

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA

ALOPECIA AREATA EN UNA YEGUA ÁRABE

por

Paula Valentina PIRES GIMENEZ

TESIS DE GRADO presentada como
uno de los requisitos para obtener el
título de Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina

MODALIDAD: Caso Clínico

MONTEVIDEO

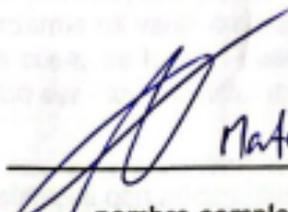
URUGUAY

2023

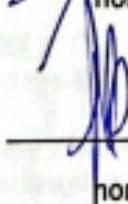
PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

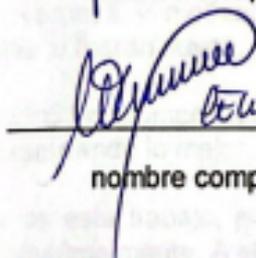
Presidente de mesa:


Matias Pardić
nombre completo y firma

Segundo miembro (Tutor):


Carolina Cuidi
nombre completo y firma

Tercer miembro:


Valeria Urquiza
nombre completo y firma

Fecha:

07/09/2023

Autor/a:


Valentina Pires
nombre completo y firma

AGRADECIMIENTOS

En este largo recorrido son muchas las personas a quienes agradecer, en primer lugar, agradezco a toda mi familia, pero sobre todo a mi madre, a mi padre y a mi hermano Rafa. Les agradezco por haberme apoyado siempre, por confiar en mí cuando yo misma no lo hice, por recordarme mi valor cuando yo no lo pude ver. Por aliviarme y animarme cuando las cosas se hacían cuesta arriba, tanto en la carrera como en la vida. Gracias a un ser muy especial en mi vida, mi tía Norma.

Gracias a mi ahijada Cande por mirarme siempre con admiración y motivarme.

Les agradezco a mis amigos, en especial a Caro y Canar por mantenernos unidas a pesar del tiempo y siempre dar para adelante.

Agradezco a mis amigos de Fvet, no los voy a nombrar a todos. Especialmente gracias a Agus y Rocha por compartir las alegrías y las lágrimas que implican esta carrera, gracias por la complicidad, empatía y motivación de todo este tiempo. Gracias por festejar mis logros como si fueran suyos.

Gracias a la Dra. Cecilia Hernández por todos los momentos compartidos, todo el aprendizaje y motivarme siempre a trabajar dando lo mejor.

Agradezco a la Dra. Camila Guidi, tutora de este trabajo, por motivarme, por cultivar la confianza en mí académica y profesionalmente. A ella y al Dr. Manuel Verdes por la guía, el compromiso y los conocimientos académicos brindados en este trabajo, aprendí muchísimo de ambos.

Gracias a mis compañeros de trabajo de Facultad de Veterinaria, y a aquellos que me motivaron para que llegara este momento.

Agradezco a la disposición y ayuda del personal de biblioteca.

Gracias a esta casa de estudios en la cual no sólo crecí académicamente sino mental y emocionalmente, no sería quien soy hoy sin todas las personas y experiencias en este lugar. A aquellos docentes y veterinarios con entrega y dedicación que me motivaron a seguir.

Agradezco a los que ya no están y a los que están, todos en menor o mayor medida forman parte de esto.

Por último, me queda agradecerme a mí misma, por escucharme y no aflojar.

Los quiero.

TABLA DE CONTENIDO	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
1.LISTA DE FIGURAS	7
2. RESUMEN.....	8
2.1SUMMARY.....	9
3. INTRODUCCIÓN.....	10
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	11
4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA PIEL.....	11
4.1.1 CAPAS DE LA PIEL.....	11
4.1.2 PELOS Y FOLÍCULOS PILOSOS.....	13
4.1.3 CICLO DEL PELO.....	13
4.2. ALOPECIA AREATA.....	17
4.2.1 GENERALIDADES.....	17
4.2.2 ETIOPATOGENIA.....	19
4.2.3 GENÉTICA Y HERENCIA.....	23
4.2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	25
4.2.5 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	28
4.2.6 DIAGNÓSTICO.....	30
4.2.7 TRATAMIENTO.....	33
5. OBJETIVOS.....	38
5.1 GENERAL.....	38
5.2 ESPECÍFICOS.....	38
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	39
6.1 CASO CLÍNICO.....	39
6.2 DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO.....	41
6.3 ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.....	41

7. RESULTADOS.....	39
8. DISCUSIÓN.....	43
9. CONCLUSIONES.....	45
10. BIBLIOGRAFÍA.....	47

1. LISTA DE FIGURAS

Página.

Figura. 1. Epidermis de piel normal, membrana basal.....	9
Figura. 2. Piel normal equina: capas.....	10
Figura. 3. Folículo en fase anágena: partes.....	11
Figura. 4. Segmentos anatómicos del pelo en fase anágena.....	12
Figura. 5. Fases del ciclo del pelo.....	13
Figura. 6. Equino. Distribución de las lesiones alopécicas.....	36
Figura. 7. Equino. Aspecto de macroscópico de las lesiones.....	37
Figura. 8. Equino. Piel alopécica con atrofia de folículos pilosos. HE, 4x..	39
Figura. 9. Fig. 9. Equino, Piel alopécica con atrofia de folículos pilosos y leve infiltración dérmica de linfocitos. HE, 10x.....	40
Figura. 10. Equino. Piel alopécica, detalle de atrofia folicular e infiltración inflamatoria de la dermis. HE, 40x.....	40

2. RESUMEN

La Alopecia Areata (AA) es una enfermedad autoinmune que afecta la piel, en los equinos no es común y se caracteriza por alopecias circunscriptas de tamaño variable que afectan distintas zonas de la piel del animal.

El presente trabajo tiene como principal objetivo el relato de un caso clínico de un equino diagnosticado con Alopecia Areata, enmarcado en una revisión bibliográfica de la enfermedad que incluye información no solo en el caballo sino también en otras especies incluyendo al humano.

Motiva la consulta la necesidad de diagnóstico de un problema de piel que generaba inconvenientes en la admisión a competencias (FEI), por su similitud clínica con enfermedades infecto-contagiosas. El caso estudiado fue un equino hembra, raza Árabe, de 13 años de edad, pelaje zaino. En el examen clínico del animal solo se hallaron particularidades en piel. Se observaron lesiones alopécicas circunscriptas de evolución crónica y de aspecto no inflamatorio. El resto de la evaluación clínica fue normal. Se realizó el diagnóstico definitivo de AA a partir del examen clínico e histopatológico de biopsias de piel. No se realizó tratamiento y el inconveniente a la hora de la presentación a competencias fue solucionado al contar con un diagnóstico que permitiera descartar una enfermedad infecto-contagiosa.

2.1 SUMMARY

Alopecia Areata is an autoimmune disease that affects the skin, in horses it is not common and is characterized by circumscribed alopecias of variable size that affect different areas of the animal's body. The present work has as its main objective the report of a clinical case of an equine diagnosed with Alopecia Areata, framed in a bibliographic review of the disease that includes information not only on the horse but also on other species including humans. The consultation was motivated by the need to diagnose a skin problem that generated problems in admission to competitions (FEI), due to its clinical similarity with infectious-contagious diseases. The case studied was a 13-year-old female horse, Arabian breed, chestnut coat. In the clinical examination of the animal, only peculiarities in the skin were found. Circumscribed alopecia lesions of chronic evolution and non-inflammatory appearance were observed. The rest of the clinical evaluation was normal. The definitive diagnosis of AA was made from the clinical and histopathological examination of skin biopsies. No treatment was carried out and the inconvenience at the time of presentation to competitions was solved by having a diagnosis that would rule out an infectious-contagious disease.

3. INTRODUCCIÓN

Las dermatopatías en equinos son un desafío en la clínica veterinaria debido a la poca información disponible (Wobeser, 2015), por este motivo y por la amplia lista de diagnósticos diferenciales, el diagnóstico se vuelve aún más complejo (Rosychuk, 2013). Este se basa en la anamnesis, exploración física, tricografía y el estudio de biopsias de piel (Rosychuk, 2013). La mayoría de las dermatopatías son trastornos inflamatorios o pruriginosos (Rosychuk, 2013). Sin embargo, existen trastornos sin características inflamatorias y sin prurito que no son comunes.

La alopecia es el signo más común de las afecciones de la piel, se trata de la disminución cuantitativa de pelo o cuando el pelo es más corto de lo normal (Stannard, 2000). La alopecia como único signo clínico no es común en el caballo. Existen causas de alopecia primaria como la hipotricosis del caballo Árabe y la distrofia de los pelos de la cola y la crin en el caballo Apaloosa (Rosychuk, 2013). También, la alopecia congénita e hipotricosis (poco frecuente en el equino). La alopecia adquirida, puede ser cicatrizal o no. En el caso de la alopecia no cicatrizal, las etiologías son varias e incluyen trauma, función folicular alterada, defectos en los ejes del pelo, inflamación del folículo piloso e infección con o sin foliculitis (Stannard, 2000). En los equinos no son comunes las enfermedades inmunomediadas de piel, estas componen el 4% de las dermatopatías (Scott y Miller, 2011). Estas enfermedades pueden clasificarse como autoinmunes, es decir, primarias o inmunomediadas (secundarias) (Scott y Miller, 2011). La presencia de auto-anticuerpos o linfocitos que atacan al organismo sano es lo que caracteriza las enfermedades autoinmunes, aun así, no son evidentes las causas de esto y las enfermedades parecen presentarse espontáneamente en muchos casos (Scott y Miller, 2011).

La Alopecia Areata (AA) es la dermatopatía no inflamatoria y no pruriginosa más estudiada (Rosychuk, 2013). Se considera una enfermedad que macroscópicamente no es inflamatoria, pero, aun así, microscópicamente puede apreciarse inflamación folicular (Rosychuk, 2013). A día de hoy, son pocos los casos reportados de la enfermedad en equinos, en este trabajo se presenta el caso de un equino hembra de raza Árabe afectado por la enfermedad, raza en la cual no existen reportes de la patología.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA PIEL

La piel es el órgano con mayor extensión, sin el cual cualquier animal no sería viable. Es flexible, elástica y representa la primera línea de defensa (barrera anatómica) del individuo. Evita la pérdida de agua, electrolitos y macromoléculas. Su superficie cuenta con reconocidas propiedades antimicrobianas y antifúngicas (Scott y Miller, 2011). Tiene la capacidad de percibir diferentes sensaciones como calor, frío, dolor, prurito, tacto y presión, considerándose por ello, un complejo órgano sensorial (Scott y Miller, 2011). Además, juega un rol muy importante en la termorregulación del cuerpo, siendo su pigmentación, otra de sus propiedades para prevenir el daño de la radiación (Scott y Miller, 2011). Es un órgano provisto de glándulas sebáceas y sudoríparas, con función secretora y exocrina. También posee estructuras queratinizadas como los pelos y cascos, importantes indicadores de la salud general del individuo y de gran ayuda en la clínica veterinaria equina (Scott y Miller, 2011).

La piel cumple funciones inmunológicas de gran relevancia tanto para la salud del propio órgano, como para la salud general del animal. Las células del sistema inmune que componen la diversidad celular de este órgano son: las células de Langerhans, los queratinocitos y los linfocitos T epidermotrópicos. Estos diferentes tipos celulares junto al drenaje linfático periférico asociado a la piel, constituyen un sistema integrado de inmunovigilancia (Scott y Miller, 2011). Las células de Langerhans estimulan la proliferación de linfocitos T mediante la presentación de antígenos. A su vez, los queratinocitos producen interleucinas (IL), principalmente: IL 1, IL 2, IL 3, IL 8, citoquinas (prostaglandinas, leucotrienos), cumpliendo además con la función de fagocitosis (Scott y Miller, 2011).

La piel se encuentra formada por dos capas principales, la epidermis y la dermis. La primera a su vez la conforman distintos estratos celulares. A continuación se resumen las características histológicas, sus células y funciones más relevantes (Scott y Miller, 2011).

4.1.1 CAPAS DE LA PIEL

Epidermis

La epidermis es la capa más externa de la piel, está compuesta por varios estratos celulares que se definen por su posición, forma, morfología y el estado de diferenciación. Los diferentes tipos de células que la componen son: queratinocitos (85%), melanocitos (5%), células de Langerhans (3-8%) y células de Merkel (2%) (Scott y Miller, 2011).

Los queratinocitos se originan en la capa basal, los cuales reemplazan las células epidérmicas más superficiales. En el estrato espinoso se unen por desmosomas y hemidesmosomas dándole un aspecto, por el que se le da a este estrato, su nombre. Este tipo celular tiene funciones fagocíticas. Los melanocitos,

otro tipo celular del estrato basal, también pueden ser encontrados en los folículos del pelo, en los ductos de glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y en la periferia de los capilares de la dermis superficial. Existe una estrecha relación estructural y funcional entre los melanocitos y los queratinocitos (Scott y Miller, 2011). Las principales funciones de los melanocitos son su participación en la coloración de la piel y el pelo, la cual está dada por la melanina. Este compuesto está formado por orgánulos intracitoplasmáticos especializados de los melanocitos, los melanosomas (Scott y Miller, 2011). En los caballos de piel oscura, la melanina está presente en todas las capas de la epidermis, pudiendo ser esta pigmentación constitutiva o facultativa, es decir, congénita o adquirida (Scott y Miller, 2011). Los melanocitos cumplen la función de barrera contra la radiación UV y contra los radicales libres citotóxicos, y también están implicados en la atracción sexual y en el desarrollo del proceso inflamatorio (Scott y Miller, 2011). Las células de Merkel, que también componen la epidermis, son células dendríticas que forman parte del estrato basal, presentando una diferenciación tanto epitelial como neural (Scott y Miller, 2011). Las células de Langerhans son células mononucleares dendríticas, presentadoras de antígeno que se encuentran en la epidermis suprabasal y en la dermis (Scott y Miller, 2011).

Las capas de la epidermis, desde el interior hacia el exterior, son (Figura 1 y 2):

- a. capa basal
- b. capa espinosa
- c. capa granular
- d. capa lúcida (aparentemente ausente en los equinos)
- e. capa córnea.

