

Rola zaburzeń hormonalnych tarczycy w nieprawidłowościach wzrostu włosów

The role of hormonal thyroid gland pathology in hair disorders

Anna Skrok, Anna Kozłowska

Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński

Przeegl Dermatol 2013, 100, 384–391

SŁOWA KLUCZOWE:

autoimmunologiczne choroby tarczycy, łysienie plackowate, łysienie telogenowe, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy.

KEY WORDS:

autoimmune thyroid disease, alopecia areata, effluvium telogenicum, hypothyroidism, thyrotoxicosis.

STRESZCZENIE

Zaburzenia hormonalne tarczycy istotnie wiążą się z nieprawidłowościami wzrostu włosów. Zaburzenia na poszczególnych piętrach osi podwzgórze-przysadka-tarczyca prowadzą do braku równowagi hormonalnej – hipo- lub hipertyreozы. Niedobór lub nadmiar aktywnych biologicznie hormonów tarczycy wpływa na skórę i jej przydatki. Dla dermatologa najistotniejsze znaczenie mają autoimmunologiczne zapalenia tarczycy – choroba Gravesa-Basedowa i choroba Hashimoto, w których mogą występować określone zaburzenia wzrostu włosów. Najczęstszą nieprawidłowością jest nadmierna utrata włosów w mechanizmie telogenowym, ale zaburzenia hormonalne tarczycy mają również związek z łysieniem plackowatym (szczególnie u chorych z zespołem Downa) czy madarozą (utrata brwi, rzęs). Warte uwagi są także wynikające z powiązań pomiędzy genem *hairless* i hormonami tarczycy zaburzenia wzrostu włosów u dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy czy z zespołem *atrachia with papular lesions*. Istotne znaczenie ma ponadto wpływ leków stosowanych w chorobach tarczycy – zarówno syntetycznych hormonów tarczycy, jak i jodu czy tyreostatyków. Wiele różnych leków odgrywa rolę w zaburzeniach wzrostu włosów poprzez modyfikację gospodarki hormonalnej tarczycy (amiodaron, lit, beksaroten, propranolol czy prednizon). Stwierdzenie w skórze i jej przydatkach receptorów dla hormonów tarczycy, a także dla TSH i TRH udowodniło ścisłą zależność pomiędzy hormonami tarczycy i zaburzeniami wzrostu włosów. W badaniach na zwierzętach wykazano, że hormony tarczycy współgrają, łącznie z estradiolem i testosteronem, w regulacji aktywności mieszkowej i aplikowane miejscowo powodują wzrost proliferacji w mieszku i wydłużenie anagenu. Stwierdzono, że stymulacja receptorów dla TSH obecnych w elementach mezenchymalnych mieszka włosowego powoduje transkrypcję genów podobną jak w przypadku receptora dla TSH w komórkach tarczycy, jednak bez istotnego wpływu na namnażanie komórek. Znane są także dowody na ekspresję genów dla receptora TRH w mieszkach włosowych, co uzupełnia obecny w mieszku włosowym model układu regulacyjnego gospodarki hormonalnej tarczycy – jako dokładnie odwzorowujący układ osi podwzgórze-przysadka-tarczyca.

ABSTRACT

Pathology of the hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT) axis that can lead to hypothyroidism or thyrotoxicosis is strongly connected with hair growth abnormalities. The most important for dermatologists are autoimmune thy-

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Anna Skrok
Klinika Dermatologiczna
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
e-mail:
annaskrok.med@gmail.com

roid diseases – Hashimoto’s thyroiditis and Graves’ disease related to various hair disorders. The most frequently observed is telogen effluvium, but there is also a connection between hormonal pathology of the thyroid gland and alopecia areata or madarosis. Hair growth abnormalities in children with congenital hypothyroidism or with atrichia with papular lesions syndrome are related to the “hairless” gene. Treatment of the thyroid gland diseases with synthetic thyroid hormones or antithyroid drugs as well as numerous other medications which can modify a hormonal balance of the thyroid gland (for example amiodarone, lithium, bexarotene, propranolol, prednisone) have a strong impact on hair growth cycle. Recently, it has been discovered that thyroid hormones, as well as TSH (thyroid-stimulating hormone) or TRH (thyrotropin releasing hormone) have receptors in the skin or in the human hair follicle, so hormones of the HPT axis can directly alter hair growth cycle. Thyroid hormones, together with estradiol so testosterone, play a role in regulation of the hair follicle metabolism so topical triiodothyronine/levothyroxine can stimulate hair follicle proliferation and anagen prolongation. Stimulation of located in the skin and in the hair follicle TSH receptors causes thyroid-specific gene expression in human skin/hair follicle, similiary to that in the thyroid gland tissues. Thyrotropin releasing hormone is a new player in human hair growth control. The expression of this hormonal receptor directly in human hair follicles completes hair follicles’ hormonal axis which is totally similar to the HPT axis.

