

Úvod do klinické trichologie

MUDr. Renata Kučerová, Ph.D., MUDr. Martina Bienová, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních, FNOL a LF UP Olomouc

Základy vlasových folikulů se vytvářejí již v embryonálním období a pro jejich vývoj je nezbytná přesná interakce mezi epidermis a dermis. Vlas je součástí pilosebaceózní jednotky. Skládá se z epiteliálních a dermálních komponent. Významnou součástí folikulu je dermální papila a oblast výskytu multipotentních kmenových buněk v zevní epiteliální pochvě (u myšího folikulu označovaná jako „bulge“ – výduť). Struktura folikulu se mění v závislosti na vlasovém cyklu, v němž se opakuje období aktivního růstu (anagen), krátká přechodná fáze (katagen) a období klidu (telogen). Za normálních okolností je výměna vlasů u člověka asynchronní. Regulace růstu vlasů je velice složitá a kromě růstových faktorů, adhezčních molekul, cytokinů a jiných látek se zde významně uplatňují hormony, zejména androgeny, které hrají důležitou roli u nejčastějšího typu řídnutí vlasů, tzv. androgenetické alopecie. Ztráta vlasů jakékoliv etiologie může být zdrojem závažných psychických problémů.

Klíčová slova: pilosebaceózní jednotka, vlasový folikul, anagen, katagen, telogen, vypadávání vlasů, alopecie.

Introduction to clinical trichology

The fundamentals of hair follicles are formed as early as the embryonic period and a precise interaction between the epidermis and the dermis is essential for their development. The hair is a part of the pilosebaceous unit. It is composed of epithelial and dermal components. An important part of the follicle is the dermal papilla and an area of occurrence of multipotent stem cells in the external epithelial sheath (referred to as "bulge" in the murine follicle). The structure of a follicle varies depending on the hair cycle that consists of an active growth phase (anagen), a short transition phase (catagen), and a rest phase (telogen). Under normal circumstances, the hair cycle is asynchronous in humans. Hair growth regulation is very complex and, in addition to growth factors, adhesion molecules, cytokines, and other substances, hormones are significantly involved here, particularly androgens that play a major role in the most common type of hair thinning, i. e. androgenetic alopecia. Hair loss of any etiology can be a source of serious mental problems.

Key words: pilosebaceous unit, hair follicle, anagen, catagen, telogen, hair loss, androgenetic alopecia.

Dermatol. praxi 2012; 6(3): 118–121

Vlasy jsou nápadnou složkou lidského zevnějšíku. Ovlasení kůže na různých místech povrchu lidského těla je velmi variabilní, a to i za fyziologických okolností. Množství vlasů, jejich typ a pigmentace závisí na řadě faktorů, zejména na pohlaví, věku a etnické příslušnosti. Vlasy, stejně jako další kožní adnexa a kůže jako taková, jsou odrazem vnitřního prostředí organismu a jejich stav tak může signalizovat různá vnitřní onemocnění. Z tohoto pohledu tak věda zabývající se chorobami vlasů a ovlášené kůže, trichologie, nemá zdaleka jen význam kosmetologický. Častým tématem, kterým se v praxi trichologie zabývá, jsou různé typy řídnutí vlasů, včetně androgenetické alopecie. Kromě toho je vlasový folikul sám o sobě pozoruhodnou strukturou, která se díky svým vlastnostem, jako je např. imunitní privilegovanost nebo přítomnost multipotentních kmenových buněk, oprávněně stala v posledních letech terčem vědeckého zájmu.

Embryologie vlasového folikulu

První základy vlasových folikulů se u člověka vytvářejí již v devátém týdnu intrauterinního života v oblasti horního rtu, obočí a brady. Diferenciace folikulu začíná vytvořením **primitivního vlasového zárodku**, a to nakupením

