

Genetik der Alopecia areata

Die Alopecia areata (AA) ist charakterisiert durch einen kreisrunden Ausfall des Kopfhaaars, sie kann aber auch an anderen Kopf- oder Körperstellen auftreten. Der Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Der Haarverlust beginnt in der Regel spontan an einzelnen Stellen des behaarten Kopfs (■ **Abb. 1a**). Ein kompletter Ausfall des Kopfhaaars wird als Alopecia areata totalis bezeichnet, bei zusätzlichem Verlust der Körperbehaarung als Alopecia areata universalis (■ **Abb. 1b**). Die Haare können jederzeit wieder nachwachsen, AA kann aber auch zu bleibender, vollständiger Haarlosigkeit führen, eine Vernarbung zeigt sich nicht. Bei fast allen Patienten sind die klinische Symptomatik und der nicht vorhersehbare Krankheitsverlauf mit einer erheblichen psychischen Belastung verbunden.

Die AA tritt bei beiden Geschlechtern mit gleicher Häufigkeit auf und wurde in allen bislang untersuchten ethnischen Gruppen berichtet. Der Haarverlust kann in jedem Lebensalter einsetzen mit einer Erkrankungshäufung im 2. und 3. Lebensjahrzehnt. Bis heute existieren keine prospektiven epidemiologischen Studien zur Häufigkeit der AA. Eine einzige retrospektive Studie mit Amerikanern europäischer Abstammung errechnete ein Lebenszeitrisiko von 1,7% [23].

Hinsichtlich der Pathogenese deutet vieles darauf hin, dass die AA durch Entzündungszellen vermittelt wird und Autoimmunmechanismen eine zentrale Rolle spielen. Die Wirkung der symptomatisch eingesetzten Therapien (u. a. topische und intraläsionale Kortikosteroide) beruht auf einer Modulation der Immunantwort, ist aber häufig unbefriedigend.

Klinische Kriterien und Einschätzung der Erkrankung

In der Regel lässt sich die Diagnose Alopecia areata eindeutig anhand des kreisrunden Haarausfalls und des typischen klinischen Verlaufs stellen. Charakteristisch sind auch so genannte Ausrufezeichenhaare, kurze abgebrochene Haare am Rande von haarlosen Stellen sowie Veränderungen an Fingernägeln, die von kleinen Grübchen und Längsrillen bis zum Verlust des kompletten Nagels reichen können. Bei seltenen, unklaren Verläufen kann eine Hautbiopsie hilfreich sein.

Für die AA gibt es für klinische Studien etablierte Richtlinien zur Dokumentation des klinischen Phänotyps [19, 20], die nach einer entsprechenden Anpassung auch für genetische Studien verwendet werden können. Für Letztere ist die Le-

benszeitbetrachtung mit einer detaillierten Dokumentation der schwersten Episode, des Erkrankungsbeginns und des Verlaufs der Erkrankung wichtiger als eine Beschreibung der aktuellen Episode. Zusätzlich sollte zur Abschätzung der familiären Belastung eine detaillierte Aufnahme der Familienanamnese erfolgen.

Familiarität bei Alopecia areata

Eine familiäre Häufung der AA ist durch viele Studien belegt. Die meisten Studien nehmen als Beleg für die Familiarität der Erkrankung die Zahl der Patienten mit positiver Familienanamnese. Dabei wird nicht berücksichtigt, dass diese Angabe von vielen Faktoren wie z. B. Familiengröße und Altersverteilung unter den Verwandten abhängig ist. Nur wenige Studien ermöglichen die Angabe von Er-



Abb. 1 ▲ Alopecia areata, **a** junge Patientin mit typischem kleinen Herd, **b** Patientin mit Alopecia areata universalis (fehlende Kopf- und Körperbehaarung, keine Wimpern oder Augenbrauen, kosmetische Augenbrauenkorrektur)

Tab. 1 Wiederholungsrisiken für die Alopecia areata. (Mod. nach [4])

Verwandtschaftsgrad	Lebenszeitrisiko [%]
Erstgradig Verwandte	
Eltern	7,8
Geschwister	7,1
Kinder	5,7
Zweitgradig Verwandte	
Großeltern	1,6
Onkel/Tante	1,2
Neffe/Nichte	3,5

krankungshäufigkeiten bei verschiedenen Verwandtschaftsgraden. In einer großen deutsch-belgischen Studie wurden erstmalig Verwandte von AA-Patienten direkt befragt und Lebenszeitriskien geschätzt (■ **Tab. 1**). Diese Risiken können in der genetischen Beratung verwendet werden [4]. Bei dem geschätzten Wiederholungsrisiko von 5–6% bei Nachkommen ist allerdings zu beachten, dass dieses Risiko auch leichte Verläufe einschließt. Im Einzelfall kann dies eine einzelne Krankheitsperiode mit völligem Nachwachsen der betroffenen Haare bedeuten. Das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf beim Kind wird erheblich niedriger sein.

