

## STRESUL FACTOR DECLANȘATOR ÎN ALOPECIA AREATA

### STRESS A TRIGGER FOR ALOPECIA AREATA

ADINA DOBRIȚOIU\*, D. DOBRIȚOIU\*\*, SIMONA BOTEZ\*\*\*, D. FORSEA\*

#### Rezumat

*Alopecia areata este o boală cu mecanism autoimun mediat de limfocitele T. Rolul factorilor psihologici în patogenia bolii este un subiect intens dezbătut. Descoperirea recentă la nivelul pielii a unui ax similar axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian numit și „brain-hair follicle axis” susține mecanismul de declanșare a leziunilor de alopecia areata după un eveniment stresant. Observații recente completează această ipoteză prin rolul neurohormonilor în patogenia bolii. Am realizat un mic studiu caz control pentru a evidenția rolul stresului ca factor declanșator în alopecia areata. Rezultatele demonstrează că prezența unui eveniment stresant este factor de risc pentru declanșarea bolii.*

*Cuvinte cheie: alopecia areata, stres, neurohormoni.*

#### Summary

*Alopecia areata is a chronic autoimmune disease mediated by T lymphocytes. The role of psychological factors in the pathogenesis of alopecia areata has long been the subject of debate. Recent discovery that the skin has its own hypothalamic-pituitary-adrenal axis called also „brain-hair follicle axis” sustain the importance of stressful life events in the onset of alopecic lesions. New reports complete this hypothesis by the role of neuropeptides in the pathogenesis of the disease. In our case control study we try to prove the role of stress in the onset of alopecia. The results confirm the involvement of a stressful event as a risk factor of the disease.*

*Key words: alopecia areata, stress, neuropeptides.*

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 149-157

#### Introducere

Alopecia areata este o afecțiune frecvent întâlnită în practica dermatologică cu o incidență de 0,1-0,2% în populația generală și un risc de 1,7% pe parcursul vieții de a dezvolta boala. (1,2)

Este o afecțiune cronică, inflamatorie, a firului de păr având la bază un mecanism autoimun, mediat de limfocitele T. Apare la indivizi predispuși genetic sub influența factorilor de mediu (variații hormonale, infecții, vaccinări). (1, 2). Aceștia influențează momentul debutului, pattern-ul clinic, severitatea leziunilor. Dintre factorii cu rol trigger stresul este cel frecvent mediatizat (2). Este frecvent observată prezența unui eveniment stresant ca marcă a debutului bolii. Rezultatele studiilor clinice sunt însă contradictorii. (2).

#### Introduction

Alopecia areata is a non-scarring inflammatory hair loss disease, mediated by T cells, with an incidence of 0,1-0,2% in general population and a lifetime risk of 1,7%. (1, 2).

Alopecia areata occurs in genetically predisposed individuals. Environmental factors are responsible for triggering the disease. Those factors may be responsible for onset of the disease, clinical aspects and severity of the lesions. Stress is the most mediated trigger in alopecia areata. Stressful life events as triggering factors in alopecia areata have been the subject of many previous studies with contradictory results. (2)

There are also remarks about of high incidence of some personality traits in alopecia

\* Spitalul Clinic Colentina –Clinica de Dermatologie 1.

\*\* Spitalul Clinic Dr. I. Cantacuzino- Clinica de Obstetrică-ginecologie.

\*\*\* Facultatea de Sociologie, București (masterand).

Tot în sprijinul rolului factorilor psihologici în patogenia alopeciei areata s-a observat și o incidență crescută a unor anumite tipologii sau trăsături psihologice – anxietate, depresie, agresivitate în rândul pacienților cu alopecia areata. (2)

Într-un studiu publicat recent a fost demonstrată o incidență crescută a alexitimiei la pacienții cu alopecia areata. Alexitimia se asociază cu un nivel socio-economic scăzut și se caracterizează prin probleme de exprimare a sentimentelor și o imaginație limitată rezultate probabil dintr-un deficit afectiv din copilărie (violență în familie, emoții, legătură deficitară părinte-copil, abuz sexual) (3).