WPROWADZENIE

Zaburzenia hormonalne tarczycy istotnie wiążą się z nieprawidłowościami wzrostu włosów. Punktem wyjścia do zrozumienia interakcji pomiędzy zaburzeniami hormonalnymi tarczycy a odpowiedzią na nie w skórze i jej przydatkach jest regulacyjna rola osi podwzgórze–przysadka–tarczycza. Podwzgórze, wydzielając tyreoliberynę (ang. *thyrotropin-releasing hormone* – TRH), stymuluje przysadkę do produkcji hormonu tyreotropowego (ang. *thyroid-stimulating hormone* – TSH). Hormon ten pobudza tarczycę do produkcji aktywnych biologicznie hormonów – tyroksyny (T4) i trójjodotyroniny (T3), które na zasadzie pętli zwrotnej hamują aktywność wydzielniczą wyższych pięter hormonalnych osi regulacyjnej podwzgórze–przysadka–tarczycza, zachowując w ten sposób fizjologiczną równowagę hormonalną w organizmie. Nieprawidłowości dotyczące poszczególnych pięter osi podwzgórze–przysadka–tarczycza powodują zaburzenia hormonalne – hipo- lub hipertyreozę. Nadmiar lub niedobór aktywnych biologicznie hormonów tarczycy (tyroksyny i 5-krotnie aktywniejszej biologicznie trójjodotyroniny) istotnie wpływa na stan skóry i jej przydatków. Wiele chorób tarczycy prowadzi w efekcie do zaburzeń hormonalnych. Z dermatologicznego punktu widzenia najistotniejsze są autoimmunologiczne zapalenia tarczycy (ang. *autoimmune thyroid disease* – AITD), tj. choroba Gravesa-Basedowa i choroba Hashimoto, w których bardzo często występują zaburzenia wzrostu włosów.

AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIA TARCZYCY I ZABURZENIA WZROSTU WŁOSÓW

Autoimmunologiczne zapalenia tarczycy należą do najczęstszych chorób autoimmunologicznych – częstość ich występowania w populacji ogólnej wynosi 1,5%, przeważają u kobiet. Chociaż oba typy AITD są różniane jako dwie odrębne jednostki kliniczne (determinowane przez inny rodzaj przeciwciał z odmiennym obrazem klinicznym), to jednak mogą występować w jednej rodzinie, u bliźniąt jednojajowych lub w ciągu życia u jednej osoby, wywołując w różnych okresach hiper- bądź hipotyreozę [1–4]. Najczęściej obserwowaną u osób z AITD nieprawidłowością dotyczącą włosów jest ich nadmierna utrata w mechanizmie telogenowym. Patofizjologia wzrostu włosów jest jednak nieco bardziej złożona. W chorobie Hashimoto, indukowanej przez przeciwciała antymikrosomalne skierowane przeciwko peroksydazie tarczycowej, oprócz zmian wynikających z hipotyreozy, obecne są nieprawidłowości uwarunkowane przede wszystkim mechanizmami immunologicznymi. Oprócz utraty włosów w mechanizmie telogenowym, częste jest przedwczesne siwienie. Przez lata opisywano i dokumentowano także związek między chorobą Hashimoto i łysieniem plackowatym (*alopecia areata* – AA). Aż u 16–25% pacjentów z AA stwierdza się AITD w wywiadach rodzinnym i osobniczym, przy czym nasilenie AA wyraźnie koreluje z ryzykiem występowania AITD

Tabela I. Skórne objawy niedoczynności tarczycy
Table I. Dermatological symptoms of hypothyroidism

sucha, szorstka skóra
obrzęk twarzy, rąk i stóp
pogrubiałe, kruche paznokcie
zmiany dotyczące włosów

Tabela II. Skórne objawy nadczynności tarczycy
Table II. Dermatological symptoms of thyrotoxicosis

świąd
nadmiernie ucieplona, wilgotna, aksamitna skóra
hiperpigmentacja
rumień dłoni
obrzęk przedgoleniowy
exophthalmus
akropachia tarczycowa
zmiany dotyczące włosów i paznokci

[5, 6]. Z kolei w chorobie Gravesa-Basedowa z jej typowym obrazem klinicznym, za który odpowiedzialne są przeciwciała przeciwko receptorom dla TSH, nieprawidłowości dotyczące włosów mają charakter zmian bardziej bezpośrednio skorelowanych z fluktuacją hormonów tarczycy, a więc będących wynikiem hip- lub hipertyreozы [7, 8]. Należy jednak pamiętać o potencjalnym współistnieniu choroby Gravesa-Basedowa z AA, chociaż nie zostało to potwierdzone w równym stopniu jak w chorobie Hashimoto. Ponadto w chorobie Gravesa-Basedowa, podobnie jak w chorobie Hashimoto, może występować przedwczesne siwienie [9]. W przypadku związanego z tą jednostką przedwczesnego siwienia nadal otwarte pozostaje pytanie, czy jest ono efektem złożonych mechanizmów immunopatologicznych czy też bezpośredniego wpływu hormonów tarczycy na melanogenezę w mieszku włosowym.

