

# Alopesi Areatalı Hastalarda HLA DR ve DQ Antijen Sıklıkları

## THE FREQUENCY HLA DR AND DQ ANTIGENS IN PATIENTS WITH ALOPECIA AREATA

Mukadder KOÇAK\*, Mustafa BALCI\*\*, Meral EKŞİOĞLU\*

\* Uz.Dr., SB Ankara Hastanesi Dermatoloji Kliniği,

\*\* Uz.Dr., SB TYİH İmmünoloji Laboratuvarı Biyokimya,

\*\*\* Doç.Dr., SB Ankara Hastanesi Dermatoloji Kliniği Şefi, ANKARA

### Özet

Alopesi areata genellikle saçlı iteri, sakal, kaşlar ve kirpiklerin oval ya da yuvarlak, yama şeklinde dökülmesiyle karakterize bir dermatozdur. Etiyolojisinin bilinmemesine rağmen otoimmün patogenezinin olduğunu destekleyen veriler mevcuttur.

Bugün, HLA class I ve class II antijenlerinin diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, alopesi areata ile de birlikteliği tanımlanmıştır.

Çalışmamızda polikliniğimize başvuran alopesi areatalı olgularda HLA class II antijenlerini serolojik olarak araştırarak hastalık ile ilişkilerini tespit etmeyi amaçladık. Çalışmamız: 40 hasta ve 60 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. HLA class II antijenlerinden HLA-DR 16 sıklığı hasta grubunda anlamlı olarak artmış iken ( $r < 0.01$ ), HLA-DQ 6 sıklığında artış kontrol grubunda anlamlı bulundu ( $r < 0.05$ ). Alopesi areataın klinik tipleri arasında anlamlı farka rastlanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Alopesi areata, HLA DR, DQ antijenleri

T Klin Dermatoloji 1999, 9:200-205

Alopesi areata (AA) etyopatogenezi bilinmeyen, saçlı deri, kaşlar, kirpikler ve diğer vücut kıllarının dökülmesi ile karakterize keskin sınırlı, yuvarlak veya oval, kıl folikül ağzlarının belirgin olduğu plaklarla seyreden bir dermatozdur. Normal popülasyonda %0.1 oranında gözlenirken, derma-

**Geliş Tarihi:** 24.12.1998

**Yazışma Adresi:** Dr. Mukadder KOÇAK  
Filistin Cad. İzci Sok. 26/2  
06700, GOP, ANKARA

Çalışmamız Ankara Hastanesi Dermatoloji Kliniği ve TYİH immünoloji Laboratuvarında yapılmıştır.

### Summary

Alopecia areata is characterized by round or oval patches of complete hair loss usually on the scalp, the bearded area, the eyebrows, the eyelashes. Although the etiology of alopecia areata remains unknown, evidence has accumulated to support an autoimmune pathogenesis for alopecia areata.

Recently, HLA class I and class II antigens by serologic methods association have been described for alopecia areata as in other immune-mediated disease.

Our purpose was to determine which HLA class II antigens are associated with alopecia areata. For this purpose 40 patients with alopecia and 60 healthy people as the control group are enrolled in the study. The frequency of the HLA-DR 16 was found to be significantly increased in the patient group whereas HLA-DQ 6 was found to be significantly increased in the control group. There was no significant difference between clinical forms of alopecia areata.

**Key Words:** Alopecia areata, HLA DR, DQ antigens

T Klin J Dermatol 1999, 9:200-205

toloji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %2'sinde görülür (1).

AA'nın etyolojisi bilinmemesine rağmen immünolojik bir patogenezinin olduğunu destekleyen veriler mevcuttur (1-15). Yapılan çalışmalarda hastalığın aktif döneminde lezyon kenarlarındaki saç bulbusu etrafında aktif CD 4 T lenfositlerinin infiltrasyonu gösterilmiştir (2-9). AA'nın otoimmün bir hastalık olduğu hipotezini destekleyen anlamlı çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada dermiş ve epidermiste eksprese edilmeyip sadece saç folikülünde eksprese edilen özgün antijenlerin varlığı gösterilmiş, bunların bireylerin kendi antikorları ile

reaksiyona giren otoantijenler olduğu kabul edilmiştir. Otoimmün yanıtı tetikleyebilen saç folikülünde bulunan bu otoantijenlerin varlığının, AA'da görülen selektif hasarı da açıklayabileceği bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada AA'lı hastalarda saç folikülünde selektif olarak eksprese edilen bazı antijenlere karşı gelişen (44,47,50,52,57 Kd) Ig G ve Ig M yapısındaki antikörlerin sıklıkla ve yüksek düzeyde bulunduğu belirtilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise hastalığın şiddeti ile korele, epidermis keratinositlerinde ve melanositlerinde gösterilemeyen, sadece saç folikül keratinositlerinde ve melanositlerinde eksprese edilen bazı antijenler ile bu antijenlere karşı direkt olarak oluşan antikörler da AA'lı hastalarda yüksek oranda bulunmuştur (10).

