: a long-term follow-up study of 104 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Aug;33(8):1602–9.
12. Ho HY, Wong CK, Wu SY, Hsiao RC, Chen YL, Yen CF. Increased Alopecia Areata Risk in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Impact of Methylphenidate Use: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 1;18(3):1286.

13. Gerkowicz A, Chyl-Surdacka K, Krasowska D, Chodorowska G. The Role of Vitamin D in Non-Scarring Alopecia. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 7;18(12):2653.
14. Unal M, Gonulalan G. Serum vitamin D level is related to disease severity in pediatric alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* 2018 Feb;17(1):101–4.
15. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata – Current understanding and management. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Jan;20(1):59–90.
16. Han TY, Lee JH, Noh TK, Choi MW, Yun JS, Lee KH, et al. Alopecia areata and overt thyroid diseases: A nationwide population-based study. *J Dermatol.* 2018 Dec;45(12):1411–7.
17. Conic RZ, Tamashunas NL, Damiani G, Fabbrocini G, Cantelli M, Young Dermatologists Italian Network, et al. Comorbidities in pediatric alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Dec;34(12):2898–901.
18. Ghaffari J, Rokni GR, Kazeminejad A, Abedi H. Association among Thyroid Dysfunction, Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema in Children with Alopecia Areata. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017 Jun 10;5(3):305–9.
19. Campos-Alberto E, Hirose T, Napatalung L, Ohyama M. Prevalence, comorbidities, and treatment patterns of Japanese patients with alopecia areata: A descriptive study using Japan medical data center claims database. *J Dermatol.* 2023 Jan;50(1):37–45.
20. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. *Int J Trichology.* 2018;10(2):51–60.
21. Waśkiel A, Rakowska A, Sikora M, Olszewska M, Rudnicka L. Trichoscopy of alopecia areata: An update. *J Dermatol.* 2018 Jun;45(6):692–700.
22. Gordon K, Tosti A, Vega J. Trachyonychia: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(6):640.
23. Braswell MA, Daniel CR, Brodell RT. Beau lines, onychomadesis, and retronychia: A unifying hypothesis. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Nov;73(5):849–55.
24. Torales J, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A, Almirón-Santacruz J, Barrios I, O’Higgins M, et al. Alopecia areata: A psychodermatological perspective. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Jun;21(6):2318–23.
25. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, Huang H, Menelaou A, Redler S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun.* 2015 Jan 22;6(1):5966.
26. Zhang X, Yu M, Yu W, Weinberg J, Shapiro J, McElwee KJ. Development of Alopecia Areata Is Associated with Higher Central and Peripheral Hypothalamic–Pituitary–Adrenal

- Tone in the Skin Graft Induced C3H/HeJ Mouse Model. *J Invest Dermatol*. 2009 Jun;129(6):1527–38.
27. Lenane P, Macarthur C, Parkin PC, Krafchik B, DeGroot J, Khambalia A, et al. Clobetasol Propionate, 0.05%, vs Hydrocortisone, 1%, for Alopecia Areata in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2014 Jan 1;150(1):47.
 28. Jung KE, Gye JW, Park MK, Park BC. Comparison of the topical FK506 and clobetasol propionate as first-line therapy in the treatment of early alopecia areata. *Int J Dermatol*. 2017 Dec;56(12):1487–8.
 29. Sankararaman S, Bobonich M, Aktay AN. Alopecia Areata in an Adolescent With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017 Dec;56(14):1350–2.
 30. Altun E, Yaylı S, Arıca DA, Selcuk LB, Bahadır S. Retrospective analysis of methylprednisolone treatment alone and in combination with methotrexate in patients with extensive alopecia areata. *Dermatol Ther [Internet]*. 2022 Oct [cited 2023 Apr 2];35(10).
 31. Anuset D, Perceau G, Bernard P, Reguiat Z. Efficacy and Safety of Methotrexate Combined with Low- to Moderate-Dose Corticosteroids for Severe Alopecia Areata. *Dermatology*. 2016;232(2):242–8.
 32. Gensure RC. Clinical Response to Combined Therapy of Cyclosporine and Prednisone. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2013 Dec;16(1):S58.
 33. Lalosevic J, Gajic-Veljic M, Bonaci-Nikolic B, Stojkovic Lalosevic M, Nikolic M. Combined intravenous pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: Comparison of two regimens. *Dermatol Ther [Internet]*. 2019 Nov [cited 2023 Apr 2];32(6).
 34. Lalosevic J, Gajic-Veljic M, Bonaci-Nikolic B, Nikolic M. Combined oral pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: a long-term follow-up study: Combined pulse and topical corticosteroid therapy. *Dermatol Ther*. 2015 Sep;28(5):309–17.
 35. Jahn-Bassler K, Bauer WM, Karlhofer F, Vossen MG, Stingl G. Sequential high- and low-dose systemic corticosteroid therapy for severe childhood alopecia areata: High-/low-dose corticosteroid therapy in childhood alopecia areata. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2017 Jan;15(1):42–7.
 36. Smith A, Trüeb RM, Theiler M, Hauser V, Weibel L. High Relapse Rates Despite Early Intervention with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy for Severe Childhood Alopecia Areata. *Pediatr Dermatol*. 2015 Jul;32(4):481–7.
 37. Chong JH, Taïeb A, Morice-Picard F, Dutkiewicz AS, Léauté-Labrèze C, Boralevi F. High-dose pulsed corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata of childhood. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Nov;31(11):e476–7.