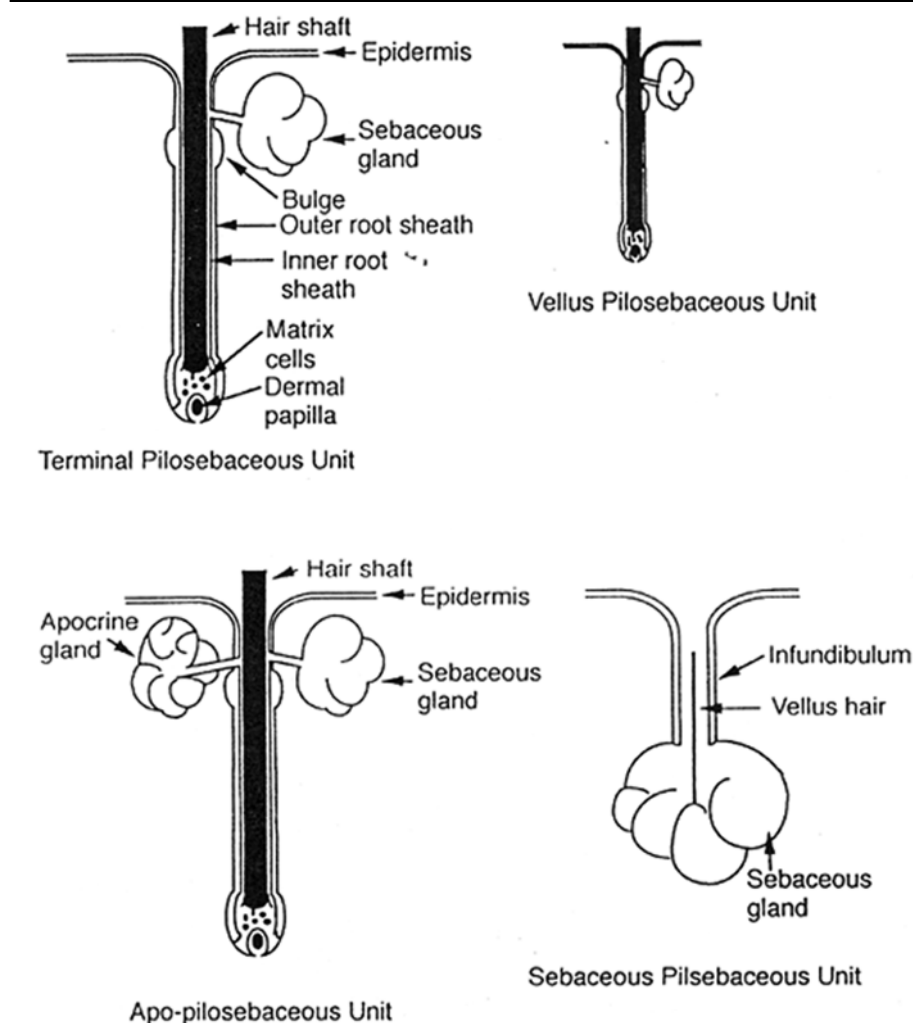
mezodermálních buněk pod stratum basale epidermis. Tato zahuštění mezodermálních buněk iniciují tvorbu ektodermálních plakod, tj. ložisek s akumulovanými ektodermálními buňkami. Shluk mezodermálních buněk je zárodkem budoucí dermální papily. Proliferací epitelových buněk do mezenchymu vzniká **vlasový zárodek**, který se další proliferací buněk šikmo do mezenchymu mění ve **vlasový čep** – solidní sloupec epiteliálních buněk s radiálním uspořádáním buněk na spodině, z nichž se později utváří matrix folikulu. Nejhlubší část embryonálního folikulu se rozšiřuje v bulbus s konkávní impresí na spodině. Stěny bulbu postupně obklopují formující se mezodermální papilu a téměř ji uzavírají ve své dutině. V tomto období tzv. **bulbárního čepu** je ve vyšším segmentu folikulu embryonální výduť (angl. „bulge“) připravena k připojení m. arrector pili, který vzniká z mezodermálních buněk v korii. M. arrector pili však není vytvořen u všech typů folikulu (1).