ZMIANY DOTYCZĄCE WŁOSÓW W NIEDOCZYNNOŚCI I NADCZYNNOŚCI TARCZYCY

Za istotę zjawisk patologicznych związanych z chorobami tarczycy uważano przez lata zaburzenia stężeń jej hormonów. W niedoczynności tarczycy, najczęstszym typie zaburzeń hormonalnych (ok. 4,6% populacji ogólnej, w większości subkliniczna), stwierdza się określone objawy kliniczne dotyczące m.in. skóry i jej przydatków (tab. I). Skóra u pacjenta z hipotyreozą jest sucha, szorstka, mogą występować obrzęki twarzy, rąk i stóp. Paznokcie są pogrubiałe i kruche. Często obserwuje się nieswoiste zmiany dotyczące włosów, takie jak utrata włosów w mechanizmie telogenowym, suchość i łamliwość włosów, powolny ich wzrost. Nad-

czynność tarczycy, której częstość w populacji ogólnej w stosunku do niedoczynności tarczycy jest znacząco mniejsza, wiąże się z wieloma objawami klinicznymi, w tym zmianami dermatologicznymi (tab. II). Skóra jest ciepła, wilgotna, aksamitna, z zaznaczoną hiperpigmentacją, rumieniem dłoni, możliwym obrzękiem przedgoleniowym, ponadto stwierdza się także wytrzeszcz gałek ocznych lub akropachię tarczycową. Obserwuje się łamliwość paznokci, a włosy u 20–50% pacjentów są przerzedzone w mechanizmie telogenowym, stosunkowo krótkie, jedwabiste [10, 11]. Nie wykazano korelacji między nasileniem hipertyreozы i stopniem wypadania włosów [12–14]. Częstość utraty owłosienia pachowego i łonowego szacuje się na ok. 60% [15].

Podsumowując bezpośredni wpływ zaburzeń stężeń hormonów tarczycy na metabolizm włosów, należy podkreślić, że łysienie telogenowe (*effluvium telogenicum*) i przerzedzenie włosów są wspólne zarówno dla niedoczynności, jak i nadczynności gruczołu tarczycowego, przy czym obraz kliniczny włosów w obu tych stanach chorobowych nieco się różni. Obserwując różne zaburzenia wzrostu włosów, trzeba pamiętać o roli diagnostyki hormonalnej tarczycy w określonych przypadkach klinicznych. Jest ona bardzo ważna zarówno w utracie włosów, w tym w madarozie czy AA, jak i w hirsutyzmie lub hipertrychozie, zwłaszcza noworodków, jako charakterystyczny objaw wrodzonej niedoczynności tarczycy.

ROLA DIAGNOSTYKI CHORÓB TARCZYCY W NIEPRAWIDŁOWOŚCIACH DOTYCZĄCYCH WŁOSÓW

Effluvium telogenicum to częsty typ rozlanej utraty włosów, który występuje (jako ostry) 2–3 miesiące po zadziałaniu tzw. czynnika stresogennego. *Effluvium telogenicum* jest wyzwalane i podtrzymywane przewlekłe w obu typach zaburzeń hormonalnych tarczycy. Występuje także w okresie eutyreozы u pacjentów z chorobą Hashimoto [10, 16]. W związku z tym u pacjentów z utratą włosów w tym mechanizmie zawsze, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn *effluvium telogenicum*, należy wykonać badania w kierunku zaburzeń gospodarki hormonalnej tarczycy. Podobną diagnostykę trzeba przeprowadzić w przypadku madarozы, zwłaszcza u pacjentów z utratą 1/3 bocznej części brwi, co jest charakterystyczne dla hipotyreozы [10, 11]. Współistnienie chorób autoimmunologicznych, zwłaszcza AITD, z AA obserwowano z różną częstością – od 8% do 47% [17]. Stwierdzano również zależność między ryzykiem wystąpienia AITD a nasileniem AA. Autoimmunologiczne zapalenia tarczycy występowały u 25% pacjentów z *alopecia universalis* i *alopecia totalis*, natomiast

wśród pacjentów z odmianą ogniskową AA jedynie u 15,59% [6, 18]. Wskazuje to na konieczność przeprowadzenia diagnostyki chorób tarczycy w AA. W doniesieniu autorów bułgarskich częstość występowania AITD u dzieci z AA wynosiła prawie 50%, co wskazuje na potrzebę diagnostyki również populacji pediatrycznej w kierunku AITD [19]. W związku z proponowaną standardową kontrolą TSH u pacjentów z AA w momencie jego rozpoznania, a następnie co roku, należy rozważyć ewentualne badania tego hormonu u dzieci co 6 miesięcy. Trzeba również uwzględnić związek występowania AA z AITD u chorych z zespołem Downa. Częstość pojawiania się AA u tych osób szacuje się na 2,4–11% [20–22]. Zależność ta ma swoje odzwierciedlenie w powiązaniu dwóch genów proponowanych dla AA z chromosomem 21, którego trisomia warunkuje zespół Downa [23]. Jednym z tych genów jest AIRE (ang. *autoimmune regulator*), którego mutacja warunkuje także autoimmunologiczny zespół wielogruzołowy typu 1 (APS typ 1) [23], drugi natomiast gen – MX1 – jest odpowiedzialny za produkcję indukowanego przez interferon białka p78 MxA warunkującego odporność na wirusa grypy [24]. Zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych, zwłaszcza tarczycy, u chorych z AA i zespołem Downa przekłada się na obecność przeciwciał przeciw tarczycowym, wynoszącą około 35% [25, 26]. W świetle tych badań należy przeprowadzać częstą kontrolę TSH u dzieci z zespołem Downa. Proponowany schemat oznaczania tego hormonu w tej grupie chorych zakłada dwukrotną kontrolę TSH w pierwszym roku życia, a następnie raz w roku [27].

