

# נשירת שיער (alopecia) כתוצאה ממתן טיפול תרופתי ב־Seroxat

לאוניד אומנסקי, אברהם חרביץ, אבנר סלע,

מוח' לפסיכיאטריה פתוחה, מרכז לבריאות הנפש "איתנים" ירושלים

## הקדמה

נשירת שיער כתוצאה מטיפול בתרופות היא תופעה נפוצה מאוד וידועה ונגרמת על ידי סיבות שונות, וחלקן עדיין לא ידועות [1]. להלן התהליך התקין של צמיחת השיער על מנת להבין טוב יותר את תהליך נשירתו.

התהליך התקין של צמיחת השיער מתרחש בצורה מחזורית. המחזור מורכב משלושה שלבים, עם סיומו של שלב אחד מתחיל שלב אחר ועם סיומו של השלב האחרון המחזור מתחיל מחדש.

## תקציר

במאמר מפורט התהליך התקין של צמיחת השיער (לפי שלבים), ונסקרת הספרות המקצועית בנושא נשירת שיער כתוצאה מטיפול תרופתי בכלל ומטיפול תרופתי פסיכיאטרי בפרט. מובאת פרשת חולה עם נשירת שיער ניכרת לאחר טיפול ב־seroxat. למיטב ידיעתנו זהו דיווח ראשון להשפעת לזואי שיכולה לנבוע מהשפעת הורמונים או ציטוקינים.

שיכולים להיות קשורים בנטילת תרופות. הסוג הראשון הוא נשירת שיער בשלב anagen או anagen effluvium והסוג השני – נשירת שיער בשלב telogen או telogen effluvium. תרופות עלולות לגרום לכל אחד מהסוגים האלה של נשירת שיער, ו-telogen effluvium מופיע לעיתים קרובות יותר [2, 3].

Anagen effluvium בדרך כלל נגרם בגלל כימותרפיה. התרופה פוגעת בתאי זקיק השערה המתרבים מהר, צמיחת השיער פוסקת בבת אחת בשלב anagen ומתחילה נשירת שיער ניכרת, מפני ש-90% של שיער נמצאים בשלב זה [2, 3].

Telogen effluvium נגרם על ידי סיבות רבות, אך ברצוננו להתרכז ב-telogen effluvium הנגרם על ידי תרופות. בדרך כלל התהליך מתרחש כדלקמן: לאחר התחלת הטיפול, כל השיער שנמצא בשלב anagen מתחיל להאט את צמיחתו ועובר ל-telogen דרך שלב catagen, ומחזור הצמיחה מסתיים טרם זמנו. כתוצאה מכך מתחילה נשירת שיער ניכרת, אך לאחר תקופה מסוימת מתחילת הטיפול (3-4 חודשים). הנשירה מתמתנת, כי לא כל השיער מגיע לשלב telogen בזמנית. השיער נוסח בזמן הסירוק וחפיפת הראש בכמויות גדולות ובלתי רגילות והחולה מתחיל לשים לב לדילדול השיער. בדרך כלל הנשירה פוסקת לאחר הפסקת הטיפול. קיימת רשימה ארוכה של תרופות העלולות לגרום ל-telogen effluvium, ורשימה זו גדלה ומתעדכנת בסוגי תרופות אחרות [2, 3, 13-15].