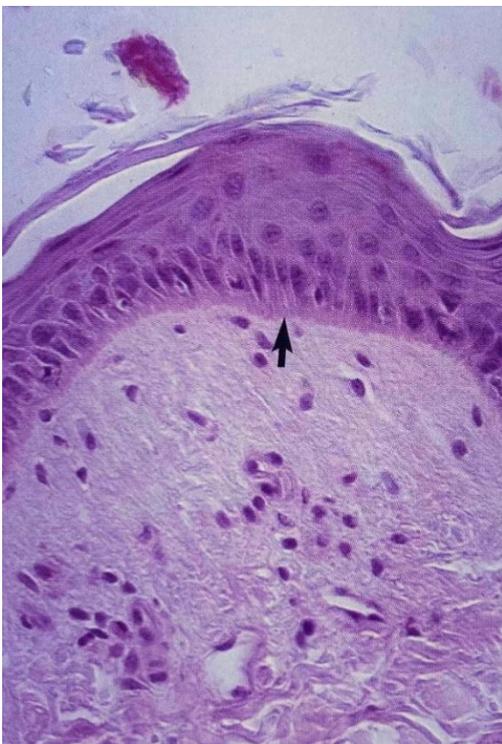


Fig. 1. Epidermis de piel normal, membrana basal (flecha negra) (tomado de Scott y Miller, 2011).

Dermis

La dermis forma parte de los tejidos conectivos del cuerpo. Está compuesta por fibras insolubles de colágeno y elastina, y polímeros solubles, como los proteoglicanos y el ácido hialurónico. Estos componentes están encargados de resistir fuerzas y disiparlas (Scott y Miller, 2011). En esta capa también se encuentra el músculo erector del pelo, los vasos linfáticos, sanguíneos, y los nervios. Está formada por distintos tipos celulares como son: los fibroblastos, los melanocitos y los dendrocitos dérmicos (Scott y Miller, 2011).

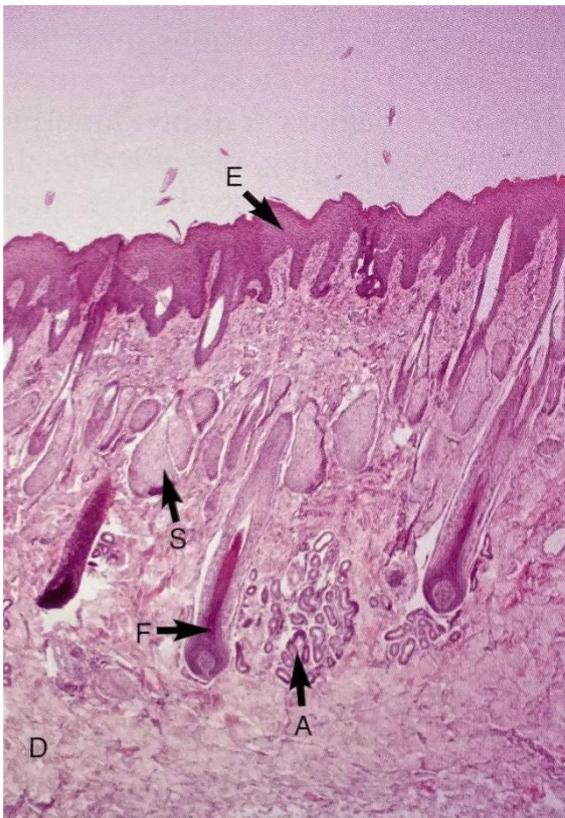


Fig. 2. Piel normal equina, epidermis (E), dermis (D), folículo piloso (F), glándulas sebáceas (S), y glándulas sudoríparas epitriquiales (A) (tomado de Scott y Miller, 2011).

4.1.2 LOS PELOS Y LOS FOLÍCULOS PILOSOS

El pelo es un anexo de la piel característico de los mamíferos, importante en la termorregulación, percepción sensorial y también es una barrera física, química y microbiológica. Su diámetro está determinado por el volumen del epitelio de la matriz del pelo y la duración de la fase anágena. Tanto los pelos primarios como los secundarios son medulados (Scott y Miller, 2011). La dirección de los pelos

varía según la zona del cuerpo y esta orientación heterogénea da origen a los tractos pilosos, el verdadero origen de estos tractos es desconocido. Generalmente se dirigen en dirección caudal y ventral, lo cual permite que el agua fluya siguiendo esta dirección, colaborando así con sus propiedades termorreguladoras (Scott y Miller, 2011). Están orientados perpendicularmente u oblicuos a la superficie de la piel y se extienden a la dermis profunda hasta el tejido subcutáneo. La formación del folículo piloso es un proceso complejo que sucede durante el desarrollo de la piel, como parte del ciclo del pelo. El pelo, en un corte transversal se compone de tres partes: médula, corteza y cutícula. La médula está formada por células cuboidales dispuestas longitudinalmente. En la corteza se aprecian células fusiformes completamente cornificadas, estas contienen el pigmento que le da el color al pelo. La cutícula está compuesta por células planas cornificadas anucleadas dispuestas como tejas de techo. Los pelos secundarios son más finos con una médula y una cutícula más prominente que los primarios (Scott y Miller, 2011). En los caballos hay una disposición simple de los folículos, es decir que no existe un patrón obvio de distribución, existen aproximadamente nueve unidades pilosebáceas cada seis milímetros de piel (Scott y Miller, 2011).

Cada folículo tiene asociadas glándulas sudoríparas, sebáceas, epitriquiales y un músculo erector del pelo (Scott y Miller, 2011).

El folículo piloso presenta 5 componentes:

(Figura 3)

- papila dérmica
- matriz
- pelo en sí mismo
- vaina radicular interna
- vaina radicular externa



Fig. 3. Folículo en fase anágena: pelo (H), vaina radicular interna (I), vaina radicular externa (O), matriz del pelo (M), y papila dérmica (P) (tomado de Scott y Miller, 2011).

A su vez, está dividido en tres partes: infundíbulo, istmo y segmento inferior (Scott y Miller, 2011) (Figura 4).

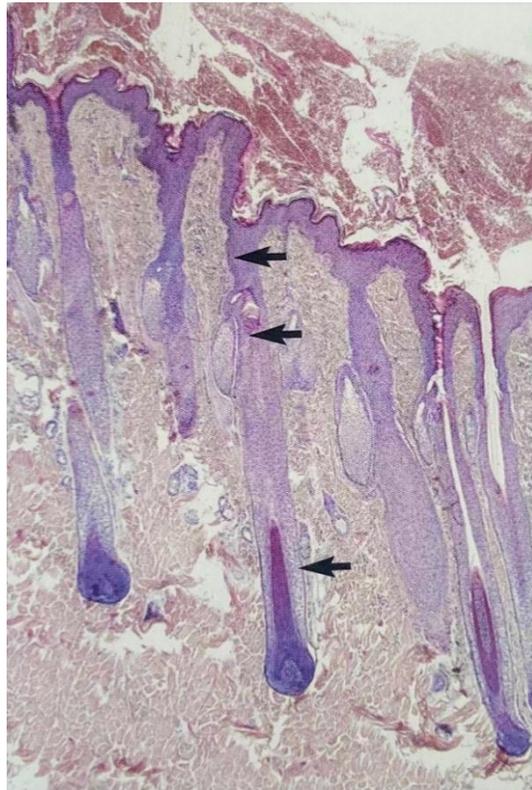


Fig. 4. Segmentos anatómicos del pelo en fase anágena: infundíbulo (flecha de arriba), istmo (flecha del medio) y segmento inferior (flecha de abajo) (tomado de Scott y Miller, 2011).

4.1.3 CICLO DEL PELO

Los cambios del pelaje se dan conjuntamente con el crecimiento del animal, además en el adulto los cambios suceden acorde a los requerimientos como lo es el camuflaje, la regulación de la temperatura y la comunicación social y sexual (Scott y Miller, 2011). La longitud final del pelo depende de la raza, genética y la zona del cuerpo (Scott y Miller, 2011).

Existen distintos factores que influyen en su ciclo: el fotoperiodo, la temperatura, el ambiente, la nutrición, las hormonas, el estado de salud, la genética, los factores de crecimiento, las citoquinas y presencia de distintos tipos celulares como macrófagos, fibroblastos y mastocitos (Scott y Miller, 2011).

La muda periódica del pelo y el ciclo de este le da la posibilidad de adaptarse a los cambios estacionales. El fotoperiodo en los equinos presenta un patrón asincrónico, ya que los folículos pilosos vecinos están en distintas etapas del ciclo. Un clima frío y húmedo puede retrasar la muda. El crecimiento se incrementa en otoño, aumentando la longitud y espesor del pelo. Los animales

que son cubiertos con mantas no desarrollan de forma máxima el pelaje de invierno (Scott y Miller, 2011).

La regulación del folículo piloso, el ciclo y el crecimiento son muy complejos y no son completamente entendidos aún (Scott y Miller, 2011). Es así, que todavía no han sido identificadas las causas de inducción, desarrollo, regresión y reactivación del folículo piloso. Pese a ello, se han encontrado varios factores de crecimiento y sus receptores en los folículos. Estos regulan la proliferación celular y la liberación de colagenasas de los mismos (Scott y Miller, 2011). En otras especies se conocen con más detalle algunos de estos procesos. En ratones se ha demostrado la implicación de mecanismos neurológicos en el crecimiento del pelo. La nutrición que llega por vía vascular es regulada por nervios cutáneos, lo que puede afectar el crecimiento folicular (Scott y Miller, 2011).

El pelo tiene un crecimiento en ciclos, la etapa de crecimiento se denomina *fase anágena*. El periodo de reposo se conoce como la *fase telógena*; en esta etapa el pelo está retenido en el folículo para luego ser liberado. La *fase catágena* es el periodo de transición entre la fase anágena y telógena (Scott y Miller, 2011) (Figura 5).

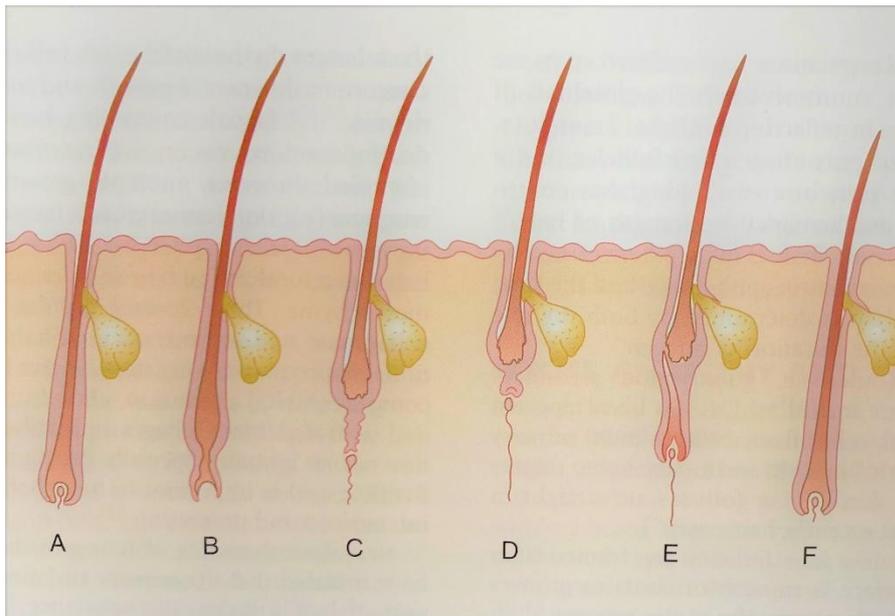


Fig. 5. Ciclo del pelo: a) fase anágena, b) fase catágena temprana, c) fase catágena, c) fase telógena, e) fase anágena temprana, y f) fase anágena (tomado de Scott y Miller, 2011).

Histológicamente el folículo piloso varía según la fase del ciclo en la que se encuentre. El folículo en fase anágena posee una papila dérmica en forma de huso cubierta por la matriz para formar el bulbo del folículo piloso. La raíz está expandida, húmeda y brillante; pigmentada y cuadrada en el extremo proximal, rodeada por una vaina radicular. En la fase catágena, la zona de la membrana basal está engrosada, irregular y ondulada. La fase telógena se caracteriza por

una pequeña papila dérmica separada del bulbo, en esta etapa hay poca melanina y poca actividad mitótica (Scott y Miller, 2011).

El ciclo se puede ver alterado por causas fisiológicas y patológicas. Por ejemplo, la fase anágena se inicia y avanza por la acción de hormonas tiroideas y de factores de crecimiento (Scott y Miller, 2011). Un mal estado de salud o malnutrición puede acortar la fase anágena, en esos casos vamos a encontrar más cantidad de pelos en fase telógena que pueden caerse, de esta manera el animal pierde más pelo de lo normal (Scott y Miller, 2011); de otra forma, puede presentar un pelaje seco, quebradizo o fino y retención de la capa de pelo de invierno (Scott y Miller, 2011).

Una enfermedad grave o el estrés harán que el pelaje del animal entre precipitadamente en fase telógena, lo cual llevará a que se desprenda gran cantidad de pelos generando alopecia, proceso denominado deflucción anágena (Scott y Miller, 2011).

4.2 ALOPECIA AREATA (AA)

4.2.1 Generalidades

La Alopecia areata es una enfermedad que afecta la piel, espontánea y potencialmente reversible. Es una dermatosis caracterizada por áreas múltiples o individuales de pérdida de pelo, y no está asociada a signos manifiestos de inflamación (Middleton y Church, 1994). Dicha pérdida de pelo se da sin formación de cicatriz, con la posibilidad de crecimiento espontáneo del pelo (McElwee, Tobin, Bystrin, King y Sundberg, 1998).

La enfermedad está presente en mamíferos como humanos, primates no homínidos, animales domésticos y roedores de laboratorio (McElwee et al., 1998).