Wrodzone zaburzenia wzrostu włosów, takie jak zespół *atrachia with papular lesions* (APL) [28–30] bądź hipertrychoza noworodków (charakterystyczna dla wrodzonej niedoczynności tarczycy), są także istotnie związane z zaburzeniami hormonalnymi tarczycy. Nie ma mutacja tzw. genu *hairless* (gen „bezwłosy”) powoduje utratę większości włosów w pierwszych tygodniach lub miesiącach życia u dzieci z APL. Gen *hairless* ma swoje *locus* na chromosomie 8 (8p12) i odpowiada za produkcję proteiny Hr oraz uczestniczy, razem z tyreoliberyną, w autoregulacji cyklu mieszka włosowego [29–31]. Wiadomo, że hormony tarczycy wzmacniają ekspresję genu *hairless* aż 10-krotnie [32]. Hipertrychoza noworodków może wskazywać na wrodzoną niedoczynność tarczycy. W pierwszych miesiącach życia następuje tu odwracalna utrata włosów, nasilona zwłaszcza w początkowym okresie substytucji tyroksyną [33, 34].

DZIAŁANIE LEKÓW WPŁYWAJĄCYCH NA METABOLIZM TARCZYCY

Omawiając zagadnienie wpływu hormonów tarczycy na zaburzenia wzrostu włosów, nie można po-

minąć roli leków stosowanych w chorobach tarczycy. W przypadku chorych na niedoczynność tarczycy część autorów sugeruje możliwość terapii łysienia za pomocą zmodyfikowanego leczenia substytucyjnego tyroksyną i dołączenia do niej także analogu trójiodotyroniny [35–37]. Ponadto u pacjentów leczonych preparatem lewotyroksyny obserwuje się utrzymywanie nasilonej utraty włosów pomimo uzyskania eutyreozy, natomiast stwierdzano względną poprawę stanu włosów i zahamowanie ich utraty po zmianie preparatu na złożony syntetyk zawierający, oprócz lewotyroksyny, trójiodotyroninę. Istotne znaczenie kliniczne może mieć także biodostępność preparatów tyroksyny. Wskazują na to przejściowe wypadanie włosów występujące przy zmianach preparatów tyroksyny, zwłaszcza generycznych, i poprawa po kolejnej zmianie lub powrocie do leku oryginalnego [38]. Ingerowanie, także lecznicze, w gospodarkę hormonalną tarczycy powoduje określone efekty dotyczące skóry i jej przydatków, w tym włosów.

U pacjentów leczonych z powodu nadczynności tarczycy obserwuje się najczęściej utratę włosów, głównie w mechanizmie telogenowym, zarówno podczas leczenia radykalnego (strumektomia, terapia radiojodem), jak i farmakologicznego tyreostatykami. Szczególne znaczenie ma terapia radiojodem, po której blisko 1/3 pacjentów obserwuje masyną utratę włosów, głównie w mechanizmie telogenowym, trwającą przez co najmniej 3 miesiące po zakończonym leczeniu. Należy jednak zwrócić uwagę, że łysienie następujące tydzień lub nieco później po rozpoczęciu terapii sugeruje obecność mechanizmu dystroficznego utraty włosów. Wypadanie także włosów po leczeniu radiojodem jest zwykle przejściowe. Około 5% pacjentów zgłasza jednak utrzymywanie się łysienia przez dłużej niż rok [39].

Równie częste, a przy powszechności stosowania terapii nawet częstsze, jest łysienie związane z leczeniem tyreostatykami u chorych z nadczynnością tarczycy. Tiamazol i propylotiouracyl hamują wytwarzanie hormonów tarczycy, blokują ich receptory i zmniejszają obwodową konwersję tyroksyny do bardziej aktywnej biologicznie trójiodotyroniny [40, 41], co powoduje zwiększoną utratę włosów, często zgłaszaną przez pacjentów zarówno w trakcie leczenia, jak i w okresie eutyreozy. Tyreostatyki są głównymi lekami wpływającymi na metabolizm tarczycy, jednak na stężenie jej aktywnych metabolicznie hormonów oddziałuje również wiele innych preparatów. Zaburzenie równowagi hormonalnej będące ich działaniem ubocznym może powodować zmiany w cyklu włosowym i ewentualne nieprawidłowości wzrostu włosów. Wśród leków podejrzewanych o wpływ na utratę włosów należy zwracać szczególną uwagę na te, które mogą oddziaływać na gospodarkę tarczycową. Do leków tych należą m.in. amiodaron, lit, beksaroten,

