

Anatomía microscópica del folículo piloso

Microscopic anatomy of the hair follicle.

Rodrigo Restrepo¹.

1. Programa de Especialización en Dermatopatología, Facultad de Medicina, Universidad CES; instructor asociado de Dermatopatología, Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Resumen

En este artículo revisaremos los aspectos más relevantes de la histología del folículo piloso que sean particularmente útiles para el dermatopatólogo que se enfrenta rutinariamente con el diagnóstico de las alopecias cicatriciales y no cicatriciales. Se hace énfasis en los criterios histológicos y aspectos prácticos más importantes.

PALABRAS CLAVE: histología del folículo piloso, cuero cabelludo, biopsia, alopecia.

Summary

This article will review the most important aspects of the histology of the hair follicle that the practicing dermatopathologist is expected to evaluate in the routine workup of cicatricial and non-cicatricial alopecias. Emphasis is placed on practical aspects and histological criteria.

KEY WORDS: follicle histology, scalp, biopsy specimens, alopecia.

Correspondencia:

Rodrigo Restrepo.
Email: rorestre@hotmail.com

Recibido: 3 de julio de 2010.

Aceptado: 20 de julio de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

En los últimos años el interés por las enfermedades que afectan el pelo ha aumentado significativamente. Esto ha conducido a un incremento importante en el número de biopsias de piel de cuero cabelludo. Para evaluar correctamente una biopsia de esta naturaleza es importante conocer, además de la histología de las diferentes alopecias, la compleja y cambiante anatomía del folículo piloso normal, tanto en cortes verticales como transversales, además de las notables variaciones morfológicas relacionadas con el ciclo folicular y con el proceso de miniaturización de los folículos terminales en los individuos susceptibles. Sin un conocimiento extenso de la anatomía y fisiología de un folículo piloso normal no se puede reconocer aquel que es anormal.

Las funciones de la cubierta pilosa en los animales son múltiples. Algunas de las más importantes incluyen el ser un aislante térmico bastante efectivo, además de una barrera física protectora de los rayos ultravioleta. En algunos mamíferos el pelo constituye un excelente camuflaje ante los depredadores, que puede inclusive variar de color con las estaciones, particularmente en los

que habitan el círculo polar ártico. También es el sitio de una alta concentración de neurorreceptores, como en los pelos alrededor de las fauces y la nariz. Finalmente, es un mensajero efectivo de variadas señales que pueden significar preparación para la lucha y agresividad extrema o una disposición adecuada para la procreación.

En los seres humanos el cabello es apenas un vestigio del que nuestros antepasados poseían¹. Como resultado de lo anterior, la función protectora de la cubierta pilosa se ha perdido casi totalmente, quedando muy restringida a la protección de la piel del cráneo, los ojos y las fosas nasales. En verdad, el hombre es el más desnudo de los primates, sin haberse podido dar hasta el momento una explicación satisfactoria para esta radical transformación².

Paradójicamente al poco pelo que nos queda, su pérdida por causas fisiológicas o patológicas tiene serias consecuencias sicológicas y un gran impacto en la autoestima y en la calidad de vida de los individuos afectados^{3,4}. Culturalmente es un elemento importantísimo en la comunicación social y cualquier alteración en su cantidad o en su calidad es vista por el paciente como un evento desastroso al cual hay que buscar solución a cualquier

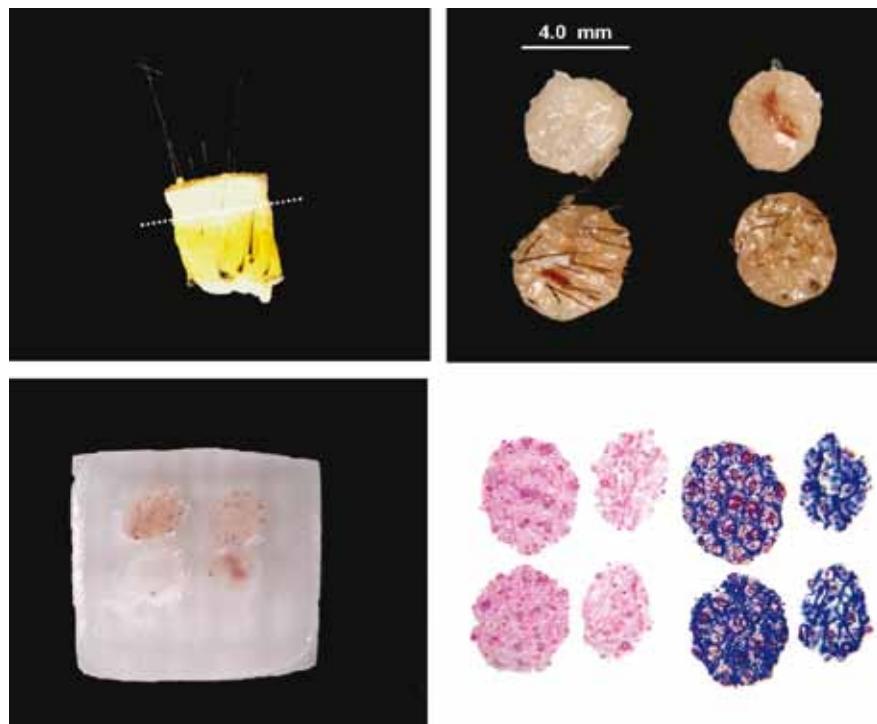


FIGURA 1. Biopsia de piel de cuero cabelludo. Arriba a la izquierda cilindro de tejido de 4 mm. A la derecha su aspecto después del corte transversal de dos bloques, uno de control y el otro del área enferma. Abajo a la izquierda la inclusión en el bloque de parafina y a la derecha el resultado final con tinciones de Hematoxilina-Eosina (HE) y Tricrómico de Masson (2X). Con esta técnica todos los folículos son fácilmente visibles en un solo corte histológico.

precio⁵. Esto ha impulsado notablemente la investigación de múltiples aspectos relacionados con su anatomía, fisiología, biología molecular y tratamiento^{6,7,8}. La demanda de productos para el cuidado del cabello es enorme, conduciendo a un desarrollo notable de la industria cosmética dedicada a su cuidado^{9,10}.

En este artículo se discuten los aspectos más importantes de la anatomía microscópica del tallo y el folículo piloso necesarios para comprender la terminología asociada con sus aspectos normales y patológicos mediante el uso de numerosas microfotografías que facilitan la comprensión de los distintos temas expuestos.

El primer paso para poder conocer en profundidad la anatomía folicular normal es tomar una o dos biopsias de piel de cuero cabelludo de 4,0 mm de diámetro (área de 12.566 mm²) para cortes verticales y horizontales (**FIGURA 1**). Los cortes transversales son obligatorios en caso de una alopecia androgénica, o de un eflujo telógeno crónico. En los demás casos de alopecias no inflamatorias y cicatriciales puede escogerse entre cortes verticales u horizontales, según las preferencias y experiencia del patólogo y técnicos del laboratorio.

La toma y proceso de una biopsia de piel de cuero cabelludo fueron ya revisadas en extenso en un número anterior de esta revista. Se analizaron las distintas modalidades de cortes histológicos, además de las indicaciones y limitaciones de cada uno. En esta revisión se omite su discusión y únicamente nos referimos al tema de una manera puntual cuando sea pertinente¹¹⁻¹⁵.

Embriología

La formación del folículo piloso involucra una serie de señales complejas entre la dermis y la epidermis, a través de ocho estadios que recapitulan el ciclo normal de involución y crecimiento del pelo en el adulto¹⁶.

El desarrollo del folículo piloso comienza entre la semana octava y decimasegunda de la gestación como “placodas” o condensaciones epidérmicas de la piel fetal que aparecen a intervalos regulares, inicialmente en las cejas, el mentón y el labio superior. Posteriormente, se van extendiendo caudal y ventralmente en oleadas. El estímulo inicial que inicia y mantiene el proceso en el feto, al parecer, proviene del tejido mesenquimatoso asentado en la dermis. Este mesénquima especializado gobierna también la subsiguiente penetración de la dermis por parte de las “placodas” epidérmicas, haciendo que los folículos pilosos se alarguen notablemente como un cordón de células epiteliales, en un ángulo muy abierto con la epidermis. La amplitud de este ángulo es muy variable y está determinada en gran medida por la localización anatómica del folículo piloso. El destino final del tejido conjuntivo especializado es situarse como una condensación por debajo de la parte más profunda de la invaginación epitelial, dando lugar a la papila dérmica del bulbo piloso. Los folículos no se forman en ausencia de esta influencia mesenquimatosa. El músculo erector del pelo se origina por sí mismo independiente del folículo piloso. No hay músculos erectores del pelo en los

folículos que crecen perpendicularmente a la epidermis tales como los que están presentes en las pestañas, el conducto auditivo externo y los orificios nasales.

Hacia el segundo trimestre, en el bulbo piloso, las células epiteliales periféricas se separan de las células epiteliales centrales, formando la vaina radicular externa. Las células localizadas centralmente se sitúan por encima de la papila dérmica y se diferencian más tarde en la vaina radicular interna y el tallo piloso propiamente dicho con su cutícula, corteza y médula. Todos los folículos pilosos se forman en la vida embrionaria y en los seres humanos no se forman folículos adicionales después del nacimiento^{17,18}. La densidad máxima de folículos pilosos se observa en el cuero cabelludo del recién nacido y va disminuyendo paulatinamente con la edad hasta la edad adulta.

El desarrollo del pelo está controlado por una red compleja de activación secuencial e inactivación de mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos¹⁹. Los genes y las moléculas que participan en el desarrollo del folículo han sido estudiadas extensamente, reconocién-

dose algunos reguladores positivos y negativos que se expresan en momentos variables durante su desarrollo^{20,21}. Algunos de los más significativos son: β -catenina^{22,23}, ectodisplasina²⁴, GATA-3²⁵, y BMP2/BMP4²⁶.

Anatomía

En conjunto, las glándulas sebáceas, el músculo erector del pelo y el folículo piloso se conocen como la unidad pilo-sebácea. Es un órgano microscópico muy complejo desde el punto de vista funcional y anatómico. Está compuesto por una gran cantidad de células epiteliales y mesenquimatosas dispuestas en múltiples capas que comprenden más de 20 diferentes tipos de poblaciones celulares, las cuales aparecen y desaparecen, o se modifican sustancialmente según la fase del ciclo, o el estímulo hormonal presente en un momento dado. Además, los folículos no responden de una manera uniforme y algunos lo hacen de una manera completamente divergente. Todo lo anterior explica la enorme dificultad para entender una estructura microscópica tan complicada.

