



Posible relación entre alopecia *areata* e infecciones por enterovirus

S. Conde Barreiro^a, B. González Pelegrín^b, E. Clemente Roldán^c,
M. P. Rodrigo Val^d, A. Yuste Ara^e

Publicado en Internet:
7- octubre-2014

Santiago Conde Barreiro:
santycon@terra.com

^aPediatra. CS de Barbastro. Barbastro, Huesca. España • ^bEnfermera. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca. España • ^cMedicina Preventiva. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca. España • ^dMedicina Preventiva. Dirección General de Salud Pública del Gobierno de Aragón. Zaragoza. España • ^eTécnico Informático. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca. España.

Resumen

Introducción: la alopecia *areata* es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que se asocia a otras enfermedades autoinmunes. La enfermedad mano-pie-boca es una infección viral frecuente en la edad pediátrica, causada por diferentes serotipos de enterovirus y que en ocasiones asocia onicomadesis. El presente estudio pretende comprobar un incremento de los casos de alopecia *areata* tras un brote de enfermedad mano-pie-boca en nuestro entorno.

Material y métodos: identificación de los pacientes menores de 14 años diagnosticados de enfermedad mano-pie-boca y/o alopecia *areata* en un área de salud entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2012. Revisión de historias clínicas, recogiendo fecha de nacimiento y diagnóstico, edad al diagnóstico y características clínicas.

Resultados: se encontraron 49 pacientes diagnosticados de enfermedad mano-pie-boca y siete diagnosticados de alopecia *areata*. Se confirmó un brote de enfermedad mano-pie-boca con 42 casos en un periodo de ocho semanas. Se observó un incremento posterior de los casos de alopecia *areata* (cuatro casos en las cuatro semanas siguientes, frente a tres casos a lo largo de los 11 meses previos y ninguno durante el año anterior).

Conclusiones: tras un brote de enfermedad mano-pie-boca se observó un incremento del número de casos de alopecia *areata*. Este hecho, unido a la asociación de la alopecia *areata* con otras enfermedades autoinmunes y a la relación encontrada entre infecciones por enterovirus y procesos autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, plantea una posible relación causal entre infecciones por enterovirus y alopecia *areata*, así como un posible componente de autoinmunidad en la onicomadesis asociada a la enfermedad mano-pie-boca.

Palabras clave:

- Alopecia *areata*
- Enfermedad mano-pie-boca
- Autoinmunidad
 - Enterovirus
 - Onicomadesis
 - Pediatría

Possible relationship between alopecia *areata* and enterovirus infections

Abstract

Introduction: alopecia *areata* is an autoimmune disease of unknown etiology that is associated to other autoimmune diseases. Hand-foot-mouth disease is a common viral infection in children caused by several enterovirus serotypes, and it is sometimes associated to onychomadesis. This study intends to investigate an increase in cases of alopecia *areata* after an outbreak of hand-foot-mouth disease in our environment.

Methods: identification of patients under 14 years old diagnosed with hand-foot-mouth disease and/or alopecia *areata* in a Primary Care Service Area between 1/1/2011 and 31/12/2012. Review of medical records, collecting date of birth and diagnosis, age at diagnosis and clinical characteristics.

Results: forty-nine patients diagnosed with hand-foot-mouth disease and 7 diagnosed with alopecia *areata* were found. An outbreak of hand-foot-mouth disease was confirmed with 42 cases within a period of 8 weeks. A subsequent increase in cases of alopecia *areata* (4 cases within 4 weeks, compared with 3 cases over the 11 months before and none during the previous year) was observed.

Conclusions: following an outbreak of hand-foot-mouth disease an increased number of cases of alopecia *areata* was observed. This fact, coupled with the association of alopecia *areata* with other autoimmune diseases, and the relationship found between enterovirus infections and autoimmune diseases such as type 1 diabetes mellitus poses a possible causal relationship between enterovirus infections and alopecia *areata*, and a possible component of autoimmunity in onychomadesis associated to hand-foot-mouth disease.

Key words:

- Alopecia *areata*
- Hand, foot and mouth disease
- Autoimmunity
 - Enterovirus
- Onychomadesis
 - Pediatrics

Cómo citar este artículo: Conde Barreiro S, González Pelegrín B, Clemente Roldán E, Rodrigo Val MP, Yuste Ara A. Posible relación entre alopecia *areata* e infecciones por enterovirus. Rev Pediatr Aten Primaria. 2014;16:212.e87-e93.

INTRODUCCIÓN

La alopecia *areata* se considera una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, probablemente multifactorial. En su origen se han implicado factores genéticos, inmunológicos, infecciosos, circulatorios, neurológicos y psicógenos. Es frecuente su asociación a otras enfermedades autoinmunes como el vitíligo, la diabetes mellitus tipo 1, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison o la anemia perniciosa, y también a enfermedades relacionadas con hipersensibilidad inmunitaria como el asma y el eccema atópico¹⁻³.

Hasta un 20-30% de los pacientes presentan antecedentes familiares de la enfermedad, y esta proporción es mayor cuando la enfermedad debuta precozmente. Se ha postulado que estos factores genéticos irían probablemente asociados a los genes del sistema HLA, habiéndose descrito haplotipos predisponentes para la enfermedad⁴.

En cuanto a factores infecciosos, se ha descrito su posible asociación con infecciones por el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus herpes varicela-zóster, el virus de la gripe porcina y el *Helicobacter pylori*, si bien no se ha confirmado esta relación⁵⁻⁷. No se ha descrito previamente en la literatura relación entre alopecia *areata* e infecciones por enterovirus, aunque se sospecha que algunos de estos virus pueden estar implicados en la etiopatogenia de enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1⁸⁻⁹.