38. Mahajan R, Daroach M, Handa S, De D. Randomized controlled trial to compare the effectiveness and safety of low dose dexamethasone oral mini-pulse versus diphenylcyclopropenone contact sensitisation in severe pediatric alopecia areata. *Dermatol Ther [Internet]*. 2022 Nov [cited 2023 Apr 3];35(11).
39. Wasyłyszyn T, Borowska K. Possible advantage of imiquimod and diphenylcyclopropenone combined treatment versus diphenylcyclopropenone alone: An observational study of nonresponder patients with alopecia areata. *Australas J Dermatol*. 2017 Aug;58(3):219–23.
40. Chen CA, Carlberg V, Kroshinsky D. Angioedema After Squaric Acid Treatment in a 6-Year-Old Girl. *Pediatr Dermatol*. 2017 Jan;34(1):e44–6.
41. Guerra L, Pacifico V, Calabresi V, De Luca N, Castiglia D, Angelo C, et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita during squaric acid dibutyl ester immunotherapy for alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2017 Feb;176(2):491–4.
42. Özdemir M, Balevi A. Bilateral Half-Head Comparison of 1% Anthralin Ointment in Children with Alopecia Areata. *Pediatr Dermatol*. 2017 Mar;34(2):128–32.
43. Sardana K, Gupta A, Gautam RK. Recalcitrant alopecia areata responsive to leflunomide and anthralin-Potentially undiscovered JAK/STAT inhibitors? *Pediatr Dermatol*. 2018 Nov;35(6):856–8.
44. Wu SZ, Wang S, Ratnaparkhi R, Bergfeld WF. Treatment of pediatric alopecia areata with anthralin: A retrospective study of 37 patients. *Pediatr Dermatol*. 2018 Nov;35(6):817–20.
45. Berbert Ferreira R, Ferreira SB, Scheinberg MA. An excellent response to tofacitinib in a Brazilian adolescent patient with alopecia areata: A case report and a review of the literature. *Clin Case Rep*. 2019 Dec;7(12):2539–42.
46. Youssef S, Bordone LA. Clinical response to oral tofacitinib in pediatric patients with alopecia areata. *JAAD Case Rep*. 2023 Jan;31:83–8.
47. Dube V. Recovery of alopecia universalis with associated nail dystrophy treated with tofacitinib: A 6-year-old child's case report. *Int J Trichology*. 2021;13(6):32.
48. Jerjen R, Meah N, Trindade de Carvalho L, Wall D, Eisman S, Sinclair R. Treatment of alopecia areata in pre-adolescent children with oral tofacitinib: A retrospective study. *Pediatr Dermatol*. 2021 Jan;38(1):103–8.
49. Dai YX, Chen CC. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1164–6.
50. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):568–70.