Celý vývoj embryonálního folikulu mezi 2. a 4. měsícem gestace je tedy charakterizován přesnou interakcí mezi fetální epidermis a dermis. Zdá se, že během morfogeneze spolu epiteliální a mezenchymální buňky komunikují a regulační úlohu ve vývoji folikulu hrají tzv. „morphogeny“. K těmto látkám patří **růstové faktory** jako

je epidermální růstový faktor – EGF (epidermal growth factor), transformující růstový faktor α – TGF α (transforming growth factor α), transformující růstový faktor β – TGF β (transforming growth factor β), růstový faktor fibroblastů – FGF (fibroblast growth factor) a nervový růstový faktor – NGF (nerve growth factor), dále **buněčné adhezční molekuly** (E-kadherin a P-kadherin, neurální buněčná adhezční molekula N-CAM, intercelulární buněčná adhezční molekula I-CAM) a další molekuly jako tenascin, beta-katenin, epimorfin, Shh (Sonic hedgehog) a Wnt (Wingless/Int-1), LEF-1 (lymphoid-enhancer factor 1) a ectodysplasin (EDA), nedávno identifikovaný člen rodiny TNF. Ve vývoji vlasových folikulů se dále uplatňují hormony, cytokiny, enzymy a retinoidy, společně s jejich receptory (2, 3).

Morfologie vlasového folikulu

Vlas je součástí tzv. pilosebaceózní jednotky (PSJ), jejíž název je odvozen z latinských výrazů pilus (vlas) a sebum (maz). Kůže téměř celého povrchu těla obsahuje pilosebaceózní jednotky, s výjimkou dlaní, plosek a penisu. U dospělého člověka se vyskytují nejméně 4 typy PSJ (obrázek 1). **Terminální pilosebaceózní jednotka** se nachází ve křtici u obou pohlaví a v oblasti vousů u dospělých mužů. Obsahuje

Obrázek 1. Základní typy pilosebaceózní jednotky (4)

velký terminální vlas a velkou mazovou žlázu. **Apo-pilosebaceózní jednotka** je přítomna v axilární a pubické oblasti u dospělých obou pohlaví. Na rozdíl od terminální PSJ zde navíc vyúsťuje jedna nebo více apokrinních žláz nad vyústěním mazové žlázy. **Velusová pilosebaceózní jednotka** se nachází v oblastech kůže, které se jeví prostým okem jako bezvlasé, nebo jen jemně ochlupené. Obsahuje jemný krátký vlas a malou mazovou žlázu. Nežádoucí přeměna velusového vlasu v tomto typu PSJ v terminální vlas vede k hirsutizmu. **Sebaceózní pilosebaceózní jednotka** se nachází v kůži obličeje, přední plochy hrudníku a zad. Rozvíjí se v pubertě pod vlivem androgenů u obou pohlaví a bývá postižena akné. Skládá se z velké sebaceózní žlázy, malého vlasového folikulu a velkého infundibula, tj. vyústění na povrch kůže (4).

Vlasový folikul se skládá z epiteliálních a dermálních komponent. K **epiteliálním komponentám** patří matrix, medulla, kortex, kutikula, vnitřní epiteliální pochva a zevní epiteliální pochva. **Dermální komponenty** jsou dermální papila a vazivová pochva. Epiteliální pochva je také

běžně označována jako pochva kořenová (5). Makroskopicky na vlasu rozlišujeme do folikulu vsunutý **vlasový kořen** a volně nad povrch kůže vyčnívající **vlasový stvol**.

Struktura folikulu se mění v závislosti na jeho funkci v průběhu cyklické výměny vlasů. Pro studium mikrostruktury vlasového folikulu je nejvhodnější terminální vlas kapilicia v době aktivního růstu (obrázek 2). Takovýto folikul svou bází zasahuje až k podkožní tukové tkáni. Jeho nejhlouběji zanořená část se rozšiřuje v bulb, nasedající na dermální papilu, která vyplňuje centrální vějířitou dutinu bulbu. V dolní části bulbu, pod tzv. kritickou hladinou – tj. pomyslnou linií vedenou napříč nejširším místem dermální papily – se nachází prstencovitě konfigurovaná matrix, s vysokou mitotickou aktivitou. Nad touto proliferační oblastí folikulu se buňky zvětšují a řadí se vertikálním směrem, následně se prodlužují a v tzv. keratinizační zóně, která končí přibližně v dolní třetině folikulu, se již objevují známky keratinizace. Nad keratinizační zónou mizí celulární elementy a průměr vlasu se zužuje (1).