Es considerada una enfermedad común en humanos que puede llegar a un 2% de los pacientes dermatológicos en Reino Unido y EE.UU, en cambio en otras especies puede considerarse una enfermedad rara (McElwee y Hoffmann, 2002). El curso de la enfermedad se caracteriza por fases agudas de pérdida de pelo, dando como resultado zonas alopécicas seguido de un crecimiento espontáneo de éste (Freyschmidt et al., 2001). En casos severos, la enfermedad puede durar años e incluso toda la vida (Freyschmidt et al., 2001). Puede llegar a producirse una pérdida completa de pelo del cuero cabelludo, lo cual se denomina Alopecia Totalis, y cuando esta pérdida se extiende a todo el cuerpo la enfermedad que se presenta es la Alopecia Universalis (Timm et al., 2010).

En perros y humanos puede asociarse con distrofia de las garras y uñas, las anomalías en el casco del caballo solo se han reportado en un caso (Hoolahan, White, Outerbridge, Shearer y Affloter, 2013)

La Alopecia areata representa el 1,33% de las dermatosis equinas atendidas en la Clínica Equina de la Universidad de Cornell (Scott y Miller, 2004)

Existen estudios comparativos recientes de caninos y equinos con humanos, los cuales sugieren ciertas similitudes (McElwee, Tobin et al., 1998). Estas similitudes clínicas, histológicas e inmunológicas entre especies, permiten la utilización de modelos animales. Dichos modelos permiten conocer la patogenia, y también el desarrollo y evaluación de posibles tratamientos (Tobin, 2003). A diferencia de los animales, si la enfermedad avanza en los humanos, puede causar daños psicológicos severos (Tobin, Alhaidari y Olivry 1998). La AA en humanos puede estar asociada con un mayor riesgo de presentación de enfermedades autoinmunes, ya que puede estar acompañada de lupus eritematoso en un 0,6% de los casos, vitiligo en un 4% y enfermedad autoinmune de tiroides en un 8 a 28% (Gilhar et al, 2012).

Cuando hablamos específicamente de la especie equina, la AA es un desorden dermatológico raro, su causa parecería ser idiopática, y clínicamente se ve caracterizada por áreas locales alopécicas (Reed, Warwick y Sellon, 2018). Aunque su etiología no está del todo dilucidada, se cree que en equinos podría tener una base inmunológica, al igual que lo que ocurre en otras especies (Colahan et al., 1998), se cree que la causa es autoinmune (Tobin et al., 1998). Por lo tanto, se considera una enfermedad mediada por células inflamatorias (Lloyd et al., 2003). Existen reportes anecdóticos que posicionan a Palomino y Apaloosa con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, aunque esto no está probado (Scott y Miller, 2011). Un estudio concluye que la AA es una enfermedad poco común con una prevalencia de 0,017%, la raza Appaloosa fue afectada con mayor frecuencia (33,3%). En este estudio dicha raza fue representada por 5 caballos del total de la población estudiada (n = 54) (Hoolahan et al., 2013). Otro estudio realizado en EE. UU., también menciona que los caballos Palomino y Apaloosa parecen ser los más afectados por la enfermedad (Scott y Miller, 2011), no parece haber predilección por sexo ni edad, pero los animales afectados son adultos (Tobin et al., 2003). En otro reporte de 15 caballos, los Apaloosa también fueron los más afectados, existiendo a la fecha reportes de AA en: 6 Apaloosa, 5 Cuartos de Milla, 2 Pura Sangre de Carrera, 2 Percheron, 1 Tenesse Walker, 1 French Trotter, 1 American Paint Horse, 1 Hannoveriano, 1 Paso Peruano, 1 American Saddlebred y 1 Dutch Normblood (Tobin et al., 2003).

La AA en vacas, perros y caballos, siempre se ve en animales adultos (Timm et al., 2010). Su presentación en equinos va desde los 3 a los 22 años, en un estudio de 15 casos el rango fue de entre 3 y 15 años, siendo la media de 9 años (Tobin et al., 2003).

La enfermedad en equinos fue más diagnosticada en primavera y verano, aunque no existe evidencia de que la AA está asociada a una estación del año (Hoolahan et al., 2013). Esta tendencia estacional también se vio en vacas, aunque no está dilucidado el motivo, aun así las variaciones en el fotoperiodo y el clima podrían tener su propio rol en la enfermedad (Hoolahan et al., 2013). También podría ser que los cambios estacionales de la AA solamente coincidan con el ciclo normal del pelo en equinos (Hoolahan et al., 2013).

4.2.2 Etiopatogenia

Históricamente se han manejado muchas etiologías como causa de la Alopecia areata, una de ellas es la etiología infecciosa, descartada ya que no se ha logrado aislar ningún agente infeccioso capaz de provocar la enfermedad (McElwee, Boggess et al., 1998). Aún así algunos estudios han encontrado relación de la enfermedad con el Cytomegalovirus en humanos y usando ratones como modelos animales (McElwee, Boggess et al., 1998).

Existen hipótesis que explican la patogénesis de la enfermedad, las cuales incluyen a ciertos tóxicos como causantes de la misma, uno de estos sería el conocido veneno de rata, acetato de talio. Este tóxico cuando es inyectado, induce la formación de alopecias locales (McElwee, Boggess et al., 1998).

En humanos existió hasta el principio del siglo XX una relación de esta patología con causas trofo-neuróticas. Esto se basaba en que las personas afectadas habían tenido episodios de estrés físico/emocional o un evento traumático, lo cual era coincidente con el comienzo de la enfermedad (McElwee, Boggess et al., 1998)., esto sería una causa de daño a los folículos pilosos de origen emocional o neurológico (McElwee, Boggess et al., 1998). Esta causa no se limita a humanos, ya que, en caballos, perros y gatos afectados por un desequilibrio emocional, puede apreciarse pérdida de pelo (McElwee, Tobin et al., 1998). Ocasionalmente en caballos y monos, se ha apreciado una alopecia espontánea que se relaciona con la hipótesis trofo-neurótica (McElwee, Boggess et al., 1998).

Existe una hipótesis de que la AA puede ser causada por un desorden neurológico, se basa en el posible daño del sistema nervioso autónomo, el cual inerva los folículos pilosos, a esta hipótesis se le denomina trofo-neurótica o neuropática (McElwee, Boggess et al., 1998). Esto se ve respaldado en que las lesiones alopecias simétricas se disponen en el mismo sentido que el sistema nervioso periférico (McElwee, Boggess et al., 1998).

Otra de las hipótesis más conocidas como causa del inicio de la enfermedad fue una disfunción hormonal. Se creía que la AA estaba asociada a desórdenes de las glándulas endocrinas, más precisamente a desórdenes de la tiroides y desequilibrios hormonales como el embarazo y la menopausia (McElwee, Tobin et al., 1998). La enfermedad se ha asociado entre un 8 a 28% a la tiroiditis autoinmune en humanos. En un caso se sospechó de hipotiroidismo como la causa de la alopecia presentada en el paciente, basados en un bajo nivel de T4 en plasma, aunque luego del tratamiento con T4, no se revirtió la alopecia (Kim et al., 2011). Pese a estos reportes en humanos, no existen reportes similares en equinos que asocien la AA con el hipotiroidismo (Kim et al., 2011). La AA también se ha visto asociada a vitíligo y a una enfermedad tiroidea autoinmune (McElwee, Tobin et al., 1998). La relación de la AA con la atopia es desconocida, la sensibilidad del sistema inmune juega un rol muy importante en la respuesta hacia los folículos pilosos en la enfermedad, sobre todo frente a hormonas sexuales (femeninas y masculinas), las cuales han sido reconocidas en casos de alergias (McElwee, Tobin et al., 1998).

Actualmente, y gracias a varias observaciones tanto directas como indirectas de la enfermedad, se cree que su patogénesis es inmunomediada (Tobin et al., 2003). Desde que la etiología autoinmune se propuso por primera vez como causa, se ha convertido en la teoría más popular y más aproximada para dar una explicación a la inducción y progresión de la patología y explicar la pérdida de pelo característica de la enfermedad. Esto se ve respaldado por distintos modelos animales en los cuales la enfermedad fue reproducida (McElwee, Boggess et al., 1998).

La principal característica de una enfermedad autoinmune es el ataque a antígenos propios por parte del sistema inmune (Freyschmidt et al., 2001). Una de las hipótesis del desarrollo de la enfermedad es que esta comienza en un folículo previamente sano debido a que su inmunidad colapsa (Gilhar et al., 2012). Se cree que las células dendríticas juegan un rol importante en el quiebre de la tolerancia de los propios antígenos (Freyschmidt et al., 2001). En estas reacciones autoinmunes se involucran células CD8, linfocitos T, las vías neuroendocrinas que inhiben el crecimiento del pelo y cierta predisposición genética son otros de los factores implicados en la AA (Timm et al., 2010). Aun así quedan abiertas muchas preguntas sobre la verdadera causa de los procesos específicos en la AA (McElwee, Boggess et al., 1998).

A grandes rasgos la AA se basa en un daño exógeno al folículo piloso, y los cambios degenerativos considerables son de hecho característicos de la enfermedad aguda (Tobin et al., 1998). Es así que existen varios reportes en diferentes especies que muestran evidencias directas de respuestas inmunes anormales dirigidas contra los folículos pilosos. Los folículos pilosos poseen antígenos que no se han encontrado en otra parte de la piel, en humanos estos antígenos podrían estimular las respuestas autoinmunes (Tobin et al., 1998).

Es importante saber que en la AA es un desorden dual del ciclo del folículo piloso, por un lado las células inflamatorias, y por otro lado los auto-anticuerpos atacan al folículo en fase anágena, que luego entran rápidamente en la fase catágena. Debido a esto se da la distrofia folicular y el pelo no es capaz de anclarse, lo que da como resultado su caída. Aun así el folículo piloso aún posee la capacidad de regenerar el pelo, por lo cual en principio en la AA la pérdida de pelo es reversible (Gilhar et al., 2012). También se sugieren otros factores pro-inflamatorios y promotores de las células NK que podrían estar implicados en algún estadio de la enfermedad (Gilhar et al., 2012). Estas células pueden ser observadas en folículos sanos en fase anágena, pero los folículos lesionados muestran grandes agregados de CD56+ y NKG2D células NK (Gilhar et al., 2012).

Hay distintos modos de accionar por parte de los auto-anticuerpos específicos del folículo piloso:

- Los autoanticuerpos inician la enfermedad, como sucede en otras enfermedades autoinmunes como miastenia gravis (Tobin et al., 1998).
- Podrían ser una ventaja para el paciente con AA para remover los detritos en la zona de los folículos distróficos (Tobin et al., 1998).
- Pueden surgir secundariamente a un ataque previo mediado por células inmunitarias y además promover la destrucción ya sea a través de la vía del complemento c3 o por opsonización de los componentes del folículo

piloso para futuros ataques mediados por células T y macrófagos (Tobin et al., 1998).

En pacientes con AA los anticuerpos IgG dirigidos contra los antígenos foliculares, son más comunes de encontrar y están en mayor cantidad (Tobin et al., 1998). Aun así, la respuesta de anticuerpos contra los folículos pilosos es heterogénea y se dirige a antígenos en múltiples estructuras del folículo piloso (Tobin et al., 1998).

No existía hasta hace poco una correcta descripción de un modelo animal, lo cual hizo difícil el estudio de esta patología. Pese a ello, los estudios realizados sirvieron para establecer una asociación entre la pérdida de pelo y la presencia de auto-anticuerpos contra los folículos pilosos (Tobin et al., 1998). Es así, que hoy es considerada una patología autoinmune específica de órgano, ya que se vio que solamente afecta los folículos pilosos, las uñas, y en algunos casos en humanos el epitelio pigmentario de la retina (Gilhar et al., 2012).

Varios estudios en mamíferos también confirmaron que al igual que ocurre en los humanos, los folículos pilosos expresan antígenos que pueden ser el objetivo de los auto-anticuerpos y que una respuesta inmune inapropiada hacia estos antígenos está asociada con la alopecia. Los antígenos que son atacados por los auto-anticuerpos en el folículo piloso, son similares a los antígenos implicados en la enfermedad en humanos (McElwee, Boggess et al., 1998). Estos anticuerpos foliculares también han sido encontrados en perros y caballos con AA (McElwee, Tobin et al., 1998).

Los anticuerpos identificados en humanos, perros, caballos, ratones y ratas han sido inmunoglobulinas G (Colombo et al., 2004). Los anticuerpos foliculares son similares entre especies, lo que indica que los epítopes podrían conservarse entre las mismas (McElwee, Boggess et al., 1998).

De los pocos casos que han sido reportados en equinos, la patogénesis de la enfermedad ha sido estudiada solamente en un individuo de la especie (Tobin et al., 1998). En caballos las IgG atacan directamente la trichohialina, la vaina radicular interna, la vaina radicular externa y la zona de la pre-corteza del folículo piloso en fase anágena (Scott y Miller, 2011). Estas estructuras están íntimamente relacionadas con las áreas de proliferación y diferenciación del folículo piloso en fase anágena, por lo tanto, los anticuerpos tienen el potencial de interferir con el crecimiento y la diferenciación del pelo (Tobin et al., 1998). Estos anticuerpos reaccionaron con un doblete de 200-222 kDa, antígenos 40-50 kDa, los que han sido encontrados en mayor proporción fueron los trichohialinos y los antígenos de la keratina del pelo de 40-60 kDa. (Scott y Miller, 2011; Colombo et al., 2004). Consecuentemente, se produce un daño reversible y selectivo sobre el folículo piloso (Rosychuk, 2013).

Cuando las fracciones de IgG del suero de un caballo se inyectaron en piel murina, se inhibió el crecimiento del pelo (Scott y Miller, 2011). Por otro lado, la inyección en un ratón normal negro de estos anticuerpos IgG provenientes de un caballo afectado, causaron telogización del pelo, impidiendo que este le volviera a crecer (Colombo et al., 2004). El rol de los anticuerpos aún no está del todo claro, aun así, no parecen ser el resultado del daño al folículo piloso, ya que

estos pueden aparecer antes de que la pérdida de pelo se haga evidente (Colombo et al., 2004). Por lo tanto, parece que la respuesta autoinmune hacia los folículos pilosos, precede en vez de seguir el proceso de la enfermedad (Tobin et al., 2003). El hecho de que existan antes de que los signos de alopecia sean evidentes y estén ausentes en animales con destrucción folicular no relacionada con AA, indica que la producción de anticuerpos no sería un hecho secundario debido a la destrucción folicular y por lo tanto jugarían un rol importante en la patogénesis y la iniciación de la enfermedad (McElwee, Tobin et al., 1998).