La enfermedad mano-pie-boca (EMPB) es un cuadro infeccioso frecuente en la edad pediátrica, caracterizado por la aparición de fiebre, aftas en la cavidad oral y exantema vesiculopapular predominante en áreas distales de las extremidades (manos y pies). El cuadro es producido por diferentes enterovirus, típicamente coxsackie A16 y EV71, pero también coxsackie A5, A7, A9, A10, B1, B2, B3 y B5¹⁰ y *Echovirus* E3, E4 y E9¹¹. La enfermedad puede presentarse de forma esporádica o en pequeños brotes epidémicos en guarderías y escuelas, generalmente al final de la primavera y en otoño. En los últimos años se han descrito brotes de la enferme-

dad en relación con coxsackie A6, a menudo de características clínicas atípicas, como diferente distribución de las lesiones, mayor tamaño de las mismas en algunos pacientes (con existencia de cuadros de afectación cutánea extensa como el eccema *coxsackium*) y mayor afectación en adultos¹²⁻¹⁴, así como brotes causados por EV71 en el sureste asiático, revestidos de mayor gravedad y con casos de fallecimiento debidos a la infección¹⁵.

Además, en los últimos años se ha comprobado la asociación entre la EMPB y la onicomadesis. Este hallazgo, basado en la observación de casos de onicomadesis ocurridos poco después de brotes de EMPB en áreas geográficas concretas, fue comunicado inicialmente en Chicago¹⁰ y confirmado posteriormente a nivel mundial^{16,12,14}, incluyendo algunas regiones españolas^{11,17-19}. La onicomadesis suele producirse en niños menores de tres años, entre cuatro y ocho semanas después de la EMPB¹⁹, con mayor frecuencia cuando esta es causada por coxsackie A6^{12,14}. También se han descrito casos en niños mayores e incluso en adultos que habían estado expuestos a virus coxsackie A6²⁰. Por el momento se desconoce el mecanismo etiopatogénico de la onicomadesis, si bien se ha sugerido que podría estar causada por lesión directa del virus sobre las células de la matriz ungueal¹⁴, detención del crecimiento de las uñas por la inflamación existente en lesiones papulovesiculares en las proximidades del lecho ungueal, impacto sistémico de la enfermedad o incluso por daño secundario a un exceso de higiene sobre las zonas afectadas, que daría lugar a sobreinfección fúngica²¹.

En nuestra área de salud observamos durante el otoño de 2012 un brote de EMPB de características atípicas y posteriormente un aumento del número de casos diagnosticados de alopecia *areata* en pacientes de edad pediátrica.

El presente estudio tiene por objetivo comprobar si ha existido un incremento del número de casos diagnosticados de alopecia *areata* tras un brote de EMPB en nuestro entorno y describir las características de los casos observados, de cara a plantear una posible asociación entre ambos procesos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo. Se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos donde se recoge la historia clínica informatizada de Atención Primaria (OMI-AP) de todos los pacientes menores de 14 años diagnosticados de EMPB y/o de alopecia en nuestra área de salud entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2012. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes identificados y su evolución hasta el 30 de junio de 2013 (seis meses después de la finalización del periodo de estudio). En los casos de alopecia, se seleccionaron únicamente aquellos que por sus características clínicas eran sugestivos de alopecia *areata*, excluyendo otros tipos de alopecia (tricotilomanía, caída de cabello sin áreas de alopecia, etc.). Se recogieron como variables la fecha de nacimiento, la fecha de diagnóstico y la edad al diagnóstico. Se valoraron las características de los casos descritas en la historia clínica, así como los estudios microbiológicos realizados. Análisis estadístico: Se estudió la distribución de frecuencias de los casos por años y semanas, la edad media al diagnóstico y el rango de edad al diagnóstico para los casos de EMPB descritos dentro del brote epidémico y para los casos de alopecia *areata* descritos en las semanas posteriores al mismo, utilizando los programas estadísticos Excel® 97 y SPSS® 15.0.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 49 pacientes de edad pediátrica diagnosticados de EMPB y siete pacientes diagnosticados de alopecia *areata* a lo largo del periodo de estudio.

Se identificaron tres pacientes diagnosticados de EMPB, y ninguno de alopecia *areata* durante el año 2011, frente a 46 pacientes diagnosticados de EMPB y siete diagnosticados de alopecia *areata* durante 2012.

Se confirmó la existencia de un brote de EMPB con un total de 42 pacientes diagnosticados dentro de un periodo de ocho semanas (15 de octubre-5 de

diciembre de 2012), encontrando el número máximo de casos en la cuarta semana del brote (10 casos) (Fig. 1). La edad media de los pacientes fue de 21 meses (desviación estándar: 12,21 meses; rango: 8-59 meses).

El brote de EMPB afectó principalmente a niños asistentes a guarderías. La enfermedad cursó generalmente con características atípicas, como el predominio de las lesiones en la región perianal y las ingles (más que en los pies), y predominio de lesiones peribucales sobre las orales. En muchos de los pacientes afectados por el brote se pudo identificar onicomadesis en los 2-3 meses posteriores al padecimiento de la enfermedad.

Se realizó estudio microbiológico (cultivo de virus en muestra de saliva durante la fase aguda) únicamente en uno de los pacientes, identificándose enterovirus coxsackie, sin especificación del serotipo concreto.

