

Università degli Studi di «La Sapienza» - Roma  
Il Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica

Direttore: E.V. Cosmi

\* Centro per lo Studio della Menopausa

Responsabile: M. Minozzi

## ALOPECIA ANDROGENETICA IN POST-MENOPAUSA

M. Minozzi,\* V. Unfer,\*\* L. Costabile\*\*

### Riassunto

Sono rientrate nel nostro studio 63 pazienti in post-menopausa, le quali lamentavano una eccessiva caduta dei capelli quale sintomo predominante in questa fase della loro vita.

A tutte le pazienti sono stati eseguiti gli esami ematochimici di routine, i dosaggi ormonali ed un tricogramma.

Le pazienti sono state quindi suddivise, mediante criteri di randomizzazione, in tre gruppi, di uguale ampiezza, cui è stata somministrata una diversa terapia:

I° gruppo: etinilestradiolo 0.02 mg/die dal 1° al 25° giorno di ogni mese. 10 mg/die di medrossiprogesterone acetato sono stati associati alla terapia estrogenica negli ultimi 10 giorni di trattamento.

II° gruppo: estradiolo transdermico 0.05 mg/die in associazione con ciproterone acetato 12.5 mg dal 1° al 10° giorno del ciclo.

III° gruppo: etinilestradiolo 0.02 mg/die dal 1° al 25° giorno di ogni mese in associazione con ciproterone acetato 12.5 mg/die dal 1° al 10° giorno del ciclo.

I dosaggi ormonali ed il tricogramma sono stati ripetuti ad un anno di distanza.

I valori dell'SHBG sono aumentati in maniera significativa ( $p < 0.001$ ) nelle pazienti appartenenti sia al primo che al terzo gruppo. Al contrario, tali valori non si sono modificati in modo statisticamente significativo nelle pazienti appartenenti al II gruppo. Le modificazioni percentuali del tricogramma sono risultate significative nelle pazienti appartenenti sia al primo che al terzo gruppo.

I risultati ottenuti da questo studio sembrano suggerire come più l'etinilestradiolo somministrato per via orale che non l'uso di antiandrogeni sia efficace nel trattamento dell'alopecia androgenetica postmenopausale.

### Summary

Sixty-three postmenopausal women, who had an excessive fall of hair as predominant symptom in this phase of their life, felt in our study. All patients have done routine diagnostic test, hormonal dosage, and trichogram.

The patients have been randomized in three equal groups to which a different treatment had been administered:

1st group: Ethinylestradiol 0.02 mg/die from the 1st to the 25th day of each month. A daily dose of 10 mg medroxyprogesterone acetate (MPA) was added for the last 10 days of estrogen administration.

2nd group: Transdermal estradiol 0.05 mg associated with medroxyprogesterone acetate (MPA) for the last 10 days of estrogen administration.

3rd group: Ethinylestradiol 0.02 mg/die from the 1st to the 25th day of each month. A daily dose of 12.5 mg cyproterone acetate was added for the first 10 days of estrogen administration.

The hormonal assays and the trichogram were repeated after one year of treatment. SHBG values increase significantly ( $p < 0.001$ ) in patients belonging to the first and to the third group. On the contrary these values did not change in a statistically significant way in patients belonging to the second group. The per cent modifications of the hair diagrams were also significant in patients belonging to the first and third group.

The results obtained from this study seem to suggest that the ethinylestradiol rather than the antiandrogens was responsible of the beneficial outcome in the treatment of androgenetic alopecia in postmenopausal women.

### Introduzione

Le modificazioni ormonali che caratterizzano il periodo menopausale determinano spesso un danno estetico che, se riveste minore interesse clinico rispetto ad altre modificazioni menopausa-dipendenti, può avere di per sé ripercussioni sfavorevoli sulla sfera psicoemotiva della donna in età climaterica.

Tra gli altri inestetismi cutanei, quelli determinati da "iperandrogenismo" (alopecia, iperseborrea, ipertricosi, irsutismo) rappresentano di certo quelli di maggior peso sugli effetti psichici della donna.