En diferentes especies las características de la patología demuestran la presencia de infiltrado mononuclear y de auto-anticuerpos en la zona intra- y peri-folicular del folículo piloso en la fase anágena (McElwee y Hoffmann, 2002). Los auto-anticuerpos IgG específicos del folículo son producidos en asociación a la AA, pero están notablemente ausentes en otras enfermedades que causan pérdida de pelo (McElwee, Boggess et al., 1998).

Como otras enfermedades autoinmunes, la AA es una enfermedad inflamatoria crónica recidivante, lo que sugiere un ciclo recurrente de factores o eventos que promueven la enfermedad (Kim et al., 2011).

Existe evidencia de que los melanocitos del bulbo piloso podrían expresar antígenos relevantes en la AA del equino (Tobin et al., 2003). Estudios recientes han indicado que este es un desorden autoinmune mediado por linfocitos T que infiltran los folículos pilosos (Kim et al., 2011). En modelos animales los infiltrados son linfocitos T CD8 citotóxicos, T CD4, células T helper, macrófagos, y en menor cantidad células dendríticas presentadoras de antígeno, NK y mastocitos (Kim et al., 2011). Esto no se ha confirmado en equinos hasta ahora, sin embargo se sabe que en los equinos los anticuerpos dirigidos contra los folículos pilosos son células T principalmente CD3 y CD8 (Hoolahan et al., 2013).

La mayoría de los linfocitos que se acumulan en distintas zonas de los folículos pilosos, son linfocitos CD8. Luego de esto los folículos entran en una fase catágena y telógena del ciclo del pelo, los cuales se vuelven atróficos y displásicos (Rosychuk, 2013).

En roedores afectados por la enfermedad existe infiltrado de células mononucleares en zonas focal peri- e intra-folicular de folículos en fase anágena mientras que en la fase teleógena estos no son afectados. Es probable que la inflamación en la fase catágena sea un vestigio de la intensa inflamación en la fase anágena (McElwee y Hoffmann, 2002).

En algunos individuos hay anomalías en la queratina folicular lo cual puede llevar a una disfunción de los queratinocitos, consecuente a esto hay formación de citoquinas lo cual podría inducir el infiltrado peri-bulbar (Middleton y Church, 1994). Ya que la inflamación induce atrofia del folículo, la raíz del pelo no se puede anclar firmemente por lo que se cae rápidamente (Gilhar et al., 2012). Con la cronicidad de la enfermedad el proceso inflamatorio comienza a menguar y podría desaparecer, dejando únicamente folículos displásicos.

Aun así, las primeras fases de la enfermedad, a nivel histológico, son inflamatorias a diferencia de las características clínicas (Rosychuk, 2013).

Los marcadores inflamatorios en la enfermedad incluyen la regulación positiva de la expresión de ICAM y ELAM en el endotelio de los vasos sanguíneos estrechamente asociados a los folículos pilosos afectados (McElwee, Boggess et al., 1998). También se ha notado un cambio en el nivel de las citoquinas como por ejemplo de IL-2 Y IFN- γ en la AA (McElwee, Boggess et al., 1998).

En las personas afectadas por la AA existen distintos tipos de patrones del ciclo del crecimiento del pelo, dependiendo de la duración y severidad de la enfermedad:

- Anágeno distrófico: con una inflamación moderada el pelo en fase anágena se transforma en un pelo distrófico, incapaz de generar pelos sanos.
- Ciclo truncado: la inflamación moderada resulta en una fase anágena corta.
- Fase telógena prolongada: en la AA crónica (McElwee, Tobin et al., 1998).

Las AA también causa alteraciones en las uñas. El hecho de que la piel y las uñas tengan una estructura similar sugiere que la patogénesis en las dos estructuras podría ser parecida, así es que estas dos estructuras comparten los auto-antígenos, como la queratina, implicados en la enfermedad (McElwee, Tobin et al., 1998). Otras de las causas que hace pensar en que se comparte la patogénesis de la AA en las distintas estructuras, es que las uñas, al igual que los folículos pilosos, se vuelven distróficas (McElwee, Tobin et al., 1998).

4.2.3 GENÉTICA Y HERENCIA

Heredabilidad

Los factores hereditarios han sido descritos e implicados en la etiología de la enfermedad en humanos, y está relacionada con la severidad y susceptibilidad en cada individuo afectado (Timm et al., 2010). En ciertas ocasiones la AA se da en gemelos o hermanos (McElwee, Tobin et al., 1998). También existen casos de familias en donde la enfermedad ocurre en miembros de distintas generaciones (McElwee, Tobin et al., 1998). En un estudio realizado en humanos, se obtuvo como resultado que un 11,06% de las personas que participaron del trabajo tuvieron casos de AA en su familia. Se concluyó que la AA tiene una predisposición clara a ser una enfermedad heredable (Xiao et al., 2006). Existen diferentes resultados sobre la heredabilidad en diferentes partes del mundo, esto hace pensar que la variación de la misma pueda estar causada por la base genética de diferentes etnias (Xiao et al., 2006).

Muchas personas con historia familiar de AA también tuvieron antecedentes propios o familiares de síndrome de Down, poliendocrinopatías autoinmunes, otra enfermedad autoinmune o una combinación de estos desórdenes (Gilhar et al., 2012). En el caso de pacientes humanos que tienen antecedentes familiares de AA, el pronóstico es más desfavorable, la progresión es más rápida, las recidivas son más frecuentes y la respuesta al tratamiento es menor que en pacientes en los cuales la enfermedad se da de forma esporádica en la familia (Gilhar et al., 2012). Para el estudio de la enfermedad en modelos animales, los roedores que se han utilizado han sido las líneas C3H/HeJ y DEBR (McElwee y Hoffmann, 2002). Estos estudios en ratas DEBR y ratones C3H/HeJ, arrojan una valiosa información, sobre todo cuando se evalúan exámenes del genoma completo para identificar la susceptibilidad y severidad de la enfermedad (McElwee y Hoffmann, 2002). El comienzo espontáneo e impredecible, la variedad de presentaciones, la variabilidad de frecuencia y distribución en los roedores como modelos animales, demuestra que la AA es una patología compleja y poligénica (McElwee y Hoffmann, 2002). La presentación heterogénea de la AA y la penetración incompleta dentro de cepas endogámicas de los roedores estudiados, dan espacio para la participación genética y ambiental, lo cual puede modificar la susceptibilidad y gravedad de la misma (McElwee y Hoffmann, 2002).

Tanto los ratones como las ratas mencionadas, se pueden cruzar con otras líneas endogámicas, las cuales no tienen antecedentes de lesiones de AA, pero tienen la AA expresada en la descendencia de la generación F1 (McElwee, Tobin et al., 1998). Diferentes estudios en roedores evidencian que el componente genético de la AA es una característica dominante o semi-dominante (McElwee, Tobin et al., 1998). Así es que el injerto de piel de ratones C3H/HeJ afectados por la AA en ratones libres de la enfermedad promueve la aparición de la enfermedad en los roedores sanos injertados. Esto que significa que la frecuencia de la AA es limitada en ratones, pero casi todos son susceptibles a la aparición de la misma (McElwee y Hoffmann, 2002). El hecho de revelar la localización de los genes de susceptibilidad para la AA en ratas y ratones, brinda la posibilidad de predecir la localización de los genes homólogos en humanos, usando mapas comparativos. De confirmarse esto, también podría aplicarse esta metodología para el estudio de la AA en equinos (McElwee y Hoffmann, 2002).

Genética

El factor genético de la enfermedad ha sido estudiado en humanos. Diferentes investigaciones indicaron cierta predisposición genética en un 20% de los casos de AA en la especie (Timm et al., 2010). Es una enfermedad compleja en la cual los aspectos clínicos y patológicos de la misma varían entre individuos. Esto refleja las posibles influencias genéticas y ambientales en la AA (McElwee y Hoffmann, 2002). En un estudio realizado sobre pacientes humanos enfermos, se concluyó que el mejor modelo genético para la enfermedad es el poligénico aditivo, y a su vez, se probó que el componente genético en la enfermedad es fuerte (Xiao et al., 2006). El hecho de que la susceptibilidad sea poligénica, significa que si ciertos genes están presentes en un individuo, este se vuelve más propenso a presentar la enfermedad (McElwee, Tobin et al., 1998).

Anormalidades cromosómicas que fueron encontradas en personas afectadas podrían representar la causa genética. Hasta la fecha, no se sabe si esta puede ser extrapolada a los equinos con AA (Timm et al., 2010). La baja respuesta de las lesiones al tratamiento, la persistencia y regresión de las lesiones y su extensión por el cuerpo, podría estar influenciado por la presencia e interacción de distintos genes (McElwee, Tobin et al., 1998). En cuanto a la localización de genes que podrían estar involucrados en la AA, en humanos el foco ha sido puesto en el locus HLA-D. Esta se considera la región más probable para la localización de los genes que regulan la susceptibilidad o resistencia a la misma (McElwee, Tobin et al., 1998). Así es que en pacientes con AA es más común encontrar varios alelos HLA (McElwee, Tobin et al., 1998). Un reporte sugiere que el antígeno HLA-DQ3, DQB1*03 podría ser el causante de la susceptibilidad general (McElwee, Tobin et al., 1998). Otro estudio encontró otro locus en la zona 6q23.3, que no pertenece al loci HLA (Gilhar et al., 2012). Otros identificaron el loci susceptible para la enfermedad en la misma zona, en cromosomas 6p (HLA), 6q (UL 16), 10p (IL2RA) y 18p (PTPN22) (Gilhar et al., 2012). De estos estudios se concluyó que algunos genes podrían estar asociados con la AA y otras enfermedades autoinmunes (Gilhar et al., 2012). Por otro lado, se ha sugerido la asociación entre la AA y el polimorfismo genético de la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa, junto con los alotipos de las inmunoglobulinas de cadena pesada y cadena liviana (McElwee, Tobin et al., 1998). Es muy probable que existan muchos más genes implicados en la AA que codifican otros puntos pertenecientes o no al sistema inmune, y que están involucrados en el desarrollo de la misma (McElwee, Tobin et al., 1998).

Existen muchos factores epigenéticos que pueden modificar la enfermedad, tanto la severidad como la susceptibilidad. Estos pueden ir desde el estrés, la dieta, hormonas, agentes infecciosos, influencias ambientales y otros. Estos factores pueden ser estudiados en modelos de roedores y modificar la susceptibilidad y gravedad de la enfermedad e incluso desencadenar la AA (McElwee y Hoffmann, 2002). Aun así, es posible que dichos factores epigenéticos sean modificadores secundarios del mecanismo primario de la enfermedad (McElwee y Hoffmann, 2002).

4.2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La AA se manifiesta como una pérdida de pelo localizada y bien circunscrita en la cual la piel tiene un aspecto aparentemente normal. Las lesiones en los equinos son muy variables y pueden ser bilaterales, con apariencia simétrica, como una sola lesión expansiva o como varias lesiones alopécicas (McElwee, Tobin et al., 1998). Generalmente son focales, circulares, bien delimitadas, únicas o múltiples. Cuando las lesiones son múltiples generalmente son asimétricas (Rosychuk, 2013). En cuanto al tamaño de las mismas, pueden ser desde pocos centímetros hasta los 25 cm de diámetro (Rosychuk, 2013). Pueden fusionarse para formar zonas alopécicas más grandes, incluyendo la cola y la crin (Rosychuk, 2013). La pérdida de pelo se da sin formación de cicatriz, y macroscópicamente la piel no se ve inflamada (Kim et al., 2011). Los pelos que se encuentran en la periferia del área afectada tienen un aspecto de signo de exclamación (McElwee, Tobin et al., 1998).

Generalmente las zonas afectadas en equinos son la cara, la cabeza, el cuello, el tronco, la crin, la cola, la zona de los hombros y la región glútea. Dichas lesiones pueden tener diferentes grados de severidad (Kim et al., 2011). En un grupo de 15 caballos, las lesiones más comunes se vieron en la crin (47,1 %), la cola (41,2%) y en la cara (40%) (Rosychuk, 2013). Sin embargo, la patología puede estar limitada a la cola y crin, presentándose como un adelgazamiento difuso de dichas zonas, con disminución de la densidad de pelo o como áreas completas o casi completas de alopecia (Stannard, 2000). Los pelos que permanecen en la cola y la crin pueden ser frágiles y opacos. Debido a que esta presentación se da más en Appaloosa, podría existir una predilección genética (Scott y Miller, 2011). Esta presentación a su vez puede ocurrir conjuntamente con alopecias en otras zonas del cuerpo (Rosychuk, 2013). Generalmente la piel expuesta se vuelve hiperpigmentada y puede estar escamosa, pero las demás características clínicas del animal son normales (Rosichuk, 2013).

Otras de las formas de presentación de la AA en equinos es la leucotriquia en forma de manchas, con la pérdida de dichos pelos blancos (Rosychuk, 2013). La leucotriquia también se asocia a una pérdida de pelo previa en dicha zona, lo cual actualmente se podría considerar como una variante de la AA (Stannard, 2000).

Casos en los que la enfermedad se ha complicado con la infección por *Malassezia* spp. en forma secundaria, se presentaron con zonas de eritema focal en la cara, prurito, y zonas multifocales de escamas y costras en la zona de hombros y el lomo (Rosychuk, 2013).

Las AA también causa distrofia de las uñas, lo cual se ha reportado al menos en tres especies (McElwee, Tobin et al., 1998). Dicha alteración podría preceder, darse de forma paralela o aparecer luego de la pérdida de pelo (Bruet et al., 2008). La distrofia de las uñas está relacionada con la severidad y el grado de pérdida de pelo, y podría predecir una baja respuesta a tratamientos (Bruet et al., 2008). La distrofia de cascos podría ocurrir en caballos afectados por la enfermedad (Stannard, 2000). En el caso reportado por Bruet et al. el caballo tenía signos de distrofia en sus cuatro cascos. Este presentaba onicogripos, onicoquisis y onicorrexis, pero sin signos de coronitis, ni de laminitis. No se realizaron biopsias de casco, pero otras causas posibles fueron descartadas. En el caso estudiado por Kim et al, no se vieron afectados los cascos del animal (Kim et al., 2011). Otra forma de presentación en humanos puede afectar los ojos, hasta ahora en equinos esto no se ha reportado (Bruet et al., 2008).