propranolol, prednizon. U pacjentów leczonych amiodaronem, w którym jod stanowi aż 37% cząsteczki leku, łysienie występuje sporadycznie. Należy uwzględnić także niedoczynność i nadczynność tarczycy spowodowane amiodaronem, które zdecydowanie nasilają utratę włosów, a występują u 14–18% leczonych [42]. Innym znanym lekiem, który powoduje niedoczynność tarczycy i towarzyszącą utratę włosów, typowo w pierwszym roku terapii, jest węglan litu, wpływający na cykl włosowy najsilniej w pierwszym roku leczenia, szczególnie u kobiet w średnim wieku, z niedoborem jodu lub AITD w wywiadzie [43]. Beksaroten, chemioterapeutyk stosowany w leczeniu skórnych chłoniaków, powoduje utratę włosów nawet u 4–11% pacjentów, głównie w wyniku niedoczynności tarczycy będącej wynikiem supresji wydzielania TSH przez przysadkę [44, 45]. Hormony tarczycy T4 i T3 są produkowane przez tarczycę w stosunku ilościowym 14 : 1. Hormon T3 jest biologicznie 3–4 razy bardziej aktywny niż hormon T4. Podczas gdy tyroksyna niemal w całości pochodzi z tarczycy, aż 80% trójiodotyroniny obecnej w organizmie pochodzi z obwodowej konwersji T4 do T3. Liczne leki, m.in. propranolol, prednizon i inne glikokortykosteroidy, propylotiouracyl i amiodaron, blokują ten mechanizm, co zmniejsza stężenie najbardziej aktywnego biologicznie hormonu tarczycy [46]. Podsumowując – podczas stosowania powyższych leków można się spodziewać działania niepożądanego w postaci wypadania włosów.

MECHANIZM MOLEKULARNY I RECEPTOROWY WPŁYWU ZABURZEŃ HORMONALNYCH TARCZYCY NA ZABURZENIA WZROSTU WŁOSÓW

Zaburzenia hormonalno-receptorowe w układzie osi regulacyjnej podwzgórze–przysadka–tarczyca wywołują zmiany w metabolizmie włosów. Nadal nie wiadomo, jaka jest bezpośrednia przyczyna utraty włosów związana z tymi zaburzeniami. Mechanizm receptorowy i molekularny opisywanych nieprawidłowości jest w ostatnich latach coraz lepiej znany.

W wyniku prowadzonych badań wykazano obecność receptorów dla istotnych hormonów osi podwzgórze–przysadka–tarczyca bezpośrednio w skórze i jej przydatkach, w tym także w mieszkach włosowym, co sugeruje ich bezpośredni wpływ na cykl wzrostu włosa [47–49]. Receptor dla hormonów tarczycy to jądrowy, hormonalnie regulowany czynnik transkrypcyjny, który przyłącza się do krótkich regulacyjnych sekwencji DNA (ang. *thyroid response elements* – TREs), regulując w ten sposób ekspresję różnych genów. Działając jako aktywator transkrypcji, gdy wiąże się z tyroksyną, a pozostając wolny jako represor transkrypcji, odgrywa bardzo ważną rolę w metabo-

lizmie komórkowym, a więc we wzroście i różnicowaniu różnych tkanek, w tym włosów. W mieszkach włosowym znajduje się on w brodawce oraz w zewnętrznej pochewce korzenia włosa. W licznych badaniach na zwierzętach wykazano, że hormony tarczycy przyspieszają aktywność mieszków włosowych i biorą udział m.in. w sezonowym linieniu gryzoni. Opisywano, że u zwierząt z wywołaną niedoczynnością tarczycy aktywność mieszkowa jest opóźniona [41]. Dodanie trójiodotyroniny do hodowli mieszków włosowych powoduje proliferację zewnętrznej pochewki włosa i brodawki, co skutkuje korzystnym wpływem troficznym tyroksyny na mieszki włosowe [50]. W transporcie wewnątrzkomórkowym bierze także udział białko wiążące hormony tarczycy (ang. *thyroid-hormone binding protein*), które reguluje wewnątrzkomórkowe stężenie tyroksyny wiązanej przez odpowiedni dla niej receptor. Obecność tego białka transportowego dla T4 w wewnętrznej pochewce korzenia włosa oraz różna jego ekspresja w poszczególnych fazach wzrostu włosa sugerują wspólny udział tyroksyny i białka nośnikowego dla hormonów tarczycy w regulowaniu wzrostu włosów [51]. Ponadto w ludzkim mieszkach włosowym zachodzi transkrypcja genów dejodynazy, co sugeruje możliwość konwersji T4 do aktywniejszej T3 bezpośrednio w tej lokalizacji. Mieszki włosowe jest więc bezpośrednim celem dla hormonów tarczycy. Komórki wyposażone w receptor dla hormonów tarczycy *in vitro* w wyniku stymulacji przez T4 powodują wzrost proliferacji macierzy włosa i wydłużenie anagenu. Hormony T3 i T4 hamują także apoptozę keratynocytów macierzy włosa. Wydłużenie okresu wzrostu jest prawdopodobnie skutkiem antagonizmu T4 i TGF-2, tj. istotnego czynnika hamującego ten proces w cyklu mieszka włosowego. Ponadto po podaniu do hodowli T3 łącznie z T4 obserwowano znaczące zwiększenie melanogenezy w mieszkach włosowych. Z przeprowadzonych badań wynika, że hormony tarczycy modulują różne parametry fizjologii włosa, regulując zarówno cykl włosowy, jak i pigmentację [51].