Formalgenetische Untersuchungsbefunde bei Alopecia areata

In der Literatur sind einzelne Familien mit mehreren Betroffenen beschrieben, in denen die AA einem Mendel-Erbgang folgen könnte [16]. Übereinstimmend wird heute aber, zumindest für die große Mehrheit der Patienten, ein multifaktorieller Erbgang angenommen. Dafür spricht auch das Ergebnis einer Segregationsanalyse mit Familiendaten von über 1000 chinesischen Patienten, die eine polygene Vererbung nahe legt [35].

Bei der AA gibt es bislang nur eine Zwillingsstudie [12]. Die Ergebnisse unterstützen ebenfalls die Bedeutung genetischer Faktoren für die Krankheitsentstehung. 6 von 11 monozygoten Zwillingspaaren waren konkordant erkrankt (55%), während bei den dizygoten Zwillingen (n=3) keines der Zwillingspaare konkordant erkrankt war.

medgen 2007 · 19:356–360 DOI 10.1007/s11825-007-0035-1
© Springer Medizin Verlag 2007

R.C. Betz · A.M. Hillmer · M.M. Nöthen
Genetik der Alopecia areata

Zusammenfassung

Die Alopecia areata (AA) stellt mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 1–2% in beiden Geschlechtern die nach der androgenetischen Alopezie zweithäufigste Form von Haarausfall dar. Das klinische Erscheinungsbild ist typischerweise ein kreisrunder Ausfall des Kopfhaares, der Haarausfall kann aber auch an anderen Kopf- oder Körperstellen auftreten und im ungünstigsten Fall die ganze Körperbehaarung betreffen (Alopecia universalis). Der Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel und die therapeutische Situation vielfach unbefriedigend. Das Wiederholungsrisiko bei Kindern wird mit etwa 5–6% angegeben. Die Genese der AA ist multifaktoriell mit einem signifikanten Beitrag genetischer Faktoren. Auf der pathophysiologischen Ebene werden Autoimmunmechanismen als ursächlich vermutet, die auf der Basis einer genetischen Disposition die Physiologie des

Haarfollikels beeinflussen. In Übereinstimmung mit der Autoimmunhypothese sind replizierte Assoziationen mit Allelen des HLA-Komplexes sowie dem W620-Allel des *PTPN22*-Gens („protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22“) berichtet worden. Eine genomweite Kopplungsuntersuchung weist auf weitere chromosomale Regionen hin, wobei dort bislang noch keine Suszeptibilitätsgene identifiziert werden konnten. Zusätzliche Hinweise auf beteiligte Gene erhofft man sich von der Untersuchung verschiedener Nagetiermodelle. Von einer umfassenden Identifizierung der krankheitsassoziierten Gene beim Menschen erhofft man sich neue Ansatzpunkte für Therapien und Möglichkeiten der Prävention.

Schlüsselwörter

Alopecia areata · Alopecia universalis · Kopplung · Assoziation · Kandidatengene

Genetics of alopecia areata

Abstract

Alopecia areata (AA) has a lifetime prevalence of 1–2% in both sexes and is the second most common cause of hair loss in humans. AA is a nonscarring, reversible, circumscribed hair loss with sudden onset and a recurrent course. It predominantly affects the scalp, although all hair-bearing areas of the skin may be affected. A familial occurrence of AA is well established, with recurrence risks of 5–6% in children of affected individuals. The pattern of familiarity suggests that the genetic basis is multifactorial. The notion that AA may be autoimmune in nature has received strong support from association with specif-

ic HLA alleles and with the W620 variant of the *PTPN22* gene (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 22). Additional genetic loci have been suggested by genome-wide linkage studies in human and rodent animal models, with the responsible genes awaiting identification at the molecular level. The following review presents a summary of the latest insights into the genetics of AA and an overview of anticipated future developments.