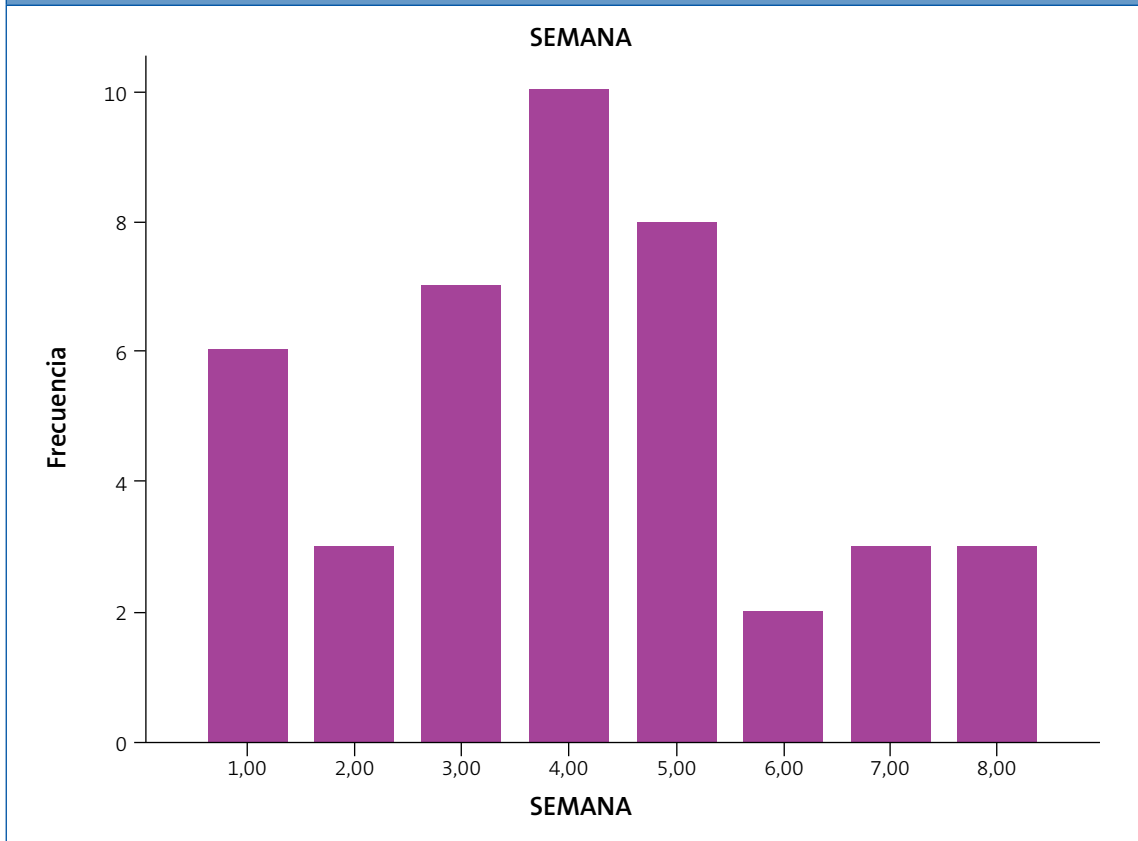
En las semanas siguientes al brote de EMPB se observó un número mayor de lo habitual de casos de alopecia *areata* en pacientes pediátricos del área de salud (cuatro casos en las cuatro semanas posteriores, frente a tres casos diagnosticados a lo largo de los 11 meses previos y ninguno durante el año anterior).

Los casos diagnosticados de alopecia *areata* tras el brote de EMPB tuvieron una edad media de diez años y nueve meses (desviación estándar: 41,28 meses; rango: 5 años y 9 meses-13 años y 5 meses). Ninguno de los casos de alopecia *areata* había sido diagnosticado de EMPB en los meses previos. Todos los casos de alopecia *areata* fueron autolimitados, desapareciendo las placas de alopecia en los meses siguientes, tras tratamiento con corticoides tópicos o actitud expectante. Ninguno de los casos presentó afectación ungueal ni patología autoinmune.

DISCUSIÓN

El presente estudio está basado en una observación clínico-epidemiológica, y presenta limitaciones metodológicas debidas principalmente a la necesidad de identificar a los pacientes a partir de

Figura 1. Distribución de los casos de enfermedad mano-pie-boca a lo largo del brote descrito



las etiquetas diagnósticas escogidas. Probablemente existieron más casos de la EMPB que no requirieron asistencia sanitaria o no fueron registrados como tales en OMI-AP. Del mismo modo es posible que a lo largo del periodo de estudio hayan existido más casos de alopecia *areata* que no hayan sido diagnosticados. No fue posible realizar el estudio estadístico de las características clínicas de los casos (localización de las lesiones cutáneas, existencia de lesiones orales y periorales, temperatura máxima, existencia de onicomadesis posterior, etc.), ya que estos datos no siempre estaban detallados en las historias clínicas, al igual que el antecedente de asistencia a guardería. Además, se recogieron únicamente los datos de pacientes diagnosticados en edad pediátrica, si bien durante el brote de EMPB se comunicó la existencia de algunos casos de la enfermedad en pacientes adultos. Los estudios microbiológicos muestran que los se-

rotipos de enterovirus causantes de EMPB predominantes en España durante el año 2012 fueron coxsackie A6 y A16²². Aunque en el brote del presente estudio no se identificó el serotipo (o serotipos) de enterovirus implicados, las características atípicas de la EMPB y la existencia de casos en adultos hacen sospechar la posible presencia de algún serotipo emergente como coxsackie A6.

A pesar de las limitaciones reseñadas, en el estudio se confirma que tras el brote de EMPB en nuestro área de salud se diagnosticó un número de casos de alopecia *areata* superior al habitual en pacientes de edad pediátrica.

La secuencia temporal descrita no implica en ningún caso causalidad, ya que el número de casos es limitado y no se han realizado estudios microbiológicos ni serológicos en los pacientes diagnosticados de alopecia *areata*.

Sin embargo, la asociación de la alopecia *areata* con otras enfermedades autoinmunes y alteraciones inmunológicas, así como la relación encontrada entre infecciones por enterovirus y procesos autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, nos llevan a plantear una posible relación causal entre infecciones por enterovirus responsables de la EMPB y alopecia *areata*.