51. Craiglow BG, Liu LY, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):29–32.
52. Brown L, Skopit S. An Excellent Response to Tofacitinib in a Pediatric Alopecia Patient: A Case Report and Review. *J Drugs Dermatol JDD*. 2018 Aug 1;17(8):914–7.
53. Bhokare A. Recovery of resistant alopecia areata treated with tofacitinib: An 8-year-old child’s case report. *Int J Trichology*. 2022;14(4):135.
54. Kibbie J, Kines K, Norris D, Dunnick CA. Oral tofacitinib for the treatment of alopecia areata in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2022 Jan;39(1):31–4.
55. Putterman E, Castelo-Soccio L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jun;78(6):1207-1209.e1.
56. Bayart CB, DeNiro KL, Brichta L, Craiglow BG, Sidbury R. Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul;77(1):167–70.
57. Kołcz K, Żychowska M, Sawińska E, Reich A. Alopecia Universalis in an Adolescent Successfully Treated with Upadacitinib—A Case Report and Review of the Literature on the Use of JAK Inhibitors in Pediatric Alopecia Areata. *Dermatol Ther*. 2023 Mar;13(3):843–56.
58. Peterson DM, Vesely MD. Successful treatment of alopecia totalis with ruxolitinib in a preadolescent patient. *JAAD Case Rep*. 2020 Apr;6(4):257–9.
59. McKenzie PL, Castelo-Soccio L. Alopecia areata flare patterns in children and young adults while on systemic tofacitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Mar;86(3):683–5.
60. Kinoshita-Ise M, Sachdeva M, Martinez-Cabriales SA, Shear NH, Lansang P. Oral Methotrexate Monotherapy for Severe Alopecia Areata: A Single Center Retrospective Case Series. *J Cutan Med Surg*. 2021 Sep;25(5):490–7.
61. Landis ET, Pichardo-Geisinger RO. Methotrexate for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Dermatol Treat*. 2018 Feb 17;29(2):145–8.
62. Batalla A, Flórez Á, Abalde T, Vazquez-Veiga H. Methotrexate in alopecia areata: A report of three cases. *Int J Trichology*. 2016;8(4):188.
63. Lucas P, Bodemer C, Barbarot S, Vabres P, Royer M, Mazereeuw-Hautier J. Methotrexate in Severe Childhood Alopecia Areata: Long-term Follow-up. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):102–3.
64. Albela H, Begum S, Wee AL, Ponnuthurai N, Leong KF. Efficacy and Tolerability of Methotrexate in the Treatment of Severe Paediatric Alopecia Areata. *Skin Appendage Disord*. 2022;8(3):206–10.

65. Mascia P, Milpied B, Darrigade AS, Seneschal J, Eyraud A, Bonamonte D, et al. Azathioprine in combination with methotrexate: a therapeutic alternative in severe and recalcitrant forms of alopecia areata? *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2019 Dec [cited 2023 Apr 4];33(12).
66. Phan K, Lee G, Fischer G. Methotrexate in the treatment of paediatric alopecia areata: Retrospective case series and updated meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2020 May;61(2):119–24.
67. Aleisa A, Lim Y, Gordon S, Her MJ, Zancanaro P, Abudu M, et al. Response to ustekinumab in three pediatric patients with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2023 Apr 4];36(1).
68. Cho SK, Craiglow BG. Dupilumab for the treatment of alopecia areata in children with atopic dermatitis. *JAAD Case Rep*. 2021 Oct;16:82–5.
69. McKenzie PL, Castelo-Soccio L. Dupilumab therapy for alopecia areata in pediatric patients with concomitant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun;84(6):1691–4.
70. Bimbi C, Kyriakou G, Wollina U. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1% in a pediatric patient with severe alopecia areata: Case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2021 Jan;38(1):339–40.
71. Li AW, Antaya RJ. Successful Treatment of Pediatric Alopecia Areata of the Scalp Using Topical Bimatoprost. *Pediatr Dermatol*. 2016 Sep;33(5):e282–3.
72. Mao C, Bruce S, Wirta D, Yoelin S, Lee S, Borchert M, et al. An evaluation of the safety and efficacy of bimatoprost for eyelash growth in pediatric subjects. *Clin Ophthalmol*. 2016 Mar;419.
73. Jun M, Lee NR, Lee WS. Efficacy and safety of superficial cryotherapy for alopecia areata: A retrospective, comprehensive review of 353 cases over 22 years. *J Dermatol*. 2017 Apr;44(4):386–93.
74. Yun D, Silverberg NB, Stein SL. Alopecia areata treated with hydroxychloroquine: A retrospective study of nine pediatric cases. *Pediatr Dermatol*. 2018 May;35(3):361–5.
75. Kiszewski A, Bevilaqua M, De Abreu L. Mesalazine in the treatment of extensive alopecia areata: A new therapeutic option? *Int J Trichology*. 2018;10(3):99.
76. Herskovitz I, Freedman J, Tosti A. Minoxidil induced hypertrichosis in a 2 year-old child. *F1000Research*. 2013 Oct 28;2:226.
77. Fenniche S, Hammami H, Zaouak A. Association of khellin and 308-nm excimer lamp in the treatment of severe alopecia areata in a child. *J Cosmet Laser Ther*. 2018 Apr 3;20(3):156–8.