Vlas je tedy výsledkem proliferace, diferenciace a keratinizace bulbárních buněk. Skládá se ze tří vrstev: dřene (medully), kůry (cortexu) a kutikuly (obrázek 3).

Dřeň bývá vytvořena po celé délce vlasového stvolu pouze v silných terminálních vlasech. V jemných vlasech může částečně nebo úplně chybět. Buňky dřene nejsou keratinizované, jsou velké, obvykle pigmentované. **Kůra** vlasu je tvořena vzájemně stmelými zrohovělými buňkami, které u pigmentovaných vlasů obsahují melaninová granula. **Kutikula** je tvořena jednou vrstvou průsvitných buněk bez pigmentu, které jsou šindelovitě uspořádány tak, že volný okraj buněk směřuje k distálnímu konci vlasového stvolu. Vlasový kořen je obklopen vícevrstvou **vnitřní epiteliální pochvou**. Vnitřní epiteliální pochva končí při vyústění mazové žlázy do folikulu a je tak prokazatelná pouze v dolním segmentu folikulu (1). **Zevní epiteliální pochva** (též **zevní kořenová pochva**) v horní části folikulu v segmentu mazové žlázy splývá s vrstvami epidermis a tvoří rohovou vrstvu, která podléhá deskvamaci. Asymetrická tloušťka zevní epiteliální pochvy podmiňuje šroubovitou konfiguraci folikulu a spirálovitý tvar vlasů. **Membrana vitrea** je mezodermálního původu a při vyústění folikulu přechází do bazální membrány epidermis. **Vazivová pochva** vlasu je tvořena kolagenními fibrilami, fibroblasty a malým množstvím elastických vláken. Tenkou stopkou souvisí s dermální papilou, v horní části folikulu pak s papilární vrstvou koria. **Dermální papila**, vyplňující dutinu bulbu, je tvořena vazivovou tkání – mezenchymálními buňkami a extracelulární matrix. Ke stěně folikulu, k zevní epiteliální pochvě, se upíná **m. arrector pili**, ovládaný adrenergní sympatickou inervací. Nad místem upevnění svalových vláken k folikulu se nachází jedna nebo více mazových žláz, které vyúsťují do horní části folikulu (1, 6). **Oblast tzv. výdutě („bulge“)**, popsané u myšího folikulu (7), je velmi důležitá pro řadu funkcí folikulu, jelikož obsahuje multipotentní kmenové buňky. Ačkoliv u lidského vlasového folikulu chybí anatomický ekvivalent pro výdutě (4), v zevní epiteliální pochvě v blízkosti úponu m. arrector pili těsně pod vyústěním sebaceózního ductu do folikulu se nacházejí biochemicky odlišné buňky, vykazující zvýšenou koncentraci keratinu 19, nestinu a CD34, které jsou považovány za markery multipotentních kmenových buněk (8). Tato část folikulu je velmi důležitá pro regeneraci vlasu (9). Zevní kořenová pochva folikulu obsahuje rovněž melanocyty, Langerhansovy a Merkelovy buňky. **Vaskulární systém** folikulů je tvořen kapilárními kličkami v dermální papile a cévními pleteněmi ve vazi-

vové pochvě. Vaskulární systém v oblasti dolní části folikulu je velmi proměnlivý – v době klidové fáze folikulu jsou cévy kolabované a plně se opět rozvíjejí v růstové fázi. Pokud jde o **inervaci**, jsou vlasové folikuly nejvíce inervovanými částmi kůže. Během vlasového cyklu dochází ke konstantní remodelaci této inervace (10). **Pigmentaci** vlasu zajišťují melanocyty, které jsou lokalizovány nad vrcholem papily. Svými dendrity zasahují do intercelulárních prostor mezi vyvíjející se buňky dřeně a kůry vlasu. Části dendritů s melanozomy a granulemi pigmentu se dostávají fagocytózou do cytoplazmy medulárních a korových buněk vlasu. Kromě černého eumelaninu produkují melanocyty také žlutý pigment feomelanin (1).