La lesión inmunológica descrita en la alopecia *areata* consiste en un infiltrado perifolicular e intrafolicular de linfocitos T (CD4+ y CD8+) en los folículos pilosos de las áreas afectadas⁴, con capacidad reactiva frente a autoantígenos foliculares, y un patrón alterado de señalización inmunológica con afectación de diversas interleucinas, interferón- γ , TNF- α y TGF- β ²³⁻²⁵. Alteraciones inmunológicas similares se describen en otras patologías autoinmunes mediadas por células T, en cuya patogenia podrían jugar un papel importante determinadas infecciones virales²⁶.

Uno de los mecanismos propuestos para explicar la relación entre infecciones víricas y autoinmunidad es que una infección inicial pudiese inducir inmunidad frente al agente causal (virus en este caso), pero sucesivas reinfecciones (en ocasiones poco sintomáticas) o exposiciones repetidas a agentes similares (por ejemplo, serotipos virales diferentes) podrían dar lugar a una respuesta inmunitaria anormal dirigida contra el propio huésped, que iniciaría un proceso inflamatorio autoinmune en determinados órganos diana. Este proceso se produciría únicamente en pacientes con una predisposición genética concreta (asociada a polimorfismos en genes del sistema HLA, del receptor de vitamina D, CTLA4, etc.), y podría estar modulado por otros factores ambientales (niveles de vitamina D, factores nutricionales, factores climatológicos, otras infecciones, etc.).

Este mecanismo patogénico se ha comprobado en el caso dengue hemorrágico, en el que, a pesar de

ser una enfermedad de etiología vírica, las manifestaciones más graves se producen por mecanismos de autoinmunidad desencadenados por episodios de reinfección²⁷, y se ha sugerido también en enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1^{28,29}.

En el caso del presente estudio, este mecanismo de reinfección/reexposición explicaría, tras un brote de EMPB en niños de edad preescolar, la aparición de los casos de alopecia *areata* en pacientes de mayor edad, que probablemente ya hubiesen sufrido infecciones por enterovirus con anterioridad. De este modo, la mayor circulación de enterovirus durante el brote de EMPB condicionaría en las semanas siguientes la aparición de un número de casos de alopecia *areata* superior a lo habitual.

Del mismo modo queremos apuntar a la posible existencia de un componente de autoinmunidad en la onicomadesis asociada a la EMPB, ya que también en la alopecia *areata* se describen con frecuencia alteraciones ungueales, entre ellas la onicomadesis³⁰.

Sería interesante tener en cuenta estas hipótesis de cara a futuras investigaciones, pudiendo plantearse la realización de estudios microbiológicos o serológicos a pacientes recientemente diagnosticados de alopecia *areata*, de cara a comprobar la existencia de infecciones recientes o previas frente a diferentes serotipos de enterovirus.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

EMPB: enfermedad mano-pie-boca • OMI-AP: historia clínica informatizada de Atención Primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cunliffe WJ, Hall R, Stevenson CJ, Weightman, D. Alopecia *areata* thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol*. 1969;81:877-81.
2. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: Alopecia *areata*. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9:73-8.
3. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia *areata*. *Arch Dermatol*. 1963;88:290-7.
4. Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia *areata* (part 1). *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2011;20:191-8.
5. Dudda-Subramanya R, Alexis AF, Siu K, Sinha AA. Alopecia *areata*: genetic complexity underlies clinical heterogeneity. *Eur J Dermatol*. 2007;17:367-74.
6. Ito T, Tokura Y. Alopecia *areata* triggered or exacerbated by swine flu virus infection. *Dermatol*. 2012;39:863-4.
7. Hayderi LE, Nikkels-Tassoudji N, Nikkels AF. Hair loss after varicella zoster virus infection. *Case Rep Dermatol*. 2013;5:43-7.
8. Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes*. 1995;44:652-7.
9. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011;342:d35.
10. Clementz GC, Mancini AJ. Nail matrix arrest following handfoot-mouth disease: a report of five children. *Pediatr Dermatol*. 2000;17:7-11.
11. Davia JL, Bel PH, Ninet VZ, Bracho MA, González-Candelas F, Salazar A, et al. Onychomadesis outbreak in Valencia, Spain associated with hand, foot, and mouth disease caused by enteroviruses. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:1-5.
12. Wei SH, Huang YP, Liu MC, Tsou TP, Lin HC, Lin TL. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010. *BMC Infect Dis*. 2011;11:346.
13. Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:337-9.
14. Osterback R, Vuorinen T, Linna M, Susi P, Hyyppia T, Waris M. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1485-8.
15. Wu Y, Yeo A, Phoon MC, Tan EL, Poh CL, Quak SH. The largest outbreak of hand; foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e1076-81.
16. Bernier V, Labrèze C, Bury F, Taïeb A. Nail matrix arrest in the course of hand, foot and mouth disease. *Eur J Pediatr*. 2001;160:649-51.
17. Bracho MA, Gonzalez-Candelas F, Valero A, Cordoba J, Salazar A. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:2223-31.
18. Redondo Granado MJ, Torres Hinojal MC, Izquierdo López B. Brote de onicomadesis posvirica en Valladolid. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:436-9.
19. Guimbao J, Rodrigo P, Alberto MJ, Omeñaca M. Onychomadesis outbreak linked to hand, foot, and mouth disease, Spain, July 2008. *Euro Surveill*. 2010;15:pii:19663.
20. Kaminska K, Martinetti G, Lucchini R, Kaya G, Mainetti C. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot and Mouth Disease: Three Case Reports of Familial Child-to-Immuno-competent Adult Transmission and a Literature Review. *Case Rep Dermatol*. 2013;5:203-9.
21. Haneke E. Onychomadesis and hand, foot and mouth disease, is there a connection? *Euro Surveill*. 2010;15:pii: 19664.
22. Cabrerizo M, Tarragó D, Muñoz-Almagro C, Del Amo E, Domínguez-Gil M, Eiros JM, et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:150-6.
23. Bertolini M, Gilhar A, Paus R. Alopecia *areata* as a model for T cell-dependent autoimmune diseases. *Exp Dermatol*. 2012;21:477-9.
24. Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kalogeromitros D, Rigopoulos D. Cytokines and other mediators in alopecia *areata*. *Mediators Inflamm*. 2010:928030.
25. Ito T. Recent Advances in the Pathogenesis of Autoimmune Hair Loss Disease Alopecia *Areata*. *Clin Dev Immunol*. 2013:348546.