### **Sistemul de răspuns la stres**

Termenul de stres este descris ca o stare de amenințare a perturbării homeostaziei organismului. (4) Răspunsul la stres este coordonat și controlat de axul hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenalian. Veriga hipofizo- corticosuprarenaliană este indispensabilă reacțiilor de apărare contra factorilor de agresiune nervoasă și umorală și este cunoscută ca sindrom de adaptare (Selye, 1936) (5). Scopul acestui mecanism adaptativ este de a restabili homeostazia organismului. (4, 5, 6)

### **Axul pielii similar sistemul central**

Pielea este organul frecvent asaltat de factori externi (radiații solare, infecții, traumatism, iritanți chimici). Componente identice cu ale axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian au fost descoperite la nivelul pielii. (7) Pielea devine astfel nu doar un organ țintă ci și un jucător important al axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian prin intermediul CRH, ACTH, MSH. (7) Acest sistem propriu de răspuns la stres este aflat în relație cu un complex de căi endocrine și neuroendocrine de reglare. (7) Cea mai importantă activitate endocrină și neuroendocrină pare a fi localizată în unitatea pilosebacee care este recunoscută ca fiind un organ endocrin independent (7). S-a observat că firul de păr izolat, în absența legăturilor endocrine, nervoase, sau vasculare, secretă în cultura un nivel substanțial de cortizol, sub influența CRH într-un mod similar cu ceea ce se întâmplă în axul

areata such as anxiety, social fobia, paranoid disorder and adjustment disorder. (2) Individuals with alopecia areata are more likely to exhibit aberrant psychosocial traits such as increased anxiety, depression, and aggression.

In a recent study it was observed a high incidence of alexithymia in patients with alopecia areata. Alexithymia is associated with to lower socioeconomic groups. It is defined as being composed of a number of cognitive and affective characteristics including difficulties in describing feeling and a reduced capacity in fantasy. Alexithymia is probably a consequence of dysfunctional affect development occurring early in life (family violence, dysfunctional parent-child relationship, emotions, sexual abuse). (3)

### **Mechanism of response to stress**

The term of "stres describes as state of threatened homeostasis. The stress response is coordinated by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis witch is indispensable for defence reactions against different aggressive factors known as adaptation syndrome (Selye 1936). The purpose of this mechanism is to restore the body's homeostasis. (4, 5, 6)

### **Central spindle system similar skin**

Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The skin is often in assaulted by a wide range of stressful enviromental stimuli (including solar radiation, infection, trauma, chemical irritants). (7) The components of hypothalamic-pituitary-adrenal system have been discovered the skin. The skin is boyh a prominent target organ and potent source of key players along the classical hypothalamic-pituitary axis, including CRH, ACTH, and MSH. (7) This local system of stress response is found in relation to a complex neural and neuroendocrine regulatory networks that link to systemic stress responses. (7) The most important endocrine and neuroendocrine activity appears to be localized in the skin's majoe appendage, the pilosebaceous unit which have been recognized as an independent peripheral endocrine organ (7) even in the absence of endocrine, neural or vascular systemic connections normal human scalp hair foliclle directly respond to CRH stimulation in a

central. Cortizolul sintetizat local are efect paracrin și autocrin. (7)

Toate componentele axului hipotalamo-hipofizar influențează evoluția ciclului firului de păr:

- **CRH** stimulează intrarea în catagen și apoptoza keratinocitelor in vitro, inhibă producerea tije și proliferarea keratinocitelor la nivelul foliculului, influențează activitatea melanocitelor și pigmentația firului de păr (7, 9);
- **ACTH** este modulator al ciclului firului de păr in vivo și in vitro (7);
- **$\alpha$ MSH** inhibă proliferarea keratinocitelor în cultură (7);
- **glucocorticoizii** sunt supresori ai creșterii firului de păr in vivo (8).

