

# "אלופציה אראטה" - קרחת אזורית

תקציר:

קרחת אזורית, "אלופציה אראטה", היא מחלה אוטואימונית. בדומה למחלות אוטואימוניות אחרות, הפתוגנזה של המחלה מורכבת ממספר גורמים, כולל גורמים גנטיים, סביבתיים וגורמים במערכת החיסון. במחקרים הודגם, כי לימפוציטים אוטוראקטיביים תוקפים את זקיקי השיער בשלב הצמיחה (אנגן), ופעולה זו מובילה לנשירת שיער והתקרחות. המחלה מתאפיינת באיבוד שיער פתאומי באזור הקרקפת, אך עלולה גם להופיע בפנים ואזורי גוף אחרים וכן בשיער הגוף כולו. קרחת אזורית עלולה להופיע לראשונה בכל גיל, אך היא מתרחשת בעיקר בגיל צעיר עם שכיחות שיא בעשורים השני והשלישי לחיים. למחלה השפעה פסיכולוגית וחברתית רבה. הגישות הטיפוליות העיקריות כוללות דיכוי חיסוני על ידי טיפולים נוגדי דלקת או ייסות חיסוני שמבוסס על ריגוש העור באזור הנגוע.

ירון צפירי<sup>1</sup>  
שרון באום<sup>1</sup>  
שושי גרינברגר<sup>1</sup>  
אנה לוכביצקי<sup>1</sup>  
אביב ברזלי<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup>מחלקת עור, <sup>2</sup>המכון לפתולוגיה, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, מסונף לפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח:  
:KEY WORDS

קרחת אזורית; מחלות אוטואימוניות; מערכת החיסון.  
.Alopecia areata; Autoimmune disease; Immune system

## הקדמה

"אלופציה אראטה", או בשמה העברי קרחת אזורית (להלן ק"א)<sup>1</sup>, היא מחלה שמתאפיינת באיבוד שיער פתאומי שאינו מלווה בהצטלקות. לרוב המחלה מערבת את שיער הקרקפת בצורה של מוקד אחד או מספר מוקדים (Focal patchy alopecia areata). צורות נוספות כוללות מעורבות של הקרקפת כולה (Alopecia totalis) או שיער הגוף כולו (Alopecia universalis). למחלה השפעה פסיכולוגית וחברתית רבה. רבים מהלוקים במחלה מדווחים על תחושת תסכול, מצבי חרדה ודיכאון [1,2]. הפתוגנזה המדויקת של המחלה איננה ידועה, אך אטיולוגיה אוטואימונית מקובלת על רוב החוקרים. על אף שהמחלה שכיחה, הטיפולים הקיימים היום אינם מספקים [3].

## אפידמיולוגיה

ק"א היא המחלה השכיחה ביותר בקרב מחלות העור האוטואימוניות. יותר מחמישה מיליון איש בארה"ב לוקים כיום במחלה [4]. השכיחות של ק"א משתנה בין קבוצות אתניות שונות ובאזורים שונים בעולם. לדוגמה, היארעות המחלה המדווחת בארה"ב היא 0.1%-0.2% ואילו בסינגפור שיעורה הוא 3.8%. הסיכון המחושב של אדם לחלות במחלה במהלך חייו הוא 1.7% [5,6]. ק"א עלולה להופיע לראשונה בכל גיל, אך היא מתרחשת בעיקר בגיל צעיר עם שכיחות שיא בעשור השני והשלישי לחיים. בשונה ממחלות אוטואימוניות אחרות, השכיחות בקרב המינים שווה; יתר על כן, במחקר אחד אף הודגם כי השכיחות גבוהה יותר בקרב גברים [1]. בדומה למחלות אוטואימוניות אחרות, החולים מצויים בסיכון מוגבר להפרעות אוטואימוניות נוספות כמו זאבת אדמנתית מערכתית, ויטיילגו, דלקת בלוטת התריס (Thyroiditis) ותופעות אטרופיות [7].

