

Marczak, Aleksandra, Hordejuk, Michalina, Hyjek, Michał, Szymkiewicz, Karolina. Effects of dupilumab on hair in patients with atopic dermatitis - a review of the literature. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(11):328-333. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.11.043> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39918> <https://zenodo.org/record/7305118>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność do dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2022;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 10.09.2022. Revised: 20.10.2022. Accepted: 06.11.2022.

Effects of dupilumab on hair in patients with atopic dermatitis- a review of the literature Wpływ dupilumabu na włosy u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry- przegląd piśmiennictwa

Authors: Aleksandra Marczak, Michalina Hordejuk, Michał Hyjek, Karolina Szymkiewicz

Aleksandra Marczak

aleksandramarczak26@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3025-5907>

Independent Public Clinical Hospital No.1 in Lublin, Stanisława Staszica 16, 20-400, Lublin

Michalina Hordejuk

michalina.hordejuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2473-1062>

Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

Michał Hyjek

m.hyjek17@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6020-0165>

Independent Public Clinical Hospital No.1 in Lublin, Stanisława Staszica 16, 20-400, Lublin

Karolina Szymkiewicz

karolina.gorska.1996@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4304-3591>

Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ABSTRACT

Dupilumab is a recombinant human monoclonal antibody of the IgG4 class. Its mechanism of action can most broadly be described as inhibition of interleukin 4 and 13-mediated signal transduction. These cytokines are the main drivers of inflammatory diseases such as atopic dermatitis (AD) and asthma. Currently, dupilumab is the subject of many studies and scientific articles. More and more papers are being written about the efficacy of this drug and the side effects. Based on publications from the PubMed database, we present selected cases of atopic dermatitis patients who experienced uncharacteristic and unclear hair-related changes, such as hair loss, growth and change in hair colour, after dupilumab administration.

ABSTRAKT

Dupilumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG4. Jego mechanizm działania najogólniej można opisać jako hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i 13. Cytokiny te są głównymi czynnikami chorób zapalnych takich jak atopowe zapalenie skóry (AZS) i astma. Aktualnie dupilumab jest tematem wielu badań i artykułów naukowych. Powstaje coraz więcej prac na temat efektywności tego leku oraz działań niepożądanych. Na podstawie publikacji z bazy danych PubMed prezentujemy wybrane przypadki pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry, u których po podaniu dupilumabu wystąpiły niecharakterystyczne i niejasne zmiany związane z owłosieniem, takie jak wypadanie, wzrost czy zmiana koloru włosów.

Keywords: dupilumab, atopic dermatitis, alopecia areata, side effect, monoclonal antibody, molluscum contagiosum, alopecia totalis,
Słowa kluczowe: dupilumab, atopowe zapalenie skóry, łysienie plackowate, efekt uboczny, przeciwciało monoklonalne, mięczak zakaźny, łysienie całkowite,

1. WPROWADZENIE

W patogenezie takich chorób jak astma i atopowe zapalenie skóry (AZS), ważną rolę odgrywają cytokiny Th2, interleukina 4 i 13 oddziaływując na heterodimeryczne kompleksy receptora IL-4. Dupilumab jest przeciwciałem monoklonalnym, który łączy się z łańcuchem alfa receptora IL-4, blokując tym samym szlaki sygnałowe osi IL-4, IL-13, IL-4R i zatrzymując odpowiedź prozapalną organizmu wywołującą choroby atopowe. Autorzy pracy Harb et al. (2019) szerzej opisują możliwe mechanizmy działania dupilumabu [1].

Aktualnie lek ten stosowany jest w terapii atopowego zapalenia skóry, astmy oraz przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Preparat podawany jest w iniekcjach podskórnych [2]. Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych to najczęściej zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia skóry i zapalenie spojówek [3].

Poniższa praca jest przeglądem dostępnej literatury medycznej dotyczącej pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry, u których terapia dupilumabem spowodowała wystąpienie zmian w zakresie owłosienia.

2. ROZWINIĘCIE

Wprowadzenie na rynek nowej substancji leczniczej jaką jest dupilumab wywołało duże zainteresowanie wśród pacjentów chorujących na ciężkie, niepodatne na dotychczasowe leczenie postaci atopowego zapalenia skóry. Obiecujące wyniki badań klinicznych nad tym lekiem, stały się ogromną nadzieją na poprawę jakości życia wielu chorych. Coraz większa dostępność tego leku spowodowała wzrost liczby osób z niego korzystających. Umożliwia to poszerzenie wiedzy na temat działania leku, którą można odnaleźć w licznych dostępnych publikacjach.

Odrastanie włosów u pacjentów z łysieniem

Poniżej przedstawiamy prace na temat efektu ubocznego terapii dupilumabem, jakim jest odrost włosów u pacjentów chorujących na łysienie.