Aceste date sugerează că axul HPA este util pentru proliferare, diferențiere și apoptoză. Este un fin instrument local de reglare a proliferării matrixului ca răspuns la factori de mediu, nervoși, endocrini și metabolici. (7)

### Perspective neuroendocrine în alopecia areata

Cu mai mult de jumătate de secol în urmă Hans Selye – părintele noțiunii de stres în biologie, a precizat că un stres psihic inițiază modificări ale părului manifestate prin încărunțire precoce sau prin alopecie. (9) Dacă evenimentul stresant are un efect inhibitor asupra firului de păr acesta este cel mai probabil mediat prin căi neurologice, neuroendocrine și neuroimunologice. (8)

Ideea că stresul este posibil inițiator al alopeciei areata se bazează pe observații clinice. Chiar și autorii care consideră alopecia areata ca o afecțiune autoimună susțin ideea că stresul poate iniția sau agrava boala la unii pacienți (8). S-a dovedit că există mecanisme neuroendocrine de control al firului de păr. (8).

Ulterior studii au demonstrat că stresul are un efect inhibitor asupra creșterii firului de păr. (6) Mecanismul este complex și incomplet elucidat. Toate componentele axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian sunt prezente la nivelul pielii sugerând conexiunea strânsă între piele și axul central. (4) Factori nervoși și neuroendocrini

strikingly similar manner to what is seen in the classical HPA axis, including synthesis and secretion of cortisol and activation of prototypic neuroendocrine feedback loops. Cortisol locally synthesized paracrine and autocrine effect. (7)

All the components of hypothalamic-pituitary axis influence hair cycle. Intrafollicular axis equivalent exerts functions well beyond stress responses, including the modulation of hair follicle endocrine and pigmentary activities:

- **CRH** stimulates catagen and hair follicle keratinocyte apoptosis in vitro; it also influence the activity of melanocytes and hair pigmentation; it inhibits hair shaft production and hair follicle keratinocyte proliferation (7, 9)
- **ACTH** is a powerful modulator of the hair cycling in vivo and in vitro. (7)
- **$\alpha$ MSH** inhibit hair follicle keratinocytes proliferation in murine skin organ culture. (7)
- **Corticosteroids** are potent suppressor of murine hair growth in vivo. (7, 8) These data suggest that intrafollicular HPA axis equivalent serve as fine-tuning instrument for modulating cell proliferation in the hair matrix in response to environmental, neural, endocrine signals, energy supply, or metabolic demands of the hair follicle (7) Intrafollicular HPA axis is an important mechanism of regulation for proliferation, apoptosis and differentiation of the epithelial cells. (7)

### Neuroendocrine perspectives in alopecia areata

More than half a century ago Hans Selye, the father of stress concept in biology, stated that 'an intense psychic shock may also exert pronounced effects on the hair as graying and generalized loss of hair'. (9) If stressful events can exert any hair growth-inhibitory effects at all, these must be mediated via definable neurobiological, neuroendocrine and neuroimmunological signaling pathways. (8)

The statement that stress is a trigger for onset of alopecia areata is based on clinical observations. Even investigators, who consider alopecia areata an autoimmune disease acknowledge that psychoemotional stress can

sunt presupuși a fi implicați în patogeneza și recurența alopeciei areata. (4)

Cicluul firului de păr se asociază cu modificări ale inervației. Fibrele nervoase sunt mai bine reprezentate în prima fază a anagenului și scad în telogen. (8) Substanța P este eliberată de fibrele nervoase ale neuronilor de tip A și C. (8) Fibrele nervoase sunt în contact apropiat cu mastocitele, acestea din urmă jucând un rol important în legăturile dintre nervi și unitatea pilo-sebacee. (8)

Substanța P are rol în reglarea ciclului firului de păr, induce catagenul și scade privilejului imun. Acestea sunt mediate prin efectele substanței P asupra mastocitelor. (8) Substanța P este neuromodulator și mediator al stresului. În vitro substanța P este un factor de creștere pentru keratinocite însă in vivo determină intrarea precoce în catagen. În partea finală a anagenului substanța P scade concomitent cu creșterea endopeptidazei neutre. (8)