## זקיך השערה, צמיחת שיער תקינה ואטיופתוגנזה של קרחת אזורית

זקיקי השיער עוברים שינויים מחזוריים בכל מהלך חייהם. ניתן לסווג את מחזור חיי השערה לשלושה שלבים: (1) שלב האנגן הוא שלב הצמיחה הפעיל שנמשך בממוצע בין שלוש לחמש שנים; (2) שלב הקטגן, שלב קצר שאורכו בין שבועיים לשלושה שבועות. בשלב זה חלה הפסקת הצמיחה ומתרחש תהליך של מוות תאי מתוכנת (אפופטוזיס); (3) שלב הטלוגן שהוא שלב של "שקט"/קיפאון בחיי השערה הנמשך כשלושה חודשים. בשלב זה השערה נחה ובסופו היא נושרת ונד בדד מתחיל שלב האנגן הבא. קיימות שתי אוכלוסיות תאים בזקיך השערה בעלות פוטנציאל שגשוג: תאי המשתית (מטריקס) הנמצאים בצבל השערה (Hair bulb) ותאי האב הממוקמים באזור הקרוב לאחיזה של שריר הארקטור פילי באזור המצר (Isthmus). תאים אלו מאפשרים את מהלך החיים הרגנרטיבי/מעגלי של השערה.

זקיך השערה הוא אזור הנחשב למוגן חיסוני, כך שבאופן התקין לא מתאפשר קיום תהליך אוטואימוני. מצב זה של הגנה מפני מערכת החיסון מתאפשר בזכות מספר מנגנונים הכוללים דיכוי מולקולות מסוג MHC class I (Complex major histocompatibility) הדרושות להצגת אוטואנטיגנים לתאי T מסוג CD8, וכן ירידה בביטוי של מולקולות הנקשרות לקולטן (רצפטור) המאקטב את תאי המחסל הטבעי (NK - Natural killer) באמצעות הפרשת ציטוקינים שונים כדוגמת transforming growth factor (TGF). בק"א מתרחש איבוד של מוגנות חיסונית באזור זקיך השערה, וכתוצאה מכך מתאפשרת תגובה בין תאי T לאנטיגן שמבוטא על ידי הזקיך שנמצא בשלב האנגן. כאירוע משני לתגובת החיסון התאית, נוצרים נוגדנים וכך נכנסת לתמונה מערכת החיסון ההומורלית. טרם זוהה אנטיגן סגולי (ספציפי) בזקיך. אחת מהתיאוריות המקובלות גורסת כי מדובר באנטיגן הקשור במלנוציטים המצויים בזקיך [8]. יש חוקרים הסבורים שקיימים גורמים ראשוניים אחרים בפתוגנזה של ק"א, כמו פגם ראשוני בזקיך השערה או הפרעה במערכת העצבים ההיקפית באזור בצל זקיך השערה; הפרעות אלו גורמות לתהליך דלקתי וכתוצאה מכך מופעלת המערכת החיסונית [9,10].

<sup>1</sup>ק"א - קרחת אזורית.

באזור העורף (Ophiasis), באזור פרונטו-פריאטלי (Ophiasis) ובצורה ממושטת [8]. לרוב המחלה מתחילה בצורה מוקדית וברוב החולים מתחדשת צמיחת השיער תוך 6-12 חודשים. במיעוט מהחולים, במיוחד ילדים, מתקדם המצב ל-Alopecia totalis או ל-Alopecia universalis. תבחין תלשית שיער בשוליים של מוקדי ההתקרחות מפורש כחיובי, ובבדיקה דרמוסקופית של הקרקפת ניתן לצפות בשערות בצורת סימן קריאה (Exclamation mark hairs) – אלו הן שערות השבורות מספר מילימטרים מן הקרקפת, שרוחבן המקורב צר יותר מהמרוחק ובנקודות צהובות (Yellow dots). בחלק מהחולים קיימת מעורבות של הציפורניים במחלה, וההסתמנות השכיחה היא היווצרות שקעים נקודתיים זעירים בציפורניים (Nail pitting) [8].