W pracy Uchida et al. (2019) opisano przypadek 44-letniego pacjenta chorującego od wczesnych lat dziecięcych na atopowe zapalenie skóry oraz od 8 lat na łysienie plackowate. Próbowano leczyć skórę głowy miejscowymi kortykosteroidami oraz doustnym prednizolonem, lecz nie spowodowało to odrostu włosów. Miejscowe kortykosteroidy stosowane w celu kontroli objawów atopowego zapalenia skóry również nie przynosiły efektu. Zdecydowano o włączeniu dupilumabu oraz miejscowego kortykosteroidu. Po trzech

miesiącach terapii uzyskano znaczne zmniejszenie świądu skóry oraz odrost włosów. Autorzy pracy potwierdzili skuteczność dupilumabu w leczeniu objawów łysienia plackowatego u pacjenta chorującego na atopowe zapalenie skóry. Uważają jednak, że należy rozważyć możliwość poprawy stanu włosów nie bezpośrednio jako wpływ działania leku na mieszki włosowe, lecz pośrednio jako zmniejszenie ogólnoustrojowego stanu zapalnego występującego u chorych z atopowym zapaleniem skóry [4].

Z kolei autorzy pracy Kulkarni et al. (2022) opisali przypadek 16-letniego pacjenta, chorującego na umiarkowanie ciężką postać atopowego zapalenia skóry oraz na łysienie całkowite - chory stracił całkowicie włosy na skórze głowy, brwi i rzęsy. W związku z doniesieniami dotyczącymi poprawy w zakresie odrastania włosów u osób stosujących dupilumab, lekarze zdecydowali się włączyć lek u swojego pacjenta. Zastosowana terapia spowodowała prawie całkowite ustąpienie objawów atopowego zapalenia skóry oraz całkowity odrost włosów. Trzy lata po rozpoczęciu stosowania dupilumabu, efekt leczenia nadal się utrzymywał. Autorzy uważają, że niezbędne są dalsze badania, w celu zrozumienia złożoności odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu dupilumabu w innych procesach chorobowych [5].

Odrastanie włosów i rozsiew mięczaka zakaźnego

W dostępnej literaturze odnaleźć można opis przypadku pacjenta, u którego zastosowanie dupilumabu spowodowało rozsiew mięczaka zakaźnego.

Sevray et al. (2019) opisali przypadek kliniczny 47-letniego pacjenta chorującego na atopowe zapalenie skóry od wczesnych lat dziecięcych oraz na łysienie plackowate od około 5 lat. Leczenie miejscowe cyklosporyną oraz metotreksatem nie przynosiło poprawy stanu skóry.

Ponadto u pacjenta zdiagnozowano zakażenie mięczakiem zakaźnym. Wykonano serię badań laboratoryjnych, które wykluczyły inne możliwe infekcje, między innymi zakażenie wirusem HIV. Wykluczono również zespół hiper-IgE. Włączono leczenie cydofowirem, które nie przyniosło rezultatów.

Ze względu na nieskuteczność dotychczas stosowanego leczenia systemowego atopowego zapalenia skóry, pacjent został zakwalifikowany do leczenia dupilumabem. Po 8 tygodniach leczenia, stwierdzono dobrą odpowiedź leku na objawy AZS. Dodatkowo zaobserwowano odrastanie włosów na głowie pacjenta. Niestety stwierdzono również znaczny rozsiew grudek mięczaka zakaźnego, co zdyskwalifikowało pacjenta z dalszego leczenia dupilumabem.

W badaniu kontrolnym po sześciu miesiącach od odstawienia dupilumabu, zauważono częściową regresję zmian skórnych spowodowanych mięczakiem zakaźnym oraz brak nawrotu łysienia plackowatego.

Według autorów, powyższy opis przypadku klinicznego, sugeruje silny związek między odstawieniem dupilumabu a regresją rozsiewu mięczaka zakaźnego. Dodatkowo potwierdził możliwy wpływ leku na odrastanie włosów u osób chorujących na łysienie plackowate [6].

Łagodna hipertrychoza w okolicach obu ramion wokół miejsc wstrzyknięcia dupilumabu

Kolejnym doniesieniem na temat związku dupilumabu ze wzrostem włosów jest praca Sugino et al. (2021). Autorzy opisali przypadek 49-letniego pacjenta, który od dzieciństwa chorował na atopowe zapalenie skóry, a także zgłosił objawy łysienia plackowatego. Dotychczas stosowane terapie nie przynosiły poprawy klinicznej w zakresie symptomów związanych z atopowym zapaleniem skóry, dlatego zdecydowano się na włączenie dupilumabu. Lek podawano podskórnie, raz na dwa tygodnie, w okolicę ramion, których

skóra była wolna od włosów. Po czterech dawkach leku doszło do znacznej poprawy klinicznej w zakresie dotychczas zgłaszanych objawów atopowego zapalenia skóry oraz wzrost włosów na skórze głowy. Co ciekawe, wokół miejsc podaży leku w okolicach ramion, lekarze również zaobserwowali wzrost włosów.