26. Pender MP. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis.* 2012;189096.
27. Malavige GN, Ogg G. Pathogenesis of severe dengue infection. *Ceylon Med J.* 2012;57:97-100.
28. Tracy S, Drescher KM, Chapman NM. Enteroviruses and type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27:820-3.
29. Sarmiento L, Cubas-Dueñas I, Cabrera-Rode E. Evidence of association between type 1 diabetes and exposure to enterovirus in Cuban children and adolescents. *MEDICC Rev.* 2013;15:29-32.
30. Tosti A, Morelli R, Bardazzi F, Peluso AM. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia *areata*. *Pediatr Dermatol.* 1994;11:112-5.



A potential relationship between alopecia areata and enterovirus infections

S. Conde Barreiro^a, B. González Pelegrín^b, E. Clemente Roldán^c,
M. P. Rodrigo Val^d, A. Yuste Ara^e

Published in Internet:
7-october-2014

Santiago Conde Barreiro:
santycon@terra.com

^aPaediatrician. CS de Barbastro. Barbastro, Huesca. Spain • ^bNurse. Intensive Care Unit. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca. Spain • ^cPreventive Medicine. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca. Spain • ^dPreventive Medicine. Dirección General de Salud Pública del Gobierno de Aragón. Zaragoza. Spain • ^eIT technician. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca. Spain.

Key words:

- Alopecia areata
- Hand, foot and mouth disease
- Autoimmunity
 - Enterovirus
- Onychomadesis
 - Pediatrics

Abstract

Introduction: alopecia *areata* is an autoimmune disease of unknown etiology that is associated to other autoimmune diseases. Hand-foot-mouth disease is a common viral infection in children caused by several enterovirus serotypes, and it is sometimes associated to onychomadesis. This study intends to investigate an increase in cases of alopecia *areata* after an outbreak of hand-foot-mouth disease in our environment.

Methods: identification of patients under 14 years old diagnosed with hand-foot-mouth disease and/or alopecia *areata* in a Primary Care Service Area between 1/1/2011 and 31/12/2012. Review of medical records, collecting date of birth and diagnosis, age at diagnosis and clinical characteristics.

Results: forty-nine patients diagnosed with hand-foot-mouth disease and 7 diagnosed with alopecia *areata* were found. An outbreak of hand-foot-mouth disease was confirmed with 42 cases within a period of 8 weeks. A subsequent increase in cases of alopecia *areata* (4 cases within 4 weeks, compared with 3 cases over the 11 months before and none during the previous year) was observed.

Conclusions: following an outbreak of hand-foot-mouth disease an increased number of cases of alopecia *areata* was observed. This fact, coupled with the associations of alopecia *areata* with other autoimmune diseases such as type 1 diabetes mellitus poses a possible causal relationship between enterovirus infections and alopecia *areata*, and a possible component of autoimmunity in onychomadesis associated to hand-foot-mouth disease.

Posible relación entre alopecia *areata* e infecciones por enterovirus

Resumen

Introducción: la alopecia *areata* es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que se asocia a otras enfermedades autoinmunes. La enfermedad mano-pie-boca es una infección viral frecuente en la edad pediátrica, causada por diferentes serotipos de enterovirus y que en ocasiones asocia onicomadesis. El presente estudio pretende comprobar un incremento de los casos de alopecia *areata* tras un brote de enfermedad mano-pie-boca en nuestro entorno.

Material y métodos: identificación de los pacientes menores de 14 años diagnosticados de enfermedad mano-pie-boca y/o alopecia *areata* en un área de salud entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2012. Revisión de historias clínicas, recogiendo fecha de nacimiento y diagnóstico, edad al diagnóstico y características clínicas.

Resultados: se encontraron 49 pacientes diagnosticados de enfermedad mano-pie-boca y siete diagnosticados de alopecia *areata*. Se confirmó un brote de enfermedad mano-pie-boca con 42 casos en un periodo de ocho semanas. Se observó un incremento posterior de los casos de alopecia *areata* (cuatro casos en las cuatro semanas siguientes, frente a tres casos a lo largo de los 11 meses previos y ninguno durante el año anterior).

Conclusiones: tras un brote de enfermedad mano-pie-boca se observó un incremento del número de casos de alopecia *areata*. Este hecho, unido a la asociación de la alopecia *areata* con otras enfermedades autoinmunes y a la relación encontrada entre infecciones por enterovirus y procesos autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, plantea una posible relación causal entre infecciones por enterovirus y alopecia *areata*, así como un posible componente de autoinmunidad en la onicomadesis asociada a la enfermedad mano-pie-boca.

Palabras clave:

- Alopecia areata
- Enfermedad mano-pie-boca
- Autoinmunidad
 - Enterovirus
- Onicomadesis
 - Pediatría

How to quote this article: Conde Barreiro S, González Pelegrín B, Clemente Roldán E, Rodrigo Val MP, Yuste Ara A. Posible relación entre alopecia *areata* e infecciones por enterovirus. Rev Pediatr Aten Primaria. 2014;16:212.e87-e93.

