

Výpad vlasů v důsledku léčby roztroušené sklerózy

MUDr. Radek Litvik¹, MUDr. Olga Zapletalová²

¹Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava

²Neurologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava

K léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou se využívají nejrůznější léčiva, která mohou nepříznivě působit na strukturu a funkci vlasového aparátu, zejména negativním ovlivněním anagenní fáze vlasového cyklu. Výpad vlasů je u většiny pacientů reverzibilní, velmi vzácně se setkáme s projevy nevratné holohlavosti. V léčbě se uplatňuje zejména lokálně podávaný minoxidil.

Klíčová slova: vlasový folikul, vlasový cyklus, alopecie, roztroušená skleróza.

Hair loss due to treatment of multiple sclerosis

The treatment of patients with multiple sclerosis, uses a variety of drugs that can adversely affect the structure and function of the hair, especially the negative influence of the anagen phase of the hair cycle. Hair loss is reversible in most patients, very rarely we can see expressions of irreversible baldness. The treatment is mostly applied topical minoxidil.

Key words: hair follicle, hair cycle, alopecia, multiple sclerosis.

Úvod

Vlasy jsou jedním z nejdůležitějších atributů psychosociální funkce kůže. Jejich kvalita a kvantita dokresluje celkový vzhled jedince a ztráta vlasů je tedy často spojená s psychosociální traumatizací (Arenberger, 2002).

Anatomicko-histologická korelace a fyziologie růstu vlasů

Vlasy patří mezi keratinizovaná kožní adnexa. Vznikají již během nitroděložního vývoje a počet vlasových folikulů se postnatálně nezvyšuje. Kšticí tvoří v průměru 100 000 vlasů. Dolní část folikulu je rozšířená v bulbus, v němž je na spodní části umístěna cévnatá, vazivová papila a nad ní zárodečná matrix. Buňky zárodečné matrix se dělí a diferencují v další vrstvy dolní části folikulu a z něj vyrůstajícího vlasu. Uvnitř vlasového folikulu je vlasový stvol (vlas) složený z dřevě, kůry a kutikuly. Kolem vlasu je vnitřní a zevní epitelová pochva. Celý folikul je dále ještě obklopen vazivovou pochvou z vazivových fibril koria (Štork, 2008).

Vlasové folikuly netvoří vlas stále, procházejí cyklickými změnami růstu, degradace a klidu.

Rozeznáváme tři základní fáze životního cyklu vlasu: anagen, růstová fáze trvající 2–6 let, přechodové stadium katagen (délky několik dnů a týdnů) a klidovou, výpadovou fázi telogen trvající 2–4 měsíce. Za fyziologických poměrů je 85 % vlasů v anagenu, méně než 1 % v katagenu a 15 % v telogenu (Arenberger, 2002; Štork, 2008).

Mechanismy vzniku ztráty vlasů

Obecně existují nejméně dva základní mechanismy vedoucí k nadměrné ztrátě vlasů. Ztráta vlasů bude mít v obou případech difúzní charakter. (I.) Větší procento vlasů než obvykle se dostane do telogenní růstové fáze s následnou zvýšenou denní ztrátou vlasů. (II.) Vysoce metabolicky a mitoticky aktivní anagenní vlasový folikul může být toxicky poškozen. U polékově navozených ztrát vlasů se jedná nejčastěji o anagenní výpad vlasů. Dochází k zástavě mitotické aktivity buněk zárodečné matrix. Obvykle se výpad vlasů objevuje během 7–10 dnů od zahájení

léčby, ale viditelný výpad vlasů nastane o 1–2 měsíce později. Ačkoli je ztráta vlasů obvykle těžšího stupně, zůstává na kůži v oblasti kšticí přítomno 10–15 % vlasů (nekompletní výpad vlasů díky telogenu). Ztráta vlasů je téměř vždy reverzibilní a tíže výpadů vlasů závisí primárně na charakteru léku, který výpad způsobil a většinou není nutné lék vysadit (Bolognia, Jorizzo et Rapini, 2012; Shapiro, 2002).