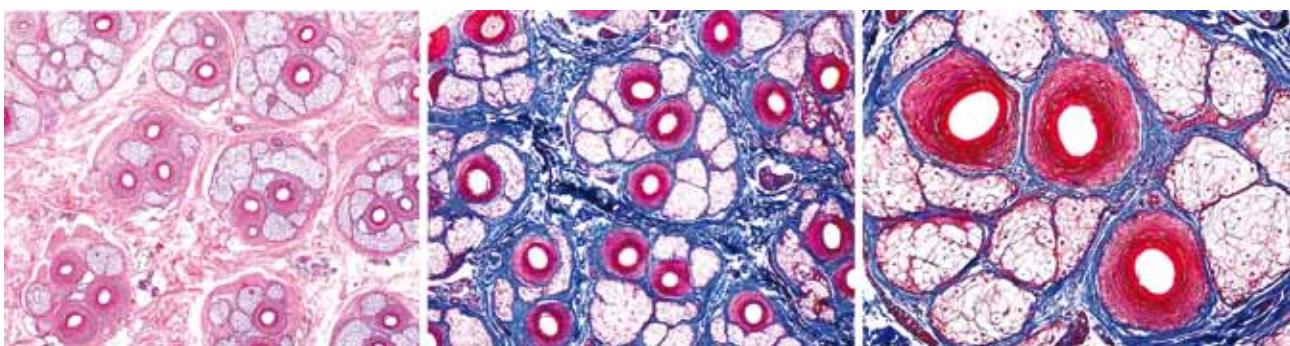


FIGURA 2. Unidades foliculares. En el corte de la izquierda hay 9 unidades foliculares bien definidas conformadas por folículos terminales (HE 4X). En los dos cortes de la derecha, teñidos con colorante para colágeno (Tricrómico de Masson 4X y 10X) se observa igualmente unidades foliculares en diferentes aumentos. Los tallos pilosos han sido desplazados por la cuchilla del micrótomo por lo que los folículos se observan vacíos.

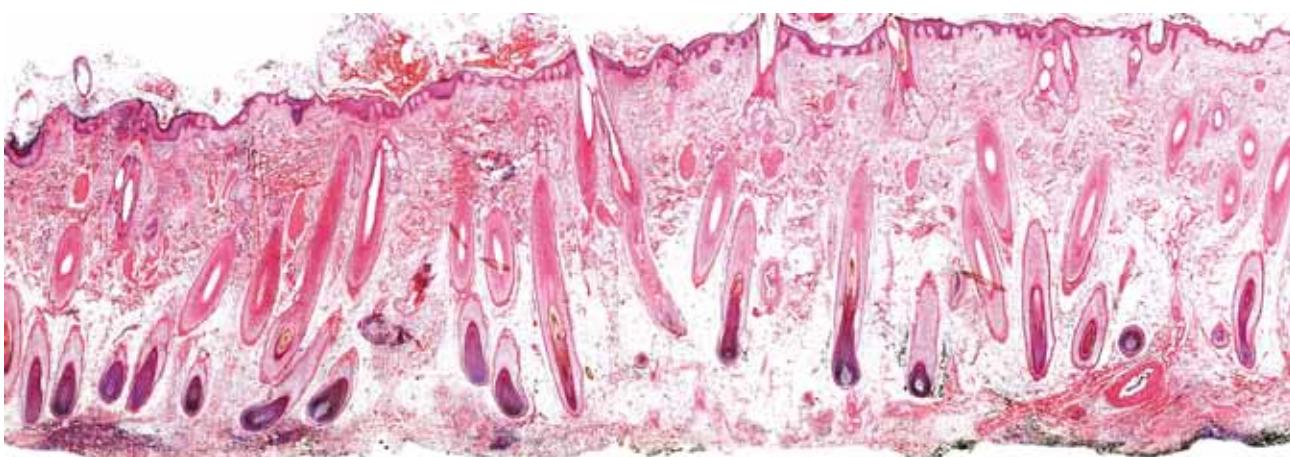


FIGURA 3. Folículos pilosos terminales en anagen. Corte vertical. Casi todos los folículos llegan hasta la grasa subcutánea (HE 2X).

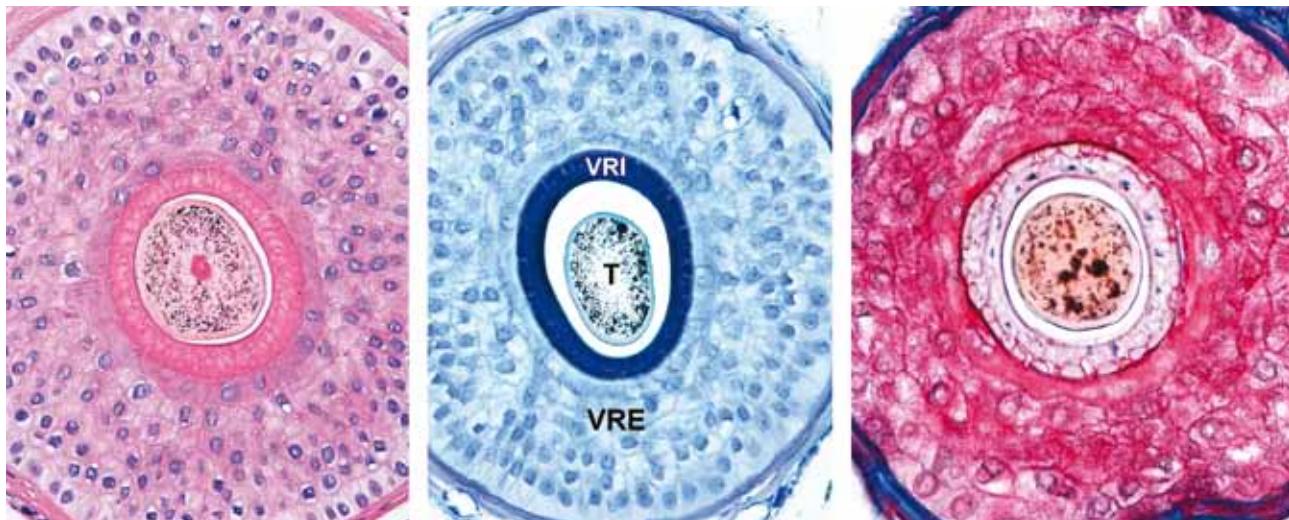


FIGURA 4. Folículos pilosos terminales en anagen. Cortes horizontales. El diámetro del tallo piloso (T) es mayor que el espesor de la vaina radicular interna (VRI). La vaina radicular externa (VRE) está bien formada. De izquierda a derecha coloraciones de HE, Azul de toluidina y Tricrómico de Masson (10X).

En un corte histológico transversal de una biopsia con sacabocado (4,0 mm), coloreada con hematoxilina y eosina, se pueden reconocer las siguientes estructuras:

Unidades foliculares: los folículos pilosos emergen del cuero cabelludo en pequeños grupos conocidos como unidades foliculares las cuales están compuestas por tres a seis folículos terminales y uno o dos vellos. Este agrupamiento de los folículos se aprecia muy bien a bajo aumento en los cortes practicados a nivel del infundíbulo y el istmo (**FIGURA 2**).

Folículos pilosos terminales: corresponden al cabello fácilmente visible que cubre el cuero cabelludo, las axilas y el área genital. En el sexo masculino cubre, además, la zona de la barba, el tórax, los brazos y las piernas. El tamaño y la forma de los pelos terminales varían considerablemente según la localización y la función potencial. Los pelos terminales del cuero cabelludo sirven como protección contra los rayos ultravioleta y como un aislante térmico. Los pelos terminales de las pestañas y las cejas protegen a los ojos del polvo y el sudor. Los pelos de las pestañas son los más pigmentados y de mayor diámetro entre todos los pelos del cuerpo. Los pelos nasales protegen las fosas nasales del ingreso de insectos y de material en partículas²⁷.

En un corte histológico son fáciles de reconocer porque son mucho más grandes que los vellos, son más gruesos, muestran pigmentación (excepto las canas) y se implantan profundamente en la dermis, llegando hasta la grasa subcutánea (**FIGURA 3**). Contienen un tallo piloso, el diámetro del cual es más grande que el grosor de la vaina radicular interna (**FIGURA 4**).

Vellos verdaderos: son mucho más cortos que los folículos terminales, con menos de 1,0 cm de longitud, en promedio. Además, son muy delgados, sin pigmento, por lo que son casi invisibles. Están presentes en toda la superficie corporal, excepto en las palmas, las plantas y los labios. Aun en áreas que se consideran que son las más abundantes en folículos terminales, como el cuero cabelludo, los vellos pueden llegar a ser hasta el 20% de los folículos pilosos presentes.

Microscópicamente, son superficiales, apenas llegan hasta la grasa subcutánea, implantándose en la parte media y baja de la dermis. No presentan nunca médula, pigmento o músculo erector del pelo (**FIGURA 5**). El diámetro del tallo piloso es igual o de menor magnitud que el grosor de la vaina radicular interna (**FIGURA 6**). La vaina radicular externa es muy delgada. Muchos de ellos muestran en el segmento superior una estructura que los rodea completamente y que es similar a una ruana o manto (**FIGURA 7**).

Folículos pilosos miniaturizados: son bastante parecidos a los vellos verdaderos, y corresponden a los folículos terminales que se han miniaturizado por efecto de los andrógenos. En los individuos con alopecia androgénica se incrementan marcadamente y pueden llegar a ser la mayoría de los folículos pilosos en el cuero cabelludo (**FIGURA 8**). La única manera de diferenciarlos de los vellos verdaderos está en que los folículos pilosos miniaturizados dejan tras de sí una estela folicular profunda, que se origina en la grasa subcutánea, como folículos terminales que fueron en algún momento.

Los vellos verdaderos pueden tener una estela folicular muy corta. En una biopsia de cuero cabelludo, general-

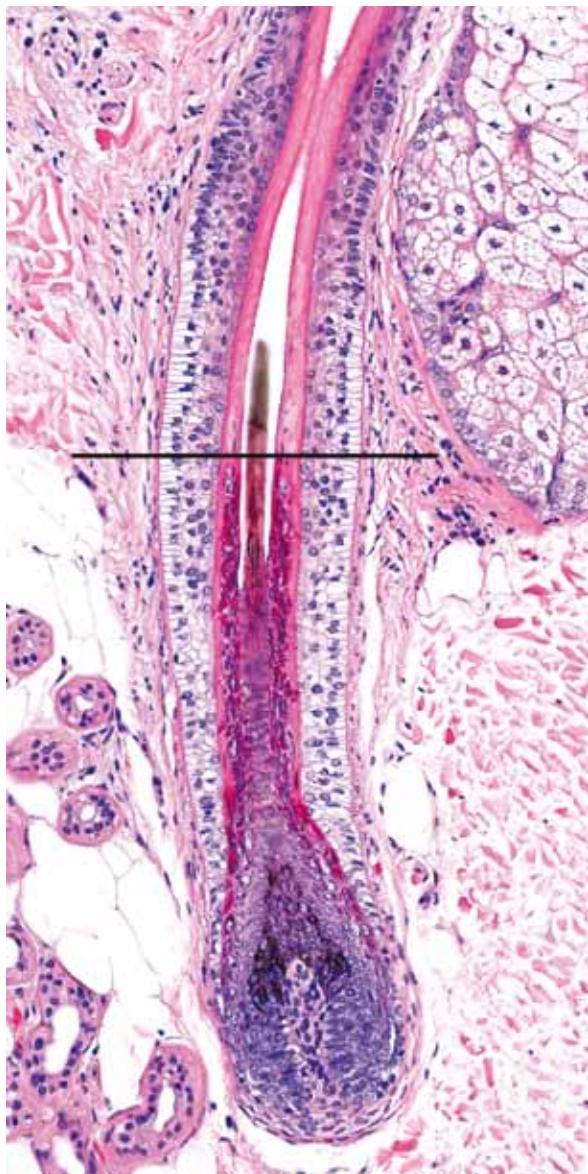


FIGURA 5. Vello. Corte vertical. El bulbo folicular se implanta en la unión con la grasa y el diámetro del tallo piloso es menor que el espesor de la vaina radicular interna. La línea horizontal señala la cresta de Adamson, donde el tallo piloso y la vaina radicular pierden sus núcleos (HE 4X).

mente, cuando se habla de vellos, sin calificar su origen, se está hablando tanto de folículos miniaturizados como de vellos verdaderos, sin entrar a diferenciarlos.