Biologie vlasového folikulu

Makroskopické variace vlasů

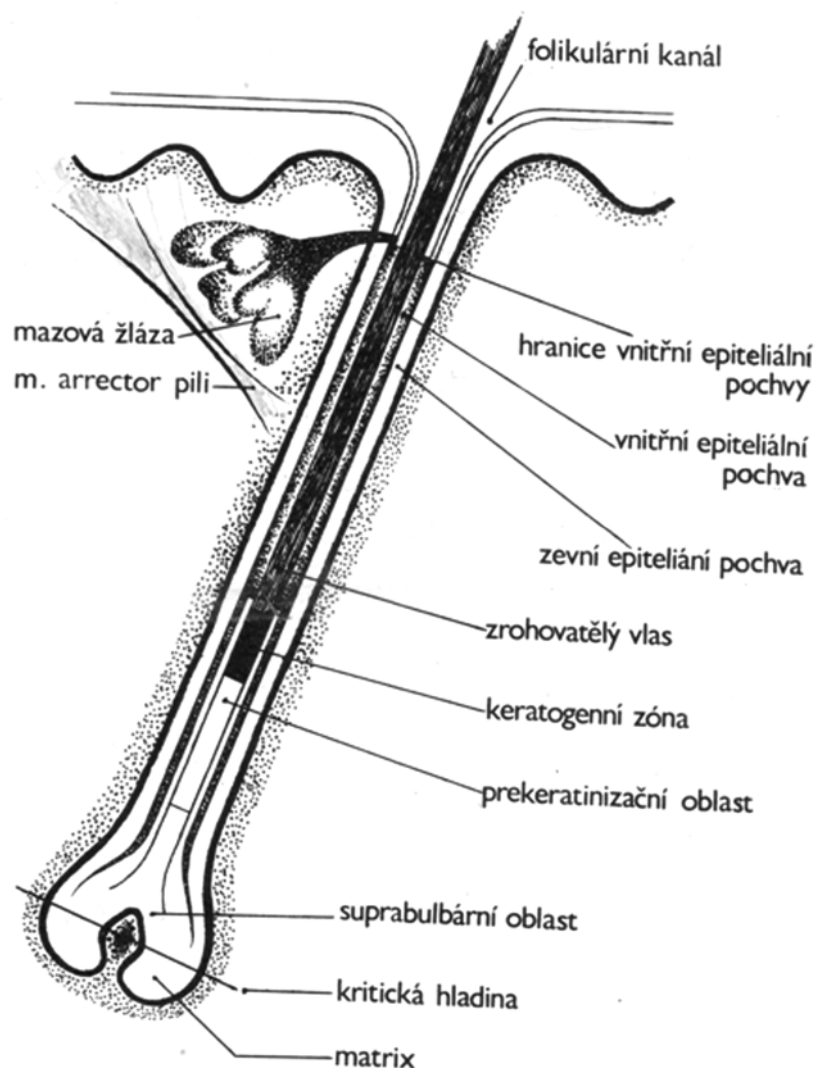
Přesto, že není zásadní rozdíl v počtu a distribuci embryonálně založených folikulů mezi oběma pohlavími ani mezi jednotlivými rasami, jsou v postnatálním životě vlasy velmi variabilní jak svou barvou, délkou a tvarem, tak i rychlostí růstu. Významné rozdíly jsou patrné jak mezi jednotlivými rasami, tak mezi jednotlivci (11).

Charakter vlasů se od prenatálního vývoje až do pozdního věku mění a stejný folikul produkuje postupně různé typy vlasů. **Lanugo** je první generace vlasů, vzniklá intrauterinně. Vlasy jsou hebké, jemné, bez dřeně a neobsahují pigment. V posledních měsících gravidity nahradí lanugo **vellus** – vlasy druhé generace, které jsou rovněž jemné, ale často již pigmentované, dorůstající délky asi 2 cm. Tvoří převážnou část ochlupení a ovlasení u kojenců a malých dětí. Tyto vlasy pak u kaplicia starších dětí nahradí silnější a sytější pigmentované **vlasy intermediálního typu**. Tato výměna je u některých dětí ve věku 2–3 let nápadně rychlá. **Terminální typ vlasů** se objevuje u dětí na počátku puberty a nahrazuje intermediální typ vlasů v kapliciu nebo jemný vellus na těle.