En los caballos es raro que la enfermedad afecte todo el cuerpo del animal (McElwee, Tobin et al., 1998). En dermatología veterinaria el concepto alopecia universalis es usado de forma incorrecta ya que no hay un verdadero cuero cabelludo en los animales y generalmente la pérdida de pelo no se da en el 100% del cuerpo, por lo tanto sería más correcto referirse a estos como casos de AA severa y no de alopecia universalis (Bruet et al., 2008).

Generalmente en equinos la pérdida de pelo sucede de forma rápida pero el comienzo también podría ser lento (Rosychuk, 2013). En los caballos afectados la enfermedad podría durar años y el curso clínico es muy variable, pueden haber períodos de remisión espontánea en determinada área afectada, mientras que

comienza a desarrollarse la falta de pelo en una nueva área que antes no se veía afectada, lo cual hace que la evaluación de los tratamientos sea difícil (Stannard, 2000). La AA puede tener periodos de mejoras o empeoramiento, pudiendo remitir en un periodo de tiempo muy variable, desde varios meses hasta dos años (Rosychuk, 2013). Cuando la enfermedad se vuelve generalizada, generalmente es persistente y con recaídas, aunque existen casos de remisión (Rosychuk, 2013). En los caballos que tienen una remisión de la enfermedad sin tratamiento, el crecimiento de pelo nuevo generalmente es blanco (McElwee, Tobin et al., 1998). La probabilidad para una cura completa y permanente en caballos es poco probable (Stannard, 2000).

En una publicación realizada por Middleton y Church, se reportó el caso de un caballo Percherón de tres años, con un historial de alopecia progresiva no prurítica de nueve meses. En un primer momento la alopecia afectó la cara, luego la crin, el cuello, el tronco y la zona proximal de las extremidades (Middleton y Church, 1994). El animal tenía una buena condición general con ausencia de otros síntomas de un examen físico normal. Existían zonas con mechones residuales dispersos los cuales se extraían con facilidad. La zona peri-orbital, las orejas y el hocico no se vieron afectados. La piel visible se observaba gris, seca y suave, sin señales de eritema, costras, ni erosiones (Middleton y Church, 1994). Los cascos del animal no se veían afectados (Middleton y Church, 1994). El animal se evaluó a los seis meses, la alopecia persistía e incluso aparecieron zonas alopécicas más distales. Aun así, existía cierto crecimiento de pelo nuevo en la cara, cuello, en la zona dorsal del tronco y en la zona de la crin (Middleton y Church, 1994).

Otro de los casos reportado fue un equino French Trotter de 22 años con una evolución de nueve meses, con un cuadro de alopecia no pruriginosa y no inflamatoria. En un primer momento la alopecia era focal en la cabeza y gradualmente se fue extendiendo a todo el cuerpo, incluyendo la crin y la cola. Los únicos lugares que no estaban afectados fueron las orejas, la zona axilar, la zona inguinal y la zona ventral del cuello. El examen físico fue normal excepto por la sintomatología dermatológica (Bruet et al., 2008).

Existe otro caso reportado por Colombo et al., el cual presentaba un cuadro alopécico de una evolución de ocho años con alopecia multifocal, generalizada, no inflamatoria y sin prurito. Comenzó con alopecias en los corvejones a la edad de cinco años, progresando al tronco, cuello y cuartos traseros, la cabeza y sus zonas blancas, también estaban involucradas la crin y la cola, la cual tenía aspecto de cola de rata. En este caso el dueño notaba que el estado de las alopecias mejoraban en invierno. Aun así, el crecimiento de pelo nuevo se veía acompañado del desarrollo de nuevas zonas alopécicas. Las características de las lesiones del paciente se veían acompañadas de otros síntomas como eritema y costras, ya que conjuntamente con la AA se diagnosticó una foliculitis (Colombo et al., 2004).

En otro estudio retrospectivo de caballos con AA, todos tenían alopecia siendo la única anomalía en 10 de 15 de los animales estudiados (Hoolahan et al., 2013). Las lesiones eran muy variables desde focales, circulares y multifocales. La severidad también fue variable, un caballo había perdido el 90% de su cola y su crin, mientras que otro había perdido el 80% del pelo del cuerpo incluyendo

la cola y la crin. Se pudo apreciar entre las lesiones; leucotriquia y pelo quebradizo en las zonas con pelo. Al igual que se describe en otras publicaciones las zonas más afectadas fueron; la crin, la cola y la cara. En este estudio el 86,7% de los equinos tenían afectada más de una zona del cuerpo (Hoolahan et al., 2013).

Muchos dueños de los caballos que han sido estudiados, reportaron un empeoramiento de los síntomas de la AA en primavera y verano (Rosychuk, 2013). Cuando el pelo vuelve a crecer este es de menor calidad, y más claro que el pelo normal. En el caso en que la AA sea generalizada la remisión es improbable. Un equino afectado por la AA el cual tuvo una alopecia casi total durante doce meses, tuvo una cura espontánea y completa, otro caballo tuvo pérdida de pelo en tres oportunidades y curas espontáneas dos veces, esto sucedió en el lapso de tres años (Gilhar et al., 2012). Los dueños de los caballos estudiados reportaron un nuevo crecimiento parcial de pelo, lo cual ya ha sido reportado en caballos y en otras especies (Hoolahan et al., 2013). El pronóstico de la AA depende mucho de la presentación de la misma; lesiones individuales o múltiples y la zona del cuerpo afectada (McElwee, Tobin et al., 1998).

4.2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La lista de diagnósticos diferenciales de las alopecias en los caballos es amplia, la mayoría están relacionadas a signos de prurito e inflamación, en cambio las alopecias no pruriginosas y sin aparente inflamación son poco comunes. Dentro de este grupo la AA es la enfermedad que tiene mayor incidencia (Rosychuk, 2013), y siempre debería tenerse en cuenta cuando nos enfrentemos a un caso clínico con alopecias no pruriginosas, sin inflamación aparente de la piel y sin formación de cicatrices (Stannard, 2000). Los diagnósticos diferenciales incluyen: hipotricosis congénita, alopecias adquiridas por traumas, por disfunción de los folículos pilosos, por defectos en los tallos de pelo y procesos inflamatorios que afectan los folículos pilosos (Rosychuk, 2013).

La hipotricosis congénita consiste en una hipoplasia folicular e hiperqueratosis, predominan los folículos en fase catágena y teleógena con exceso de melanina en la periferia de dichos folículos. Existen reportes anecdóticos de hipotricosis hereditaria en caballos Árabes, la pérdida de pelo es simétrica, restringida a la zona facial, principalmente alrededor de los ojos (Rosychuk, 2013).

Dentro del grupo de las patologías adquiridas por disfunción de los folículos se incluye; la defluxión teleógena que es desencadenada por eventos estresantes como fiebre alta, enfermedades graves, preñez, cirugías y anestésicos. De esta manera los folículos entran en fase catágena y luego en fase teleógena. Luego de 1 a 3 meses del evento desencadenante los folículos entran en fase anágena resultando en nuevo crecimiento de pelo (Rosychuk, 2013). Los antiguos pelos en fase teleógena se caen durante días o semanas. La pérdida de pelo tiende a ser simétrica y generalizada. Puede comenzar siendo focal, luego confluyente y más tarde generalizada o también en regiones específicas. La piel de las áreas afectadas es normal. Una vez que se establece la alopecia se puede observar un nuevo crecimiento de pelo 3 a 6 semanas después. El diagnóstico

generalmente es clínico con base en la anamnesis, ya que generalmente existe un evento estresante anterior. Las biopsias revelan una piel de aspecto normal con folículos en fase anágena (Rosychuk, 2013).

La deflucción anágena puede ser causada por fiebre, enfermedades metabólicas y enfermedades infecciosas, las cuales interfieren con la fase anágena del ciclo del pelo. La pérdida de pelo ocurre de forma aguda días después de ocurrido el evento desencadenante, las alopecias tienden a ser simétricas, regionales o generalizadas. La piel tiene un aspecto normal (Rosychuk, 2013). El diagnóstico generalmente es clínico. La tricografía muestra cambios distróficos en la raíz del pelo, en las biopsias de piel se observa un tejido normal con folículos en fase anágena. Luego de 2 a 4 semanas del evento estresante se observa nuevo crecimiento de pelo (Rosychuk, 2013).

Otra de las patologías adquiridas es la alopecia estacional que se ha visto en diversas situaciones. Estos casos comienzan en primavera y se resuelven en invierno y afectan la zona facial (Rosychuk, 2013).

El hipotiroidismo, otra afección adquirida altera la funcionalidad de los folículos pilosos, pero esta enfermedad es rara en los equinos. Existen algunos casos reportados de alopecias relacionadas al hipotiroidismo. Pero estas alopecias se acompañan de otros signos como: letargia, piel fina y costrosa, y baja tolerancia al frío (Rosychuk, 2013).

Existen distintos tipos de displasia folicular según su distribución, edad de los pacientes y características del pelo. Se caracterizan por folículos pilosos anormales e incompletos, el infundíbulo folicular generalmente está lleno de queratina, se observa melanina en la periferia de los folículos pilosos. La pérdida de pelo por esta causa se relaciona a un pelo de baja calidad debido a la disfunción folicular y a el quiebre de pelo ya que estos son distróficos (Rosychuk, 2013).

Existen tóxicos capaces de causar alopecias adquiridas como el selenio, arsénico, mercurio y mimosina. La causa de las intoxicaciones son altas concentraciones de dichas sustancias en los suelos o plantas. Los animales afectados presentan anomalías en los cascos y alopecias en la crin, la cola y el espolón (Rosychuk, 2013).

Los trastornos adquiridos en el tallo del pelo incluyen la Tricorrexia nodosa y Piedra. En la primera la pérdida de pelo está relacionada a una debilidad y quiebre del tallo del pelo. Se observan inflamaciones nodulares, dichas lesiones pueden ser causadas por trauma mecánico o daño químico. La Piedra es una enfermedad fúngica rara causada por *Trichosporon beigeli*, se pueden observar nódulos en el tallo del pelo. Las zonas afectadas alopecias son la crin, la cola y las zonas distales de los miembros (Rosychuk, 2013).

Los procesos inflamatorios que afectan los folículos pilosos son piodermas bacterianas, Dermatofitosis, Dermatofilosis y la Alopecia lineal, dentro de este grupo encontramos a la AA (Rosychuk, 2013). La dermatofitosis es una infección superficial de tejidos queratinizados por parte de hongos pertenecientes al grupo de los dermatofitos. La enfermedad es mundial, los animales jóvenes son los

más afectados y no parece haber predilección por edad ni por sexo. Generalmente es sobrediagnosticada, ya que muchas alopecias se relacionan con esta causa. Los agentes implicados son: *Microsporum* spp. y *Trichophyton* spp. Es una enfermedad contagiosa por contacto directo o a través de fómites (Stannard, 2000). Las lesiones generalmente son focales o multifocales, raramente se presentan de forma generalizada. Al comienzo tienen un aspecto similar a urticaria, son lesiones alopecias de presentación abrupta bien delimitadas y con costras. Es común observar distintas lesiones en distintos estadios y de distintos tamaños. El prurito es variable y algunos caballos no lo tienen. Las lesiones histológicas consisten en una foliculitis, se pueden observar dermatofitos. Generalmente hay cura espontánea a los 2 o 3 meses, pero aun así se usan diversidad de tratamientos tópicos con éxito terapéutico variable (Stannard, 2000).

La Dermatofilosis, una enfermedad común que afecta a caballos en todo el mundo. Es causada por un actinomiceto Gram positivo, *Dermatophilus congolensis*. Se transmite mecánicamente por moscas, puede darse en cualquier momento del año y generalmente afecta las zonas dorsales de los animales, pero también se pueden afectar zonas bajas de los miembros. Al comienzo se pueden palpar zonas costrosas, cuando son extraídas los pelos de la zona se desprenden con ellas (Stannard, 2000). La piel debajo de las costras puede estar normal o eritematosa. Histológicamente se observa queratina hiperqueratósica o ortoqueratósica y acumulación de células inflamatorias. Generalmente es una enfermedad de cura espontánea, pero pueden utilizarse tratamientos con antibióticos (Stannard, 2000).

La alopecia lineal consiste en alopecias en forma de líneas verticales, también circulares que afectan el cuello, hombros y parrilla costal. Las lesiones pueden tener costras y escamas, pero no son lesiones dolorosas ni pruriginosas. La alopecia lineal y la queratosis lineal pueden coexistir en un mismo animal. Los "cuarto de milla" parecen ser la raza más afectada, aunque la enfermedad parece ser idiopática podría relacionarse a reacciones cutáneas a fármacos. Las lesiones se relacionan al desarrollo de una foliculitis aséptica con posible destrucción folicular. Las biopsias muestran una foliculitis linfocítica (Stannard, 2000).

4.2.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las dermatopatías en equinos son un desafío en la clínica debido a la poca información disponible (Wobeser, 2015). Por este motivo y por

la amplia lista de diagnósticos diferenciales, el diagnóstico se vuelve aún más complejo (Rosychuk, 2013). Este se basa en la anamnesis, el examen clínico en el cual se busca un patrón lesional como el que se describe anteriormente, la tricografía y el estudio histopatológico de biopsias de piel (Rosychuk, 2013).

Los estudios de laboratorio de la AA se basan en el tricograma y el estudio histopatológico de biopsias de piel. Los pelos se observan cortos, con extremos distales deshilachados, fracturados y pigmentados (Scott y Miller, 2011).