Folículos pilosos indeterminados: tienen una morfología intermedia entre la de los folículos pilosos terminales y los vellos, correspondiendo a una forma transitoria en el proceso de miniaturización. El tallo piloso es de mayor tamaño que la vaina radicular interna, pero nunca de las dimensiones de un folículo piloso terminal (**FIGURA 9**).

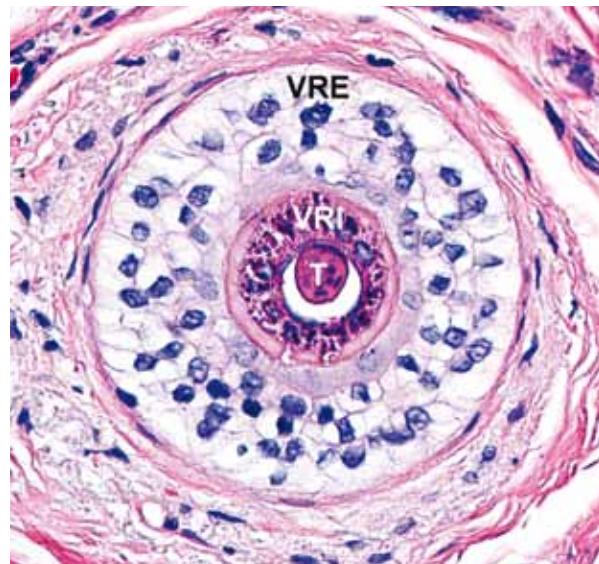


FIGURA 6. Vello. Corte horizontal. El diámetro del tallo (T) es menor que el espesor de la vaina radicular interna (VRI). Por fuera esta la vaina radicular externa (VRE), (HE 40X)

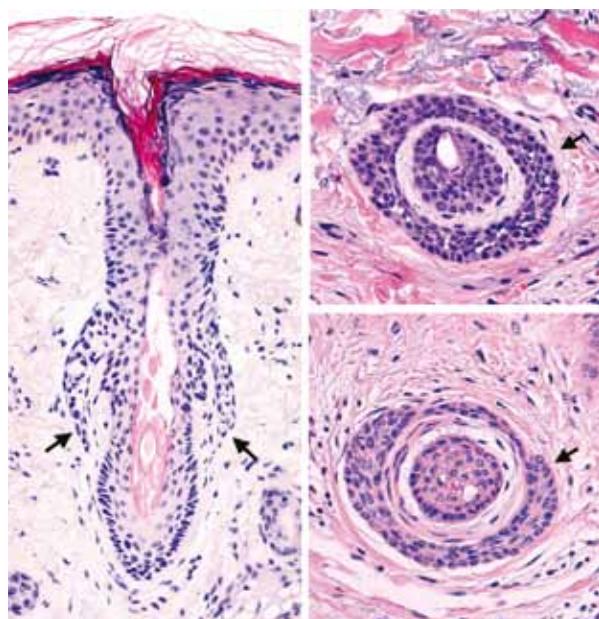


FIGURA 7. Manto. Cortes vertical y horizontal. Se observa un vello verdadero con el manto (flecha negra) de células epiteliales que lo recubre en toda su circunferencia (HE 10X y 40X).

Como se deduce de lo anterior, las dos estructuras clave para diferenciar microscópicamente un vello de un folículo piloso terminal, son el tallo piloso y la vaina radicular interna. Éstos se pueden identificar con facilidad en cortes horizontales con la tinción de hematoxilina-eosina (**FIGURAS 4, 5 Y 6**). Otras tinciones que resaltan la vaina radicular interna son el azul de toluidina y la coloración de elástico, que permiten una apreciación y cuantificación rápida al primer golpe de vista (**FIGURAS 4, 9**). Es importante tener en cuenta que frecuentemente el tallo piloso se pierde durante el proceso de la biopsia, al ser éste un

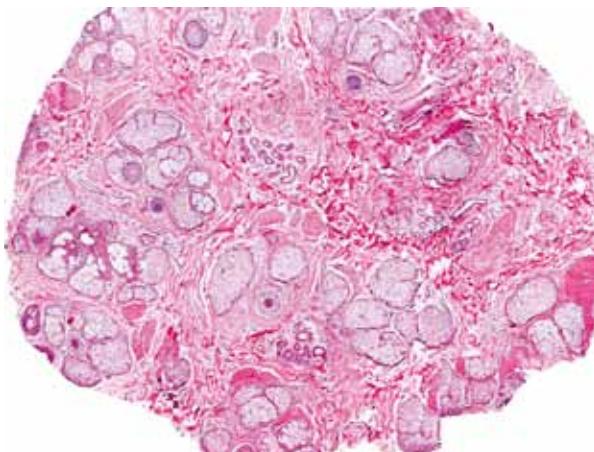


FIGURA 8. Alopecia androgénica. Vertex. Corte horizontal. Los folículos pilosos son apenas visibles debido a que todos han sufrido una extrema miniaturización (HE 4X)

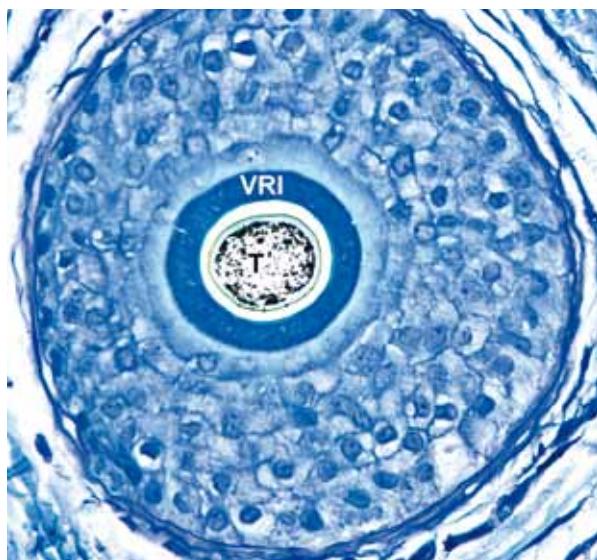


FIGURA 9. Folículo indeterminado. Corte horizontal. El diámetro del tallo (T) es apenas superior al de la vaina radicular interna (VRI). La coloración de azul de toluidina (40X) es particularmente adecuada para teñir la VRI.

elemento formado por queratina dura y ser arrastrado por la cuchilla del micrótomo. En estos casos, el tamaño se puede extrapolar a partir del diámetro del espacio vacío que deja dentro de la vaina folicular (**FIGURA 2**).

Los conceptos de folículos pilosos terminales, vellos y folículos indeterminados son muy importantes en el diagnóstico de la alopecia androgénica. Su cuantificación en un corte horizontal es crucial para el diagnóstico correcto. Para el dermatopatólogo es muy útil disponer no sólo de una biopsia del sitio afectado sino de otra de un área respetada (área occipital) para hacer un estudio comparativo y apreciar mejor el proceso de miniaturización (**FIGURA 10**). La proporción normal de folículos pilosos terminales a vellos es aproximadamente de siete a uno.

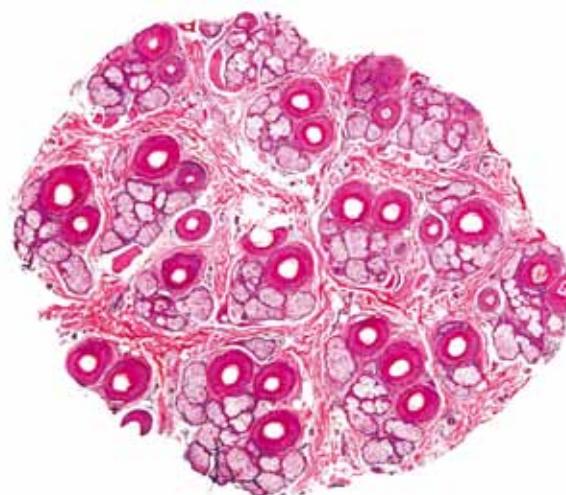


FIGURA 10. Alopecia androgénica. Control normal área occipital. Corte horizontal. Compare en esta biopsia de aspecto normal y en la Figura 8 el diámetro de los folículos pilosos (HE 4X).

División segmentaria del folículo piloso

El folículo piloso puede ser dividido anatómica y funcionalmente en dos segmentos. La porción superior es muy estable y no es afectada por el ciclo normal del folículo piloso. La línea divisoria entre el segmento superior y el inferior se halla inmediatamente por debajo del promontorio, que corresponde externamente a la inserción del músculo erector del pelo, e internamente se sitúa un poco por debajo del sitio en que la vaina radicular interna se descama (**FIGURA 11**). La porción inferior involuciona activamente durante el proceso del ciclo del pelo de acuerdo a si los folículos están en fase anágena, catágena o telógena.

Segmento superior

Está formado por tres componentes: la apertura del folículo en la piel conocido como *ostium*. A continuación, el segmento que se extiende desde el *ostium* hasta la desembocadura de las glándulas sebáceas, corresponde al infundíbulo. Finalmente, está el istmo que se continúa desde la desembocadura de las glándulas sebáceas hasta el sitio de inserción del músculo erector del pelo en el promontorio del mismo (**FIGURA 12**). El músculo erector del pelo se extiende desde allí lateralmente hasta la epidermis, siempre en el ángulo más abierto entre el folículo y la piel.