Vztah mezi roztroušenou sklerózou a vlasy

Roztroušená skleróza (RS) je chronické, autoimunitní, demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění postihující centrální nervový systém. Ideální léčba pacientů s roztroušenou sklerózou kombinuje účinky imunomodulační, imunosupresivní a neuroprotektivní. Cílem léčby je snížit zánět, relapsy, progresi neurologického postižení a při tom podporovat vlastní obranné mechanismy a celkově pacientovi neškodit (Zapletalová, 2016). K léčbě se využívá široká paleta nejrůznějších látek, které vykazují nežá-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radek Litvik, radek.litvik@fno.cz

Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(2): 121–125

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2017

Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2017

doucí účinky na vlasový aparát. Tito pacienti jsou pak neurology odesíláni ke konzultačnímu trichologickému vyšetření a léčbě. Role dermatologa se zaměřením na trichologii je v těchto případech jen podpůrná, neboť léčivé přípravky jsou v případě léčby roztroušené sklerózy nezbytné a nenahraditelné a výpad vlasů se obvykle jeví jako „kosmetický“ problém. Diagnostika je podpořena pečlivou farmakologickou anamnézou a trichologickým vyšetřením (test tahem, vyšetření tachogramu), které odliší anagenní (časný výpad vlasů po zahájení léčby daným přípravkem) a telogenní výpad vlasů (výpad vlasů začíná v průměru za 3–4 měsíce po zahájení léčby).

Přehled léčivých přípravků s nežádoucími účinky na vlasový aparát

Kortikosteoidy jsou syntetické glukokortikoidy. Terapeuticky se využívá především jejich účinků antiflogistických, antifibroplastických, antiedematózních, antialergických, imunosupresivních a antiproliferativních. Mají spíše protěktivní účinek na vlasový aparát (SÚKL, 2016).

Interferon beta-1a a interferon beta-1b mají antivirovou a imunoregulační aktivitu. Alopecie vznikají po obou preparátech, u interferonu beta-1a jsou alopecie méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), u interferonu beta-1b se vyskytují alopecie často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) (SÚKL, 2016).

Glatiramer acetát ovlivňuje imunitní procesy, které jsou dle současných znalostí zodpovědné za patogenезi RS. Dle dostupných údajů glatiramer acetát neovlivňuje negativně vlasový aparát (SÚKL, 2016).

Teriflunomid je imunomodulační látka s protizánětlivými účinky, která selektivně a reverzibilně inhibuje mitochondriální enzym dihydroorotátdehydrogenázu, potřebnou pro syntézu pyrimidinu de novo. Teriflunomid redukuje proliferaci aktivovaných B a T lymfocytů, které syntézu pyrimidinu de novo k růstu potřebují. Alopecie vyvolané teriflunomidem jsou velmi časté ($\geq 1/10$) a jsou povahy telogenního efluvia s výpadem kolem třetího měsíce užívání tohoto přípravku (SÚKL, 2016).

Dimethyl fumarát má protizánětlivé a imunomodulační účinky dané aktivací transkripční dráhy nukleárního faktoru Nrf2. Není známo ovlivnění vlasového aparátu dimethyl fumarátem (SÚKL, 2016).

Fingolimod je modulátorem receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P). Fingolimod je metabolizován sfingosin kinázou na aktivní metabolit fingolimod fosfát, který se váže na receptor pro S1P na leukocytech a na nervových buňkách CNS. Působením jako funkční antagonist S1P receptoru na lymfocytech dochází k redistribuci lymfocytů. Tato redistribuce snižuje infiltraci patogenních, prozánětlivých lymfocytů do CNS, kde by byly zapojeny do zánětlivých dějů a poškození nervové tkáně. Alopecie vyvolané fingolimodem jsou časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) (SÚKL, 2016).

Natalizumab je selektivní inhibitor adhezivní molekuly a váže se na $\alpha 4$ -podjednotku humánních integrinů, která má vysokou expresi na povrchu všech leukocytů s výjimkou neutrofilů. Natalizumab se váže na $\alpha 4\beta 1$ integrin blokující interakci s jeho analogickým receptorem, vaskulární buněčnou adhezivní molekulou-1 (VCAM-1). Narušením této molekulární interakce brání natalizumab transmigraci mononukleárních leukocytů endotelem do zanícené parenchymální tkáně. Natalizumab sám o sobě potlačuje aktivitu zánětu přítomnou v místě onemocnění. Není popsán negativní účinek natalizumabu na vlasový aparát (SÚKL, 2016).

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka odvozená z rekombinantní DNA zaměřená proti povrchovému glykoproteinu CD52. Alemtuzumab se váže na CD52 přítomný ve vysokých hladinách na T (CD3+) a B (CD19) lymfocytech, účinkuje prostřednictvím buněčné cytolyzy závislé na protilátkách a komplementem zprostředkované lýzy po navázání na buněčný povrch T a B lymfocytů. Alemtuzumab uplatňuje svůj účinek u RS svými imunomodulačními účinky prostřednictvím deplece a repulace lymfocytů. Alemtuzumab působí časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nežádoucí účinky na vlasový aparát. Jedná se o nejrušnější difúzní prořídnutí kštice, které může vést až k obrazu holohlavosti (SÚKL, 2016).