Si bien la AA no evidencia inflamación clínica, el estudio histopatológico de las lesiones revela inflamación peri- e intra-folicular en fase anágena. En un estudio se observó que estos eran preferencialmente atacados por los anticuerpos (McElwee, Tobin et al., 1998). El foco primario del infiltrado está dentro y alrededor de la región del bulbo con expansión del infiltrado hasta el nivel de las glándulas sebáceas (McElwee, Tobin et al., 1998). Los linfocitos se observan en la mitad inferior del folículo y pueden invadir la matriz y la zona externa de la misma (Stannard, 2000). La inflamación está compuesta por células T CD8+ y CD4+ y se ha descrito como de aspecto de “enjambre de abejas” (Rosychuk, 2013). A este proceso se lo denomina bulbitis linfocítica y es la característica más encontrada en muestras obtenidas de zonas alopecias (Stannard, 2000). Luego los folículos entran en fase catágena y telógena, posteriormente se atrofian, se vuelven displásicos y se “miniaturizan” (Rosychuk, 2013). También se visualizan en mayor cantidad de lo esperado macrófagos y células de Langerhans, ambas presentadoras de antígenos (McElwee, Tobin et al., 1998).

La zona y duración de las lesiones son importantes a la hora de definir la intensidad del infiltrado, las biopsias obtenidas del centro de las lesiones crónicas muestran un infiltrado reducido en comparación a muestras obtenidas de la periferia de lesiones tempranas, que tienen una presencia variable de células T CD4 y T CD8, con una relación en cualquier zona afectada entre 2:1 y 4:1 (McElwee, Tobin et al., 1998). Los veterinarios patólogos recomiendan tener precaución en la limitación del sitio de toma de muestras. Se necesitan más de una muestra para encontrar el típico infiltrado. Es probable que la relación CD4:CD8 y el infiltrado mononuclear varíe con el tiempo de evolución. La inflamación también podría variar de un folículo a otro (Stannard, 2000). En ratas con lesiones tempranas predominan las células T CD8 mientras que en lesiones crónicas predominan células T CD4 (McElwee, Tobin et al., 1998).

Los folículos en la fase anágena pueden exhibir queratinización defectuosa del pelo que resulta en tallos capilares con células nucleadas que se tiñen de manera anormal. Los folículos en fase telógena pueden carecer de pelos o contener pelos distróficos (Stannard, 2000).

Con el tiempo el proceso inflamatorio comienza a menguar volviéndose casi inapreciable dejando folículos displásicos, también se pueden ver queratinocitos apoptóticos, osinófilos, fibrosis moderada peri-bulbar, melanosis peri-bulbar y glándulas sudoríparas epitriquiales (Rosychuk, 2013). Las biopsias en estas etapas pueden mostrar pequeños folículos en fase telógena y catágena, con grados variables de atrofia, displasia folicular, incontinencia pigmentaria y disqueratosis (Stannard, 2000, McElwee, Boggess et al., 1998).

Estas observaciones solo dan evidencia circunstancial de autoinmunidad implicada en la Alopecia areata. Las células inflamatorias podrían ser una respuesta secundaria a un estímulo previo en folículos pilosos disfuncionales o una infección subclínica. La evidencia directa de una enfermedad autoinmune es difícil de demostrar, así es que muchas enfermedades autoinmunes fueron definidas así por evidencia indirecta en la inducción de enfermedades en modelos animales mediante auto-antígenos, células T y anticuerpos (McElwee, Boggess et al., 1998).

Las técnicas de diagnóstico más utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad en equinos han sido la tinción hematoxilina-eosina y la inmunohistoquímica para identificar el infiltrado de los linfocitos T CD8+ y las células dendríticas (Colombo et al., 2004). En un estudio retrospectivo en caballos se utilizó la técnica de tinción hematoxilina-eosina (Hoolahan et al., 2013). El estudio histopatológico con muestras fijadas en formol, incluidas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina sigue siendo la técnica estándar de oro para la detección de la bulbitis linfocítica observada en casos de AA (Bruet et al., 2008).

En un caballo con AA se realizó el inmunofenotipado de los linfocitos T, el cual reveló que el infiltrado linfocítico estaba principalmente compuesto por células T CD3, CD5 y CD8-alfa +, la presencia de células T CD4 no fue muy aparente en el infiltrado intra-bulbar; el anticuerpo monoclonal CD3 reveló una ligera cantidad mayor que la tinción de CD8 alfa+. Las células epiteliales en folículos en fase anágena y las células epiteliales en la zona inferior de la raíz externa expresaron MHC II (McElwee, Boggess et al., 1998).

En el caso clínico reportado por Kim y colaboradores, los hallazgos microscópicos de las biopsias de piel no identificaron pelos en fase anágena, pero si fueron observados en zonas de piel parcialmente alopécica (Kim et al., 2011). En los folículos pilosos y en la periferia de estos se observó infiltrado linfocítico de leve a moderado. La epidermis observada de muestras obtenidas de las zonas de piel de la espalda del animal, las cuales tenían escamas y costras, se observó cierta hiperplasia, acantosis, paraqueratosis difusa y exocitosis linfocitaria moderada. En la dermis superficial se evidencia infiltración linfocítica moderada e infiltración eosinofílica. La técnica de inmunohistoquímica mostró inmuno-reacción positiva hacia los linfocitos que infiltran los folículos pilosos. La presencia de linfocitos CD3 fue demostrada por inmunohistoquímica, el hallazgo de CD4+ y CD8+ no fue posible por la falta de anticuerpos específicos para equinos (Kim et al., 2011).

En el caso reportado por Colombo y colaboradores, el tricograma mostró una mezcla normal de pelos en fase anágena y telógena. El resto de los exámenes colaterales del animal fueron normales. Fueron obtenidas 4 muestras de distintas partes afectadas para su estudio histopatológico en el cual se observó un infiltrado linfocitario moderado dentro y alrededor de los folículos en fase anágena junto con la visualización de células de la matriz capilar (Colombo et al., 2004). La epidermis mostró hiperqueratosis ortoqueratótica moderada e hiperplasia epidermal moderada. En la dermis se observó dermatitis mononuclear superficial moderada, la dermis superficial mostró edema con dermatitis perivascular neutrofílica. La inmunohistoquímica con anti-CD3 reveló que la mayoría de de las células linfocíticas infiltrativas de los folículos en fase

anagena eran células T, el diagnóstico definitivo fue AA con foliculitis linfocítica (Colombo et al., 2004).

En el caso reportado por Bruet las biopsias mostraron folículos en fase anágena y telógena, el resto de exámenes colaterales resultaron sin alteraciones. La histopatología reveló infiltrado linfocítico en los folículos pilosos con un irregular hiperpigmentación epidermal, hiperqueratosis infundibular, y la presencia de melanófagos lo cual fue consistente con el diagnóstico de AA (Bruet et al., 2008). La detección mediante inmunohistoquímica de CD3 confirmó que el infiltrado inflamatorio era linfocítico en todas las muestras. En este caso el caballo tenía los cascos afectados, pero no se obtuvieron muestras para su estudio histopatológico.

4.2.7 TRATAMIENTO

En humanos hay varios tratamientos disponibles que pueden ser locales o sistémicos. Estos han tenido diferentes resultados en cuanto a la curación y el crecimiento de pelo nuevo (Scott y Miller, 2011). Los tratamientos generalmente consisten en inhibidores no específicos del sistema inmune e incluyen; corticoides (sistémicos o locales), inductores de hipersensibilidad por contacto en el sitio de las lesiones (dinitroclorobenceno, éster butílico del ácido escuárico), terapia de psoraleno conjuntamente con radiación ultravioleta A – conocido como PUVA-, ciclosporina oral, minoxidil tópico y un inmuno-estimulante como el inosiplex (McElwee, Tobin et al., 1998; Stannard, 2000). Independientemente del tratamiento utilizado las alopecias son recurrentes si estos son suspendidos (Scott y Miller, 2011).

La Alopecia areata es una enfermedad cosmética en equinos, por lo tanto no es de vital importancia su tratamiento y en muchas oportunidades no es tratada (Rosychuk, 2013). Tal es así que los reportes de tratamientos en caballos son anecdóticos y hoy en día no es posible recomendar un tratamiento específico y efectivo en los equinos (Hoolahan et al., 2013). Además, el crecimiento espontáneo de pelo hace más compleja la evaluación del éxito terapéutico (Rosychuk, 2013). Existen distintas opciones terapéuticas con una gran variedad de resultados (McElwee, Tobin et al., 1998). Dichas terapias son más efectivas en casos leves de AA que en presentaciones más graves (McElwee, Tobin et al., 1998). Se encuentran grandes opciones terapéuticas: el uso de inmunosupresores (generalmente para pacientes con la enfermedad aguda) y la desviación inmune que trata de controlar la inflamación intra-cutánea (más utilizado en pacientes con la enfermedad crónica) (Gilhar et al., 2012). Solamente dos enfoques alcanzan la evidencia basada en la medicina: por un lado, los glucocorticoides intra-lesionales y por otro, la inducción de alergia por contacto (Gilhar et al., 2012). Todas las terapias actuales para la AA y aquellas que están en estudio mediante la utilización de modelos animales, tienen como base teórica la inmuno-modulación. Solo el minoxidil es la excepción, ya que su mecanismo de acción es directamente sobre el folículo piloso (McElwee, Tobin et al., 1998). De todas formas, no hay estudios aleatorios, controlados, con placebo o doble ciego que investiguen sobre tratamientos para la AA en equinos (Hoolahan et al., 2013).

Corticoides

Los corticoides suelen ser el tratamiento de elección en la mayoría de las especies afectadas por la AA. Parecen ser el tratamiento más efectivo y son la primera opción de tratamiento en todas las especies afectadas por la enfermedad. Se utilizan tanto de forma intra-lesional o tópica local en las alopecias localizadas en humanos, y de forma sistémica, que también ha sido efectiva en animales (McElwee, Tobin et al., 1998).

En cuanto a su mecanismo de acción, estos tienen un gran poder anti-inflamatorio y un gran efecto en la inhibición de la activación de los linfocitos T, los cuales tienen gran importancia en la patogénesis de la AA. Inhiben la producción de interleuquina 1 e interferón- γ , lo cual a su vez inhibe la respuesta inmune TH-1 (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Otro de los efectos es disminuir la expresión de las moléculas de MHC, lo que resulta en una disminución de la presentación de antígenos (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Una de las ventajas de los glucocorticoides es la variedad de formas de administración; intra-lesional, tópicos y de forma sistémica. Aun así el uso de corticoides también tiene muchos efectos colaterales (Freyschmidt-Paul et al., 2001).

Corticoides potentes y utilizados con vendajes podrían tener un 25% más de efectividad (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Aplicar corticoides de forma local puede causar foliculitis, atrofia epidérmica, telangiectasias o infecciones locales de piel. Los autores concluyen que debido a la falta de efectos terapéuticos y la variedad de efectos adversos los corticoides tópicos no deberían utilizarse en el tratamiento de la AA (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Así es que la triamcinolona tópica en un caballo no tuvo ningún efecto (Scott y Miller, 2011).

El tratamiento inmunosupresor intralesional más estudiado y utilizado en humanos son las inyecciones intradérmicas de triamcinolona acetona utilizada de 2 a 6 semanas. Este fármaco causa el nuevo crecimiento de pelo en el 60-70% de los casos. Los efectos adversos incluyen dolor, atrofia local de piel, despigmentación y recaídas que son frecuentes una vez suspendido el tratamiento (Gilhar et al., 2012).

En los caballos se inyectaron esteroides intradérmicos y se observó crecimiento de pelo, aun así esto no pareció ser efectivo para todas las áreas alopécicas (Rosychuk, 2013).

Los corticoides sistémicos en humanos primero se utilizaron de forma oral todos los días por varios meses, hoy en día esta forma de tratamiento no se admite debido a los siguientes efectos colaterales; hipertensión, diabetes, inmunosupresión, osteoporosis y tendencia a generar trombosis (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Con la finalidad de reducir estos efectos indeseables, los corticoides se han utilizado de forma pulsada en dosis únicas, dadas una vez al mes. De esta manera los efectos colaterales son más leves; estrías, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, disnea, palpitaciones, entre otros (Freyschmidt-Paul et al., 2001). En los caballos, los glucocorticoides parecen tener variedad de efectos: el tratamiento en un número reducido de animales parece dar mínimas

respuestas, existe un solo reporte de éxito y otro reporte de fracaso (Rosychuk, 2013). Un caballo fue tratado con prednisolona vía oral por 12 semanas, y lentamente el pelo comenzó a crecer en un periodo de un año, lo cual nos hace cuestionarnos si se trató de una remisión espontánea y no un efecto del tratamiento elegido (Scott y Miller, 2011). Otro caballo fue tratado con prednisolona vía oral (0,25 mg/kg cada 48 horas) durante un año (Scott y Miller, 2011).

Ya que para el tratamiento de la AA en equinos las dosis requeridas a largo plazo parecen ser inmuno-supresoras, es cuestionable si este tipo de terapia se justifica para un problema cosmético (Stannard, 2000).

PUVA

El psoraleno conjuntamente con radiación ultravioleta A (PUVA), se ha utilizado como un tratamiento inmuno-modulador para varias patologías dermatológicas en humanos. Tiene un efecto inmuno-supresor, luego del tratamiento desaparecen las células de Langerhans epidérmicas y su capacidad para presentar antígenos. También induce la apoptosis de linfocitos T, e influencia la liberación de citoquinas (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Las interleuquinas IL-2, IL-1B y IL-10 disminuyen luego del tratamiento con PUVA, pero la producción de IFN- γ aumenta (Freyschmidt-Paul et al., 2001).

Debido a la supresión de producción de IL-2 y IL-1B se podría ver suprimida la infiltración linfocítica ya instalada, y así inducir el crecimiento de pelo en lesiones ya presentes. Aun así, el aumento de la producción de IFN- γ podría reducir la supresión de las células TH1 (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Algunos estudios de este tratamiento muestran buenos resultados con crecimiento de pelo en el 40-55% de los pacientes tratados, pero estos estudios no fueron controlados. El crecimiento de pelo no se pudo diferenciar de una cura espontánea de la AA (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Se han reportado recaídas luego del nuevo crecimiento de pelo inicial, lo que reduce su eficacia. Aunque haya cierta efectividad del tratamiento, no debe recomendarse debido a sus efectos colaterales si es utilizado en el largo plazo; carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales y melanoma maligno (Freyschmidt-Paul et al., 2001).