Keywords

Alopecia areata · Alopecia universalis · Linkage · Association · Candidate genes

Chromosomale Auffälligkeiten

AA wurde gehäuft bei verschiedenen chromosomalen Aneuploidien beschrieben, wobei nur für das Down-Syndrom größere Studien vorliegen. Untersuchungen einer größeren Zahl von Betroffenen mit Down-Syndrom berichteten eine Prävalenz von 1,3–8,9% [7, 34]. Niedrige Prävalenzen wurden in Studien beobachtet, in denen vornehmlich Kinder untersucht worden waren [25, 34]. Diese hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht die gesamte Risikoperiode durchlaufen. Mehrfach wurde berichtet, dass die AA bei Down-Syndrom-Patienten einen eher schweren Verlauf nimmt [28, 34]. Es ist eine nahe liegende Schlussfolgerung, dass ein oder mehrere Gene auf Chromosom 21 liegen, die zur Entwicklung der AA beitragen können.

Einzelne Studien ergaben auch eine Assoziation mit dem Turner-Syndrom [15]. Da Autoimmunerkrankungen gehäuft beim Turner-Syndrom auftreten, erscheint ein Zusammenhang zwischen Turner-Syndrom und AA plausibel, es fehlen jedoch bislang systematische Untersuchungen.

Assoziation mit anderen Erkrankungen

In der Literatur wurden Assoziationen zwischen AA und verschiedensten Autoimmunerkrankungen berichtet. Die Angaben zur Prävalenz von Komorbiditäten schwanken aber stark zwischen den einzelnen Studien. Die häufigsten Assoziationen finden sich mit Vitiligo, Störungen des Schilddrüsenstoffwechsels und atopischen Krankheiten. Vitiligo tritt bei etwa 1–4% der AA-Patienten auf (z. B. [10, 29]), Schilddrüsenerkrankungen bei bis zu 30% (z. B. [10, 33]) und atopische Krankheiten bei bis zu 50% (z. B. [10, 11, 18]). Häufigkeiten von Komorbiditäten lassen sich allerdings zuverlässig nur in epidemiologischen Studien erheben, solche Daten fehlen bislang für die AA.

Molekulargenetische Untersuchungen

Zur Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen für die AA sind in den letzten Jah-

ren die für genetisch komplexe Krankheiten üblichen molekulargenetischen Ansätze wie Kandidatengen- und Kopplungsuntersuchungen angewandt worden.

Da Autoimmunmechanismen wahrscheinlich vorrangig zur Entstehung der AA beitragen, ist der HLA-Locus seit langem eine viel versprechende Region für Kandidatengene. Positive Assoziationen fanden sich in zahlreichen Studien für verschiedene HLA-Allele (z. B. [5, 6]). Die am häufigsten replizierten Assoziationen wurden mit Allelen aus den DRB1- und DQB1-Gruppen erzielt. Die Evidenz ist besonders stark für *DRB1*04* und *DRB1*11* als Risikoallele und für *DRB1*03* als protektives Allel [8]. Wiederholt wurde berichtet, dass sich die Assoziationen mit dem HLA-System am stärksten bei Patienten zeigen, die durch frühen Erkrankungsbeginn, schweren Verlauf der Erkrankung und positive Familienanamnese charakterisiert sind.

Auch andere Gene, die in der HLA-Region lokalisiert sind, wurden als mit AA assoziiert berichtet, u. a. das *TNF*-Gen [“tumor necrosis factor“ („TNF superfamily, member 2“, früher auch als *TNF- α* bezeichnet)] [9] und das *NOTCH4*-Gen („Notch homolog 4“) [32]. Derzeit ist noch unklar, ob diese Ergebnisse unabhängig von den HLA-Befunden zu betrachten sind oder ob Assoziationen mit erweiterten Haplotypen der HLA-Region vorliegen. Bislang sind die Assoziationen mit den erwähnten Genen allerdings nicht in unabhängigen Untersuchungen repliziert worden.