Tyroksyna i trójiodotyronina wpływają na mieszki włosowe nie tylko bezpośrednio (poprzez receptory), lecz także pośrednio, biorąc udział w grze hormonalnej całego organizmu, kontrolując podstawową przemianę materii i wpływając na inne osie hormonalne. Tyreotoksykoza może również zaburzać gospodarkę żelaza, wapnia i cynku. Ważne są interakcje z innymi hormonami istotnymi dla metabolizmu włosów, takimi jak androgeny, CRH, i pośrednio z pozostałymi hormonami osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, a także z prolaktyną [52–54]. W mechanizmach współdziałania poszczególnych hormonów upatruje się przyczyny różnego wpływu hormonów tarczycy na wzrost włosów przy ich zastosowaniu miejscowym i ogólnym. Potwierdzają

to badania na zwierzętach, w których u myszy po podaniu dootrzewnowym hormonów tarczycy obserwowano 48-procentową utratę sierści w stosunku do grupy kontrolnej. Model ten przypomina utratę włosów u chorych z nadczynnością tarczycy. W wyniku miejscowej aplikacji trójiodotyroniny na skórę stwierdzono u myszy 160% więcej włosów mierzonych ilościowo w porównaniu z grupą kontrolną [55]. W podobnym badaniu potwierdzono znaczące wydłużenie okresu anagenu u myszy, u których długość włosów wzrosła do 1180% (1,18) [56]. Wynik badania 48 mężczyzn z łysieniem androgenowym, u których stosowano miejscowo mieszaninę T4, insuliny oraz trzech niesteroidowych hormonów anabolicznych, potwierdza działanie stymulujące metabolizm mieszków włosowych. Wykazano zahamowanie łysienia u 80% tych pacjentów, a także wzrost gęstości włosów o 17% [57], jednak nie było możliwe ustalenie siły działania każdego z zastosowanych hormonów. Wyniki badań na modelach zwierzęcych mogą sugerować istotny wpływ tyroksyny, co implikuje potencjalne możliwości jej miejscowego zastosowania.

Kolejnym receptorem wykrytym w mieszku włosowym jest receptor dla TSH, zlokalizowany w brodawce włosa i pochewce łącznotkankowej, a więc wyłącznie w elementach mezenchymalnych [58]. Podczas gdy ekspresję genów typowych dla opisywanego receptora, analogicznych do genów transkrybowanych w stymulowanej przez TSH tarczycy, opisywano już w 2002 roku [59], dopiero w ostatnich latach potwierdzono ich ekspresję w hodowli keratynocytów mieszkowych i w fibroblastach brodawki włosa, zauważając istotne pobudzenie proliferacji badanych komórek [58]. Udowodniono tym samym, że odpowiedź na stymulację receptorów w skórze i jej przydatkach przez TSH jest identyczna z procesami zachodzącymi w tarczycy i prowadzi do ekspresji genów typowych dla TSH. Stymulacja zlokalizowanego w mieszku włosowym TSH-R przez TSH powoduje wzrost wewnątrzkomórkowego cAMP, a następnie uruchamia transkrypcję genów dla czynnika wzrostu tkanki łącznej (ang. *connective tissue growth factor* - CTG), tyreoglobuliny (TG), oksydazy c1 cytochromu (MTCO1), keratyny 5 (KRT5) oraz hamuje transkrypcję białka szoku cieplnego (HSP47) [60]. Pomimo znaczących zmian molekularnych zachodzących podczas stymulacji zlokalizowanego w mieszku włosowym receptora dla TSH, nie stwierdzono ilościowo istotnego wpływu na długość okresu anagenu i wzrost proliferacji komórek mieszka włosowego [58].

Uzupełnieniem układu hormonalno-receptorowego w mieszku włosowym, a analogicznego do układu w osi regulacyjnej podwzórce-przysadka-tarczycza jest receptor dla TRH. Wykazano ekspresję genów TRH-R w hodowli mieszków włosowych, stwierdzając ich obecność w pochewce wewnętrznej korzenia włosa.

Stymulacja tyreoliberyną powoduje w hodowli mieszków włosowych wzrost proliferacji keratynocytów, supresję apoptozy w macierzy włosa oraz wydłużenie fazy anagenu [61].

PODSUMOWANIE

Zaburzenia hormonalne tarczycy istotnie wpływają na metabolizm całego organizmu i powodują charakterystyczne zmiany dotyczące poszczególnych struktur, w tym skóry i mieszków włosowych. W ostatnich latach, poprzez odkrycie istnienia receptorów dla hormonów tarczycy, a także dla TSH i TRH bezpośrednio w skórze i jej przydatkach, wykazano ścisły związek pomiędzy hormonami tarczycy i zaburzeniami wzrostu włosów, co oznacza, że oś hormonalna podwzórce-przysadka-tarczycza ma ścisłe i bezpośrednie połączenia ze skórą i jej przydatkami, w tym z mieszkami włosowymi. Nie potwierdzono dotąd siły oddziaływań hormonalno-receptorowych osi hormonalnej tarczycy i jej analogu w mieszku włosowym. Brakuje potwierdzenia w praktyce klinicznej istotnego wzrostu proliferacji czy wydłużenia fazy anagenu przy zastosowaniu odpowiedniej stymulacji receptorowej *in vivo*. Przede wszystkim nie istnieją jeszcze odpowiednie metody, które przy miejscowej aplikacji hormonów tarczycy stymulujących wzrost włosa eliminowałyby oddziaływanie zastosowanych preparatów na ogólny metabolizm. W miarę postępu wiedzy dotyczącej zależności endokrynologiczno-dermatologicznych niewątpliwie pojawią się w przyszłości nowe metody lecznicze, które istotnie zmienią terapię zaburzeń wzrostu włosów.