INTRODUCTION

Alopecia areata is an autoimmune disorder of unknown and probably multifactorial aetiology. Its pathogenesis involves genetic, immunologic, infectious, circulatory, neurologic, and psychogenic factors. It is frequently associated with other autoimmune diseases, such as vitiligo, type 1 diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis, Addison's disease or pernicious anaemia, and also to diseases associated with hypersensitivity, such as asthma and atopic dermatitis.¹⁻³

Up to 20% to 30% of these patients have a family history of the disease, a percentage that is even higher in early-onset cases. It has been hypothesised that these heredity factors are associated with HLA complex genes, and haplotypes that predispose individuals to the disease have been described in the literature.⁴

When it comes to infectious factors, the literature has described potential associations with infection by Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, the varicella-zoster herpesvirus, swine flu virus and *Helicobacter pylori*, although these relationships have yet to be confirmed.⁵⁻⁷ An association between alopecia areata and enterovirus infections has not yet been described in the literature, although it is suspected that some enteroviruses may be involved in the aetiopathogenesis of autoimmune diseases such as type 1 diabetes mellitus.⁸⁻⁹

Hand, foot, and mouth disease (HFMD) is a frequent infectious illness in the paediatric age group, characterised by the development of fever, mouth sores, and vesiculopapular exanthema predominantly found in distal regions of the limbs (hands and feet). The illness is caused by various enteroviruses, usually coxsackievirus A16 and EV71, but also coxsackievirus A5, A7, A9, A10, B1, B2, B3 and B5¹⁰ and echovirus E3, E4 and E9.¹¹ Cases may be sporadic or occur in small outbreaks in child care centres and schools, usually in late spring and autumn. In recent years the literature has described

outbreaks of disease associated with coxsackievirus A6, often with atypical clinical manifestations such as a different distribution of the lesions, greater size of lesions in some patients (including presentations with extensive skin involvement such as eczema coxsackium) and a higher incidence in adults,¹²⁻¹⁴ as well as outbreaks caused by EV71 in South East Asia with more severe forms of the disease and some of the infections resulting in death.¹⁵

Furthermore, it has been established in recent years that there is an association between HFMD and onychomadesis. This finding, which stemmed from the observation that cases of onychomadesis developed shortly after outbreaks of HFMD in specific geographical areas, was first reported in Chicago¹⁰ and later corroborated in different regions across the world,^{16,12,14} including some in Spain.^{11,17-19} Onychomadesis usually occurs in children younger than 3 years between 4 and 8 weeks after HFMD,¹⁹ and develops more frequently when the latter is caused by coxsackievirus A6.^{12,14} Cases in older children and even adults exposed to coxsackievirus A6 have also been reported.²⁰ At present the mechanisms involved in the aetiopathogenesis of onychomadesis are unknown, although it has been suggested that it may result from direct damage to the nail matrix by the virus,¹⁴ nail matrix arrest due to the inflammation of papulovesicular lesions close to the nail matrix, the systemic impact of the disease, or damage secondary to fungal infections fostered by excessive hygiene in affected areas.²¹

In 2012 an outbreak of HFMD with atypical characteristics in our health area was followed by an increased number of alopecia areata diagnoses in the paediatric age group.

The aim of our study was to verify whether there had been an increased number of diagnosed alopecia areata cases following the HFMD outbreak in our area, and to describe the characteristics of the observed cases to determine whether there is a potential association between the two conditions.

MATERIALS AND METHODS

We performed a descriptive study. We searched the primary care electronic records database (OMI-AP) for patients younger than 14 years diagnosed with HFMD and/or alopecia in our health area between January 1, 2011 and December 31, 2012. We reviewed the medical records of the identified patients and their outcomes up to June 30, 2013 (six months after the end of the study period). We selected only those alopecia cases with clinical features suggestive of alopecia areata, excluding other types of alopecia (trichotillomania, hair loss without areas of alopecia, etc). We collected data for the date of birth, date of diagnosis, and age at diagnosis. We reviewed the characteristics of the cases documented in the medical history and the microbiology tests performed. In the statistical analysis we analysed the frequency distribution of cases by years and weeks, the mean age at diagnosis, and the range of age at diagnosis for the HFMD cases documented to have occurred during the outbreak and for the cases of alopecia areata documented in the weeks following the outbreak. We made the statistical analysis using Excel® 97 and SPSS® 15.0.

RESULTS

We found a total of 49 paediatric patients diagnosed with HFMD and 7 patients diagnosed with alopecia areata during the study period.

We identified 3 patients that had been diagnosed with HFMD and none diagnosed with alopecia areata in 2011, while we found 46 patients diagnosed with HFMD and 7 diagnosed with alopecia areata in 2012.

We confirmed that there had been an outbreak of HFMD, with a total of 42 diagnosed cases in an 8-week period (October 15–December 5, 2012), with the highest number of cases diagnosed in the fourth week of the outbreak ($n = 10$). The mean age of the patients was 21 months (standard deviation, 12.21 months; range, 8–59 months).

The HFMD outbreak mostly affected children attending child care centres. Most cases had atypical features, such as a predominance of lesions located in the perianal area and the groin (as opposed to the feet), and a predominance of perioral sores over oral ones. Many of the patients affected by the outbreak were diagnosed with onychomadesis within 2 to 3 months after the HFMD episode.