Substanța P determină degranularea mastocitelor. Mastocitele aflate în strâns contact cu fibrele nervoase produc NGF, promovând astfel creșterea fibrelor nervoase senzitive. Totodată mastocitele secretă proteaze care activează receptorii PAR de pe suprafața fibrelor nervoase, contribuind astfel la eliberarea de neuropeptide (substanța P). (8). Aceste observații susțin ideea contribuției substanței P la apariția inflamației neurogene în procesul de creștere a firului de păr. (8)

Concentrația substanței P este mai mare la pacienții cu alopecia areata. (4) Numărul de receptori pentru neurohormoni este și el crescut în leziunile de alopecia areata. (10)

Într-un studiu administrarea unui antagonist al substanței P a determinat ameliorarea leziunilor de alopecie areata modificând inclusiv activitatea alterată a căii hipotalamo-hipofizo-corticosupra-renaliene. (6) Blocarea receptorului NK-1 printr-un antagonist a determinat scăderea inflamației perifoliculare și a blocat regresia prematură a firului de par. (8)

Studii anterioare efectuate au sugerat că stresul cronic psihic se asociază cu eliberarea de serotonină. Serotonina este un neurotransmițător al sistemului nervos central și periferic.

trigger or agravate this hair – loss disorder, at least in a subgroup of patients. (8)

It has been proved that there are neural mechanism of hair growth control.(8). Later studies have demonstrated that stress has an inhibitory effect on hair growth. (6) The mechanism is complex and incompletely understood. Nearly every component of HPA axis has been identified in the skin and hair follicle suggesting a strong potential for interaction between skin and central axis.(4) Neurogenic and neuroendocrine factors have been proposed to be involved in the pathogenesis and recurrence of alopecia areata. (4)

The hair cycling is associated with changes in hair follicle innervation. Peri and interfollicular innervation and nerve fiber-mast cell contacts fluctuate. They are best developed in the first phase of anagen and decreased in telogen.(8) Substance P is released from unmyelinated A and C-fibers. (8) There is a close contact between nerves fibers and mast cells. (8) Mast cells serves as important switchboards in stress-induced pilo-neural interactions.(8)

Substance P plays a role in regulating the hair cycle, and induce catagen. It also causes the major histocompatibility complex class I-based immune privilege of the hair follicle to collapse. These mechanism are mediated by the effects of substance P on mast cells. (8). Substance P is potent immunomodulator and stress-mediator. In vitro Substance P is a growth factor for keratinocytes, but in vivo causes early entry into catagen. In the final part of anagen substance P decreases while increasing neutral peptidases. (8)

Substance P stimulates mast cell degranulation. Mast cells is in close contact with nerve fibers. Mast cell produce the neurotrophin NGF and thereby promote survival and out grow of sensory nerve fibers. In addition, selective release of protease upon stimulation with substance P can activate protease activated receptors (PAR) on the surface of sensory nerve fibers, contributing to further activation and neuropeptide release. (8)

These observation indicate that substance P triggered deleterious effect of neurogenic inflammation on hair growth. (8)

Concentration of substance P is also increased in patients with alopecia areata. (4) The number

Serotonina are efecte asupra limfocitelor T fapt dovedit de efectele inhibitorii asupra dezvoltării unui răspuns de tip hipersensibilitate întârziată, a unui antagoist al serotoninei-ketanserina. (10) S-a observat că nivelul de serotonina scade în anagen și crește în catagen respectiv telogen. (10). La pacienții cu alopecia areata există o concentrație mai crescută a serotoninei comparativ cu lotul control. (10)

CRH este capabil să determine sinteza de ACTH și cortizon la nivelul foliculului pilos stimulând totodată și procesul de feedback.

Într-un studiu recent s-a observat că blocarea receptorilor CRF cu un antagonist-aressin-B (5μg/soarece) timp de 5 zile consecutiv determină re-creșterea firelor de păr. Studiile histopatologice arată faptul că are loc o trecere din telogen în anagen. (9) Această observație susține rol stresul ca trigger al leziunilor de alopecie areata și rolul axul hipotalamo-hipofizocorticosuprarenalian în patogenia bolii.