Human lökosit antijen (HLA) sistemi ile otoimmün hastalıklar arasındaki birliktelik son yıllarda dikkati çekmiştir. Bu birlikteliğin nedeni, T lenfosit repertuarının gelişimini kontrol eden ve immün sisteme kendisinin ve yabancı peptitlerin ayırımını sunan HLA moleküllerinin gen yapımının rolü aydınlatıldıktan sonra açıklığa kavuşacaktır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi AA ile de ilişkili olan HLA antijenleri, immün yanıt yeteneğini etkiler, hastalığın etyolojisi, prognozu ve potansiyel tedavisi için ipuçları verebilir. AA ile HLA class I ve II antijenleri arasındaki birliktelik tanımlanmış, ancak HLA class I antijenleri ile birliktelik konusunda fikir birliğine varılamamıştır. HLA class II antijenleri ile AA birlikteliği üzerinde yapılan çalışmalarda HLA class II DR ve DQ'nün sıklığında artmaya rastlanmıştır (2-9,11-15).

Çalışmamızda AA'lı hastalarda HLA class II antijenlerini tespit ederek HLA antijenleri ile alopesi arasındaki birlikteliği göstermeyi amaçladık.

### Yöntem ve Gereçler

Çalışmamız Ekim 1996- Mayıs 1998 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran AA'lı 40 hasta ve 60 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Hastalarda AA tanısı dermatolojik inceleme ile kondu. Hastaların yaşı, emsi, mesleği, öz geçmişlerinde daha önce benzer yakınmalarının ve emosyonel stres öykülerinin olup olmadığı, hastalık süresi, aile anamnezi, atopi ve birliktelik gösteren diğer otoimmün hastalıkların varlığı kaydedildi. Kontrol grubunda ise alopesi areata

öyküsünün olmaması özelliği arandı.

Olgular, lezyonlarının yaygınlığına göre değerlendirildiğinde, saçlı derinin %75'ine kadar tutulum yama tipi AA, %75'den fazla olan tutulum alopesi totalis (AT) ve tüm vücut kılları etkilenmiş ise alopesi universalis (AÜ) olarak kabul edildiler.

Çalışmamızda serolojik olarak HLA class II doku tiplendirmesi yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki olgulardan ACD (asit sitrat dekstroz) içeren tüplere 8 cc venöz kan örnekleri alındı. Ficoll Hypaque 1077 dansite gradyenti ile mononükleer hücreler ayrıldı, bufy coat toplandı. Manyetik izolasyon boncukları (Fluorobead, one lambda, USA) kullanılarak B lenfositler izole edildi. Viyobilite kontrolü yapıldıktan sonra ayrılan hücreler, iki aşamalı ve boya ayrıştırma mikrolen fositotoksiste yöntemi (Terasaki ve McClelland,1964) ile test edildi. Çalışmamızda, içinde standardize antikörlerin bulunduğu serumları içeren 72 kuyuluk hazır plaklar (BAG Inc., Almanya) kullanıldı ve protokole uygun olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen demografik özellikler ki-kare, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılarak, hastalıkla ilgili HLA antijenini bulduran olguların, bulundurmayan olgulara göre yakalanma şansının ne kadar yüksek olabileceği rölaf risk hesaplanarak, hasta ve kontrol grubunun HLA antijenleri ki-kare testi ve testin uygulanmadığı yerlerde Fisher'in kesin ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

### Bulgular

Çalışmamız 40 AA'lı hasta ve 60 organ verici sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı.

Hasta grubunun 20'si erkek (%50), 20'si kadın (%50), kontrol grubunun 35'i erkek (%58.3), 25'i kadın (%41.6) idi. Hasta grubunda ortalama yaş  $25.87 \pm 12.596$ , kontrol grubunda  $25.93 \pm 6.83$  olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri ki-kare ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (ki-kare=0.67340,  $p=0.41187$  ve  $t=-0.3$ ,  $p=0.979$ ).

Hastalık süresi 0.01-6 yıl arasında değişmekte olup, ortalama hastalık süresi  $0.74 \pm 1.328$  yıl olarak bulundu.