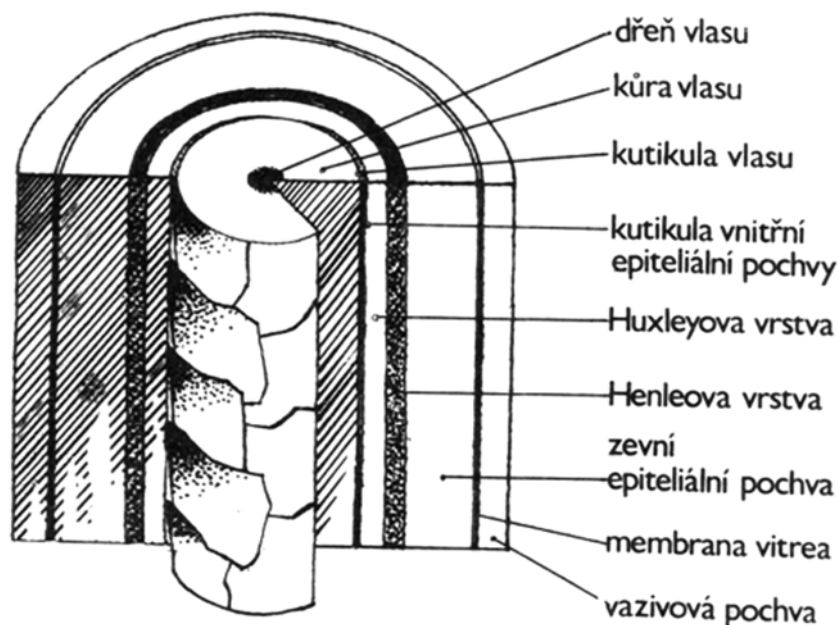
Vlasový cyklus

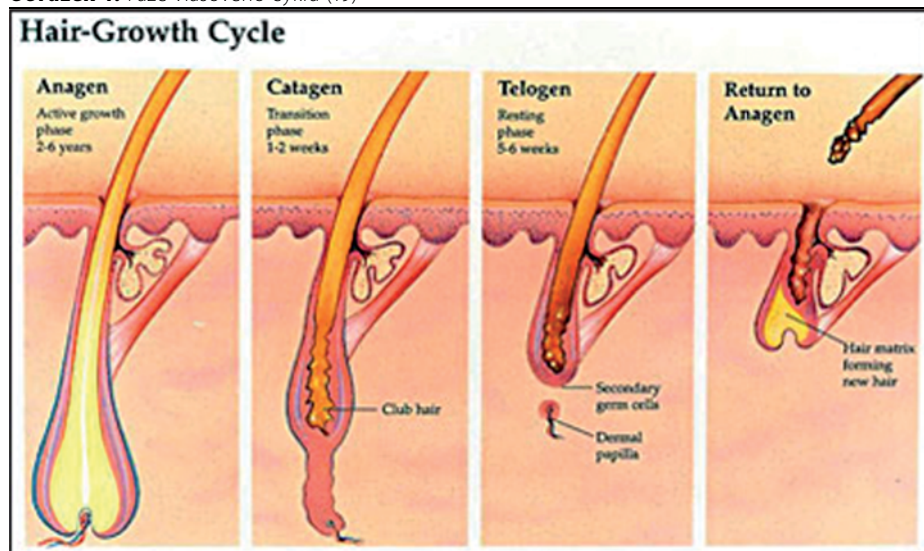
V témže vlasovém folikulu se cyklicky opakují tři fáze (obrázek 4). **Anagen**, období aktivního růstu, je charakteristické proliferací a diferenciací buněk. Začátkem anagenu dochází k mitotickému dělení buněk v dolní části telogenního folikulu. Tyto zpočátku nediferencované buňky se formují do tvaru solidního sloupce, který roste do hloubky a obklopuje znovu se rozvíjející vlasovou papilu. Mitoticky aktivní báze folikulu se přeměňuje v bulbus a nastává vývoj nového vlasu i jeho obalů. Anagenní fáze vlasu ve kšticí trvá přibližně 3–6 let, resp. 1 000 dnů (12). Anagenní