αMSH este imunosupresor și down - reglează exprimarea MHC clasa I în faza de anagen a ciclului normal. Deci αMSH poate fi un factor decisiv pentru stabilirea și conservarea privilegiului imun al foliculului. Acest sistem intră folicular joacă un rol important în biologia firului de păr. (7)

### **Axul hipotalamo-hipofizar și inflamația**

Există legături bidirecționale între axul hipotalamo-hipofizar și inflamația din alopecia areata. (4) Stresul are efect inhibitor pe creșterea firului de păr și determină inflamație perifoliculară. (8). În mecanismul inflamației perifoliculare induse de stres sunt implicați și citokinele precum TNFα, IL1-β, INF-δ (eliberate de mastocite) care induc apoptoza keratinocitelor. (8)

Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian modulează sistemul imun și influențează inflamația de la nivelul leziunilor de alopecie areata. Totodată citokinele eliberate local IL1, IL6 și TNFα au influența asupra axului central. (4)

S-a observat o corelație pozitivă între nivelul hormonilor de stres și nivelul citokinelor eliberate de Th1. (4)

of a neuromediators receptor is increased in the lesions of alopecia areata. (10)

Given the pivotal role of substance P- in response to stress as well as in alopecia areata-testing highly selective substance P receptor antagonist in the context of alopecia areata may not only ameliorate alopecia areata but also dampen the highly active central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity seen in the disease. (6) Neurokinin-1 receptor blockade antagonized stress-induced deleterious perifollicular inflammation and premature hair follicle regression. (8)

Previous studies have suggested that chronic psychological stress is associated with release of serotonin. Serotonin is a monoamide acting neuromediator in the central and peripheral nervous system. Serotonin has stimulatory effects on T lymphocytes. It has been proved the inhibitory effects a serotonin antagonist - ketanserin on the development of a delayed type hypersensitivity response. (10) It is noted that the level of serotonin decreases throughout the anagen and increases throughout both catagen and telogen phases in hair cycle growth. (10). In patients with alopecia areata is an increased concentration of serotonin compared with the control group. (10)

CRH is capable of inducing intrafollicular ACTH and cortisol synthesis in organ-cultured human scalp hair follicle and regulatory feedback-loops.(8)

In a recent study was found that blocking CRF receptors with aressin-B, a non selective CRF receptor antagonist (5 μg/mouse) for 5 consecutive days induced hair re-grow. Histopathological studies show that there is a shift from telogen to anagen. (9) This observations supports the role of stress as a trigger for alopecia areata and the important role of hypothalamic-pituitary axis in the disease pathogenesis. (9)

αMSH is a potent immunosuppressor and effectively down-regulates the expression of MHC class I in the anagen hair bulb of normal human scalp hair follicle. Endogenous α-MSH production may be a critical factor for establishing, preserving and restoring the hair follicle immune privilege. (7)

This system plays an important role in follicular hair biology. (7)

## Studiu

Ne propunem ca în studiul nostru să evidențiem importanța prezenței unui eveniment stresant în apariția leziunilor de alopeciei areata.

Studiul a fost efectuat în Clinica de Dermatologie a Spitalului Colentina în perioada octombrie 2009–februarie 2011 unde au fost înregistrate 37 de cazuri de alopecie areata. Vârstele pacienților cuprinși în studiu sunt cuprinse între 16-47 ani. Studiul este un studiu caz control. Există un grup control având alte afecțiuni dermatologice bine explicate din punct de vedere etiopatogenic (infecții bacteriene, micoze, nevi).

Pentru investigarea evenimentului stresant a fost utilizat chestionarul Holmes și Rahe aplicat pe o perioadă de 6 luni anterior debutului.

## Rezultate

Din cei 37 de pacienți 20 sunt femei și 17 bărbați, raportul între sexe fiind de aproximativ 1,2:1. Media de vârstă a debutului episodului actual este 28,27. Din cei 37 de pacienți 5 au doar leziuni ce afectează alte zone ale corpului, excluzând scalpul.