Neben der HLA-Region gibt es eine Reihe weiterer Kandidatengene, die in Assoziationsstudien getestet wurden, u. a. diverse Interleukingene [*IL-1A* („interleukin-1 α “), *IL-1B* („interleukin 1 β “), *IL-1L1* („interleukin 1 family, member 5 δ “, inzwischen als *IL-1F5* bezeichnet), *IL-1RN* („interleukin 1 receptor antagonist“)] [30], das *VDR*-Gen [“vitamin-D(1,25-dihydroxyvitamin-D₃)-receptor] [1], das *AIRE*-Gen („autoimmune regulator“) [22, 31] und das *FCRL3*-Gen („Fc receptor-like 3“) [24]. Für die Mehrzahl dieser Gene wurde eine positive Assoziation beobachtet. Bevor ein Gen jedoch gesichert als Suszeptibilitätsgen für eine Erkrankung betrachtet werden kann, sind unbedingt Repli-

kationsstudien in unabhängigen Kollektiven erforderlich. Bislang erfüllt nur das *PTPN22*-Gen („protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22“) diese Kriterien, für welches Assoziationen mit dem funktionellen Allel c.1858T (*W620*) in einem englischen und einem deutschen Kollektiv beschrieben wurden [3, 13]. In beiden Kollektiven zeigte sich die stärkste Assoziation bei den schwer betroffenen Patienten.

In der bislang umfangreichsten Kandidatengenstudie wurde ein möglicher Effekt des Filaggrin-Gens (*FLG*) untersucht [2], das kürzlich als prädisponierender Faktor für die atopische Dermatitis identifiziert wurde [21]. Da eine erhöhte Komorbidität zwischen der AA und atopischer Dermatitis in vielen Studien berichtet wurde, untersuchten wir unser Kollektiv auf die 2 interessanten funktionellen Loss-of-Function-Mutationen im *FLG*-Gen. Auch wenn keine Assoziation im Gesamtkollektiv beobachtet werden konnte, waren *FLG*-Mutationen mit dem Auftreten einer atopischen Dermatitis bei den AA-Patienten assoziiert. Zusätzlich zeigte das Vorhandensein der *FLG*-Mutationen bei komorbiden Patienten eine Auswirkung auf den klinischen Verlauf der AA mit einer meist schweren Ausprägung der Erkrankung. Ohne das Auftreten von *FLG*-Mutationen hatte die Komorbidität keinen bzw. nahezu keinen Einfluss auf den Schweregrad der AA. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass ein epidermaler Barrieredefekt zu einem schweren Verlauf der AA beiträgt.

Die erste genomweite Kopplungsstudie mit AA-Familien aus den USA und Israel wurde kürzlich publiziert [16]. In einem initialen Screen wurden 6 viel versprechende Regionen auf den Chromosomen 6, 10, 16 und 18 identifiziert. Die nachfolgende Feinkartierung erzielte die beste Kopplung auf dem kurzen Arm von Chromosom 18, der zum großen Teil mit einer Region für Psoriasis überlappt. Wie erwartet, fand sich unter den besten Kopplungsergebnissen auch die HLA-Region.

Tiermodelle

Es gibt einige bekannte Tier-, insbesondere Nagetiermodelle für die AA, die eine Genidentifizierung beim Menschen mög-

licherweise erleichtern werden. Die „Dundee Experimental Bald Rat“ (DEBR) war das erste Nagetier mit spontan entstehender AA [17]. Über 40% der Tiere entwickeln ab dem 7. Lebensmonat eine fleckförmige Alopezie, die typischerweise an den Flanken beginnt und sich auf das gesamte Fell ausbreiten kann. Bisher sind 8 Mausstämme beschrieben, die spontan AA-ähnliche Haarlosigkeiten entwickeln, von denen die C₃H/HeJ-Maus am besten charakterisiert ist [26]. In einer genomweiten Kopplungsanalyse bei C₃H/HeJ-Mäusen zeigten sich die stärksten Kopplungsergebnisse auf Mauschromosom 17 in einer Region, die synten zur menschlichen HLA-Region ist. Hinweise für Kopplung wurden auf den Mauschromosomen 9, 8 und 15 gefunden (Loci Alaa2–Alaa4) [27], jedoch wurde bislang kein Gen identifiziert.