Obrázek 2. Vertikální řez anagenním folikulem (1)



Obrázek 3. Průřez střední částí anagenního folikulu (4)



Obrázek 4. Fáze vlasového cyklu (19)

vlas naroste za den asi o 0,35 mm. **Katagen**, přechodná fáze, začíná v plně vyvinutém anagenním folikulu poklesem mitotické aktivity keratinocytů v bulbu a trvá jen několik dní (5). Buňky podléhají apoptóze, která je integrální součástí normálního vlasového cyklu (13, 14). V období **telogenu**, klidové fázi, je vlasový folikul krátký a jeho báze končí v blízkosti vyústění mazové žlázy. V dolní části folikulu je kyjovitá báze kartáčovitě roztrpeného telogenního vlasu obklopena masou mitoticky neaktivních buněk. Telogenní období vlasového folikulu ve křtici trvá podle některých autorů jen několik týdnů (11), podle jiných 3–4 měsíce (5), resp. cca 100 dní (12).

V průběhu střídání těchto fází zůstává horní segment folikulu prakticky stacionární, zatímco dolní dvě třetiny folikulu podléhají významným změnám. Jednotlivé fáze cyklu lze určit mikroskopickým vyšetřením bulbární části vytrženého vlasu.

Multipotentní kmenové buňky jsou považovány za relativně nediferencované buňky. Na transgenních myších *in vitro* byla demonstrována schopnost diferenciaci v neurony, glii, keratinocyty, hladké svalové buňky a melanocyty (8), *in vivo* byla prokázána jejich zásadní role pro akutní hojení ran (15).

U člověka je vlasový cyklus každého folikulu nezávislý na folikulech v sousedství – výměna vlasů je tedy asynchronní, mozaikovitá. U zvířat je vlasová výměna synchronizovaná, a to u mladých dokonale (srst buď roste, nebo vypadává na celém těle), u starších v růstových vlnách. Cyklická výměna srsti u savců zřejmě odráží sezonní vlivy a umožňuje adaptaci na teplotu i na další změny prostředí. Určité reziduální sezonní změny v růstu vlasů však byly nalezeny i u lidí (16, 17). U člověka je za fyziologických okolností růst vlasů synchronní pouze v prv-

ních týdnech života. Rovněž v graviditě dochází k určité synchronizaci růstu vlasů a k synchronnímu vypadávání vlasů v době mezi 4. až 6. měsícem po porodu.

Regulace růstu vlasů

V současnosti převažuje názor, že růst vlasů není pod přímou kontrolou nervového systému. Tento názor se mimo jiné opírá o skutečnost, že vlasy mohou růst ve tkáňových kulturách, aniž je folikul inervován. Podobně při autotransplantaci rostou přesazené folikuly přesto, že se excizi štěpu inervace přeruší. Pokud jde o vaskularizaci, je samozřejmé, že vlasy nerostou, není-li zajištěno adekvátní zásobování folikulu základními metabolity. Stav vaskulární sítě však mnohdy nekoreluje s růstem vlasů. Např. u alopecie areata jsou vlasy již atrofické při zcela zachovaném cévním systému folikulu.

Ve vlasovém folikulu byla popsána exprese řady **adhezních molekul** (viz výše – Embryologie vlasového folikulu) a dále **růstové faktory** IGF (insulin-like growth factor) I a II, které jsou účinnými mitogeny a regulátory diferenciaci v četných tkáních. Zdá se, že IGF-I chrání vlasový folikul před přechodem do katagenu svou anti-apoptotickou aktivitou (4). Předpokládá se, že v časném anagenu EGF (epidermal growth factor) aktivuje kmenové buňky, zatímco na konci anagenu má inhibiční vliv na dělení buněk matrix, čímž iniciuje katagen. Role dalších růstových faktorů ve vlasovém folikulu je nadále zkoumána. **Prozánětlivé cytokiny** IL-1 α , IL-1 β a TNF- α jsou účinnými inhibitory růstu vlasového folikulu *in vitro* a indukují podobné dystrofické změny, jaké vidáme u alopecie areata (18). Tyto zánětlivé cytokiny jsou zřejmě za fyziologických okolností zapojeny do odstraňování redundantní tkáně

pomocí makrofágů v průběhu katagenu, stejně jako do patologických pochodů při alopecii (4).