Extesia plăcilor de alopecie s-a notat conform clasificării Olsen:

Scalp:

S0= fără zone alopecice scalp

S1= $\leq$ 25% scalp

S2=26-50% scalp

S3=51-75% scalp

S4=76-99% scalp

S5= 100% (AT)

Corp: B0 = fără zone alopecice corp

B1= parțial afectare corp

B2 =100% afectare corp (excluzând scalpul)

Distribuția a fost conform figurii 1.

În grupul cu AA evenimentul stresant a fost prezent la 20 pacienți (54%) din cei 37 comparativ cu 10 pacienți din lotul control (40 pacienți). Evenimentele stresante sunt reprezentate de: probleme familiare, financiare sau de sănătate.

Calculul Odds Ratio= $30 \times 20 / 17 \times 10 = 3,52 > 1$  ceea ce înseamnă că factorul studiat – evenimentul stresant – este factor de risc pentru dezvoltarea leziunilor de alopecie areata.

## Hypothalamic pituitary axis and inflammation

There are bidirectional links between hypothalamic-pituitary axis and inflammation in alopecia areata. (4) Stress has an inhibitory effect on hair grow and also induce perifollicular inflammation. (8)

The mechanism of stress induced inflammation is mediated by cytokines such as  $TNF\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $INF-\delta$  (released by mast cells) that induce apoptosis in keratinocytes.(8)

Hypothalamic-pituitary adrenal axis modulate the immune system and influence inflammation in alopecia areata. The locally release cytokines  $IL1$ ,  $IL6$   $TNF\alpha$  have influence on the central axis. (4) A positive correlation of HPA hormone levels with T helper cytokine levels in the skin was observed. (6)

## Study

In our study we propose to evaluate the importance of stressful events as a trigger for alopecia areata onset.

The study was performed in Dermatology Clinic of Colentina Hospital between October 2009 - February 2011. There were recorded 37 cases of alopecia areata. The ages of patients enrolled in the study were between 16-47 years. The study is a case control study. The control patients had skin disease with well-established aetiology without any relation with stress (bacterial infections, fungal infections, nevus).

To investigate the stressful event it was used Holmes and Rache's questionnaire applied for 6 months before the onset of the disease.

## Results

From 37 patients 20 (54%) were women and 17(46%) men, sex ratio is about 1,2:1. The median age of onset of current episode is 28.27. Five (13,5%) patients had lesions that affect other areas of the body, excluding the scalp.

At the time of first presentation, the extension of the lesions after Olsen et al guidelines was as it is shown below. (figure1)

Olsen classification:

Scalp:

S0 = no scalp hair loss

S1 =  $\leq$  25% hair loss

S2 = 26-50% hair loss

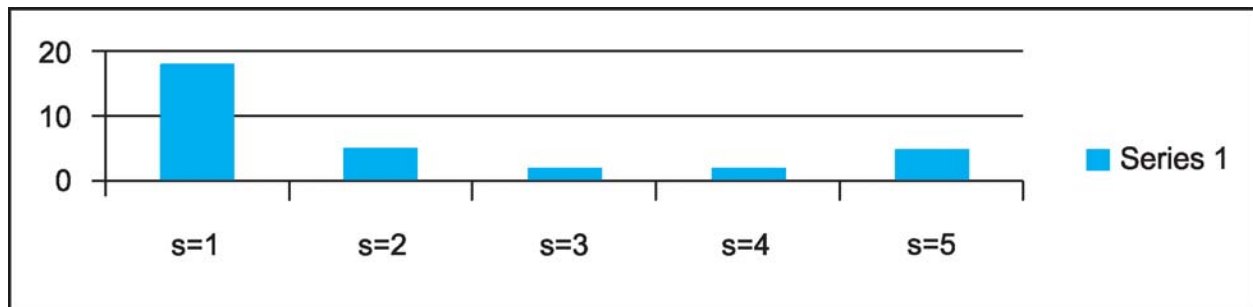


Figura 1. Distribuția pacienților funcție de extensia leziunilor.

Figure1. Distribution of patients according to lesion extension.