Sensibilizadores tópicos por contacto

Desde hace mucho tiempo en humanos la forma de inmunoterapia más efectiva para la AA ha sido la sensibilización atópica por contacto. El primero en utilizarse fue el Dinitroclorobenceno, pero su utilización duró poco tiempo ya que se probó que es una sustancia mutagénica. La difenilciclopropenona (DCP) y el éster dibutílico del ácido escuárico (SADBE) no resultaron ser mutagénicos y es por eso que se utilizan en Europa y Canadá (Freyschmidt-Paul et al., 2001).

La difenciprona puede ser considerada la primera línea de tratamiento para la AA totalis. Primero el paciente es sensibilizado con este alérgeno sintético por

un periodo de 1 o 2 semanas, luego se le aplica difenciprona de baja concentración una vez a la semana, la cual causa una irritación media. Los resultados publicados sobre este tratamiento son muy variantes. Las recaídas son comunes luego de la suspensión del tratamiento (Gilhar et al., 2012). Los efectos adversos en humanos incluyen prurito, dolor, linfadenopatía de la zona inflamada, eczema por contacto, síntomas de influenza, cambio de color de la piel en la zona expuesta al alérgeno (Gilhar et al., 2012). Otros de los efectos pueden ser urticaria, dermatitis alérgica por contacto, reacciones parecidas al eritema multiforme, pero que son fácilmente tratadas con glucocorticoides (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Aparte de estos efectos leves, no se han reportado efectos a largo plazo. Aun así, debe saberse que el DCP no es una sustancia aprobada para tratamientos (Freyschmidt-Paul et al., 2001). La respuesta al tratamiento va desde un 4% hasta un 77% (Freyschmidt-Paul et al., 2001).

En estudios en modelos animales se vio un cambio en el infiltrado inflamatorio de los folículos pilosos, disminuye el infiltrado linfocitario peri-folicular, cambio en la relación CD4+/CD8+ del infiltrado linfocítico y reduciendo la cantidad de células CD8+ (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Algo similar fue observado en humanos, cambiando la composición del infiltrado peri-folicular. (Freyschmidt-Paul et al., 2001).

Otro de los cambios relevantes es el cambio en la producción de citoquinas por parte de las células CD4+ y CD8+, lo cual limita la enfermedad por sus efectos inmunosupresores (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Una de las citoquinas producidas a raíz del tratamiento es la IL-10, la cual disminuye las respuestas inmunes TH1 inhibiendo la producción de IFN- γ , de esta manera se ve suprimido en infiltrado de células T. También la IL-10 inhibe la presentación de antígenos por parte de las células de Langerhans, inhibe la presentación de antígenos en los queratinocitos del folículo piloso reduciendo la expresión de MHC I y II. De todas maneras no está claro si la regulación sobre el MHC es por un efecto primario supresivo sobre las citoquinas o es un efecto secundario de la ausencia de las citoquinas pro-inflamatorias (Freyschmidt-Paul et al., 2001).

Macrólidos

Existen reportes anecdóticos los cuales encontraron beneficio en el uso de tacrolimus tópico al 0,1% dos veces al día. Al contrario de esto varios autores no notaron efecto terapéutico (Rosychuk, 2013).

El FK506 (tacrolimus) es un tratamiento inmuno-supresor tópico. Su mecanismo de acción es disminuir la producción de IL-2 y la liberación de IL-2 en las células T. De esta forma se inhibe la activación y proliferación de estas células, lo cual es determinante en la patogenia de la AA (Freyschmidt-Paul et al., 2001). En ratones induce el pasaje de una fase anágena a teleógena y estimula el crecimiento de pelo (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Estudios en modelos animales muestran una disminución del infiltrado peri e intrafolicular de células T CD4+ y CD8+, y también disminuye la expresión de MHC I, MHC II y ICAM-1 en el epitelio folicular de ratones (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Disminuye la

presentación de antígenos MHCs por su efecto inmuno-supresor sobre los queratinocitos (Freyschmidt-Paul et al., 2001).

Otro de los posibles tratamientos es SDZ 281-240, del grupo de los macrólidos del tipo ascomicina. Inhibe la activación de los linfocitos T, llevando a una supresión de la IL-2 (Freyschmidt-Paul et al., 2001).

Inmunosupresores

La ciclosporina A es otro de los posibles tratamientos a utilizar en humanos. Cuando se utiliza de forma sistémica genera un nuevo crecimiento de pelo, no así cuando es usado de forma tópica. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la proliferación de células T, pero tiene varios efectos adversos lo cual limita su uso (McElwee, Tobin et al., 1998).

Minoxidil

Existen reportes anecdóticos sobre el uso tópico de solución de minoxidil 2%, los cuales informan una mejoría de lesiones focales (Rosychuk, 2013). El minoxidil es un vasodilatador que tiene propiedades que estimulan el crecimiento del pelo. Existen reportes anecdóticos sobre este fármaco que indican cierta efectividad del mismo si es aplicado en solución al 2% de forma tópica dos veces al día (Scott y Miller, 2011). El minoxidil tópico es un facilitador de los canales de potasio que se ha utilizado mucho como un estimulador general del crecimiento del pelo en la alopecia androgénica, también se puede utilizar en la AA en forma combinada con otros tratamientos como crema de ditranol o corticoides orales (Gilhar et al., 2012).

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Describir un caso clínico de un equino Árabe diagnosticado con Alopecia Areata en nuestro país.

5.2 ESPECÍFICOS

Realizar una revisión bibliográfica de la enfermedad en esta especie y en otros mamíferos en menor detalle, con el fin de dar un marco teórico a la presentación del caso.

Generar información nacional mediante el estudio de un caso en una raza que no ha sido previamente reportada.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Caso clínico

Se realizó el estudio de un caso clínico en un establecimiento ubicado en Costa Azul en el departamento de Canelones, Uruguay. La paciente era un equino hembra, raza Árabe, de 13 años de edad, con un peso de 390 kg y pelaje zaino colorado. El motivo de consulta fue la necesidad de diagnóstico de un problema de piel que generaba inconvenientes en la admisión a competencias.

La paciente vivía en un establecimiento de cría y entrenamiento de caballos de enduro. El mismo presentaba un plan sanitario anual según categoría al día, indicado por la veterinaria responsable.

Se trata de un equino atleta internacional en training que competía en pruebas de Enduro. Al momento de ser atendida había participado de 20 competencias registradas en FEI, de las cuales ganó 7 carreras y un primer puesto en un Panamericano.

Durante el día permanecía a corral y en las noches a box, se alimentaba de fardo de alfalfa tres veces al día y ración comercial (González Lamela, Uruguay) 3kg, dos veces al día. Cinco años previo a la fecha de consulta tuvo su primera preñez que coincidió con la aparición de los signos clínicos.

Se trataba de lesiones alopecias de forma circular. Desde que comenzaron se presentaron de forma permanente en la zona de los flancos y en la zona ventral del abdomen. Cuando la paciente se veía expuesta a un evento estresante estas lesiones se extendían a otras zonas (cuello, brazo, antebrazo y zona ventral del tórax). Había sido tratada sin éxito por el diagnóstico presuntivo de Dermatofitosis, dicho tratamiento consistió en el uso tópico de gluconato de clorhexidina 2% y yodoforo 1%. Dichas alopecias le dificultaban la admisión en distintas competencias, debido a la posibilidad de tratarse de una enfermedad infectocontagiosa y lo que eso conlleva en competencias con concentración y movimiento masivo de caballos susceptibles a un posible contagio.

En el examen clínico no se observó ninguna alteración de las variables fisiológicas exceptuando la apariencia de la piel. Tampoco alteración de grandes funciones ni baja performance. En el examen particular de piel se observaron lesiones alopécicas circunscritas en la zona del cuello, hombros, antebrazo, parrilla costal y zona ventral del abdomen. El tamaño de las lesiones iba desde 1,0 cm hasta 5,0 cm de diámetro; sin signos de inflamación, de prurito ni presencia de costras, pero si se observó hiperpigmentación de la misma (Figuras 6 y 7).



Fig. 6. Equino. Distribución de las lesiones alopécicas.



Fig. 7. Equino. Aspecto macroscópico de las lesiones hiperpigmentadas.

6.2 DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO

Descartando los posibles diferenciales como causa, y en base a la anamnesis, los síntomas clínicos y el patrón lesional se direccionó el diagnóstico presuntivo hacia la Alopecia areata.

6.3 ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Toma de muestras

Se tomaron 4 muestras de piel (2 de la zona del cuello, 1 de la zona del brazo y 1 de la zona escapular) para su estudio histopatológico.

El procedimiento utilizado para la toma de muestras fue:

- Tricotomía.
- Lavado con gluconato de clorhexidina 2% y luego con alcohol (3 veces).
- Infiltración de tejido subcutáneo con lidocaína 2%.

Luego de esto se procedió a la toma de muestras con punch de 8 mm y se suturó piel con patrón simple interrumpido.

Las muestras fueron remitidas a la Unidad de Patología de Facultad de Veterinaria (Udelar) en frascos estériles, fijadas con formol al 10% para su correspondiente procesamiento histológico, inclusión en parafina, sección a 4µm, montado en portaobjetos, teñido con hematoxilina-eosina y cubierto con medio de montaje y cubreobjetos para su posterior estudio histopatológico.

El estudio histopatológico solicitado fue realizado sobre 4 biopsias de piel que incluyó dermis, epidermis, hipodermis y músculo subcutáneo.

7. RESULTADOS

En el estudio de las biopsias de piel remitidas se descarta una etiología infecciosa o de origen parasitario en las lesiones descritas.

En todas las muestras estudiadas se observaron lesiones similares caracterizadas por la atrofia y desaparición completa de folículos pilosos en fase anágena, con escasos folículos atróficos (fase telógena). El tejido conectivo subcutáneo se vió hiperplásico y con reducción del número de glándulas sebáceas de aspecto normal (Figuras 8, 9 y 10). En todas las muestras se observó una leve a moderada reacción inflamatoria linfocitaria, la cual infiltraba el subcutáneo y en algunos casos se podía asociar a los pocos folículos remanentes. Debido a la cronicidad de las lesiones, la desmoplasia reactiva observada y la ausencia de una causa infecciosa o parasitaria asociada a la ausencia de folículos en fase anágena, el estudio histopatológico de las muestras de la paciente confirmó lesiones compatibles con la enfermedad autoinmune AA.

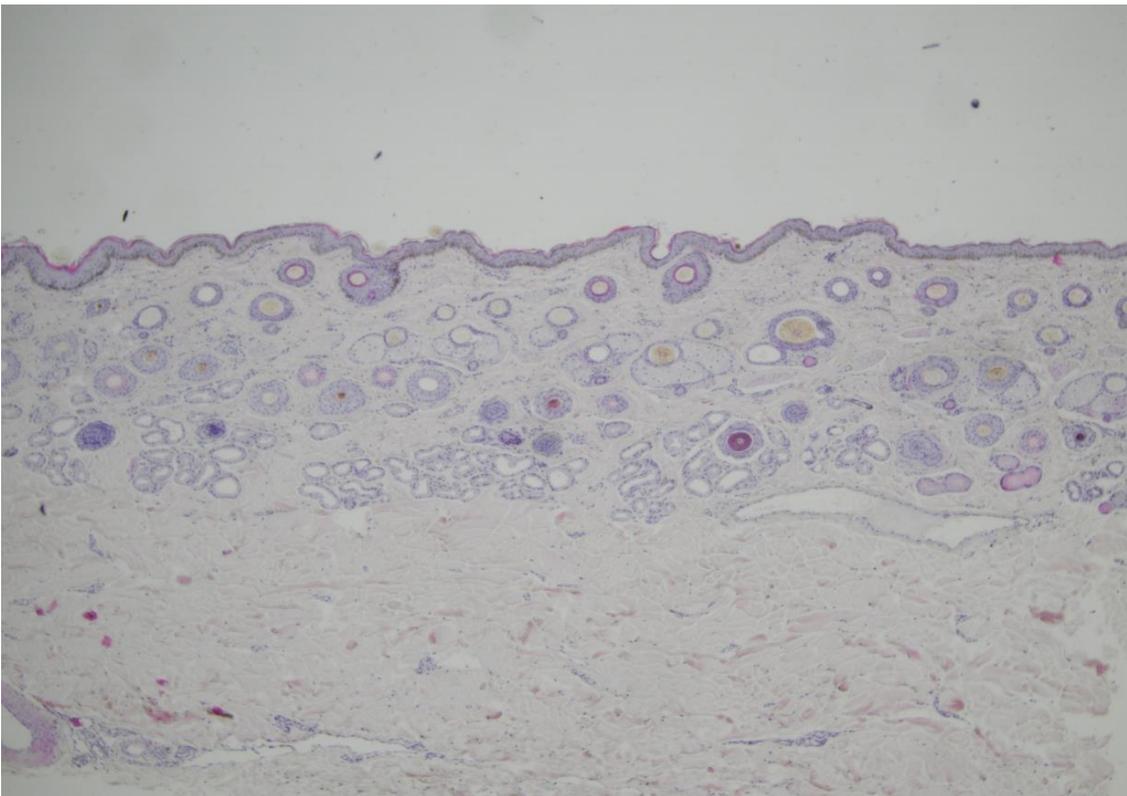


Fig. 8. Equino. Piel alopécica con atrofia de folículos pilosos. HE, 4x.