Piśmiennictwo

1. **Caturegli P., Kimura H., Rocchi R., Rose N.R.:** Autoimmune thyroid diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19, 44-48.
2. **Cronin C.C., Higgins T.M., Murphy D., Ferriss J.B.:** Concomitant Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis, presenting as primary hypothyroidism. *Ir Med J* 1996, 89, 141-142.
3. **Aust G., Krohn K., Morgenthaler N.G., Schröder S., Schütz A., Edelmann J. i inni:** Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in monozygotic twins: case study as well as transcriptomic and immunohistological analysis of thyroid tissues. *Eur J Endocrinol* 2006, 154, 13-20.
4. **Jayson M.I., Doniach D., Benhamou-Glynn N., Roitt I.M., el Kabir D.J.:** Thyrotoxicosis and Hashimoto goitre in a pair of monozygotic twins with serum long-acting thyroid stimulator. *Lancet* 1967, 2, 15-18.
5. **Goh C., Finkel M., Christos P.J., Sinha A.A.:** Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J EADV* 2006, 20, 1055-1060.
6. **Hordinsky M., Ericson M.:** Autoimmunity: alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004, 9, 73-78.
7. **Tsatsoulis A.:** The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1088, 382-395.
8. **Caturegli P., Kimura H., Rocchi R., Rose N.R.:** Autoimmune thyroid diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19, 44-48.

9. Leary A.C., Grealy G., Higgins T.M., Buckley N., Barry D.G., Ferriss J.B.: Premature hair greying may predict reduced bone mineral density in Graves' disease. *Ir J Med Sci* 2001, 170, 117-119.
10. Leonhardt J.M., Heymann W.R.: Thyroid disease and the skin. *Dermatol Clin* 2002, 46, 645.
11. Aoki N., Ito K., Ito M.: Micro-crystallin, thyroid hormone-binding protein, is expressed abundantly in the murine inner root sheath cells. *J Invest Dermatol* 2000, 115, 402-405.
12. Famuyiwa O.O., Bella A.F.: Thyrotoxicosis in Nigeria. Analysis of a five year experience. *Trop Geogr Med* 1990, 42, 248-254.
13. Rook A.: Endocrine influences on hair growth. *BMJ* 1965, 1, 609-614.
14. Jabbour S.A.: Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4, 315-331.
15. Alonso L., Rosenfield L.: Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair. *Growth Horm Res* 2003, 60, 1-13.
16. Credille K.M., Slater M.R., Moriello K.A., Nachreiner R.F., Tucker K.A., Dunstan R.W.: The effects of thyroid hormones on the skin of beagle dogs. *J Vet Intern Med* 2001, 15, 539-546.
17. Kakourou T., Karachristou K., Chrousos G.: A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *J EADV* 2007, 21, 356-359.
18. Goh C., Finkel M., Christos P.J., Sinha A.A.: Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J EADV* 2006, 20, 1055-1060.
19. Kurtev A., Iliev E.: Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. *Int J Dermatol* 2005, 44, 457-461.
20. Schepis C., Barone C., Siragusa M., Pettinato R., Romano C.: An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology* 2002, 205, 234-238.
21. Carter D.M., Jegasothy B.V.: Alopecia areata and Down syndrome. *Arch Dermatol* 1976, 112, 1397-1399.
22. Daneshpazhooh M., Nazemi T.M., Bigdeloo L., Yoosefi M.: Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome. *Pediatr Dermatol* 2007, 24, 317-320.
23. McDonagh A.J., Tazi-Ahni R.: Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 405-409.
24. Tazi-Ahni R., di Giovine F.S., McDonagh A.J., Messenger A.G., Amadou C., Cox A. i inni: Structure and polymorphism of the human gene for the interferon-induced p78 protein (MX1): evidence of association with alopecia areata in the Down syndrome region. *Hum Genet* 2000, 106, 639-645.
25. Du Vivier A., Munro D.: Alopecia areata, autoimmunity and Down's syndrome. *BMJ* 1975, 1, 191-192.
26. Schepis C., Barone C., Lazzaro Danzuso G.C., Romano C.: Alopecia areata in Down syndrome: a clinical evaluation. *J EADV* 2005, 19, 769-770.
27. Roizen N.J., Patterson D.: Down's syndrome. *Lancet* 2003, 361, 1281-1289.
28. Aita V.M., Ahmad W., Panteleyev A.A., Kozłowska U., Kozłowska A., Gilliam T.C. i inni: A novel missense mutation (C622G) in the 157-162 zinc-finger domain of the human hairless gene associated with congenital atrichia with papular lesions. *Exp Dermatol* 2000, 9, 157-162.
29. Panteleyev A.A., Botchkareva N.V., Sundberg J.P., Christiano A.M., Paus R.: The role of the hairless (hr) gene in the regulation of hair follicle catagen transformation. *Am J Pathol* 1999, 155, 159-171.
30. Ahmad W., Zlotogorski A., Panteleyev A.A., Lam H., Ahmad M., Faiyaz ul Haque M. i inni: Genomic organization of the human hairless gene (HR) and identification of a mutation underlying congenital atrichia in an Arab Palestinian family. *Genomics* 1999, 56, 141-148.
31. Betz C., Indelman M., Pffor J., Schreiner F., Bauer R., Bergman R. i inni: Identification of mutations in the human hairless gene in two new families with congenital atrichia. *Arch Dermatol Res* 2007, 299, 157-161.
32. Thompson C.C.: Thyroid hormone-responsive genes in developing cerebellum include a novel synaptotagmin and a hairless homolog. *J Neurosci* 1996, 16, 7832-7840.
33. Hatipoglu N., Kurtoglu S., Keskin M., Kendirci M.: An occasional side effect in the treatment of congenital hypothyroidism: hair loss. *Eur J Pediatr* 2006, 165, 500-501.
34. Alonso L., Rosenfield L.: Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair. *Growth Horm Res* 2003, 60, 1-13.
35. Clyde P.W., Harari A.E., Getka E.J., Shakir K.M.: Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 290, 2952-2958.
36. Siegmund W., Spieker K., Weike A.I., Giessmann T., Modess C., Dabers T. i inni: Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14: 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2004, 60, 750-757.
37. Walsh J.P., Shiels L., Lim E.M., Bhagat C.I., Ward L.C., Stuckey B.G. i inni: Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88, 4543-4550.
38. Blakesley V.A.: Current methodology to assess bioequivalence of levothyroxine sodium products is inadequate. *AAPS J* 2005, 30, E42-E46.
39. Alexander C., Bader J.B., Schaefer A., Finke C., Kirsch C.M.: Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998, 39, 1551-1554.
40. Moriyama K., Tagami T., Usui T., Naruse M., Nambu T., Hataya Y. i inni: Antithyroid drugs inhibit thyroid hormone receptor-mediated transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92, 1066-1072.
41. Maurel D., Coutant C., Boissin J.: Thyroid and gonadal regulations of hair growth during the seasonal molt in the male European Badger, *Meles meles*. *L. Gen Comp Endocrinol* 1987, 65, 317-327.
42. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L.E.: The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001, 22, 240-254.
43. Bocchetta A., Loviselli A.: Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006, 12, 23.
44. Smit J.W., Stokkel M.P., Pereira A.M., Romijn J.A., Vissers T.J.: Bexarotene induced hypothyroidism: bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92, 2496-2499.
45. Sherman S.I., Gopal J., Haugen B.R., Chiu A.C., Whalley K., Nowlakha P. i inni: Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med* 1999, 340, 1075-1079.
46. Massart C., Hody B., Condé D., Leclech G., Nicol M.: Effect of amiodarone and propranolol on the functional properties of human thyroid follicles cultured in collagen gel. *Mol Cell Endocrinol* 1989, 62, 113-117.
47. Alonso L.C., Tosenfield R.L.: Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair growth. *Horm Res* 2003, 60, 1-13.