## מפרשת החולה

אשה בת 51, נשואה, אם ל-3 ילדים, ילידת הארץ, ממוצא ספרדי-אשכנזי, אושפזה במחלקתנו עקב מצב דיכאוני פסיכטי. בעבר ערכה ניסיון אובדני קשה (ניסתה לשרוף את עצמה). מצב רוחה היה תמיד ירוד, רוב הזמן ביטאה מחשבות אובדניות, יחד-עם-זאת ביטאה הרבה מחשבות היפוכונדריות בעלות גוון משונה (טענה שמעיה "התרוסקר", שריייה נעלמו וכד') ובסיבלה האשימה את הרופאים שלדבריה טיפלו בה בצורה לא נכונה. החולה נמצאה באי שקט פסיכומטורי קבוע, טופלה ב-150 מ"ג vaben ואו החלט להתחיל בטיפול ב-20 מ"ג seroxat. כחודש לאחר תחילת הטיפול ב-seroxat חל שיפור הדרגתי במצבה הנפשי של החולה: נעשתה רגועה יותר, אי השקט ולחץ המחשבות המשונוות פחתו, מצב רוחה השתפר, הפסיקה לבטא מחשבות אובדניות, ריגשותיה המשונוות פחתו בעצמתם, נעשתה פעילה יותר והתחילה לבנות תוכניות מציאותיות לעתיד. אך לאחר כ-3 חודשים מתחילת הטיפול התחילה להתלונן על נשירת השיער. שיער נשר בזמן הסירוק וחפיפת הראש. צוות המחלקה שם לב לדילדול שערה ולקוצרות השיער שנשרו מראשה בזמן הסירוק. לאחר דיון רב גובשה המסקנה שהטיפול ב-seroxat גרם לנשירת שיער בצורה של telogen effluvium. החלטת הפסיק את הטיפול ב-seroxat ואחרי מספר שבועות נשירת השיער פסקה.

## ד י ו

נשירת שיער בשלב telogen מחמת תרופות, היא תופעה נפוצה ביותר [2, 3]. כפי שכבר צויין, קיים מספר רב של תרופות העלולות לגרום לנשירת שיער, רובן גורמות לנשירת שיער בשלב telogen. בין התרופות יש לציין: תכשירים המורידים את רמת הכולסטרול בדם, תכשירים להורדת לחץ דם, תכשירים נוגדי-פירוכוסים, תכשירים חוסמי קולטנים אדרנארגיים מסוג ביתא. בין התרופות הנפוצות בפסיכיאטריה יש לציין תכשירים תלת-ציקליים נוגדי דיכאון והן valporal, tegretol, lithium וכו' [13, 14, 16-18].

השלב הראשון מכונה anagen. בשלב זה מתרחשת צמיחת השיער עצמה בצורה פעילה. פיטמת העור (denmal papilla) גורמת לגירוי של זקיק השערה (hair follicle) שבעיקבות זאת מייצר את חומר השיער. בשלב זה זקיק השערה ופיטמת העור נמצאים במגע צמוד. נטען ש-90% משיער הראש נמצאים בשלב הזה. משך השלב הוא 6-10 שנים. השלב השני מכונה catagen. בשלב הזה פיטמת העור מצטמקת, והגירוי לזקיק השערה נפסק, חומר השיער לא נוצר עוד, וצמיחת השיער פוסקת. בשלב זה עדיין קיים קשר בין זקיק השערה ופיטמת העור. משך השלב 14-21 ימים. השלב השלישי נקרא telogen. בשלב זה מתנתק הקשר בין פיטמת העור לזקיק השערה והשערה עצמה נושרת בדרך כלל בתהליך של סירוק או חפיפת ראש. שלב זה נמשך 30-90 ימים. ולאחר סיומו מתחיל המחזור מחדש [2, 3].

כל המחזור של צמיחת שיער מורסת ומושפע על ידי מספר גורמים, אך כיצד פועל "השעון הביולוגי" של מחזור צמיחת השיער עדיין לא ידוע. כנראה לגורמים תורשתיים תפקיד חשוב בתהליך זה (לכל זקיק שערה "תוכנה" גנטית משלו, המווסתת את תהליך צמיחתו) [4]. בין הגורמים החשובים שיכולים להשפיע על מחזור צמיחת השיער ולשנותו (להאריך, לקצר או לקטוע שלב מסוים) יש לציין:

- 1) הורמונים אנדרוגניים המשפיעים על צמיחת השיער בצורה שונה בהתאם למיקום השיער באזורי הגוף השונים. לדוגמה, לשיער באזור הפנים גורמים האנדרוגנים להאצה בצמיחה, ולעומת זאת לשיער באזור הקרקפת – האטת צמיחה ונשירה [3, 5, 6].
- 2) ציטוקינים – חלבונים המופרשים על ידי תאי-הדם וממלאים תפקיד חשוב בפעילות מערכת חיסון. נתברר, שחלק מהם (לדוגמה interleukin-1) גורם להאטת צמיחת שיער [3, 7].
- 3) גורם אנדותלי לצמיחת כלי דם (vascular endothelia growth factor – VEGF) – חלבון זה המופרש על ידי תאים שונים בגוף, גורם להיווצרות פעילה של כלי-דם כולל נימיות הדם. VEGF ממלא תפקיד חשוב בהיווצרות כלי-דם (angio-genesis) בכלל ובהיווצרות כלי-דם בשאתות בפרט, כי תאי שאת מפרישים אותו, וכתוצאה מכך מתפשטות גרורות). נתברר, שבשלב של צמיחה פעילה של שיער (anagen) מפרישה פיטמת העור גם היא VEGF בצורה פעילה ולכן מופיעים כלי-דם חדשים באזור זקיק השערה, משתפרת הספקת הדם באזור זה ומתחילה צמיחה פעילה של שיער [3, 8-10].
- 4) נירוטרופינים (neurotrophins) – חלבונים מיוחדים המופרשים על ידי תאים שונים בגוף, הגורמים לשינויים משמעותיים בהתפתחות, הישרדות וחלוקת תפקידים של תאי-עצב. כיוון שריקמת העצבים זקיק השערה מקורם הוא אחד, הניטרופינים הנמצאים גם בריקמת העור (בייחוד neurotrophin-3) מהווים גורם חשוב בגרימת המעבר משלב anagen לשלב catagen [11, 12].

## נשירת שיער

נשירת שיער – תופעה נפוצה זאת נגרמת על ידי סיבות רבות ומסווגות למספר סוגים. נתרכז רק בשני סוגים של נשירת שיער,

3. Kovacs WJ & Wilson JD, Hirsutism and virilization, Part 2: cardinal manifestation and presentation of diseases. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Fourteenth edition, 1998, pp 292-294.
4. Paus R, Principles of hair cycle control. J Dermatol, 1998; 25: 793-802.
5. Elbing FJ, The biology of hair. Dermatol Clin, 1987; 5: 467-481.
6. Moretti G, Rampini E & Rebora A, Hormones and hair growth in man. Hautarzt, 1997; 28: 619-625.
7. Hoffmann R & Happle R, Does interleukin-1 induce hair loss? Dermatology, 1995; 191: 273-275.
8. Goldman CK, Tsai JC & Soroceanu L, Loss of vascular endothelial growth factor in human alopecia hair follicles. J Invest Dermatol, 1995; 104: 18S-20S.
9. Kozłowska U, Blume-Peytavi U, Kodolija V & al, Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in various compartment of the human hair follicle. Arch Dermatol Res, 1998; 290: 661-668.
10. Soh E, Duh Q, Sohbi S & al, Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. J Clin Endocrinology and Metabolism, 1997; 82: 3741-3747.
11. Botchkarev VA, Welker P, Albers KM & al, A new role for neurotrophin-3: involvement in the regulation of hair follicle regression (catagen). Am J Pathol, 1998; 153: 785-799.
12. Bonni A & Greenberg M, Neurotrophin regulation of gene expression – review article. Can J Neurol Sci, 1997; 24: 272-283.
13. Llau ME, Viraben R & Montastruc JL, Drug-induced alopecia: review of literature. Therapie, 1995; 50: 145-150.
14. Tosi A, Misciali C, Piraccini BM & al, Drug-induced hair loss and hair growth incidence, management and avoidance. Drug Saf, 1994; 10: 310-317.
15. Gollnick H, Blume U & Orfanos CE, Adverse drug reaction on hair. Z Hautkr, 1990; 65: 1228-1234.
16. Gautam M, Alopecia due to psychotropic medication. Ann Pharmacother, 1999; 33: 631-637.
17. Dorevitch A, Rosca P & Ginath Y, Lithium-associated alopecia. Harefuah, 1994; 127: 165-166.
18. McKinney PA, Finkenbine RD & DeVane CL, Alopecia and mood stabilizer therapy. Ann Clin Psychiatry, 1996; 8: 183-185.
19. Ogilvie AD, Hair loss during fluoxetine treatment. Lancet, 93: 4: 1423.
20. Parameshwar E, Hair loss associated with fluvoxamine use. Am J Psychiatry, 1996; 153: 581-582.