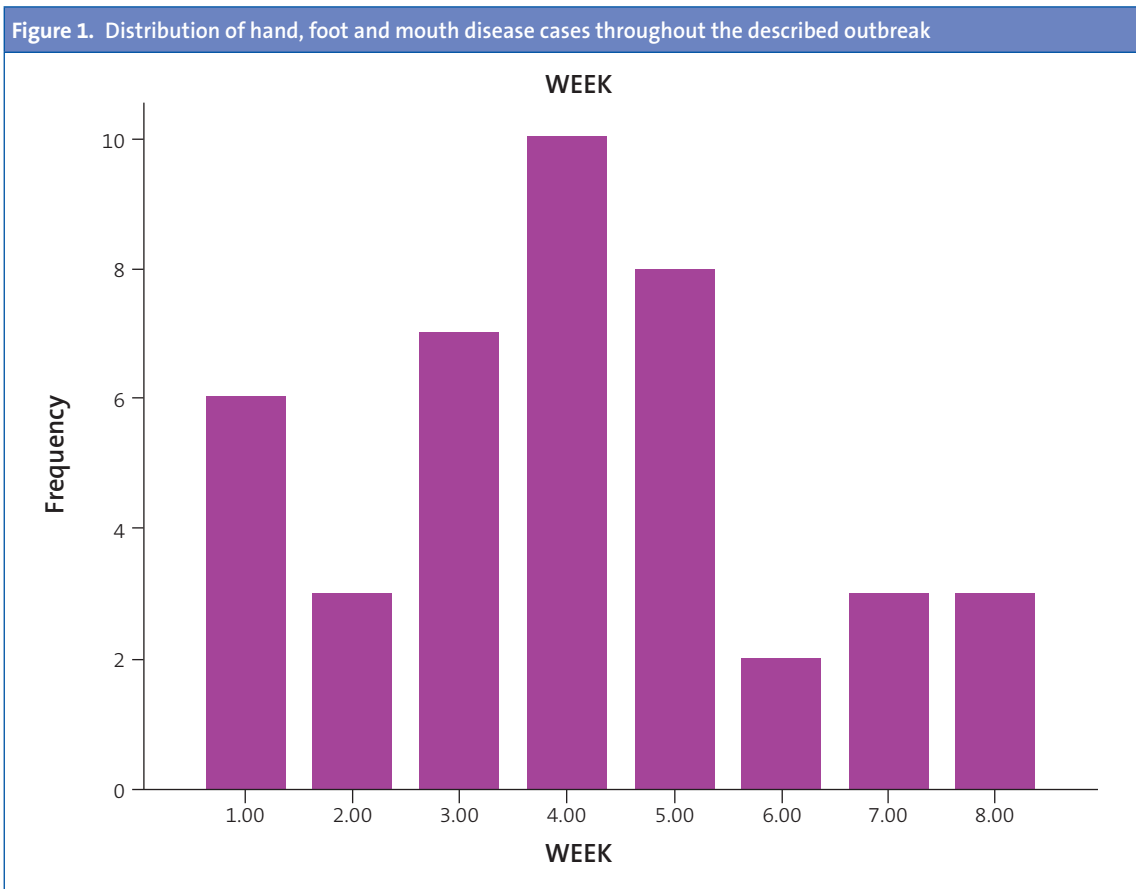
A microbiology study (viral culture from a sample of saliva collected during the acute phase of the disease) was performed in only one patient, leading to the detection of *Coxsackie enterovirus*. The serotype was not specified.

In the weeks following the HFMD outbreak the incidence of alopecia areata in paediatric patients was higher than usual in our health area (4 cases in the four weeks following the outbreak, compared to 3 cases diagnosed in the 11 months that preceded the outbreak, and no cases the year before).

The mean age of the patients diagnosed with alopecia areata following the HFMD outbreak was 10 years and 9 months (standard deviation, 41.28 months; range, 5 years and 9 months–13 years and 5 months). None of the cases of alopecia areata had been diagnosed with HFMD in the previous months. All cases of alopecia areata were self-limited, with the hairless patches recovering in the ensuing months after treatment with topical steroids or watchful waiting. None of the patients suffered from a nail disorder or an autoimmune pathology.

DISCUSSION

We conducted a clinical-epidemiological observational study. The study has methodological limitations mostly due to the need to identify patients based on the diagnosis made by the clinician. There may have been additional cases of HFMD that did not require medical assistance or were not documented as such in the OMI-AP. Likewise, it is possible that there were more cases of alopecia areata during the study period that were not diagnosed. We could not perform a statistical analysis



of the clinical features of the cases (location of skin lesions, presence of oral and perioral lesions, maximum temperature, subsequent development of onychomadesis, etc), as these data were not consistently entered in the medical records, and attendance to child care could not be analysed for the same reason. Furthermore, we only gathered the data for paediatric patients, even though some cases in adult patients were reported during the HFMD outbreak.

Microbiology studies have shown that the coxsackievirus serotypes that caused HFMD most frequently in Spain in 2012 were A6 and A16.²² Although we did not identify the serotype or serotypes involved in the outbreak under study, the atypical features of HFMD and the existence of adult cases lead us to suspect the potential involvement of an emerging serotype, such as coxsackievirus A6.

Despite the aforementioned limitations, the study confirmed that a greater-than-usual number of cases of alopecia areata were diagnosed in the paediatric age group in our health area following the outbreak of HFMD.

The described timeline does not in any way prove causality, as the number of cases is small and microbiology and serology tests were not performed on patients diagnosed with alopecia areata.

Nevertheless, the association between alopecia areata and other autoimmune and immunologic disorders, as well as the association found between enterovirus infections and autoimmune diseases such as type 1 diabetes mellitus, lead us to hypothesise a potential causal relationship between enterovirus infections that cause HFMD and alopecia areata.

The immunologic damage described in the literature consists of perifollicular and intrafollicular

lymphocytic infiltrates (CD4+ and CD8+) around hair follicles in the affected areas⁴ that can react against follicular autoantigens, and altered immune signalling pathways involving several interleukins, IFN- γ , TNF- α and TGF- β .²³⁻²⁵ Similar immunologic alterations have been described in other autoimmune diseases mediated by T-cells in which viral infections may play an important role in the pathogenesis.²⁶

One of the mechanisms proposed to explain the relationship between viral infections and autoimmunity is that a first viral infection could induce immunity against the causative agent (in this case, a virus) but subsequent reinfections (which may cause few symptoms) or repeated exposure to similar agents (for instance, different viral serotypes) could give rise to an abnormal immune response against the host, triggering an autoimmune inflammatory process in specific target organs. This process would only take place in patients with a particular genetic predisposition (associated with polymorphisms in HLA complex, vitamin D receptor, or CTLA4 genes, among others) and could be modulated by additional environmental factors (vitamin D levels, dietary factors, climate factors, other infections, etc).