Ausblick

Die Alopecia areata ist eine multifaktorielle Erkrankung, die höchstwahrscheinlich durch ein Zusammenspiel genetischer und exogener Faktoren verursacht wird. Als pathogenetisch relevant werden Autoimmunmechanismen angenommen, die auf genetischer Basis durch replizierte Assoziationen mit spezifischen HLA-Allelen bestätigt werden konnten. Die kürzlich gefundene Assoziation mit dem *PTPN22*-Gen liefert zusätzliche Hinweise auf eine Beteiligung von Autoimmunmechanismen an der Krankheitsentstehung. Dieselbe Variante im *PTPN22*-Gen (*W620*) vermittelt ein Risiko für verschiedene Autoimmunerkrankungen [14]. *PTPN22* trägt somit Diagnose übergreifend zu einer krankheitsassoziierten Autoimmunreaktion bei. Auf funktioneller Ebene scheint das Risikoallel *W620* die Schwelle für die T-Zell-Aktivierung herabzusetzen und damit bei Individuen mit dem Risikoallel die Anfälligkeit für verschiedene Autoimmunerkrankungen zu erhöhen. Bei AA-Patienten zeigt sich der stärkste Effekt von *W620* bei Patienten, die eine schwere Form der AA, einen frühen Krankheitsbeginn oder eine positive Familiengeschichte aufweisen.

Um neue Mechanismen in der Krankheitsentwicklung zu identifizieren, sind systematische genomweite Studien not-

wendig. Die kürzlich veröffentlichte erste genomweite Kopplungsanalyse bei AA konnte viel versprechende chromosomale Regionen identifizieren [16]. Wenn die Effekte dieser Loci durch Gene mit häufigen Risikovarianten bedingt sind (und nicht durch die Summation seltener Allele), sollte die Identifizierung dieser Gene durch eine systematische Suche nach Kopplungsungleichgewicht bzw. durch eine sorgfältige Untersuchung der in der Region lokalisierten Kandidatengene möglich sein. Die Mächtigkeit des Kopplungsansatzes zur Identifizierung neuer Loci ist bekanntermaßen begrenzt, wenn der Locus nur ein kleines bzw. mäßiges Krankheitsrisiko vermittelt. Deshalb ist es auch nicht erstaunlich, dass der *PTPN22*-Locus auf Chromosom 1p13 in der oben beschriebenen Kopplungsstudie nicht detektiert wurde. Durch genomweite Assoziationsuntersuchungen wird es in Zukunft möglich sein, auch systematisch Gene mit kleinem Beitrag zu identifizieren. Eine Voraussetzung für die erfolgreiche Anwendung dieser Forschungsstrategie ist allerdings das Vorhandensein großer Patientenkollektive.

Die Identifizierung von krankheitsassoziierten Genen erlaubt auch eine Forschung zum molekularen Hintergrund von klinisch beobachteten Komorbiditäten. Komorbidität deutet auf überlappende ätiologische Faktoren hin (auch genetische). Wenn ein Suszeptibilitätsgen zu solch einem gemeinsamen pathophysiologischen Signalweg beiträgt, sollte es eine Assoziation mit beiden Erkrankungen zeigen.

Die Identifizierung weiterer krankheitsassoziiierter Gene wird auch die Untersuchung von Gen-Gen-Interaktionen ermöglichen. Die *HLA*-Allele und das *PTPN22*-Gen, die beide in Autoimmunprozesse involviert sind, könnten lohnenswerte Kandidaten für solch eine Analyse sein. Nicht zuletzt wird es in zukünftigen Untersuchungen auch um ein besseres Verständnis von Gen-Umwelt-Interaktionen gehen, wobei die äußeren ursächlichen Faktoren bislang weitgehend unbekannt sind.

Angesichts der tief greifenden psychischen Belastungen, die die AA für die Betroffenen mit sich bringt, wäre es wünschenswert, wenn die Identifizierung der

Hier steht eine Anzeige

 Springer

ursächlichen Faktoren neue Möglichkeiten der Prävention und Therapie eröffnen würden.

Korrespondenzadresse

Dr. R.C. Betz

Institut für Humangenetik, Universität Bonn,
Wilhelmstraße 31, 53111 Bonn
regina.betz@uni-bonn.de

Danksagung. Die Autoren danken Frau Dr. Bettina Blaumeiser für die Überlassung eines Patientenfotos. Die Autoren danken dem Emmy Noether-Programm der DFG und BONFOR (Forschungsförderung an der Universität Bonn) (R.C.B.) sowie der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung (M.M.N.).