ההסתמנות הקלינית היא לרוב אבחונית, אך לעיתים יש צורך בביצוע ביופסיה אשר מדגימה הסתמנות אופיינית של תסנין לימפוציטי סביב החלק התחתון של זקיק השערה בשלב האנגן. הסתמנות זו מזכירה "נחיל דבורים".

■ **קרחת אזורית היא מחלה המתאפיינת באיבוד שיער פתאומי באזור הקרקפת או באזורים אחרים בגוף.**

■ **למחלה השפעה פסיכולוגית וחברתית רבה.**

■ **קרחת אזורית נשארה אתגר טיפולי לרוב המטפל, ועד כה אין טיפול מיטבי, יעיל, בעל יכולת לשנות את מהלך המחלה ואת הפרוגנוזה לטווח הארוך.**

מחקרים הודגמה ירידה באיכות החיים ועלייה בשכיחות של מצבי חרדה ודיכאון בקרב חולי ק"א [24].

## טיפול

נראה כי הטיפולים הקיימים אינם מהווים מרפא או משנים את מהלך המחלה לטווח הרחוק. הסיכוי לצמיחת שיער מחדשת מלאה משתנה לפי חומרת המחלה. נמצא כי ללא טיפול, כ-80% מהחולים עם מחלה מוגבלת למוקד יחיד או מספר מוקדים המערבים פחות מ-40% מהיקף הקרקפת, מגיעים להפוגה מלאה עצמונית תוך שנה-שנתיים. עם זאת, הסיכוי לצמיחה מחדשת הרבה יותר נמוך במחלה ממושטת עם מעורבות של מעל 40%-50% מהקרקפת, Alopecia totalis ו-Alopecia universalis. גורמים פרוגנוסטיים שליליים נוספים הם: מחלה הנמשכת מעל לשנתיים, התחלה בגיל צעיר, אנמנזה משפחתית, רקע אטופי ומעורבות של הציפורניים. בחולים אלו, הסיכוי להפוגה נמוך יותר ועם שיעור הישנות גבוה. מאחר שאין הוכחה לכך שהטיפול משנים את הפרוגנוזה, ולנוכח הסיכון להשפעות לוואי מהטיפול והסיכוי הטוב להפוגה עצמונית, קיימת האפשרות שלא לטפל בחולה, ויש להציג אפשרות זו להחלטת המטפל. לחולים שבחרים באפשרות זו ניתן להמליץ על פתרונות קוסמטיים כדוגמת פאה ותוספות שיער מלאכותיות שונות [8,3].

קיימות שתי גישות טיפול עיקריות בק"א: הראשונה מבוססת על השראת דיכוי חיסוני והשנייה על ויסות חיסוני (אימונומודולציה). בשיטה הראשונה מדובר בהשראת דיכוי חיסוני בעיקר במתן סטרואידים. כאשר המחלה המערבת שטח קטן ניתן טיפול זה

בשונה מהתקרחות צלקתיות (Cicatricial alopecia), ק"א מערבת את האזור התחתון של זקיק השערה ללא פגיעה בתאי האב המצויים באזור המצר, ולכן הפגיעה בשערות היא הפיכה [8].

## גורמים גנטיים

הגנטיקה של ק"א איננה ידועה בבירור כיום, אך ברור כי זהו מרכיב חשוב בפתוגנזה. בני המשפחה של חולה בק"א מצויים בסיכון מוגבר ללקות במצב רפואי זה. במחקרים קודמים הודגם, כי השכיחות של ק"א בקרב בני משפחה של מטופל נעה בין 10%-50% עם סיכון מוגבר פי עשרה בקרובי משפחה מדרגה ראשונה [11]. באנמנזה משפחתית של המחלה, זו מתאפיינת בהתפרצות בגיל צעיר יותר ובמהלך קשה יותר עם פרוגנוזה פחות טובה [8]. מכיוון שהגרסה הרווחת היא כי זוהי מחלה אוטואימונית, נחקר הקשר בין המחלה לבין גנים של HLA (Human Leukocyte Antigen) המקודדים לחלבונים מציגי אנטיגנים הנמצאים על פני תאים מסוג ליקוציטים. עד כה נמצא קשר בין המחלה לבין אללים שונים של HLA I ואללים של HLA II.