**Tablo 1.** Yama tipi AA ile AT/AÜ grubunda HLA-DR ve HLA-DÇ) antijenlerinin dağılımı ve rr oranları

HLA -DR	Yama tipi AA n=35	AT/AÜ n=5	rr	Ki-kare	P
DR 00	8		-	1.2	0.25
DR 01	4		-	*	1.00
DR 02	1	1	0.13	2.63	0.10
DR 04	10	1	1.5	*	1.00
DR 07	6		-	*	1.00
DR 08	4	2	0.24		0.16
DR 09	1			*	1.00
DR 10	2		-	*	1.00
DR 11	9	2	0.59	*	0.62
DR 12	2	1	0.24	*	0.33
DR 13	1		-		1.00
DR 14	3	1	0.40	*	0.42
DR 15	1	1	0.13	2.63	0.10
DR 16	5		-	*	1.00
DR 17	9	1	1.33	*	1.00

  

HLA -DQ	Yama tipi AA n=35	AT/AÜ n=5	rr	Ki-kare	P
DQ-0	26	3	1.38	*	0.74
DQ 1	10	2	0.67		0.64
DO 2	8	1	1.16	*	1.00
DO 3	8	1	1.16	*	1.00
DO 4	2	1	0.26	*	0.33
DO 5	5	0	—	*	1.00
DQ 6	0	0	—		—
DQ 7	7	2	0.44		0.31

\* Ki-kare sonuca erilemeyen testlerde Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. DR ve DQ antijenleri klinik tipler arasında karşılaştırıldığında elde edilen tüm P değerleri (P>0,05) istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Olgular klinik tiplerine göre değerlendirildiğinde 2 olguda (%5) AÜ, 3 olguda (%7.5) AT, 35 olguda ise (%87.5) yama tipi AA saptandı.

Çalışmamızda olguların 9'unda (%22.5) öz geçmişlerinde birkaç kez geçirilmiş AA, 31'inde (%77.5) kendilerince tanımlanan emosyonel stres, 8'inde (%20) birinci dereceden aile yakınlarında benzer hastalık, 6'sında (%15) birliktelik gösteren otoimmün bir hastalık öyküsü vardı [1 olguda (%3.33) tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk, 1 olguda (%3.33) vitihgo, 2 olguda (%6.66) megaloblastik anemi, 2 olguda (%6.66) IgE'si yüksek atopi].

Olguların farklı klinik formlarından elde edilen HLA class II DR ve DQ antijen değerleri Tablo 1 'de, hasta ve kontrol grubundan elde edilen

HLA class II DR ve DQ antijen değerleri ise Tablo-2'de verilmiştir

### Tartışma

AA otoimmün hastalıklar, atopi, Down sendromu, Hashimoto tiroiditi, miyasteniya gravis, vitihgo, emosyonel stres ve sepsis odakları ile birlikte olabilen bir dermatozdur. Hastalık hayatın her döneminde saptansa da, ailede benzer hastalık öyküsünün varlığı kliniğin daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Birinci dereceden aile yakınlarında AA öyküsü olan hastalarda, ilk kez hastalık geçirme insidansı 30 yaşından önce %37 iken, 30 yaşından sonra %7.1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da 8 olguda (%20) birinci dereceden aile yakınlarında hastalık öyküsü vardı ve hastaların tümü 30 yaşından küçüktü (3).

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grubunun HLA-DR ve DQ antijenlerinin dağılımı ve rr oranları

HLA-DR	Hasta n=40	Kontrol n=60	rr	Ki-kare	P
DR 00	8	7	1.79	1.2	0.27
DR 01	4	7	0.85	*	1.00
DR 02	2	8	0.36	*	0.32
DR 03	0	1	-	*	1.00
DR 04	11	20	0.79	0.31	0.58
DR 06	0	1	-	*	1.00
DR 07	6	6	1.54	*	0.55
DR 08	6	5	1.86	*	0.35
DR 09	1	0	-	*	0.40
DR 10	2	0	-	*	0.16
DR 11	11	30	0.48	3.72	0.53
DR 12	3	2	2.33	*	0.39
DR 13	1	8	0.17	*	0.09
DR 14	4	6	1.00	*	1.00
DR 15	2	11	0.25	3.51	0.06
DR 16 &	5	0	-	*	0.009 &
DR 17	10	6	2.71	3.67	0.055

HLA-DQ	Hasta n=40	Kontrol n= 60	İT	Ki-kare	P
DO 0	29	29	1.78	3.40	0.065
DQ 1	12	13	1.45	0.76	0.38
DQ 2	9	11	1.26	0.23	0.63
DO 3	9	11	1.26	0.23	0.63
DQ 4	3	3	1.52	*	0.68
DQ 5	5	12	0.60	0.87	0.35
DQ 6 &	0	10	-	*	0.006 &
DO 7	9	29	0.40	5.2	0.022