Such a pathogenic mechanism has been confirmed for dengue haemorrhagic fever, in which the most severe features, despite its viral aetiology, are caused by autoimmune mechanisms triggered by episodes of reinfection,²⁷ and has also been suggested for autoimmune diseases such as type 1 diabetes.^{28,29}

In our study, this reinfection/re-exposure mechanism would explain the development of cases of alopecia areata in older patients (who had probably been infected by enterovirus in the past) following the outbreak of HFMD in preschool-age children. Thus, the increased circulation of enterovirus during the HFMD outbreak would contribute to the higher-than-usual incidence of alopecia areata in the following weeks.

We would also like to suggest the possibility that there is an autoimmune component in cases of onychomadesis associated with HFMD, as nail disorders, including onychomadesis, are often described in association with alopecia areata.³⁰

It would be interesting to test these hypotheses in future research, possibly by performing microbiology or serology tests in patients recently diagnosed with alopecia areata to establish whether they had had past or recent infections by different enterovirus serotypes.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare in relation to the preparation and publication of this paper.

ABBREVIATIONS

HFMD: hand-foot-mouth disease • **OMI-AP:** primary care electronic medical records database.

BIBLIOGRAPHY

1. Cunliffe WJ, Hall R, Stevenson CJ, Weightman, D. Alopecia *areata* thyroid disease and autoimmunity. Br J Dermatol. 1969;81:877-81.
2. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: Alopecia *areata*. J Invest Dermatol Symp Proc. 2004;9:73-8.
3. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia *areata*. Arch Dermatol. 1963;88:290-7.
4. Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia *areata* (part 1). Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat. 2011;20:191-8.
5. Dudda-Subramanya R, Alexis AF, Siu K, Sinha AA. Alopecia *areata*: genetic complexity underlies clinical heterogeneity. Eur J Dermatol. 2007;17:367-74.

6. Ito T, Tokura Y. Alopecia *areata* triggered or exacerbated by swine flu virus infection. *Dermatol.* 2012; 39:863-4.
7. Hayderi LE, Nikkels-Tassoudji N, Nikkels AF. Hair loss after varicella zoster virus infection. *Case Rep Dermatol.* 2013;5:43-7.
8. Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes.* 1995;44:652-7.
9. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ.* 2011;342:d35.
10. Clementz GC, Mancini AJ. Nail matrix arrest following hand-foot-mouth disease: a report of five children. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:7-11.
11. Davia JL, Bel PH, Ninet VZ, Bracho MA, González-Candelas F, Salazar A, et al. Onychomadesis outbreak in Valencia, Spain associated with hand, foot, and mouth disease caused by enteroviruses. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:1-5.
12. Wei SH, Huang YP, Liu MC, Tsou TP, Lin HC, Lin TL. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010. *BMC Infect Dis.* 2011;11:346.
13. Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:337-9.
14. Osterback R, Vuorinen T, Linna M, Susi P, Hyytiä T, Waris M. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland. *Emerg Infect Dis.* 2009;15: 1485-8.
15. Wu Y, Yeo A, Phoon MC, Tan EL, Poh CL, Quak SH. The largest outbreak of hand; foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e1076-81.
16. Bernier V, Labrèze C, Bury F, Taïeb A. Nail matrix arrest in the course of hand, foot and mouth disease. *Eur J Pediatr.* 2001;160:649-51.
17. Bracho MA, Gonzalez-Candelas F, Valero A, Cordoba J, Salazar A. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:2223-31.
18. Redondo Granado MJ, Torres Hinojal MC, Izquierdo López B. Brote de onicomadesis posvirica en Valladolid. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:436-9.
19. Guimbao J, Rodrigo P, Alberto MJ, Omeñaca M. Onychomadesis outbreak linked to hand, foot, and mouth disease, Spain, July 2008. *Euro Surveill.* 2010; 15: pii:19663.
20. Kaminska K, Martinetti G, Lucchini R, Kaya G, Mainetti C. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot and Mouth Disease: Three Case Reports of Familial Child-to-Immuno-competent Adult Transmission and a Literature Review. *Case Rep Dermatol.* 2013;5:203-9.
21. Haneke E. Onychomadesis and hand, foot and mouth disease, is there a connection? *Euro Surveill.* 2010;15:pii: 19664.
22. Cabrerizo M, Tarragó D, Muñoz-Almagro C, Del Amo E, Domínguez-Gil M, Eiros JM, et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:150-6.
23. Bertolini M, Gilhar A, Paus R. Alopecia *areata* as a model for T cell-dependent autoimmune diseases. *Exp Dermatol.* 2012;21:477-9.
24. Gregoriou S, Papafragaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kalogeromitros D, Rigopoulos D. Cytokines and other mediators in alopecia *areata*. *Mediators Inflamm.* 2010:928030.
25. Ito T. Recent Advances in the Pathogenesis of Autoimmune Hair Loss Disease Alopecia *Areata*. *Clin Dev Immunol.* 2013:348546.
26. Pender MP. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis.* 2012:189096.
27. Malavige GN, Ogg G. Pathogenesis of severe dengue infection. *Ceylon Med J.* 2012;57:97-100.
28. Tracy S, Drescher KM, Chapman NM. Enteroviruses and type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27:820-3.
29. Sarmiento L, Cubas-Dueñas I, Cabrera-Rode E. Evidence of association between type 1 diabetes and exposure to enterovirus in Cuban children and adolescents. *MEDICC Rev.* 2013;15:29-32.
30. Tosti A, Morelli R, Bardazzi F, Peluso AM. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia *areata*. *Pediatr Dermatol.* 1994;11:112-5.