כיום, האללים HLA-DQ3 (DQB1\*0301) ו-HLA-DR11 (DRB1\*1104) נחשבים כגורם סיכון להתפתחות מחלה קשה יותר כולל Alopecia totalis (אובדן שיער מלא בקרקפת) ו-Alopecia universalis (אובדן שיער מלא בכל הגוף). גנים נוספים שנמצא קשר בינם לבין המחלה הם הגן ל-Interleukin-1, הנמצא על פני כרומוזום 2, שהוא הציטוקין המרכזי בתיווך תגובות דלקתיות, הגן MX1 (Myxovirus Resistance 1) הנמצא על פני כרומוזום 21, ומקודד ל-MxA - Interferon-Inducible Protein p78, והגן Notch 4 הממוקם על פני כרומוזום 6. כמו כן, ניתן לראות קשר בין ק"א לבין תסמונות גנטיות שונות כולל תסמונת דאון וחולי Autoimmune Polyendocrine Syndrome (APS) Type 1. בתסמונות אלו קיים פגם בגנים הממוקמים בכרומוזום 21 [11-17].

## גורמים סביבתיים

בדומה למחלות אוטואימוניות אחרות, גם לגבי ק"א הועלו השערות לגבי גורמים סביבתיים שונים כדוגמת גורמים מזהמים (עגבת, EBV, CMV, VZV), חיסונים (צהבת B, טטנוס), שינוי תזונה, חומרים רעלניים סביבתיים, תרופות ושינויים הורמונאליים. אולם אף פתגון לא בודד באופן עקבי בחולים אלו ולכן נדרשות ראיות נוספות כדי לתמוך באטיולוגיה סביבתית [18-22]. במספר עבודות הועלתה ההנחה, כי המחלה עלולה להיגרם כתוצאה מלחץ נפשי, אך גם על כך המידע איננו חד משמעי והעבודות הקיימות חלוקות בנושא של מנגנון פסיכוסומאטי [23]. לסיכום, עד כה לא ברור האם הגורמים המפעילים ק"א הם אנטיגנים אקסוגניים או אנדוגניים.

## הסתמנות קלינית

ק"א מתאפיינת בהופעה פתאומית של מוקד אחד או מספר מוקדים של התקרחות, היכולים לערב כל אזור בגוף המכוסה שיער. לרוב המוקדים בעלי צורה עגולה או סגלגלה (אובאלית), והאזור המערוב מתאפיין בעור חלק, ללא אודם וללא קשקשת. המחלה יכולה להופיע בצורה של מוקד יחיד או מספר מוקדים (Focal patchy alopecia Areata), לערב את כל אזור הקרקפת (Alopecia totalis) או את כל שערות הגוף (Alopecia universalis). קיימות גם צורות קליניות המערבות את הקרקפת בצורה פיסית

[29]. בטיפול המבוסס על הוויסות החיסוני, ניתנים חומרים המשפיעים על התגובה החיסונית על ידי השראת דלקת עור ממגע. תכשירים הנכללים בקבוצה זו הם חומרים המשרים דלקת עור אלרגית (Contact sensitizers), לדוגמה 2,4-chloro-DNCB, [8,3 DPCP ו-squaric acid dibutylester - SADBE, dinitrobenzene 1,2,3-diphenylcyclopropenone]. פורסמו דיווחים בספרות לגבי יעילות תכשירים אלו במקרים של ק"א כולל במחלה ממושטת. תכשירים אלו אינם זמינים בישראל. בנוסף, קיימים תכשירים הגורמים לגירוי לא סגולי בעור, אשר דווח כי הם יעילים במספר חולי ק"א כדוגמת אנטרלין [30]. מעבר לטיפולים המשפיעים על תהליכי דלקת, בחלק מהחולים ניתן טיפול מקומי בתכשירים גורמי שיעור יתר (Hypertrichosis) מקומיים כגון: מינוקסידיל ואנלוגים של פרוסטגלנדינים (Latanoprost, Bimatoprost). עם זאת, יעילותו של טיפול זה לא נבדקה באופן מבוקר.