Autorzy pracy zauważyli, że nadmierne występowanie owłosienia pojawiło się tylko w okolicach podawania leku, natomiast pozostałe części ramion były wolne od włosów. Nie wykluczają jednak możliwości wcześniejszego występowania włosów w zmienionych miejscach, zanim pacjent zachorował na łysienie plackowate. Niemniej jednak, potrzebne są dalsze obserwacje i badania w celu uzyskania wyraźniejszego wglądu w zaobserwowane zjawisko. [7]

Łysienie plackowate wywołane dupilumabem

Chociaż ostatnie doniesienia sugerujące poprawę wzrostu włosów u osób z łysieniem plackowatym leczonych dupilumabem są bardzo obiecujące, opisano przypadek kliniczny, w którym doszło do rozwoju łysienia plackowatego po leczeniu dupilumabem.

Autorzy Ständer et al. (2020) w swojej pracy opisali historię medyczną 53-letniego pacjenta, który od 3 lat chorował na atopowe zapalenie skóry. Z uwagi na ciężkie objawy choroby oraz nieskuteczność dotychczas stosowanego leczenia, został zakwalifikowany do terapii dupilumabem.

Po czterech miesiącach stosowania leku uzyskano znaczną poprawę w zakresie dotychczas występujących objawów, natomiast po siedmiu miesiącach objawy atopowego zapalenia skóry niemal ustąpiły.

Niestety, po roku stosowania terapii, zaobserwowano nadmierne wypadanie włosów skóry głowy z tworzeniem się charakterystycznych łysych obszarów. Zdiagnozowano łysienie plackowate i zdyskwalifikowano pacjenta z dalszego leczenia dupilumabem. Zdecydowano o włączeniu cyklosporyny. Po 4 miesiącach od wprowadzenia nowego leczenia zaobserwowano odrost włosów na chorobowo zmienionej skórze. Po 6 miesiącach stosowania cyklosporyny doszło do ponownego wystąpienia objawów atopowego zapalenia skóry.

Autorzy powyższej pracy uważają, że zarówno wzrost włosów, jak i ich wypadanie u pacjentów stosujących dupilumab są sytuacjami losowymi i lek ten nie wpływa bezpośrednio ani na indukcję, ani na regresję łysienia plackowatego [8].

Zapalenie skóry i łysienie

Przeszukując dostępne bazy publikacji medycznych odnaleźć można opis przypadku pacjenta, u którego po leczeniu dupilumabem doszło do zapalenia skóry głowy oraz utraty włosów.

W pracy autorstwa Salgüero-Fernández et al. (2019) opisano historię 33-letniego pacjenta chorującego od dzieciństwa na ciężką postać atopowego zapalenia skóry. Wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, cyklosporyną oraz metotreksatem nie przyniosło poprawy stanu skóry. Chorego zakwalifikowano do terapii dupilumabem. W siódmym tygodniu leczenia pacjent zgłosił wystąpienie rumienia i łuszczenia się skóry skalpu, którym towarzyszyła utrata włosów zarówno skóry głowy, jak i okolicy brody. Historia medyczna pacjenta w kierunku chorób trychologicznych była ujemna. Wykonano dodatkowe badania laboratoryjne, w tym testy w kierunku zakażeń kiłą i wirusem HIV, które nie wykazały istotnych odchyleń. Pobrano biopsję skóry głowy, w której opisano limfoplazmatyczny naciek zapalny okołomieszkowy i okołoopuszkowy, co jest charakterystyczne dla łysienia plackowatego i ciężkiego gąbczastego zapalenia skóry. Pomimo postawionej diagnozy, pacjent nie zrezygnował z terapii dupilumabem. Dodatkowo włączono miejscowo mometazon, co spowodowało stopniowe zmniejszenie rumienia skóry głowy. Po 3 miesiącach terapii odnotowano odrost włosów.

Autorzy powyższej pracy zakładają trzy możliwe wyjaśnienia powyższej sytuacji: zaostrzenie atopowego zapalenia skóry, niezależnego od leczenia zachorowania na łysienie plackowate lub też działanie niepożądane leku [9].

Zmiana koloru włosów z siwego na czarny po zastosowaniu dupilumabu

Kolejnym przykładem wpływu dupilumabu na włosy jest praca Sumitomo et al. (2020). Autorzy opisali przypadek 68-letniego pacjenta z ciężką postacią AZS u którego po zastosowaniu dupilumabu zauważono zmianę koloru włosów z siwego na czarne.