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Akar A, Orkunoglu FE, Ozata M et al. (2004) Lack of association between vitamin D receptor FokI polymorphism and alopecia areata. *Eur J Dermatol* 14: 156–158
- Betz RC, Pforr J, Flaquer A et al. (2007) Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol Jun* 21 [Epub ahead of print]
- Betz RC, König K, Flaquer A et al. (Revision eingereicht) Association of the R620 W polymorphism in *PTPN22* with alopecia areata.
- Blaumeiser B, Van der Goot I, Fimmers R et al. (2006) Familial aggregation of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 54: 627–632
- Colombe BW, Lou CD, Price VH (1999) The genetic basis of alopecia areata: HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and alopecia universalis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 4: 216–219
- De Andrade M, Jackow CM, Dahm N et al. (1999) Alopecia areata in families: association with the HLA locus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 4: 220–223
- Du Vivier A, Munro DD (1974) Alopecia areata and mongolism. *Proc R Soc Med* 67: 596–597
- Entz P, Blaumeiser B, Betz RC et al. (2006) Investigation of the HLA-DRB1 locus in alopecia areata. *Eur J Dermatol* 16: 363–367
- Galbraith GM, Pandey JP (1995) Tumor necrosis factor alpha (*TNF*-alpha) gene polymorphism in alopecia areata. *Hum Genet* 96: 433–436
- Goh C, Finkel M, Christos P et al. (2006) Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20: 1055–1060
- Ikedo T (1965) A new classification of alopecia areata. *Dermatologica* 131: 421–445
- Jackow C, Puffer N, Hordinsky M et al. (1998) Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Dermatol* 38: 418–425
- Kemp EH, McDonagh AJ, Wengraf DA et al. (2006) The non-synonymous C1858T substitution in the *PTPN22* gene is associated with susceptibility to the severe forms of alopecia areata. *Hum Immunol* 67: 535–539
- Lee YH, Rho YH, Choi SJ et al. (2007) The *PTPN22* C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases – a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 46: 49–56
- Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA (2004) Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 50: 767–776
- Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D et al. (2007) Genomewide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. *Am J Hum Genet* 80: 316–328
- Michie HJ, Jahoda CA, Oliver RF et al. (1991) The DEBR rat: an animal model of human alopecia areata. *Br J Dermatol* 125: 94–100
- Muller SA, Winkelmann RK (1963) Alopecia areata. An evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol* 88: 290–297
- Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S et al. (1999) Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 40: 242–246
- Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH et al. (2004) Alopecia areata investigational assessment guidelines – Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 51: 440–447
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. (2006) Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38: 441–446
- Pforr J, Blaumeiser B, Becker T et al. (2006) Investigation of the p.Ser278Arg polymorphism of the autoimmune regulator (*AIRE*) gene in alopecia areata. *Tissue Antigens* 68: 58–61
- Safavi KH, Muller SA, Suman VJ et al. (1995) Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 70: 628–633
- Schäfer N, Blaumeiser B, Becker T et al. (2006) Investigation of the functional variant c.-169T→C of the Fc receptor-like 3 (*FCRL3*) gene in alopecia areata. *Int J Immunogenet* 33: 393–395
- Schepis C, Barone C, Siragusa M et al. (2002) An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology* 205: 234–238
- Sundberg JP, Cordy WR, King LE Jr (1994) Alopecia areata in aging C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol* 102: 847–856
- Sundberg JP, Silva KA, Li R et al. (2004) Adult-onset alopecia areata is a complex polygenic trait in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 123: 294–297
- Tan E, Tay YK, Giam YC (2002) A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatr Dermatol* 19: 298–301
- Tan E, Tay YK, Goh CL et al. (2002) The pattern and profile of alopecia areata in Singapore – a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 41: 748–753
- Tazi-Ahnini R, McDonagh AJ, Cox A et al. (2001) Association analysis of IL1A and IL1B variants in alopecia areata. *Heredity* 87: 215–219
- Tazi-Ahnini R, Cork MJ, Gawkrödger DJ et al. (2002) Role of the autoimmune regulator (*AIRE*) gene in alopecia areata: strong association of a potentially functional *AIRE* polymorphism with alopecia universalis. *Tissue Antigens* 60: 489–495
- Tazi-Ahnini R, Cork MJ, Wengraf D et al. (2003) *NOTCH4*, a non-HLA gene in the MHC is strongly associated with the most severe form of alopecia areata. *Hum Genet* 112: 400–403
- Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M (2006) Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 55: 438–441
- Wunderlich C, Braun-Falco O (1965) [Mongolism and alopecia areata.]. *Med Welt* 10: 477–481
- Yang S, Yang J, Liu JB et al. (2004) The genetic epidemiology of alopecia areata in China. *Br J Dermatol* 151: 16–23