### לסיכום

קרחת אזורית נותרה אתגר טיפולי לרופא המטפל. עד כה אף טיפול לא הוכח כטיפול מיטבי, יעיל, היכול לשנות את מהלך המחלה ואת הפרוגנוזה לטווח הארוך. נדרש מחקר נוסף בעתיד לפיתוח טיפולים יעילים יותר ועם פחות השפעות לוואי.

#### מחבר מכותב: ירון צפירי

מחלקת עור ומין, מרכז רפואי שיבא  
תל השומר, רמת גן  
פקס: 03-6355159  
דוא"ל: Yarontzaf@gmail.com

בצורה מקומית (מריחה או הזרקות במרווחי זמן של 4-8 שבועות). סיבוכים אפשריים של טיפול זה כוללים דלקת בזקיקי השיער (Folliculitis) ושינויים ניווניים בעור. לפי מחקרים קודמים, צמיחה מחודשת נצפית ב-60%-80% לאחר טיפול זה [25]. החיסרון בטיפול בהזרקות הוא כאב בזמן ההזרקה שהופך אותו לפחות מתאים לילדים. בחולים עם מחלה ממושטת קיימת חלופה של טיפול בסטרואידים בצורה מערכתית (במתן פומי או לתוך הוריד) [26]. כמו כן, הטיפול בסטרואידים מערכתיים מוביל לצמיחת שיער בשיעור גבוה מקרב המטופלים, אך עם הפסקתו נשנית המחלה בשיעור גבוה מהמטופלים. אי לכך, נדרש טיפול אחזקה העלול לגרום להשפעות לוואי רבות, ולכן טיפול זה ניתן רק בחולים במצב קשה שאינם מגיבים לטיפול המקומי.

טיפולים אפשריים מדכאי מערכת חיסון הניתנים בעיקר כ"חוסכי סטרואידים" Steroid sparing (agents) כוללים: מתוטרקסט, ציקלוספורין ואימורן. אף דווח, כי טיפול ב-PUVA (Psoralen and long-wave ultraviolet radiation) מהווה חלופה טיפולית המבוססת על השפעה מדכאת מערכת חיסון שאינה סגולית (Non specific). לאחרונה דווח, כי טיפול בסטרואידים מערכתיים בצורת דחף במישלב עם מתוטרקסט לצורך השראת התגובה וטיפול אחזקתי במתוטרקסט, עשוי להעלות את שיעורי התגובה ואת היעילות לטווח ארוך במקביל להפחתת השפעות הלוואי. אולם נדרשים מחקרים גדולים יותר כדי להגיע למסקנה זו [28].

בשנים האחרונות נבדקים בנוסף טיפולים נוגדי דלקת חדשים כולל מעכבי הפעלה של לימפוציטים מסוג T (Abatacept, Orencia), מעכבי נדידה של תאי T (antiCD44v10 monoclonal ab), חוסמי פעילות של ציטוקינים דלקתיים (Fontolizumab) ומדכאי תאים מסוג CD8+ NKG2D (Ruxolitinib - JAK inhibitors Tofacitinib).