Segmento inferior

Es el segmento inconstante con ciclos y que involuciona casi totalmente en los estadios de telógeno y catágeno. Anatómicamente se extiende desde la inserción del músculo erector del pelo hasta el bulbo piloso inclusive. Tiene,

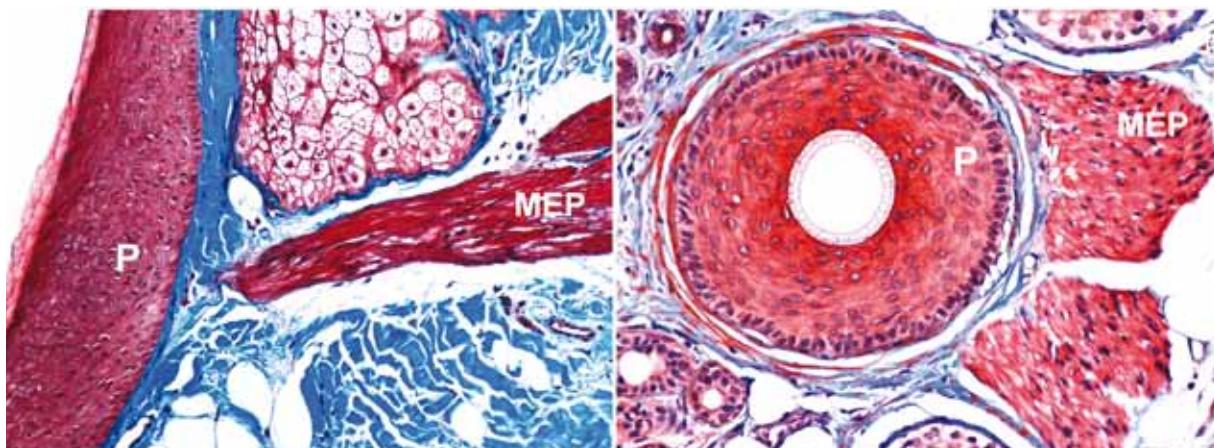


FIGURA 11. División segmentaria. Cortes vertical y horizontal. El músculo erector del pelo (MEP) se inserta en el promontorio (P), dividiendo el folículo en segmento superior e inferior (Tricrómico de Masson 10X).

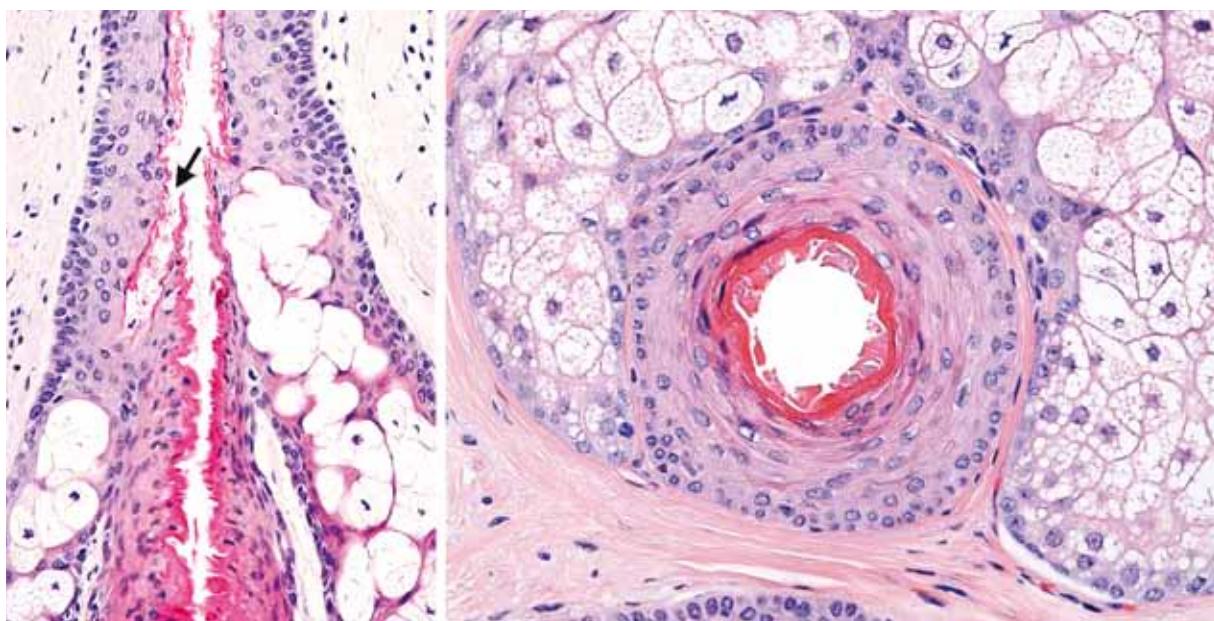


FIGURA 12. División segmentaria. Izquierda: El infundíbulo va desde el ostium hasta la desembocadura de la glándula sebácea (flecha negra). El istmo se continúa desde este punto hacia abajo y está recubierto internamente por queratina triquilemal. Derecha: Corte horizontal en el que se aprecia la descamación de la vaina radicular interna y su remplazo por queratina de tipo triquilemal en el istmo (HE 4X y 20X).

a su vez, dos componentes: el primero es el tallo (que no se debe confundir con el tallo piloso o pelo propiamente dicho) que va desde la parte superior del segmento inferior, es decir, desde la inserción del músculo erector del pelo, hasta la cresta de Adamson, donde comienza el bulbo piloso. La cresta de Adamson corresponde a la zona de transición donde la vaina radicular interna y el pelo pierden sus células nucleadas y se convierten en queratina sin núcleo (**FIGURA 5**). Por debajo de la cresta de Adamson está el bulbo piloso, el cual en los folículos pilosos terminales asienta en la grasa subcutánea y en los vellos en la dermis reticular. En el bulbo está la población de células matriciales y melanocitos que rodean

la papila dérmica. Es la zona con más actividad mitótica y metabólica del pelo, responsable de la pigmentación y generación del tallo piloso (**FIGURA 13**)^{28,29,30}. La nutrición de la matriz es suministrada por una asa capilar, localizada dentro de la papila dérmica de los folículos pilosos terminales.

Capas del tallo piloso

El tallo piloso corresponde al pelo visible a simple vista. Está formado por queratina dura. Hay, por lo menos, 54 diferentes tipos de queratinas humanas, de las cuales, 17 corresponden a queratinas del pelo. Las queratinas están inmersas en una matriz proteica que es conocida

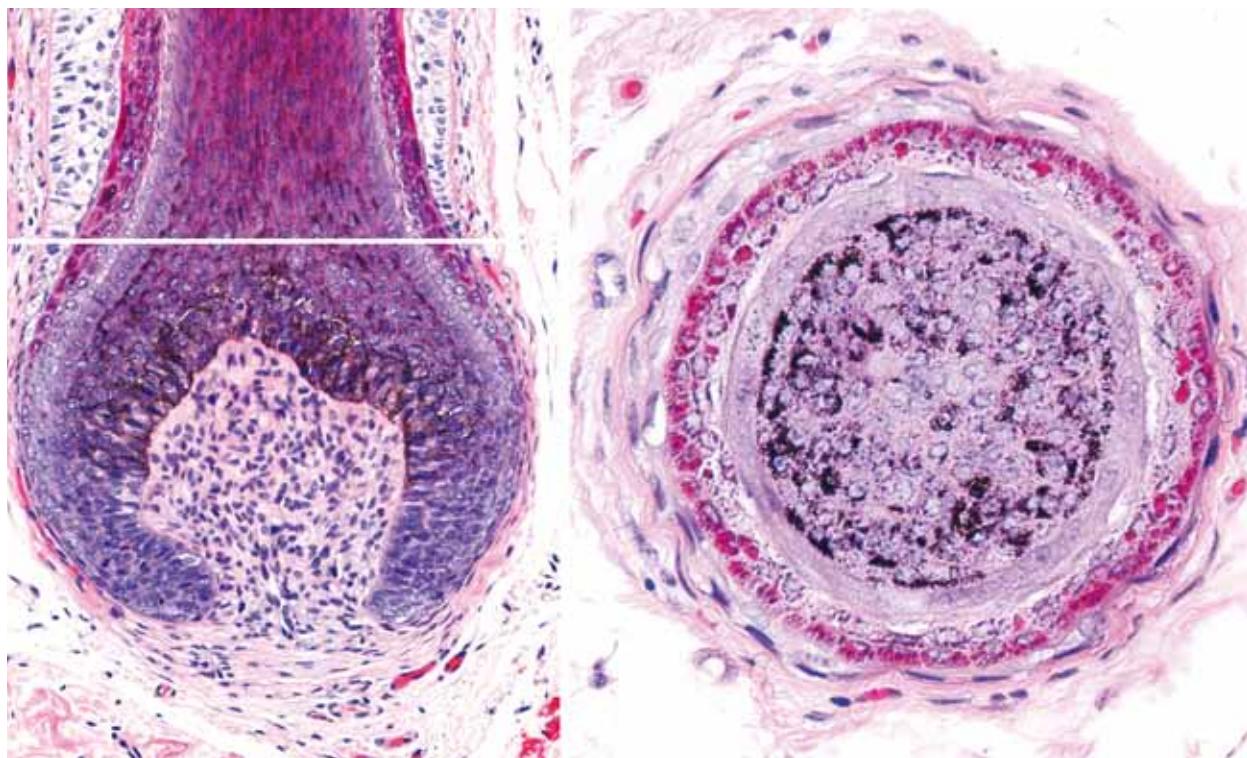


FIGURA 13. Bulbo piloso. Izquierda: Corte vertical. Se observa la papila dérmica y numerosos melanocitos en la parte basal del epitelio matricial. La línea blanca señala el plano de corte horizontal en la figura siguiente. Derecha: A este nivel todas las capas del folículo son nucleadas. La queratinización apenas comienza en la vaina radicular interna con numerosos gránulos de tricohialina (HE 10X y 40X).

como “proteínas asociadas a la queratina” y compuestas por moléculas con altos contenidos de azufre, tirosina y glicina³¹.

El tallo piloso está compuesto por tres capas de adentro hacia afuera (**FIGURA 14**):

Médula: es la capa más central e inconstante en el ser humano. Está formada por células poligonales con una apariencia en esponja que en el pelo de los mamíferos actúa como aislante térmico.

Corteza: es la capa más gruesa y responsable de la fortaleza y el color del pelo al contener numerosos melanosomas. Está formada por filamentos de queratina dura que se organizan en microfibrillas entrelazadas altamente resistentes a la tracción y el desgaste. El tallo piloso tiene una resistencia a la tensión tan fuerte como una fibra de cobre de diámetro equivalente. Es tan resistente que puede durar miles de años, como lo demuestran los restos arqueológicos de las momias egipcias. El pelo es igualmente elástico pudiendo estirarse hasta el 10% de su longitud original sin dañarse³².

Cutícula: constituye la parte más externa del tallo piloso y es responsable en buena parte de la resistencia al desgaste producido por agentes físicos y químicos presentes en el medio ambiente, como el calor y las sus-

tancias químicas utilizadas para alisar, enrollar, teñir, destear o arreglar el pelo en cualquiera de sus infinitas variedades. La cutícula está compuesta por escamas de corneocitos orientados hacia la epidermis en un sentido totalmente inverso a las células de la cutícula de la vaina radicular interna, trabándose unas con otras y mejorando la adherencia del tallo piloso. Es totalmente transparente, permitiendo que los melanosomas de la corteza interactúen con la luz solar. La pérdida de la cutícula debilita significativamente la fortaleza del pelo y conduce a múltiples trastornos en la morfología del tallo piloso.