Badacze sporządzili dokumentację fotograficzną przedstawiającą zachodzące zmiany. Stwierdzono, że przed rozpoczęciem leczenia rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym, włosy pacjenta były w 80% siwe. Proporcja włosów siwych do czarnych zmieniała się wraz z czasem trwania terapii. W 16 tygodniu leczenia 50% włosów pacjenta było czarne. Po 24 tygodniach zakończono stosowanie dupilumabu. Uzyskano radykalną poprawę w zakresie objawów atopowego zapalenia skóry. Ponowną ocenę stanu włosów przeprowadzono 6 miesięcy po zakończeniu leczenia i zaobserwowano niewielki wzrost liczby siwych włosów, natomiast nadal ilość czarnych włosów stanowiła około 50%. AZS pozostawał w remisji. Nie odnotowano innych działań niepożądanych.

Autorzy pracy wskazują, że możliwym mechanizmem zmiany koloru włosów jest zmniejszenie stężenia interleukiny 4, która hamuje melanogenezę przez szlak sygnałowy JAK2-STAT6. Nie wykluczają jednak, że u pacjenta występowało nierozpoznane klinicznie łysienie plackowate, które uległo remisji po zastosowanym leczeniu [10].

3. PODSUMOWANIE

Powyższy artykuł stanowi podsumowanie prac wielu autorów, którzy u swoich pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry, zaobserwowali nieoczywiste działania uboczne dupilumabu związane z owłosieniem. Podane przykłady pokazują, że mechanizm działania tego leku na wzrost włosa jest niejasny. Aby wyciągnąć wnioski niezbędne są dodatkowe obserwacje pacjentów stosujących dupilumab pod kątem zmian w strukturze, wybarwieniu, ilości, jakości i miejscu wzrostu włosa. W naszej ocenie klinicyści powinni rozważyć pogłębienie wywiadu chorobowego o problemy trychologiczne u pacjentów kwalifikowanych do leczenia dupilumabem. Powyższe odkrycia mogą stanowić punkt wyjścia dla przyszłych, być może przełomowych, prac dotyczących łysienia oraz siwienia włosów, a także dawać nadzieję na poszerzenie możliwości terapeutycznych tych schorzeń.

Bibliografia:

- [1] Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. Clin Exp Allergy. 2020 Jan;50(1):5-14. doi: 10.1111/cea.13491. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31505066; PMCID: PMC6930967.
- [2] Hoy SM. Dupilumab: A Review in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Drugs. 2020 May;80(7):711-717. doi: 10.1007/s40265-020-01298-9. PMID: 32240527.
- [3] Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2018 Mar;78(3 Suppl 1):S28-S36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022. PMID: 29471919.
- [4] Uchida H, Kamata M, Watanabe A, Agematsu A, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Tada Y. Dupilumab Improved Alopecia Areata in a Patient with Atopic Dermatitis: A Case Report. Acta Derm Venereol. 2019 Jun 1;99(7):675-676. doi: 10.2340/00015555-3183. PMID: 30938821.

- [5] Kulkarni M, Rohan CA, Travers JB, Serrao R. Long-Term Efficacy of Dupilumab in Alopecia Areata. *Am J Case Rep.* 2022 Jun 21;23:e936488. doi: 10.12659/AJCR.936488. PMID: 35726185; PMCID: PMC9235915.
- [6] Sevray M, Dupré D, Misery L, Abasq-Thomas C. Hair regrowth and dissemination of molluscum contagiosum: two unexpected effects with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Aug;33(8):e296-e298. doi: 10.1111/jdv.15571. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30875133.
- [7] Sugino H, Nakamura M. Mild hypertrichosis in both upper arms around dupilumab injection sites. *Eur J Dermatol.* 2021 Jun 1;31(3):420-421. doi: 10.1684/ejd.2021.4063. PMID: 34080975; PMCID: PMC8354836.
- [8] Ständer S, Trense Y, Thaçi D, Ludwig RJ. Alopecia areata development in atopic dermatitis patients treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct;34(10):e612-e613. doi: 10.1111/jdv.16493. Epub 2020 May 19. PMID: 32311803.
- [9] Salgüero-Fernández I, Gonzalez de Domingo MA, Suarez D, Rouston-Gullón G. Dermatitis and alopecia in a patient treated with dupilumab: a new adverse effect? *Clin Exp Dermatol.* 2019 Apr;44(3):e41-e43. doi: 10.1111/ced.13858. Epub 2018 Dec 9. PMID: 30536947.
- [10] Sumitomo C, Akita H, Sugiura K. Unexpected side-effect of dupilumab: Reversal of hair graying. *J Dermatol.* 2020 Sep;47(9):e316-e317. doi: 10.1111/1346-8138.15472. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578240.