### ביבליוגרפיה

- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E & al, Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:177-88.
- Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS & al, Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics*, 2003;44:374-81.
- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E & al, Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2010 ;62:191-202.
- Cooper GS, Bynum ML & Somers EC, Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*, 2009;33:197-207.
- Bologna Jean L & Rapini Ronald P, *Dermatology*. 3 ed. ; 2012.
- 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;41:748-53.
- Barahmani N, Schabath MB & Duvic M, National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2009;61:581-91.
- Gilhar A, Etzioni A & Paus R, Alopecia areata. *N Engl J Med*, 2012;366:1515-25.
- Sundberg JP, Awgulewitsch A, Pruett ND & al, Rice RH6 Crisp1 and alopecia areata in C3H/HeJ mice. *Exp Mol Pathol*, 2014;97:525-8.
- Toyoda M, Makino T, Kagoura M & Morohashi M, Expression of neuropeptide-degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol*, 2001;144:46-54.
- Yang S, Yang J, Liu JB & al, The genetic epidemiology of alopecia areata in China. *Br J Dermatol*, 2004;151:16-23
- Huang KP, Mullangi S, Guo Y & Qureshi AA, Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol*, 2013;149:789-94.
- Silva KA, McElwee KJ, King LE & al, Major locus on mouse chromosome 17 and minor locus on chromosome 9 are linked with alopecia areata in C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol*, 2003;120:771-5.
- Sun J, Silva KA, McElwee KJ & al, The C3H/HeJ mouse and DEBR rat models for alopecia areata: review of preclinical drug screening approaches and results. *Exp Dermatol*, 2008;17:793-805.
- Tazi-Ahnini R, Cox A, McDonagh AJ & al, Genetic analysis of the interleukin-1 receptor antagonist and its homologue IL-1L1 in alopecia areata: strong severity association and possible gene interaction. *Eur J Immunogenet*, 2002;29:25-30.
- Megiorni F, Pizzuti A, Mora B & al, Genetic association of HLA-DQB1 and HLA-DRB1 polymorphisms with alopecia areata in the Italian population. *Br J Dermatol*, 2011;165:823-7.
- Tazi-Ahnini R, di Giovine FS, McDonagh AJ & al, Structure and polymorphism of the human gene for the interferon-induced p78 protein (MX1): evidence of association with alopecia areata in the Down

- syndrome region. *Hum Genet*, 2000;106:639-45.
18. *Hayderi LE, Nikkels-Tassoudji N & Nikkels AF, Hair loss after varicella zoster virus infection. Case Rep Dermatol*, 2013;5:43-7.
  19. *Rodriguez TA & Duvic M, National Alopecia Areata Registry. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. J Am Acad Dermatol*, 2008;59:137-9,
  20. *Sánchez-Ramón S, Gil J, Cianchetta-Sívori M & Fernández-Cruz E, Alopecia universalis in an adult after routine tetanus toxoid vaccine. Med Clin (Barc)*, 2011;136:318.
  21. *Wise RP, Katonga PK & Salive EM, Hair loss after routine immunizations. JAMA*, 1997;278:1176-8.
  22. *Jackow C, Puffer N, Hordinsky M & al, Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? J Am Acad Dermatol*, 1998;38:418-25.
  23. *van der Steen P, Boezeman J, Duller P & Happle R, Can alopecia areata be triggered by emotional stress? An uncontrolled evaluation of 178 patients with extensive hair loss. Acta Derm Venereol*, 1992;72:279-80.
  24. *Bilgiç O, Bilgiç A, Bahalı K & al, Psychiatric symptomatology and health-related quality of life in children and adolescents with alopecia areata. J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1463-8.
  25. *Chang KH, Rohjirunsakool S & Goldberg LJ, Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. J Drugs Dermatol*, 2009;8:909-12.
  26. *Luggen P & Hunziker T, High-dose intravenous corticosteroid pulse therapy in alopecia areata: own experience compared with the literature. J Dtsch Dermatol Ges*, 2008;6:375-8.
  27. *Joly P, The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. J Am Acad Dermatol*, 2006;55:632-8.
  28. *Droitcourt C, Milpied B, Ezzedine K & al, Interest of high-dose pulse corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata: a retrospective case series. Dermatology*, 2012;224:369-73.
  29. *Xing L, Dai Z, Jabbari A & al, Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. Nat Med*, 2014;20:1043-9.
  30. *Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G & Braun-Falco O, Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. Arch Dermatol*, 1979;115:1254-5.