El tallo piloso es constante en su composición por encima de la cresta de Adamson, y no tiene núcleo. Por debajo de esta estructura muestra células nucleadas hasta su origen en las células matriciales (**FIGURA 5 Y 13**).

Capas del folículo piloso

En un corte horizontal de un folículo terminal en fase anágena se puede identificar diferentes capas, las cuales varían notablemente en grosor y composición según el segmento y fase del ciclo en el cual se haga el corte histológico.

En un corte en el segmento superior, por debajo del ostium, en el infundíbulo, se observa que esta parte del folículo está compuesta por epidermis, la cual se recubre

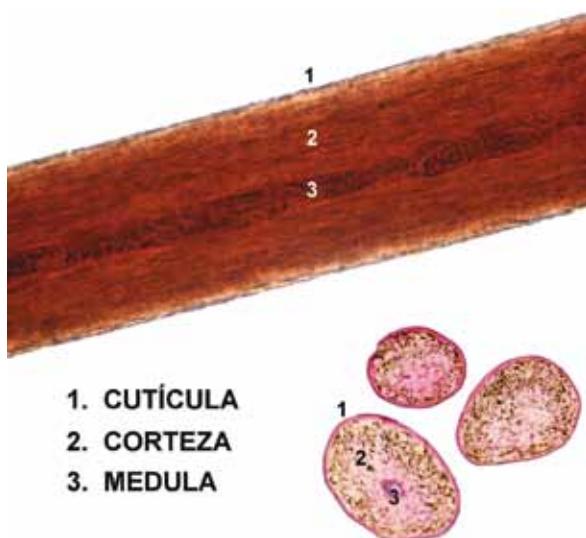


FIGURA 14. Tallo piloso. La cutícula (1) se aprecia aserrada con una parte de las células cuticulares levantadas hacia arriba en el mismo sentido. La corteza (2) es la parte más visible del tallo y la medula (3) está casi siempre ausente o, como en esta microfotografía, apenas se insinúa (20X).

de queratina de la manera habitual, como lo hace la epidermis (**FIGURA 15**).

Más proximalmente, un corte en el istmo muestra ausencia de la vaina radicular interna y solamente vaina radicular externa que se recubre internamente de capas de queratina triquilemal (**FIGURA 12**).

En un corte en el segmento inferior, por debajo de la inserción del músculo erector del pelo, se observarán del centro a la periferia (**FIGURA 16**):

- La vaina radicular interna, con sus tres subcapas:
- La cutícula de la vaina radicular interna (diferente a la del tallo piloso, imbricada con ella por medio de células cuticulares que siguen una dirección opuesta).
- La capa de Huxley, formada por tres capas de células cúbicas.
- La capa de Henle, formada por una sola capa de células elongadas.
- La vaina radicular externa compuesta por varias capas de células que pueden recubrirse de capas de queratina de forma similar a la del pelo; la capa más interna, en contacto con la capa de Henle, se conoce como la capa acompañante; permite el deslizamiento entre la capa radicular interna móvil y la capa radicular externa fija durante el crecimiento del pelo.
- La membrana basal, conocida, además, como membrana vítreo o hialina; se continúa arriba con la membrana basal epidérmica.
- El tejido conjuntivo especializado perifolicular.

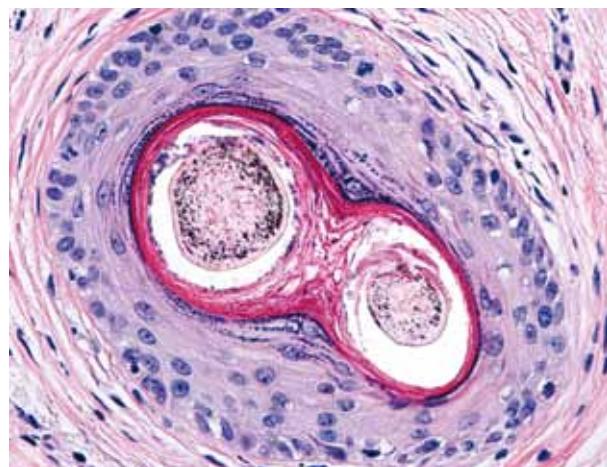


FIGURA 15. Infundíbulo folicular. Cortes transversal. Hay dos tallos pilosos en un solo infundíbulo. La pared está tapizada por epidermis que produce queratina de tipo epidérmico con una capa granulosa fácilmente visible (HE 40X)

Estas capas cambian notablemente en su apariencia y espesor según el nivel en el que se realice el corte microscópico. La vaina radicular externa tiene mucho glucógeno en los cortes profundos cercanos al bulbo (**FIGURA 16**). En la cresta de Adamson, los gránulos de queratina hialina se pierden y en el nivel del promontorio, donde se inserta el músculo erector del pelo, la vaina radicular interna desaparece totalmente y, como ya se mencionó anteriormente, es reemplazada por queratina triquilemal, derivada de la vaina radicular externa (**FIGURA 12**)³³. La descamación prematura de la vaina radicular interna es un hallazgo frecuente en muchas alopecias cictriciales y, particularmente, en las del tipo de la alopecia cictricial central centrífuga^{34,35}.

Ciclo del pelo

El ciclo de crecimiento, involución y pérdida del pelo es un evento muy llamativo en los animales, en tanto que en el hombre no hay una muda periódica y, por lo tanto, el pelo se pierde de una forma continua y asincrónica. La interacción de numerosos factores de crecimiento, entre ellos citocinas, hormonas, neurotransmisores y sus receptores, es importante en el ciclo del folículo piloso normal. Parece ser que el componente más importante en desencadenar la pérdida del pelo en los animales está localizado en el mismo pelo y que algunas neurotropinas del tipo de factores neurotróficos derivados del cerebro son importantes en la inducción de la fase catágena, a su vez, desencadenados por los cambios en la duración del día y en la exposición solar. El ciclo del pelo afecta a los folículos pilosos terminales y a los vellos, modificando profundamente la morfología del segmento inferior del folículo, además del

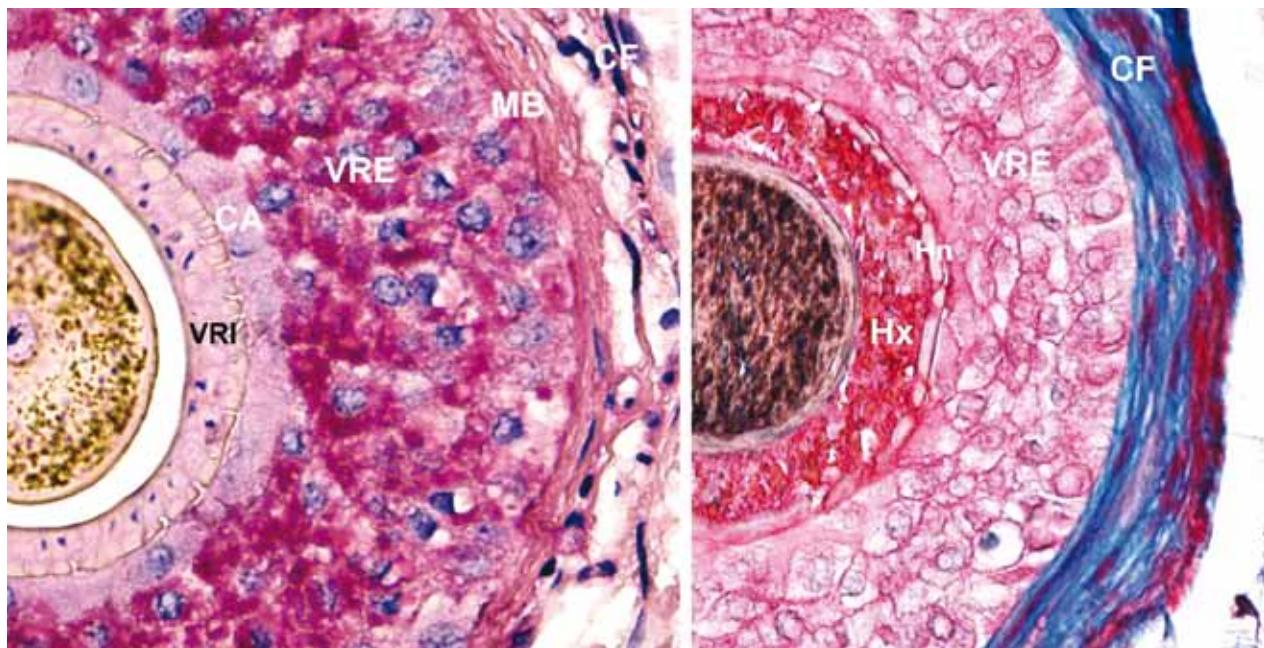


FIGURA 16. Folículo piloso. Cortes transversales. Izquierda corte suprabulbar (PAS 20X) y derecha corte a nivel del bulbo (Tri-crómico de Masson 20X). En el centro de cada folículo esta el tallo piloso y más excéntricamente se observa las diferentes capas que lo componen: vaina radicular interna (VRI) con su capa de Huxley (Hx) y de Henle (He), capa acompañante (CA), vaina radicular externa (VRE), membrana basal (MB) y tejido conectivo perifolicular (CF).

tejido conjuntivo, los vasos sanguíneos, los nervios y las poblaciones celulares asociadas al folículo piloso³⁶⁻³⁸.

El ciclo del pelo se divide en tres fases (**FIGURA 17**):

Anágena: es la fase más larga de crecimiento activo y dura de dos a siete años, que puede resultar en cabelleras de 12 a 80 cm de longitud. Da lugar al característico pelo humano, largo y pigmentado, muy visible y que hace que los seres humanos requieran un corte periódico.

Su duración varía notablemente de un sitio a otro del cuerpo y es el factor determinante más importante para definir cuán largo es el cabello. Puede durar varios años en los folículos pilosos del cuero cabelludo, pero puede

ser solamente de apenas algunas semanas en los folículos pilosos de las extremidades.

Los pelos terminales en fase anágena se observan microscópicamente como los típicos folículos pilosos terminales normales que penetran profundamente la grasa subcutánea, con su segmento inferior bien desarrollado (**FIGURA 3 Y 13**).

El bulbo piloso de los folículos en fase anágena presenta abundante producción de melanina y actividad mitótica intensa lo cual da como resultado un crecimiento del tallo de alrededor de 1 cm por mes, o 0,35 mm por día. Los pelos que crecen más rápidamente en el ser humano son los folículos pilosos del mentón, 0,38 mm por día³⁹.

Aproximadamente, entre el 80% y el 100% de los folículos pilosos están en un momento dado en fase anágena. Al ser la fase de mayor actividad mitótica, síntesis de melanina y ADN, es la fase más vulnerable a los cambios hormonales, medicamentos y tóxicos de diversa índole (**FIGURA 18**).