48. **Billoni N., Buan B., Gautier B., Gaillard O., Mahé Y.F., Bernard B.A.:** Thyroid hormone receptor betas expressed in the human hair follicle. *Br J Dermatol* 2000, 142, 645-652.
49. **Zhang J., Lazer M.A.:** The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol* 2000, 62, 439-466.
50. **Ahsan M.K., Urano Y., Kato S., Oura H., Arase S.:** Immunohistochemical localization of thyroid hormone nuclear receptors in human hair follicles and in vitro effect of l-triiodothyronine on cultured cells of hair follicles and skin. *J Med Invest* 1998, 44, 179-184.
51. **van Beek N., Bodó E., Kromminga A., Gáspár E., Meyer K., Zmijewski M.A. i inni:** Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93, 4381-4388.
52. **Callen J.P.:** Discoid lupus erythematosus in a patient with vitiligo and autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1984, 23, 203-204.
53. **Chan A.T., Al-Saffar Z., Bucknall R.C.:** Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001, 40, 353-354.
54. **Goh K.L., Wang F.:** Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986, 45, 579-583.
55. **Safer J.D., Crawford T.M., Fraser L.M., Hoa M., Ray S., Chen T.C. i inni:** Thyroid hormone action on skin: diverging effects of topical versus intraperitoneal administration. *Thyroid* 2003, 13, 159-165.
56. **Safer J.D., Fraser L.M., Ray S., Holick M.F.:** Topical triiodothyronine stimulates epidermal proliferation, dermal thickening, and hair growth in mice and rats. *Thyroid* 2001, 11, 717-724.
57. **Lindenbaum E.S., Feitelberg A.L., Tandler M., Beach D., Gamliel-Lazarovich A., Har-Shai Y.:** Pilot study of a novel treatment for androgenetic alopecia using enriched cell culture medium: clinical trials. *Dermatol Online J* 2003, 9, 4.
58. **Bodó E., Kromminga A., Bíró T., Borbíró I., Gáspár E., Zmijewski M.A. i inni:** Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 1126-1139.
59. **Slominski A., Wortsman J., Kohn L., Ain K.B., Venkataraman G.M., Pisarchik A.:** Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. *J Invest Dermatol* 2002, 119, 1449-1455.
60. **Cianfarani F., Baldini E., Cavalli A., Marchioni E., Lembo L., Teson M. i inni:** TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 93-101.
61. **Gaspar E., Hardenbicker C., Bodó E., Wenzel B., Ramot Y., Funk W. i inni:** Thyrotropin releasing hormone (TRH): a new player in human hair growth control. *FASEB J* 2010, 24, 393-403.

Otrzymano: 11 IX 2013 r.

Zaakceptowano: 27 XI 2013 r.