Významnou úlohu v regulaci vlasového růstu má **endokrinní systém**. Existuje řada klinických pozorování i experimentálních prací, prokazujících vztah různých hormonů k vlasům. V centru zájmu jsou mužské pohlavní hormony – **androgeny**, patřící ke skupině steroidních hormonů. Androgeny ovlivňují vůbec nejčastěji se vyskytující typ řídnutí až ztráty vlasů – tzv. androgenetickou alopecii. Ačkoliv je androgenetická alopecie považována za normální proces navozený přítomností androgenů u geneticky predisponovaných folikulů, může u žen v některých případech signalizovat závažnější poruchu.

Prořidnutí nebo chybění vlasů jakékoliv etiologie může být zdrojem závažných psychických problémů s odrazem v dalších sférách života, zejména v oblasti sociální, proto má studium těchto změn širší význam.

Literatura

1. Bartošová L, Jorda V, Štáva Z. Choroby vlasů a ovlášené kůže. 1982, 1. vyd. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství.
2. Stenn KS, Combates NJ, Eilertsen KJ, Gordon JS, Pardinas JR, Parimoo S, Prouty SM. Hair follicle growth controls. *Dermatol Clin* 1996; 14: 543–558.
3. Gat U, DasGupta R, Degenstein L, Fuchs E. De Novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated β -catenin in skin. *Cell* 1998; 95: 605–614.
4. Kealey T, Philpott M, Guy R. The regulatory biology of the human pilosebaceous unit. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11: 205–227.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatologie a venerologie. Prvé slovenské a české vydanie, nakladatelství Osveta, Martin 2002. 6. Novotný F, et al. Obecná dermatologie. 1. vyd. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství 1989.
7. Oshima H, Rochat A, Kedzia C, Kobayashi K, Barrandon Y. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells. *Cell* 2001; 104: 233–245.
8. Amoh Y, Li L, Katsukawa K, Penman S, Hoffman R. Multipotent nestin-positive, keratin-negative hair-follicle bulge stem cells can form neurons. <http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/102/15/5530> 2005.
9. Inaba M, Antony J, McKinstry C. Histologic study of the regeneration of axillary hair after removal with subcutaneous tissue shaver. *J Invest Dermatol* 1979; 72: 224–231.
10. Botchkarev VA, Eichmüller S, Johansson O, Paus R. Hair-cycle dependent plasticity of skin and hair follicle innervation in normal murine skin. *J Comp Neurol* 1997; 386: 379–395.
11. Rook A, Wilkinson JD, Ebling FJG. Textbook of Dermatology, edited by Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Fifth edition, Blackwell Scientific Publications 1994.
12. Whiting DA. Possible mechanism of miniaturization during androgenetic alopecia or pattern hair loss. *J Amer Acad Dermatol* 2001; 45: S81–86.
13. Morgan MB, Rose P. An investigation of apoptosis in androgenetic alopecia. *Ann Clin Lab Sci* 2003; 33: 107–112.
14. Cowper SE, Rosenberg AS, Morgan MB. An investigation of apoptosis in androgenetic alopecia. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 204–208.
15. Ito M, Liu Y, Yang Z, Nguyen J, Liang F, Morris R, Cotsarelis G. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nature Medicine* 2005; 11: 1351–1354.

16. Randall VA, Ebling FJG. Seasonal changes in human hair growth. Br J Dermatol 1991; 124: 146–151.

17. Messenger AG. Extracellular matrix and the hair growth cycle. J Invest Dermatol. 1991; 96: 75S.

18. Philpott MP, Sanders D, Bowen J, Kealey T. Effects of interleukins, colony-stimulating factor and tumour necrosis fac-

tor on human hair follicle growth in vitro: a possible role for interleukin-I and tumour necrosis factor- α in alopecia areata. Br J Dermatol 1996; 135: 942–948.

Článek přijat redakcí: 9. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 27. 8. 2012

MUDr. Renata Kučerová, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních

FNOL a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

renata.kucerovalfnol.cz