Unidad pigmentaria folicular: la pigmentación del pelo sucede solamente en fase anágena a partir de la interacción entre los melanocitos bulbares, los queratinocitos y los fibroblastos de la papila dérmica⁴⁰. La dependencia de la melanogénesis del folículo piloso de la fase anágena la distingue de la melanogénesis continua que sucede en la epidermis (**FIGURA 13**). Igualmente, se ha observado que la pigmentación óptima del folículo piloso ocurre solamente durante un número predeterminado de



FIGURA 17. Fases del ciclo. Anágena (A), catágena (C), telógena (T), exógena (E) y kenógena (K).



FIGURA 18. Bulbo piloso. Este es el aspecto de dos bulbos pilosos obtenidos por tracción suave en anágena (arriba) con aspecto de escoba, o palo de golf y uno en telógena (abajo) con aspecto de aplicador de algodón, o porra (10X).

ciclos⁴¹. No está claro si la pérdida del pigmento en el pelo es consecuencia de pérdida funcional o depleción selectiva de los melanocitos del folículo piloso⁴².

Las canas son la consecuencia de esta deficiencia en la producción de melanina folicular. La melanina parece no solamente pigmentar los folículos pilosos sino reducir

sustancialmente su tasa de proliferación e incrementar su diferenciación. Se ha demostrado, y cualquiera que tenga canas lo puede observar, que los folículos pilosos no pigmentados crecen a una velocidad mayor que los folículos pilosos pigmentados. Esto es particularmente notable en los pelos de la barba, en la cual los folículos pilosos no pigmentados crecen más rápidamente que los negros. Igualmente, las canas son más basta en su composición, filamentosas e inmanejables, además de ser más resistentes a la tinción que los pelos pigmentados adyacentes de color oscuro. Lo anterior refleja una profunda alteración en sus propiedades químicas y físicas⁴¹. También se ha observado que las canas presentan más frecuentemente mèdula. Las canas pueden ser reversibles en ciertas circunstancias, tales como en casos de la irradiación del cuero cabelludo o después de eventos inflamatorios serios como un eccema eritrodérmico o una candidiasis erosiva del cuero cabelludo⁴³.

Catágena: precede a la fase telógena. Durante esta fase el segmento inferior del folículo involuciona agudamente debido a la apoptosis masiva del epitelio folicular, con reducción notable de su tamaño. Es la fase más corta del ciclo y dura solamente de dos a tres semanas. Por lo tanto, únicamente entre el 1% y el 2% de los folículos en un momento dado están en fase catágena y es realmente raro encontrarlos en las biopsias normales de cuero cabelludo.

Las secciones horizontales de los pelos en fase catágena se caracterizan por folículos pilosos de forma oval o redonda, abundante apoptosis y una ausencia de actividad mitótica y pigmento melánico. Las células apoptóticas tienen un citoplasma eosinófilo y un núcleo picnótico

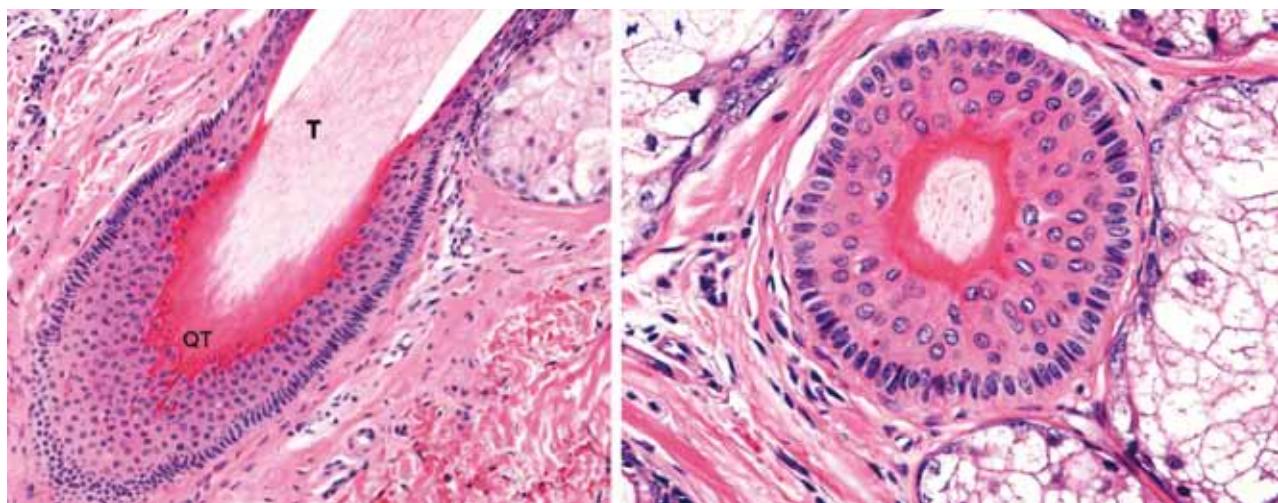


FIGURA 19. Catágena. Cortes vertical y horizontal. Hay en el epitelio de la vaina radicular externa algunos cuerpos apoptóticos. La vaina radicular interna ha desparecido siendo remplazada por abundante queratina triquilemal originada en la vaina radicular externa, que rodea un bulbo piloso con forma de porra (HE 20X).

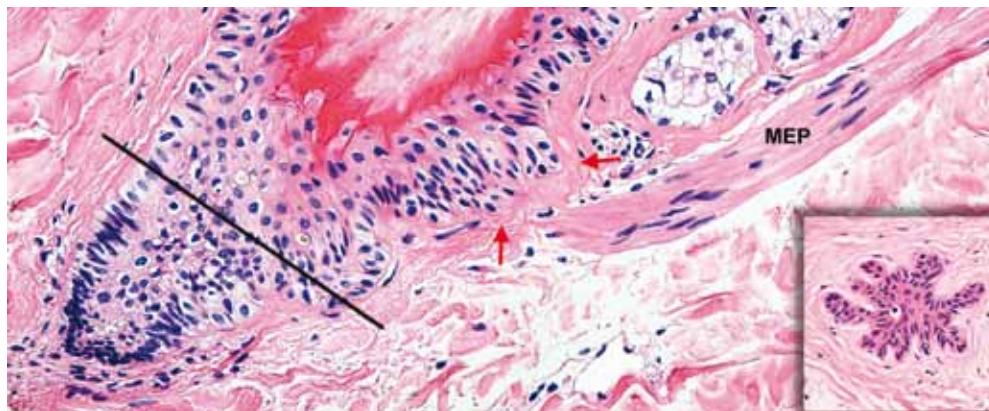


FIGURA 20. Telógena. Cortes vertical y horizontal. El músculo erector del pelo (MEP) se inserta en el promontorio (flecha roja). En este nivel se observa la base de un tallo piloso en telógena rodeado por queratina triquilemal intensamente eosinófila, más abajo esta la unidad germinativa telógena. El plano de corte marcado con la línea negra corresponde a la imagen inserta a la derecha de una unidad germinativa telógena en corte horizontal (HE 10X y 40X).

central en su fase inicial. Posteriormente pierden el núcleo y se observan como células ovales o de formas geométricas intensamente eosinófilas. En la medida en que el folículo se retrae, la membrana basal se colapsa y aparece engrosada y corrugada, la vaina radicular interna desaparece y la vaina radicular externa aparece morfológicamente similar a la del epitelio del istmo, produciendo abundante queratina de tipo triquilemal, que rodea al folículo piloso, el cual asume una forma de porra (**FIGURA 19**). La tracción forzada o el arrancamiento forzado del pelo inducen la fase catágena; por lo tanto, los folículos pilosos en fase catágena son un hallazgo muy frecuente en la tricotilomanía y en las alopecias de tipo mecánico⁴⁴. Las mejores biopsias para observar este fenómeno son las tomadas a los 2 o 3 meses de haber ocurrido el episodio traumático⁴⁵.

Telógena: dura, aproximadamente, cien días y entre el 10% al 20% del total de números de folículos piloso está en fase telógena en un momento dado. En el cuero cabelludo humano se pierden 100 folículos pilosos en fase telógena por día, aproximadamente. Los folículos pilosos del tórax y de las extremidades tienen una fase telógena más frecuente y duradera que los folículos del cuero cabelludo. La fase telógena representa la fase final de involución del folículo piloso en su segmento inferior.

Histológicamente, el folículo piloso en fase telógena se encoge hasta cerca de la mitad de su tamaño previo y no se extiende más allá de la dermis reticular media. En los cortes verticales se observa un pelo en forma de porra, rodeado por abundante queratina en capas similares a las del pelo producida por la vaina radicular externa, sin participación de la vaina radicular interna. La papila dérmica se sitúa por debajo del área de inserción del músculo erector del pelo, y en un corte horizontal se observa un agregado de células basaloïdes, conocidos como la unidad germinal telógena o el germen secundario. Está formada por células de la vaina radicular externa con una palizada externa y una forma que semeja vagamente una flor con pétalos desorganizados (**FIGURA 20**). La involución del segmento inferior del folículo piloso da lugar a una estructura llamada la estela folicular, la cual no es más que la cicatriz fibrosa del sitio en el cual estaba localizado anteriormente en el folículo (**FIGURA 21**). Las estelas foliculares no son específicas de la fase telógena ya que se pueden observar también como consecuencia de la miniaturización de los folículos pilosos terminales por efecto de los andrógenos.

En el eflujo telógeno, el conteo de folículos en fase telógena aumenta discretamente (más del 20%) y puede ser un cambio muy sutil de detectar en una biopsia, ya que los pacientes nunca pierden suficiente pelo como para quedar calvos. Al ser un proceso difuso, es mejor tomar dos biopsias de sitios separados y procesar ambas en cortes horizontales para poder comparar y cuantificar todos los folículos en un solo plano. Como todos los folículos en fase catágena terminan invariablemente en fase telógena, al hacer el conteo total de folículos en fase telógena se incluyen aquellos que están en fase catágena. Los bulbos en telogen que se caen espontáneamente o

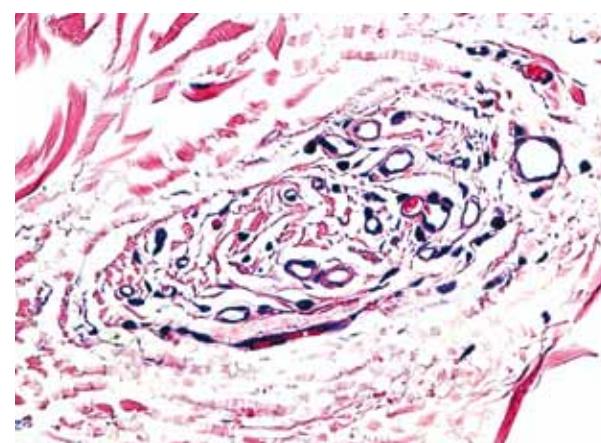


FIGURA 21. Estela folicular. Corte horizontal. La estela folicular es una cicatriz formada por tejido conectivo y vasos sanguíneos en proporción variable de acuerdo a su antigüedad (HE 40X).