\* Ki-kare sonucu verilmeyen testlerde Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

&  $P < 0.01$  olduğundan hasta grubunda HLA-DR 16 antijeni, kontrol grubunda ise HLA-DQ 6 antijeni istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

AA'nın sporadik olmasına rağmen etkilenen hastaların %10-47'sinde ailelerinde benzer yakınmalarının bulunması, belirli genlerin AA için genetik predispozisyondan sorumlu tutulabileceğini ve çevresel faktörlerin önemli olabileceğini akla getirmiştir (11).

HLA antijen sistemi aynı zamanda majör histokompatibilite kompleks (MHC) ismi ile de bilinen, genetik olarak 6. kromozoma yerleşen, transmembranöz glikoproteinlerin ucundaki polimorfik bölgeyi kodlayan, hastalıklara yatkınlığı ve otoimmün hastalık gelişimine direnci kısmen gösterilebilen bir yapıdır. HLA class I A-B-C, HLA class II ise DR-DO-DP'yi tanımlar.

Çeşitli etnik gruplarda AA ile HLA sıklığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.

Dr.Messenger ve arkadaşları 12 AA'lı hasta ve 6 sağlıklı bireyden biyopsi yapmışlar ve AA'lı olgularda 37 anagen folikülün 25'inde epitel hücrelerinde DR ekspresyonu saptarlarken, kontrol grubundan elde edilen 25 anagen folikülde boyanmaya rastlamamışlardır (14).

Dr.Khoury ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 10 AA'lı olgudan lezyonel bölgeden ve 5 cm uzaklıktan biyopsi almışlar saç folikül keratinositlerinde ektopik HLA-DR ekspresyonunu ve perifoliküler mononükleer hücre (MNH) infiltrasyonunu göstermişlerdir. Çalışmada makrofaj ve lenfosit-

terin oluşturduğu perifoliküler infiltrasyonun, saç folikül keratinositlerindeki ektopik HLA-DR ekspresyonundan daha önce olduğu saptanırken, sağlam deride az miktarda MNH infiltrasyonu bildirilmiş, ektopik HLA-DR ekspresyonuna ise rastlanmamıştır (13).

Dr.Hamm ve arkadaşları 33 hasta ve 5 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda anagen ve telogen saç ibliküllerinde yaptıkları çalışmada hasta grubunda anagen fazda %67 HLA-DR, %52 İli A-f)Q, telogen fazda %17 HLA-DQ, %23 HLA-DR ekspresyonu bulurlarken kontrol grubunda boyanmayı saptamamışlardır (15).

Dr.Imai ve arkadaşları 58 hastalık çalışma gruplarında HLA-DR ekspresyonunu araştırmışlar, lezyonu aktif olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı artış bulmuşlardır (7).

Dr.Duvic ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 40'ı %75'den az, 58'i %75'den fazla saç tutulumu olan 98 AA'lı hasta ile 78 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda HLA class II DR ve DQ antijenlerini araştırmışlar ve HLA-DR 4'ü kontrol grubuna göre artmış bulmuşlardır (2).

Dr. Morling ve arkadaşları 20 AA'lı hastada serolojik olarak ve hücre düzeyinde HLA tiplendirmesi yapmışlar, hasta grubunda kontrol grubuna göre HLA-DR 4 ve HLA-DR 11'i her iki yöntemde de anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. HLA-DR 4'ün tedaviye dirençli ve yaygın olan vakalarla birlikteliği bu çalışmada vurgulanmıştır (9).

Dr.Imai ve arkadaşları AA'lı 87 hasta ve 26 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla yaptıkları başka bir çalışmada, periferik kanda HLA-DR CD3<sup>+</sup> ve CD 57-CD16<sup>+</sup> hücrelerini araştırmışlar, lezyonu aktif ve yaygın olan hastalarda anlamlı artış saptamışlardır (6).

Dr. Duvic ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada 86 AA hastası ve 78 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubundan periferik kandan HLA tiplendirmesi yapmışlar, HLA-DR 4 ve DR 5'in sıklığını hasta grubunda anlamlı bulmuşlardır (11).

Dr.Colombe ve arkadaşları 131 AA'lı hasta ve 286 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmalarında serolojik olarak HLA class II DR ve DQ antijenlerini araştırmışlar, DR 11 ve DQ 3'ün sıklığını hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulmuşlardır. HLA-DR 11'in genellikle

hastalığın ciddi formlarıyla, DQ 3'ün ise AA'ya hassas ya da predispoze kişilerle birlikteliği vurgulanmıştır (3).