האחרון פורסמו דיווחים על נשירת שיער כתוצאה מטיפול בתרופה מסוג SSRI (prozac, favoxil) [19, 20]. לא דווח על נשירת שיער כתוצאה מטיפול ב-seroxat, תרופה הנמנית גם היא עם סוג SSRI. נתרכז בדיון בסיבות המשוערות העלולות לגרום לנשירת שיער לאחר טיפול בתרופה זו או דומות לה.

תרופה הגורמת ל-*telogen effluvium* מביאה לכך, ששלב ה-Anagen הולך ופוסק ועובר מהר יותר דרך שלב ה-catagen לשלב ה-*telogen* [2]. קשה לשער, שקיים מוקד השפעה אחד של כל התרופות המפעיל את מנגנון ההפסקה של צמיחת השיער הפעילה. קרוב לוודאי, שקיים מספר רב של סיבות הגורמות לשינויים במחזור צמיחת השיער הרגיל, עם זאת נביא את השערותינו בנושא זה:

(1) במקרה של נשירת שיער כתוצאה מטיפול תרופתי, אין לשלול שיבושים באיזון ההורמוני בגוף העלול להיגרם על ידי טיפול תרופתי. התרופה יכולה לגרום לעלייה ברמת האנדרוגנים בגוף הגורמת לנשירת שיער. יתרה מזאת, התרופה יכולה שלא להשפיע על רמת אנדרוגנים אלא רק להגביר את רגישותם של קולטנים לאנדרוגנים הנמצאים גם בזיקה השערה. כתוצאה מכך השפעת אנדרוגנים הזורמים בדם גוברת ללא צורך בעלייה בכמותם [2, 3].

(2) התרופה יכולה להשפיע על מערכת החיסון. ולתגבר את הפרשתם של ציטוקינים סגוליים (Interleukin-1) העלולים לגרום להפסקת צמיחה פעילה של שיער (התפקיד העיקרי של interleukin-1 הוא השראת עלייה בחום הגוף בתהליכים דלקתיים) [3].

(3) ירידה בוואסקולריזציה של זקיק השערה גורמת לירידה בצמיחת השערה ובהמשך גם לניווה. *vascular endothelial growth factor* (VEGF), מופרש באזור זקיק השערה בצורה פעילה בשלב ה-Anagen. תהליך זה מעודד ואסקולריזציה טובה של זקיק השערה וצמיחה פעילה של השערה [8, 9]. אין לשלול שהתרופה פוגעת בהפרשת VEGF, וכתוצאה מכך פוחתת הוואסקולריזציה של זקיק השערה, צמיחת השיער דועכת, ושלב ה-anagen נפסק [3, 10].

(4) תרופה המשפיעה על מערכת העצבים המרכזית ישירות או בעקיפין יכולה לגרום לשינויים בפעילות הניורטרופינים העלולים לגרום להפסקת שלב ה-anagen ומעברו לשלב ה-catagen וה-*telogen* בהמשך [11].

קיימים מנגנונים אחרים בתהליך הפתולוגי של נשירת שיער בעיקבות נטילת תרופות. סקירת הספרות סיפקה הסבר ממצה בנושא הזה. כפי שכבר צוין, לרשימת התרופות הגורמות ל-*telogen effluvium* נוספו חדשות. והדבר מחייב ערנות מצד המטפלים.

### ב י ב ל י ו ג ר פ י ה

1. Tosi A, Misciali C, Piraccini BM & al, Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. Drug Saf, 1994; 10: 310-317.
2. Jakubovic HR & Ackerman AB, Development, morphology, and physiology. Hair follicles. Chapter 1: structure and function of skin. In: Moschella S & Hurley H (ed). Dermatology, 1992, second edition, vol 1, pp 46-55.

### פינת ההומר

נוכח החופש המופרז המוענק לנוער בארצות הברית, סיפר בלה שיק, בכניס פדיאטרי בינלאומי בציריך את הסיפור הבא: בן אחד שאל את אביו, האם הוא, הבן, מוכרח לעשות הכל אשר מתחשק לו...