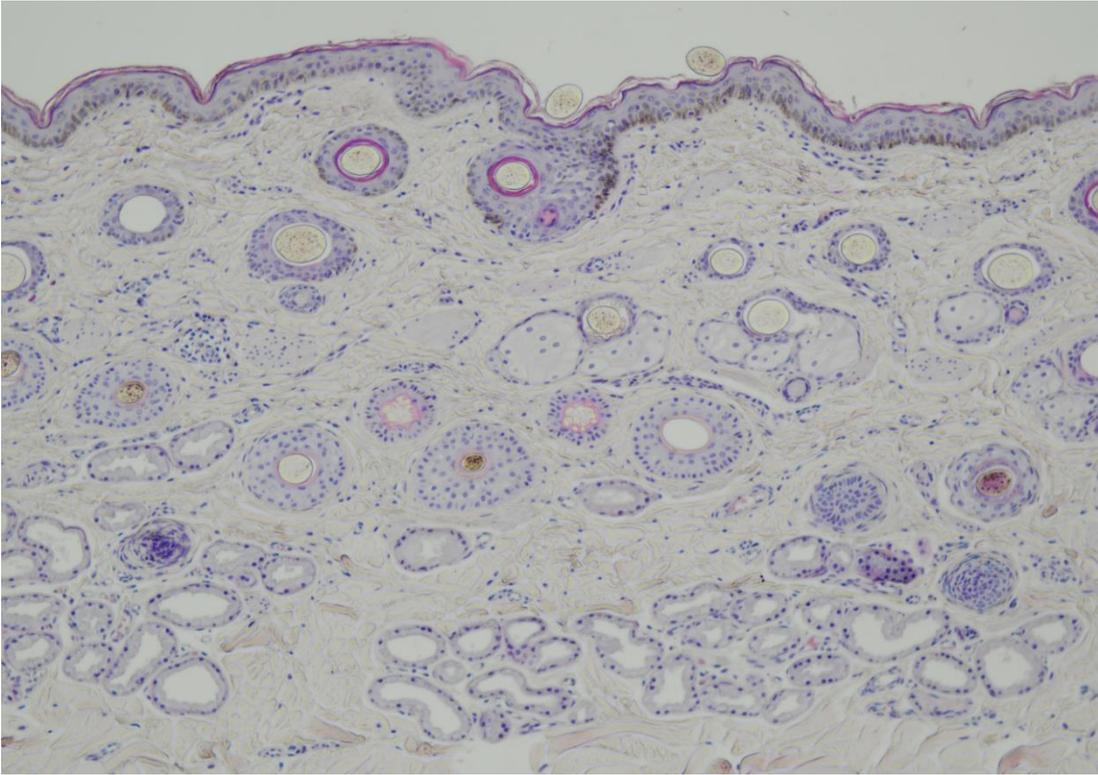


Fig. 9. Equino, Piel alopécica con atrofia de folículos pilosos y leve infiltración dérmica de linfocitos. HE, 10x.

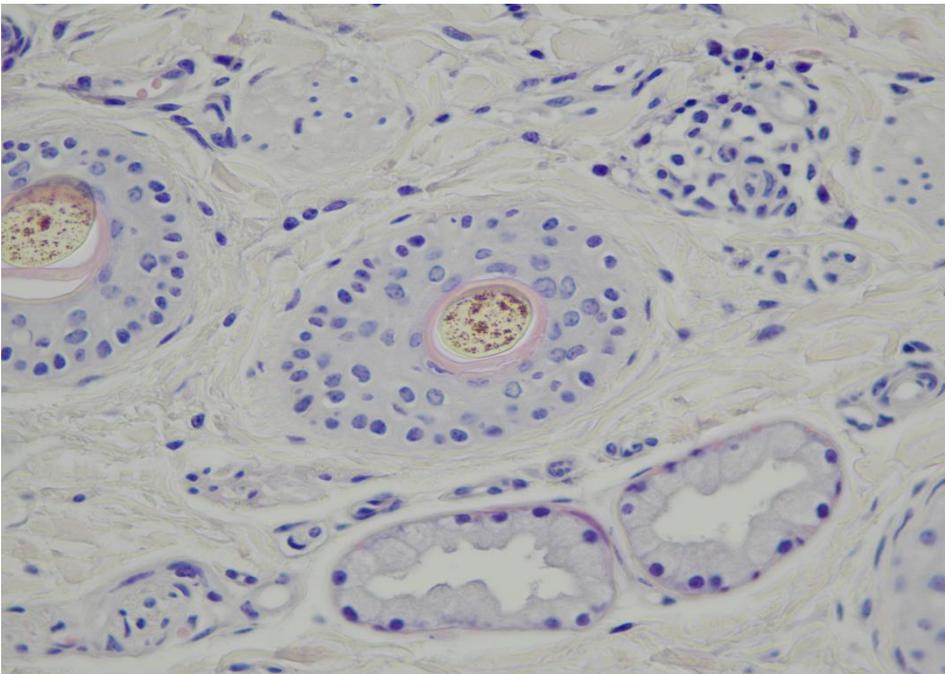


Fig. 10. Equino. Piel alopécica, detalle de atrofia folicular e infiltración inflamatoria de la dermis. HE, 40x.

8. DISCUSIÓN

Las patologías de piel de aspecto no inflamatorio y no pruriginosas son poco comunes en equinos y dentro de ellas la Alopecia areata representa el 1,33% de las dermatosis equinas atendidas en la Clínica Equina de la Universidad de Cornell (Scott y Miller, 2004). Existen reportes anecdóticos que posicionan a la raza Palomino y Apaloosa como razas con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, aunque esto no está probado (Scott y Miller, 2011). No se han documentado casos previos en la raza Árabe. La AA es una enfermedad autoinmune y se basa en un daño exógeno al folículo piloso, es así que existen varios reportes en diferentes especies que muestran evidencias directas de respuestas inmunes anormales dirigidas contra los folículos pilosos, en las cuales se involucran linfocitos y anticuerpos (Tobin et al., 1998).

La enfermedad en equinos se manifiesta como una pérdida de pelo localizada y bien circunscrita en la cual la piel tiene un aspecto aparentemente normal. Las lesiones son muy variables (McElwee, Tobin et al., 1998), y en tamaño pueden ir desde pocos centímetros hasta los 25 cm de diámetro (Rosychuk, 2013). Dichas características clínicas coinciden con las lesiones observadas en nuestro caso clínico, a excepción de lesiones en cara, crin y cola. Además, todos los casos reportados, incluyendo el caso estudiado en este trabajo, son de presentación crónica. En cuanto a los hallazgos histopatológicos, la mayoría consisten en ausencia de folículos en fase anágena y en los casos que estén presentes se aprecia un infiltrado linfocítico intra- y peri-folicular. Lo mismo sucede en el caso reportado en este trabajo, las características más importantes fueron la ausencia de folículos pilosos en fase anágena y la infiltración linfocítica en los folículos remanentes. Es importante aclarar que en dicho caso no se realizó inmunohistoquímica como forma de diagnóstico.

En cuanto al tratamiento de la enfermedad en caballos, un animal fue tratado con prednisolona vía oral por 12 semanas, y lentamente el pelo comenzó a crecer en un periodo de un año, lo cual nos hace cuestionarnos si se trató de una remisión espontánea y no un efecto del tratamiento elegido (Scott y Miller, 2011). Otro caballo fue tratado con prednisolona vía oral (0,25 mg/kg cada 48 horas) durante un año (Scott y Miller, 2011). Ya que para el tratamiento con corticoides en equinos las dosis requeridas a largo plazo parecen ser inmunosupresoras, es cuestionable si este tipo de terapia se justifica para un problema cosmético (Stannard, 2000). En un estudio retrospectivo realizado por Hoolahan et al., ninguno de los caballos del trabajo recibió tratamiento específico para la AA (Hoolahan et al., 2013). En un equino afectado por la enfermedad este fue tratado con cremas herbales y vaselina, el tratamiento no produjo ningún tipo de mejoría (Colombo et al., 2004). En un estudio un caballo fue tratado exitosamente con ácido fusídico 0,5% y betametasona al 0,1% de forma tópica. En cualquier estudio y en cualquier tratamiento aplicado en un paciente con AA es de gran importancia tener en cuenta una posible cura espontánea y diferenciar esta cura de una terapéutica (Freyschmidt-Paul et al., 2001). Debido a la posible remisión espontánea de la enfermedad y al tratarse de un problema estético este caso no recibió tratamiento. Sin embargo, tras llegar al diagnóstico y haber descartado una enfermedad infecto-contagiosa, los inconvenientes al ingreso de competencias cesaron.

Los tratamientos actuales están dirigidos a disminuir los síntomas (Freyschmidt-Paul et al., 2001) y se focalizan en la regulación de las células inflamatorias del infiltrado folicular (Colombo et al., 2004). Cualquier tratamiento elegido debería ser aplicable a largo plazo, ya que la AA es una enfermedad de curso crónico que incluso podría durar toda la vida (Freyschmidt-Paul et al., 2001). La terapia futura de la AA apunta a restituir o prevenir el colapso del sistema inmune del folículo piloso y antagonizar la señalización excesiva mediada por NKG2D o la interacción de las células T CD8+ patógenas hacia los auto-antígenos del folículo piloso presentados por MHC I (Gilhar et al., 2012). Eventualmente estos mecanismos pueden llevar a un manejo terapéutico eficaz de la AA, aun así la mayoría de los casos reportados en equinos no han recibido tratamiento al tratarse de una enfermedad cosmética (Gilhar et al., 2012).

9. CONCLUSIONES

En nuestro trabajo se reporta por primera vez en Uruguay el caso de AA en un equino hembra de raza Árabe. La Alopecia areata en equinos es un problema cosmético y poco frecuente, que no afecta la salud general del animal. La presentación clínica puede confundirse con otras enfermedades dermatológicas de mayor incidencia, las cuales pueden ser infecto-contagiosas y por este motivo impedir o dificultar la participación en distintas actividades ecuestres y así afectar el futuro deportivo de los animales. La mayoría de los casos estudiados no han recibido tratamiento y el uso eventual de distintos tratamientos como corticoides entre otros, no mostro mejoras relevantes. Al tratarse de un desorden estético generalmente se decide no tratar a los caballos afectados y esperar una eventual cura espontanea.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Bruet, B., Degorce-Rubiales, F., Abadie, J., y Bourdeau, P. (2008). Severe alopecia areata and onychodystrophy on all four feet of a French trotter mare. *Veterinary Record*, 162(23), 758-760.
- Colahan, P.T., Mayhew, I.G., Merritt, A.M., y Moore, J.N. (1998). *Medicina y cirugía equina* (4ª ed., Vol. 2). Buenos Aires: Inter-Médica.
- Colombo, S., Keen, J.A., Brownstein, D.G., Rhind, S.M., McGorum, B.C., y Hill, P.B. (2004). Alopecia areata with lymphocytic mural folliculitis affecting the isthmus in a thoroughbred mare. *Veterinary Dermatology*, 15(4), 260-265.
- Gilhar, A., Etzioni, A., y Paus, R. (2012). Alopecia Areata. *The New England Journal of Medicine*, 366(16), 1515-1525.
- Freyschmidt-Paul, P., Hoffmann, R., Levin, E., Sundberg, J.P., Apple, R., y McElwee, K.J. (2001). Current and potential agents for the treatment of alopecia areata. *Current Pharmaceutical Design*, 7, 213-230.
- Hoolahan, D.E., White, S.D., Outerbridge, C.A., Shearer, P.L., y Affolter, V.K. (2013). Equine alopecia areata: a retrospective study at University of California, Davis (1980-2011). *Veterinary Dermatology*, 24(2), 282-e64.
- Kim, D.Y., Johnson, P.J., y Senter, D. (2011). Diagnostic Exercise: Severe Bilaterally Symmetrical Alopecia in a Horse. *Veterinary Pathology*, 48(6), 1216-1220.
- Lloyd, D.H., Littlewood, J.D., Craig, J.M., y Thomsett, L.R. (2003). *Practical Equine Dermatology* (2ª ed.). Oxford: Blackwell Science.
- McElwee, K.J., Boggess, D., Olivry, T., Oliver, R.F., Whiting, D., Tobin, D.J., ... Sundberg, J.P. (1998). Comparison of alopecia areata in human and nonhuman mammalian species. *Pathobiology*, 66(2), 90-107.
- McElwee, K.J., Tobin, D.J., Bystrin, J-C., King Jr, L.E., y Sundberg, J.P. (1998). Alopecia areata: an autoimmune disease?. *Experimental Dermatology*, 8(5), 371-379.
- McElwee, K.J., y Hoffmann, R. (2002). Alopecia areata - animal models. *Clinical Dermatology*, 27(5), 410-417.
- Middleton, D.J., y Church, S. (1994). Alopecia Universalis in a horse. *Veterinary Dermatology*, 5(3), 123-125.
- Reed, S.M., Bayly, W.M., y Sellon, D.C. (2018). *Equine Internal Medicine* (4ª ed.). St. Louis: Elsevier.
- Rosychuk, R.A.W. (2013). Noninflammatory, nonpruritic alopecia of horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 29(3), 629-641.

- Scott, D.W., y Miller, W.H. (2011). *Equine Dermatology*. St Louis: Elsevier Science.
- Sundberg, J.P., McElwee, K., Brehm, M.A., Su, L., y King Jr, L.E. (2015). Animal Models for Alopecia Areata: What and Where?. *The Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 17(2), 23-26.
- Stannard, A.A. (2000). Alopecia in the horse - an overview. *Veterinary Dermatology*, 11(3), 179-186.
- Timm, K., Rufenacht, S., Von Tschanner, C., Bornand, V.F., Doherr, M.G., Oevermann, A., ... Roosje, P.J. (2010). Alopecia areata in Eringer cows. *Veterinary Dermatology*, 21(6), 545-553.
- Tobin, D.J., Alhaidari, Z., y Olivry, T. (1998). Equine alopecia areata autoantibodies target multiple hair follicle antigens and may alter hair growth. *Experimental Dermatology*, 7(5), 289-297.
- Tobin, D.J., Gardner, S.H., Luther, P.B., Dunston, S.M., Lindsey, N.J., y Olivry, T. (2003). A natural canine homologue of alopecia areata in humans. *British Journal of Dermatology*, 149(5), 938-950.
- Wobeser, B.K. (2015). Skin Diseases in Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 31(2), 359-376.
- Xiao, F. L., Yang, S., Liu, J. B., He, P. P., Yang, J., Cui, ... Zhang, X. J. (2006). The epidemiology of childhood alopecia areata in China: a study of 226 patients. *Pediatric Dermatology*, 23(1), 13-18.