## Discuții

Studiul nostru susține rolul evenimentului stresant ca factor precipitant pentru alopecia areata. Evenimentul stresant în cazul pacienților cu alopecie areata este prezent la 54% din cazuri. Evenimentul stresant este determinat cu ajutorul scării Holmes și Rahes și reprezentat în proporții aproximativ egale de: divorț sau alte probleme familiale; probleme de sănătate sau la locul de muncă.

Într-un studiu efectuat de Benea pe 123 cazuri de alopecia areata s-a observat că evenimentul stresant ca predecesor al debutului bolii în 65% din cazuri cu odds ratio de aproximativ 7. (13)

În alt studiu efectuat pe 157 copii, efectuat de Kakourou în Grecia prezența unui eveniment stresant (certuri familiale, începerea școlii, divorțul părinților, apariția unui frate, intervenții chirurgicale) a fost prezent doar la 15 din cazuri (9,5%). (14)

Un alt studiu, efectuat de Waard-Van der Spek a eșuat în susținerea evenimentului stresant ca factor trigger în alopecia areata dar s-a observat că factorii psihologici joacă un rol important în apariția și evoluția bolii. (15)

Într-un studiu efectuat pe 219 pacienți cu alopecia areata efectuat în Singapore doar 13 (9,8%) pacienți au avut un eveniment stresant și nici un pacient nu a avut o afecțiune psihiatrică în antecedente. Evenimentele stresante luate în calcul au fost: concedierea, decesul unei persoane apropiate, divorțul.(12)

Într-un alt studiu efectuat pe 52 de pacienți Tulin nu găsește o corelație între prezența unui eveniment și debutul leziunilor de AA. În același

S3 = 51-75% hair loss

S4 = 76-99% hair loss

S5 = 100% (AT)

Body: B0 = no body hair loss

B1 = some body hair loss

B2 = 100% body (excluding scalp)hair loss

In the AA group stressful event was present at 20 patients (54%) of 37 compared to 10 control patients (40 patients). Stressful events were represented by family, financial or health problems.

Calculating Odds Ratio = 3.52 (30x20/17x10) => > 1 that mean that stressful events is risk factor for the development of alopecia areata.

## Discussion

Our study supports the importance of stressful events as precipitating factor for alopecia areata. Stressful events were present in 54% of alopecia areata cases enrolled in this study. Stressful event was investigated with Holmes and Rahes scale and was represented in approximately equal proportions by divorce or other family problems (death, divorce, separation), health problems (surgery, chronic disease) or work problems (dismissal, financial problems).

In a previous study on 123 cases of alopecia areata Benea described the presence of a stressful event in disease onset in 65% cases, with an odds ratio around 7. (13)

In another data on 157 children from Greece, Kakourou observed the presence of a stressful event (family quarrels, starting school, parents divorce, the emergence of a brother, surgery) in only 15 cases (9.5%). (14)

studiu nu este observată nici o diferență statistic semnificativă între pacienții cu alopecia areata și lotul control în ceea ce privește scorurile pentru depresie și anxietate (testele BDI și BAI). (16)

Evenimentul stresant joacă un rol important în declanșarea leziunilor de alopecia areata, fapt susținut de legătura strânsă între neurohormoni și evenimentele inflamatorii de la nivelul pielii. (16)

## Concluzii

Alopecia areata este o afecțiune frecvent întâlnită mai ales în rândul tinerilor. Stresul pare să joace un rol important în debutul și agravarea leziunilor. Dacă stresul emoțional afectează creșterea părului acest lucru se întâmplă datorită existenței unor căi de semnalizare neuro-endocrine și neuroimunologice. Legătura între axul hipotalamo-hipofizo-corticosurarenalian și piele este substratul acestui mecanism complex. Recentele observații a efectelor benefice pe care îl au administrarea unui blocant al receptorului pentru CRH-asstresin-B precum și a blocantului receptorului NK-1, în alopecia areata poate deschide calea spre noi oportunități terapeutice.