Dr. Utaş ve arkadaşları 1997'de ülkemizde yaptıkları çalışmalarında 37 hasta, 43 sağlıklı kontrol grubunda serolojik yöntemle HLA class I ve HLA class II antijenlerim araştırmışlar, AA ile HLA class I antijenleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamamışlardır. HLA class II antijenleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında hasta grubunda HLA-DR 14 sıklığı anlamlı olarak artmışken, kontrol grubunda HLA-DR 3 ve DQ 2 antijenlerini artmış olarak bulmuşlardır (12).

Çalışmamızda 40 AA'lı hasta ve 60 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubundan serolojik yöntemle HLA-DR ve HLA-DQ tiplendirmesi yapıldı. HLA class II antijenlerinden HLA-DR 16 sıklığı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış iken ( $r<0.01$ ), HLA-DQ 6 sıklığı kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı bulundu. Alopesi areatanm klinik formları arasında HLA-DR ve HLA-DQ antijen sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Şimdiye kadar yapılan üç çalışmada HLA-DR 4'ün AA ile birlikteliği saptanırken, yapılan diğer çalışmalarda DR 5, DR 11 ve DQ 3 sıklığı bulunmuştur. Ülkemizde yapılan tek çalışmada DR 14 ile AA arasında ilişki olduğu bildirilmiş, AA ile HLA-DR 16 sıklığı arasında ise bir ilişkiye rastlanmamıştır. HLA antijen sıklığının saptanması hastalığın seyri ve tedaviye yanıtının belirlenmesinde önemlidir. HLA antijenleri kişiye, ırka, topluma, hastalığa ve hatta aynı hastalığın subtiplerine göre farklılıklar göstermektedir. Elde edilen sonuçlar da bu görüşü desteklemektedir. Yurdumuzda da çeşitli coğrafik bölgelerde daha geniş verilerle yapılacak HLA çalışmaları alopesi-HLA ilişkisinin belirlenmesine ışık tutacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Hippolito MA, Brasilina BS, Cerqueira CS. Clinical-epidemiologic study of alopecia areata. *Ini J Dermatol* 1996; 35:181-4.
2. Duvic M, Hordinsky MK, Fiedler VC, O'Brien WR. HLA-D locus associations in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1991; 127:64-8.
3. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Garovoy MR, Lou CD. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:757-64.

4. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Lou CD. HLA class II alleles in long standing alopecia totalis/alopecia universalis and long standing patchy alopecia areata differentiate these two clinical group. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (5 suppl): 4 S-5 S.
5. Ferret CM, Steijlen PM, Happle R. Alopecia areata pathogenesis and topical immunotherapy. *Int J Dermatol* 1990; 29 (2):83-8.
6. Imai R, Takamori K, Ogawa H. Changes in populations of HLA-DR+CD3+ cells and CD57-CD16+ cells in alopecia areata after corticosteroid therapy. *Dermatology* 1994; 188:103-7.
7. Imai R, Miura J, Takamori K, Ogawa H. Increased HLA-DR+ T-lymphocyte population in peripheral blood of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16:176-81.
8. Kalish R, Johnson KL, Hordinsky MK. Alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992; 128:1072-7.
9. Moiling N, Frenz G, Fugger L, Georgsen J, Jacobsen B, Odiim N. DNA polymorphism of HLA class II genes in alopecia areata. *Dis Markers* 1991; 9:35-42.
10. Tobin DJ, Bystry J. Immunity to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (5 suppl): 13-4.
11. Duvic M, Welsh EA, Jackow C, Papadopoulos E, Reveille JD. Analysis of HLA-D locus alleles in alopecia areata patients and families. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (5 suppl): 5-6.
12. Utaş S, Patıroğlu T, Özcan H. Alopesi areatalı hastalarda HLA class I ve class II antijenleri. *Türkderm* 1997; 31:120-3.
13. Khoury EL, Price VH, Greenspan JS. HLA-DR expression by hair follicle keratinocytes in alopecia areata: Evidence that it is secondary to the lymphoid infiltration. *J Invest Dermatol* 1988; 90 (2): 193-200.
14. Messenger AG, Bleehen SS. Expression of HLA-DR by anagen hair follicle in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1985; 85 (6):569-72.
15. Hamm H, Klemmer S, Kreuzer I, Steijlen PM, Happle R, Bröcher EB. HLA-DR and HLA-DQ antigen expression of anagen and telogen hair bulbs in long-standing alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1988; 280:179-81.