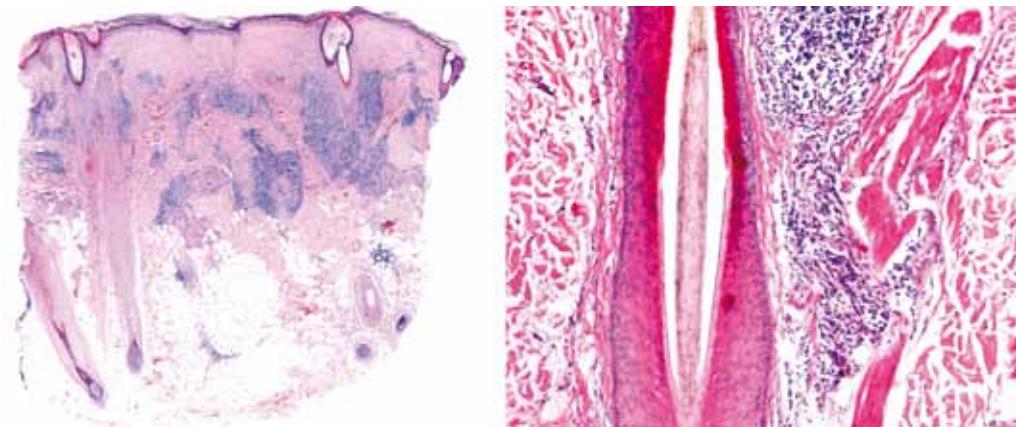


FIGURA 22. Alopecia cicatricial. Lupus discoide. Corte horizontal. El infiltrado inflamatorio se concentra particularmente en la zona ocupada por el segmento superior del folículo, a nivel del promontorio. Las glándulas sebáceas han desaparecido casi por completo (HE 2X y 20X).

los obtenidos mediante tracción tienen forma de porra o aplicador de algodón y no son pigmentados (**FIGURA 18**).

Es importante recalcar que todos los cambios descritos en las anágena, telógena y catágena se observan mejor en cortes seriados efectuados a nivel del promontorio, tanto en los cortes verticales como en los horizontales. La combinación de ambos es la mejor opción.

Células madre foliculares

Hasta hace pocos años se pensaba que las células madre foliculares asentaban en la unidad terminal telógena; sin embargo, recientemente se ha demostrado en muchos estudios que las verdaderas células madre están localizadas en el promontorio, en el punto de inserción del músculo erector del pelo, y son las encargadas de regenerar no solamente el folículo sino las glándulas sebáceas y la epidermis^{46,47}. La región del promontorio puede ser fácilmente identificada como un engrosamiento excéntrico unilateral de la vaina folicular externa (**FIGURA 11 Y 12**). Dentro de la zona del promontorio se han identificado células melanocíticas, células mesenquimatosas primitivas, precursores de mastocitos, células de Langerhans inmaduras y células neurales^{48,49,50}.

La pérdida de células madre del promontorio es frecuente en los casos en los que hay infiltrado inflamatorio que rodea el segmento superior, como en las alopecias cicatriciales, que conduce a una alopecia permanente (**FIGURA 22**)^{51,52,53}.

Hay otras dos fases que se consideran componentes finales de la telógena y que no se observan fácilmente en los estudios histológicos de rutina. Éstas son:

Exógena (telóptosis): recientemente se ha visto que la pérdida del pelo después de la fase telógena es un fenómeno activo, altamente controlado, mediado por un mecanismo proteolítico que rompe las uniones aún presentes entre el bulbo piloso y la vaina radicular externa. Antiguamente se pensaba que el pelo en fase telógena era empujado hacia afuera por el nuevo pelo en fase aná-

gena que iba emergiendo⁵⁴. Los pelos en fase exógena corresponden a los pelos en fase telógena que se pierden espontáneamente cada día (aproximadamente, 100), sin necesidad de tracción.

Kenógena: se refiere al intervalo de tiempo después de la fase exógena en que el folículo piloso permanece vacío, antes de que salga un nuevo folículo piloso en fase anágena⁵⁵. La frecuencia y duración de los pelos en fase kenógena están incrementadas en mujeres y hombres con alopecia androgénica^{56,57,58}.

Tejido inmune del folículo piloso

El folículo piloso es un sitio de gran interacción inmune por la solución de continuidad que representa en la superficie cutánea. De acuerdo con lo anterior, las células presentadoras de antígenos se encuentran en muy alta densidad en la piel que tenga folículos pilosos. Se concentran, principalmente, en el segmento superior del folículo y su número va disminuyendo en el segmento inferior (**FIGURA 23**)^{59,60}.

A este nivel, el sistema inmune del folículo piloso tiene una configuración muy particular, al parecer, para mantener un área de relativo privilegio inmune en la fase anágena del ciclo. Allí, la vaina radicular interna y la matriz folicular se caracterizan por la supresión en la presentación de antígenos dependientes del complejo mayor de histocompatibilidad II, ausencia casi total de expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, e inhibición de la actividad de las células naturales asesinas. Concomitante con lo anterior, hay gran expresión de mediadores que favorecen la inmunosupresión. Al igual que en otras áreas similares en el organismo, el bulbo piloso no tiene vasos linfáticos y su estroma está ocupado por una matriz extracelular especializada, la cual dificulta el tráfico inmune.

Este privilegio inmunitario depende del ciclo del folículo piloso y, como se mencionó anteriormente, se hace más intenso durante la fase anágena^{61,62}. La importancia

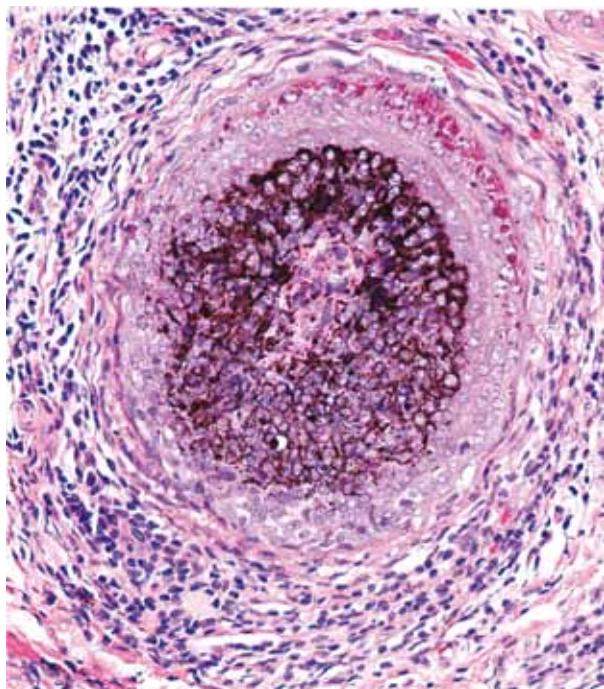


FIGURA 24. Alopecia areata. Corte horizontal. Hay numerosos linfocitos que rodean un bulbo piloso de un folículo terminal.

y el significado de este fenómeno fisiológico es desconocido; sin embargo, sus implicaciones en la alopecia areata son obvios, al haber en ésta un infiltrado linfocitario peribulbar muy intenso, al parecer, por colapso de la zona de privilegio inmune (**FIGURA 24**)^{63,64}.

Glándulas asociadas

Los folículos pilosos también contienen glándulas sebáceas que, con su secreción, lubrican el canal folicular y la superficie cutánea. Son muy numerosas y se identifican fácilmente en los cortes a nivel del segmento superior. En las alopecias cicatriciales las glándulas sebáceas se pierden muy rápidamente, y es el signo morfológico más precoz³⁵.

Las glándulas apocrinas también se asocian con los folículos pilosos y desembocan en la parte superior del segmento superior. Son abundantes en algunas áreas específicas, como las axilas, el área genital, el conducto auditivo externo, el abdomen medio y la areola.

Respuesta a los andrógenos

Los folículos pilosos pueden producir diferentes tipos de pelo en cuanto a su longitud, color y diámetro, en diferentes épocas, en el mismo individuo, todo esto debido a la capacidad del folículo piloso de regenerarse durante el ciclo y de responder a una gran cantidad de estímulos endocrinos, siendo los andrógenos los más importantes.

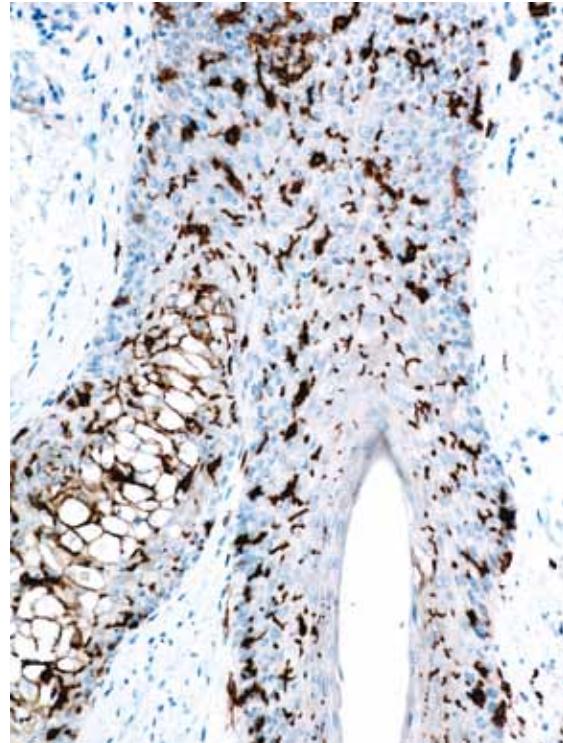


Figura 23. Células de Langerhans. En este corte vertical se aprecia la gran concentración de células presentadoras de antígenos en el segmento superior (CD1a 4X)

Sin embargo, la respuesta a los andrógenos no es uniforme y en muchos casos es paradójica, variando ampliamente según el sitio del cuerpo en la cual ejerce su influencia. Va desde áreas en las cuales no hay ninguna respuesta, como en las pestañas, a una respuesta muy débil en las zonas temporal y suboccipital del cuero cabelludo, moderada en los folículos pilosos de las extremidades y muy intensa como en los folículos pilosos del área facial, parietal, región pélvica, tórax y región axilar.

Igualmente, los efectos de los andrógenos son muy diferentes y contradictorios con respecto al área corporal. Los pelos de la región occipital son muy independientes de la acción de los andrógenos mientras que los folículos pilosos de la barba son muy dependientes del estímulo de andrógeno para su crecimiento. Paradójicamente, en los hombres, la sensibilidad de los folículos pilosos a los andrógenos en la región frontal, parietal y vérteice es para involucionar, los folículos pilosos terminales se transforman en vellos, dando lugar a la alopecia androgénica (**FIGURA 8**).

Diferencias raciales

Al nacer, un ser humano posee entre dos y cinco millones de folículos pilosos terminales y vellos. Cien mil a ciento cincuenta mil están en el cuero cabelludo. Aunque

las características microscópicas, composición química y estructura molecular son muy similares en los diferentes grupos raciales^{71,72}, se han descrito diferencias significativas en la conformación, propiedades mecánicas y capacidades para absorber agua, según el origen étnico⁷³.