Rituximab je glykosylovaný imunoglobulin s lidskou IgG1 konstantní částí, zatímco variabilní části lehkých a těžkých řetězců jsou myšího původu. Mechanismus účinku cestou deplece B lymfocytů. V léčbě RS se používá v off-label indikaci. Alopecie se po podání rituximabu objevují často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) (SÚKL, 2016).

Fampridin, symptomatická léčba poruchy motoriky chůze u RS pacientů, je blokátorem

draslíkových kanálů. Blokádou těchto kanálů prodlužuje fampridin akční potenciál a překonává poruchu vedení vzruchu v demyelinizovaných axonech. O preparátu není známo, že by negativně ovlivňoval vlasový aparát (SÚKL, 2016).

V klinických studiích je dostupná léčba daklizumabem. **Daklizumab** je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která se váže na CD25 (IL-2R α) receptor a zabraňuje tak vazbě IL-2 na CD25. Daklizumab moduluje signalizaci IL-2 tím, že blokuje signály CD25-dependentního receptoru IL-2 s vysokou afinitou. Dochází tak k selektivnímu antagonismu reakcí aktivovaných T lymfocytů a expanze imunoregulačních CD56 bright NK buněk. Tyto komplexní imunomodulační účinky daklizumabu redukuje patologické projevy při RS. Mezi časté nežádoucí účinky daklizumabu ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) patří projevy seboroické dermatitidy v obličeji a ve kštici. Rovněž se může objevit těžká forma alopecie (SÚKL, 2016).

Léčba polékových alopecií

V léčbě polékových alopecií využíváme lokálně aplikovaný 2% minoxidil. Minoxidil je derivátem piperidinopyrimidinu a původně byl vyvinut k léčbě hypertenzních krizí a nezvadatelných hypertenzí. Minoxidil je agonistou na kaliovém kanálu spářených s ATPázovou aktivitou a jeho účinek je komplexní. Dochází k influxu kalia do buňky, a tím ke snížení intracelulární koncentrace kalcia (via aktivace kalium/kalciového antiportu) a snížení intracelulární koncentrace epidermálního růstového faktoru (EGF) a zvýšené expresi VEGF (vaskulární endoteliální faktor) a HGF (hepatální růstový faktor), což vede ke spuštění anagenní fáze, zlepšení vaskularizace dermální papily a ke zlepšení růstu vlasů. S úspěchem se také lokální aplikace 2% minoxidilu využívá v prevenci výpadu vlasů během léčby cytostatiky (Bolognia, Jorizzo et Rapini, 2012).

Jako doplněk léčby lze využít v celkovém i lokálním podání nejrušnější substance. Jedná se o celkově podávané aminokyseliny (cystein, methionin), stopové prvky (železo, zinek a selen), vitaminy (biotin, deriváty niacinu), lokálně lze aplikovat např. látky zlepšující perifolikulární prokrvení (prostaglandiny viprostol a lanoprost, aminexil, kofein) a mnoho dalších látek.

Rovněž lze ztrátu vlasu kamuflovat nejrušnějšími protetickými pomůckami (paruky a jiné) či vhodnými pokrývkami hlavy (Shapiro, 2002).

Závěr

K léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou se využívají nejrůznější léčiva, která mohou nepříznivě působit na strukturu a funkci vlasového aparátu, zejména negativním ovlivněním anagenní fáze vlasového cyklu. Diagnostika polékových výpadů

vlasů je založena zejména na pečlivé farmakologické anamnéze a trichologickém vyšetření (zhodnocení charakteru a tíže výpadu vlasů, tahový test, trichogram). Výpad vlasů je u většiny pacientů reverzibilní, velmi vzácně se setkáme s projevy nevratné holohlavosti. V léčbě se uplatňuje ze-

jména lokálně podávaný minoxidil. Mezioborová spolupráce mezi dermatologem a neurologem je pro pacienty s roztroušenou sklerózou prospěšná. Dermatologická léčba tak může příznivě ovlivnit psychosociální traumatizaci, která vznikla na základě léky vyvolané ztráty vlasů.

LITERATURA

1. Arenberger P. Klinická trichologie. Praha: Maxdorf 2002: 192.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology 2 – volume set. London: Saunders, Mosby 2012: 2776.
3. Shapiro J. Hair Loss. London: Martin Dunitz 2002: 192.
4. SUKL, www.sukl.cz, souhrny údajů o přípravcích, stav ke dni 31. 12. 2016
5. Štork J, Arenberger P, Pinzinger K, Semrádová V, Vosmík F. Dermatovenerologie. Praha: Galén a Karolinum 2008: 502.
6. Zapletalová O. Reprodukční bezpečnost glatiramer acetátu při léčbě těhotných s roztroušenou sklerózou. Remedica 2016; 3: 256–267.