*Intrat în redacție: 17.04.2011*

Another study, conducted by Waard-Van der Spek failed in suport stressful event as trigger factor in alopecia areata but noted that psychological factors play an important role in the onset and evolution of the disease. (15) In a study of 219 patients with alopecia areata in Singapore only 13 (9.8%) patients had a stressful event and no patient had a history of psychiatric illness. Stressful events were taken into account: dismissal, death of a close, divorce. (12) Another study on 52 patients made by Tulin not find any correlation between the presence of an event and the onset of alopecic lesions. In the same study it wasn't observed any statistically significant difference between patients with alopecia areata and control group in terms of scores for depression and anxiety. (BDI and BAI tests). (16)

The author suggest that despite of the result stressful event plays an important role in causing the lesions of alopecia areata, which supported the close link between neurohormonal and inflammatory events in the skin. (16)

## Conclusions

Alopecia areata is a common clinical condition leading to considerable morbidity. It usually affect young people. The disease can be initiated or agravated by emotinal and psychological stress. If psychoemotional stress can affect hair grow this must be mediated via definible neuroendocrine and neuroimmunological signaling pathways.

The brain-skin conections are complex and they represent a key in the mecanism of stress induced alopecia areata.

The recent observation of beneficial effect of the administration of a CRH-receptor blocker (asstresin-B) and neurokinin-1 receptor antagonist, in alopecia areata open the door to new therapeutic opportunities.

*Received: 17.04.2011*

**Bibliografie / Bibliography**

1. A. Alkhalifah, A. Alsantali, E. Wang, KJ McElwee, J. Shapiro, Alopecia areata update, *J Am Acad Dermatol*, 2010, vol 62, 177-188.
2. T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, Rook Textbook of dermatology, 7th edition, Alopecia areata, 63.36-63.46.
3. R. Willmsen, P. Haentjens, D. Roseeuw, J. Vanderlinden Alexithymia in patients with alopecia areata: educational Background much more important than traumatic events; *JEADV* 2009, 23, 114-1146.
4. Xingqi Zang, Mei Yu, W. Yu, J. Weinberg, Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model, *Journal Invest Dermatol* (2009) vol 129, p1527-1536.
5. I. Haulică, Fiziologie umană, Editia II-a, Fiziologia glandelor endocrine, 737-841.
6. Ralf Paus, Neuroendocrine perspectives in alopecia areata: does stress play a role?, *Journal Invest Dermatol* (2009) vol 129, 1324-1326.
7. N. Ito, T. Ito, A. Kromminga, A. Bettermann, Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and synthesize cortisol, *The FASEB Journal*, 2005.
8. Peter EMJ, Arck PC, Paus R, Hair growth inhibition by psychoemotional stress: a mouse model for neural mechanism in hair growth control, *Exp Dermatol*, 2006, 15, 1-13.
9. Lixin Wang, M. Million, J. Rivier, C. Rivier, CRF receptor antagonist astressin-B reverses and prevents alopecia in CRF over-expressing mice, *Plosone* (www.Plosone.org) 2011, vol 6, issue 2.
10. Jianguo Huang, Q. Gong, G. Li, S. Lu, Serotonin in alopecia areata: an enzyme immunoassay study, *International Journal of Dermatology*, 2004, 43, 77-80.
11. M. Hordinsky, A. Caramori, Alopecia areata- 91-105.
12. Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y, The pattern and profile of alopecia areata in Singapore- a study of 219 Asians, *Int J Dermatol* 2002; 41: 748-753.
13. L. Manolache, V. Benea, Stress in patient with alopecia areata and vitiligo, *JEADV* 2007, 21, 921-928.
14. T. Kakourou, K Karachristou, G Chrousos, A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity, *JEADV*, 2007, 21, 356-359.
15. F.B. De Waard- Van der Spek, DMJ De Raeymaecker, HM Koot, AP Oranje, Alopecia areata and stress in children, *JEADV*, 1993, 3, 16-21.
16. A. Tulin Gulec, N. Tanriverdi, C. Duru, Y Saray, C. Akcah, The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life, *Int J Dermatol*, 2004, 43, 352-356;
17. R. Willmsen, P. Haentjens, D. Roseeuw, J. Vanderlinden Alexithymia in patients with alopecia areata: educational Background much more important than traumatic events; *JEADV* 2009, 23, 114-1146.