Especialmente importantes son las notables diferencias en la densidad del pelo y las proporciones relativas de folículos pilosos en fase anágena y telógena, y terminales y velllos en individuos de diferentes razas. Los individuos asiáticos y los negros tienen menos folículos pilosos y los niños tienen ligeramente más folículos pilosos que las niñas. Estas diferencias deben ser tenidas muy en cuenta al considerar los datos numéricos cuando se interpretan biopsias de piel de cuero cabelludo cortadas horizontalmente^{74,75,76}.

Agradecimientos

Al Dr. Milton Mejía por la Figura 17 y a la señorita Nataly Montoya por su profesional labor de trascipción.

Referencias

1. Hardy A. Was man more aquatic in the past? *New Sci.* 1960;7:642-5.
2. Wheeler P. The loss of functional body hair in man: the influence of thermal environment, body form and bipedality. *J Hum Evol.* 1985;14:23-8.
3. Hadshiew I, Foitzick K, Arck P. Burden of hair loss: stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2004;123:455-7.
4. Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. *BMJ.* 2005;331:951-3.
5. Girman CJ, Rhodes T, Lilly FRW. Effects of self-perceived hair loss in a community sample of men. *Dermatology.* 1998;197:223-9.
6. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006;22:339-73.
7. Aznar Benítez S. Epidermal stem cells in skin homeostasis and cutaneous carcinomas. *Clin Transl Oncol.* 2007;9:760-6.
8. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med.* 1999;341:491-7.
9. Deedrick D, Koch S. Microscopy of hair. Part 1: A practical guide and manual for human hairs. *Forensic Science Communications.* 2004;6. Fecha de consulta: 19 de junio de 2010. Disponible en: http://www.fbi.gov/hq/lab/fsc/backissu/jan2004/research/2004_01_research01b.htm.
10. Olsen E. Clinical tools for assessing hair loss. In: Olsen E, editor. *Disorders of hair growth diagnosis and treatment.* Second edition. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 75-85.
11. Restrepo R. Cortes transversales vs. verticales para el diagnóstico de las alopecias. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2008;16:23-28.
12. Elston DM, Ferringer T, Dalton S, Fillman E, Tyler W. A comparison of vertical versus transverse sections in the evaluation of alopecia biopsy specimens. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:267-72.
13. Flotte TJ. Transverse sectioning of the scalp (Headington technique) in the 19th century. *J Cutan Pathol.* 2008;35:82-5.
14. Böer A, Hoene K. Transverse sections for diagnosis of alopecia? *Am J Dermatopathol.* 2005;27:348-52.
15. Garcia C, Poletti E. Scalp biopsy specimens: transverse vs vertical sections. *Arch Dermatol.* 2007;143:268.
16. Schmidt-Ullrich R, Paus R. Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis. *Bioessays.* 2005;27:247-261
17. Hardy MH. The secret life of the hair follicle. *Trends Genet.* 1992;8:55-61.
18. Billingham RE. A reconsideration of the phenomenon of hair neogenesis with particular reference to the healing of cutaneous wounds in adult mammals. In: Montagna W, Ellis RA, editors. *The biology of hair growth.* New York: Academic Press; 1958. p 451.
19. Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol.* 2002;118:216-25.
20. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006;22:339-73.
21. Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol.* 2002;118:216-25.
22. Gat U, DasGupta R, Degenstein L. De novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell.* 1998;95:605-14.
23. Chan EF, Gat U, McNiff JM. A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat Genet.* 1999;21:410-3.
24. Kere J, Srivastava AK, Montonen O. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet.* 1996;13:409-16.
25. Kaufman CK. GATA-3. An unexpected regulator of cell lineage determination in skin. *Genes Dev.* 2003;17:2108-22.
26. Noramly S, Morgan BA. BMPs mediate lateral inhibition at successive stages in feather tract development. *Development.* 1998;125:3775-87.
27. Szabo G. The regional anatomy of the human integument with special reference to the distribution of hair follicles, sweat glands and melanocytes. *Philos Trans R Soc Lond, Serie B, Bol Sci.* 1967;252:447-85.
28. Headington JT. Transverse microscopic anatomy of human scalp. *Arch Dermatol.* 1984;120:449-56.
29. Sperling LC. Hair anatomy for the clinician. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:1-7.
30. Poblet E, Ortega F, Jiménez F. The arrector pili muscle and the follicular unit of the scalp: a microscopic anatomy study. *Dermatol Surg.* 2002;28:800-3.
31. Parry DA, Smith TA, Rogers MA. Human hair keratin-associated proteins: sequence regularities and structural implications. *J Struct Biol.* 2006;155:361-9.
32. Wolfram L. Human hair: a unique physicochemical composite. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:S106-14
33. Whiting DA. Hair and nail histology. In: Hordinsky MK, Sawaya ME, Scher RK, editors. *Atlas of hair and nails.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000. p. 9-23.

34. Horenstein MG, Simon J. Investigation of the hair follicle inner root sheath in scarring and non-scarring alopecia. *J Cutan Pathol.* 2007;34:762-8.
35. Sundberg JP, Boggess D, Sundberg BA. Asebia-2J (Scd1(ab2J)): a new allele and a model for scarring alopecia. *Am J Pathol.* 2000;156:2067-75.
36. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg.* 2006;25:2-10.
37. Peters EM, Hansen MG, Overall RW. Control of human hair growth by neurotrophins: brain-derived neurotrophic factor inhibits hair shaft elongation, induces catagen, and stimulates follicular transforming growth factor beta2 expression. *J Invest Dermatol.* 2005;124:675-85.
38. Paus R, Foitzik K. In search of the "hair cycle clock": a guided tour. *Differentiation.* 2004;72:489-511.
39. Myers RJ, Hamilton JB. Regeneration and rate of growth of hairs in man. *Ann NY Acad Sci.* 1951;53:562-8.
40. Slominski A, Wortsman J, Plonka PM. Hair follicle pigmentation. *J Invest Dermatol.* 2005;124:13-21.
41. van Neste D, Tobin DJ. 2004 Hair cycle and hair pigmentation: dynamic interactions and changes associated with aging. *Micron.* 2004;35:193-200.
42. Commo S, Gaillard O, Bernard BA. Human hair greying is linked to a specific depletion of hair follicle melanocytes affecting both the bulb and the outer root sheath. *Br J Dermatol.* 2004;150:435-43.
43. Tobin DJ. A possible role for Langerhans cells in the removal of melanin from early catagen hair follicles. *Br J Dermatol.* 2003;138:795-8.
44. Bergfeld W, Mulinari-Brenner F, McCarron K. The combined utilization of clinical and histological findings in the diagnosis of trichotillomania. *J Cutan Pathol.* 2002;29:207-14.
45. Muller SA. Trichotillomania: a histopathologic study in sixty-six patients. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:56-62.
46. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: A folliculocentric view. *J Invest Dermato.* 2006;126:1459-68.
47. Ohyama M. Hair follicle bulge: a fascinating reservoir of epithelial stem cells. *J Dermatol Sci.* 2007;46:81-9.
48. Narisawa EK, Jordan SA, Oshima H. Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature.* 2002;416:854-60.
49. Lako M, Armstrong L, Cairns PM. Hair follicle dermal cells repopulate the mouse haematopoietic system. *J Cell Sci.* 2002;115:3967-74.
50. Kumamoto T, Shalhev D, Matsue H. Hair follicles serve as local reservoirs of skin mast cell precursors. *Blood.* 2003;102:1654-60.
51. Mobini N, Tam S, Kamino H. Possible role of the bulge region in the pathogenesis of inflammatory scarring alopecia: lichen planopilaris as the prototype. *J Cutan Pathol.* 2005;32:675-9.
52. Pozdnyakova O, Mahalingam M. Involvement of the bulge region in primary scarring alopecia. *J Cutan Pathol.* 2008;35:922-5.
53. Harries MJ, Meyer KC, Paus R. Hair loss as a result of cutaneous autoimmunity: Frontiers in the immunopathogenesis of primary cicatricial alopecia. *Autoimmun Rev.* 2009;8:478-83.
54. van Neste D, Leroy T, Conil S. Exogen hair characterization in human scalp. *Skin Res Technol.* 2007;13:436-43.
55. Rebora A, Guerrera M. Teloptosis and kenogen: two new concepts in human trichology. *Arch Dermatol.* 2004;140:619-20.
56. Rebora A, Guerrera M. Kenogen. A new phase of the hair cycle? *Dermatology.* 2002;205:108-10.
57. Guerrera M, Rebora A. Kenogen in female androgenetic alopecia. A longitudinal study. *Dermatology.* 2005;210:18-20.
58. Messenger AG, Sinclair R. Follicular miniaturization in female pattern hair loss: clinicopathological correlations. *Br J Dermatol.* 2006;155:926-30.
59. Thomas JA, Biggerstaff M, Sloane JP. Immunological and histochemical analysis of regional variations of epidermal Langerhans cells in normal human skin. *Histochem J.* 1984;16:507-19.
60. Christoph T, Muller-Rover S, Audring H. The human hair follicle immune system, cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol.* 2000;142:862-73.
61. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A 'hairy' privilege. *Trends Immunol.* 2005;26:32-40.
62. Ito T, Ito N, Saatoff M. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1196-206.
63. Ito T, Meyer KC, Ito N. Immune privilege and the skin. *Curr Dir Autoimmun.* 2008;10:27-52.
64. Price VH. Plenary workshop on alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005;10:280-5
65. Whiting DA, Dy LC. Office diagnosis of hair shaft defects. *Semin Cutan Med Surg.* 2006;25:24-34.
66. Shelley WB. Hair examination using double-stick tape. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:430-1.
67. Zitelli JA. Pseudomonilethrix. An artifact. *Arch Dermatol.* 1986;122:688-90.
68. Baden HP, Kubilus J, Baden L. A stain for plucked anagen hairs. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1:121-2.
69. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Marks R, Elsner P, EEMCO group (European Expert Group on Efficacy Measurement of Cosmetics and other Topical Products). EEMCO guidance for the assessment of hair shedding and alopecia. *Skin Pharmacol Physiol.* 2004;17:98-110.
70. Olsen EA, Bettencourt MS, Coté NL. The presence of loose anagen hairs obtained by hair pull in the normal population. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1999;4:258-60.
71. Franbourg A, Hallegot P, Baltenneck F. Current research on ethnic hair. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:S115-9.
72. Wolfram LJ. Human hair: a unique physicochemical composite. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:S106-14.
73. McMichael AJ. Ethnic hair update: past and present. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:S127-33.
74. Lee HJ, Ha SJ, Lee JH. Hair counts from scalp biopsy specimens in Asians. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:218-21.
75. Sperling LC. Hair density in African Americans. *Arch Dermatol.* 1999;135:656-8.
76. Mangelsdorf S, Otberg N, Maibach HI. Ethnic variation in vellus hair follicle size and distribution. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19:159-67.