Le modificazioni ormonali che caratterizzano la menopausa determinano, per la ridotta produzione degli estrogeni, un aumento relativo degli androgeni ed una diminuzione del sex hormone binding globulin (SHBG). Gli ormoni androgeni implicati nella patogenesi dell'alopecia androgenetica post-

\* Medico Chirurgo - Specialista in Ostetricia e Ginecologia

\*\* Pervenuto in Redazione: aprile 1997.

menopausale sono quelli surrenalici, come il deidroepiandrosterone (DHEA), e quelli ovarici, come il testosterone (T) ed il DHEA. Per azione della 5 alfa-reduttasi e della 17 beta-idrossisteroidodeidrogenasi, questi ormoni sono convertiti direttamente dalle cellule del follicolo pilifero in diidrotestosterone (DHT) e 3 alfa-diolo. Sono soprattutto questi ultimi a operare la metamorfosi del capello terminale in capello intermedio, o vellus, forse attraverso il sistema dell'AMP-ciclico-protein-chinasi (b).

Il tricogramma è una metodica di semplice esecuzione e poco invasiva che permette, con l'ausilio di un microscopio ottico, lo studio delle diverse fasi di crescita del capello (Anagen, Telogen, Catagen) (1). Nel cuoio capelluto normale il rapporto anagen/telogen è di 9/1, mentre la percentuale di capelli in catagen è trascurabile. Nell'alopecia androgenetica vi è una diminuzione di tale rapporto (1-2).

La terapia sostitutiva utilizzata nelle donne in menopausa prevede l'utilizzo di estrogeni associati a progestinici onde prevenire l'iperplasia endometriale indotta dai primi e ridurre il rischio di carcinoma dell'endometrio. Bisogna sottolineare come alcuni progestinici, come i derivati del 19-nortestosterone, esercitano una azione epatocellulare di tipo androgenico, andando ad inibire alcuni importanti effetti degli estrogeni, quali l'aumento dell'SHBG.

Il medrossiprogesterone acetato (MAP) esercita ugualmente una debole azione androgenica, ma che risulta, alla dose correttamente impiegata, molto inferiore a quella dei derivati del 19-nortestosterone.

Il ciproterone acetato è dotato di una azione antiandrogena, antigonadotropa e progestinica. Con meccanismo competitivo impedisce agli androgeni di legarsi ai recettori cellulari degli organi bersaglio e si oppone agli effetti stimolanti operati dagli androgeni sui vari organi androgeno-dipendenti (3).

Affinché si determini l'alopecia sembra fondamentale la predisposizione genetica del bulbo che, di fronte a piccoli eccessi di androgeni, determina la caduta del capello (4). Raramente il processo esita in una calvizie completa. Ludwig (5) ha classificato l'evoluzione dell'alopecia androgenetica femminile in tre gradi: nel grado I si ha un lieve diradamento della zona centroparietale che diventa più marcato nel grado II ed esita in una alopecia grave nel grado III, sempre con una certa conservazione della linea frontale.

## Materiali e metodi

Sono rientrate nel nostro studio 63 pazienti in menopausa che si sono rivolte presso il Centro di Climaterio e Menopausa del II Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Umberto I, Roma, le quali lamentavano una eccessiva caduta dei capelli quale sintomo predominante in questa fase della loro vita. Nessuna di queste pazienti era in terapia sostitutiva al momento della prima visita. L'età delle pazienti era compresa tra 52 e 63 anni. I criteri di esclusione comprendevano malattie endocrine, assunzione di farmaci, alopecia pre-menopausale, malattie del cuoio capelluto. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad esami ematochimici comprendenti, oltre quelli di routine, l' FSH, LH, estradiolo, testosterone, il testosterone libero, DHEA, DHEAS, Delta-4-androstenedione, diidrotestosterone, SHBG. Il quadro ormonale di tutte le pazienti è risultato compatibile con lo stato menopausale. Le pazienti sono state infine sottoposte allo studio del capello mediante tricogramma. Le pazienti sono state infine suddivise, mediante criteri di randomizzazione, in tre gruppi, di uguale ampiezza, cui è stata somministrata una diversa terapia:

I° gruppo. Etinilestradiolo (EE) 0.02 mg/die dal 1° al 25° giorno di ogni mese. 10 mg/die di medrossiprogesterone acetato (MAP) sono stati associati alla terapia estrogenica negli ultimi 10 giorni di trattamento.

II° gruppo. Estradiolo transdermico (E2-TD) 0.05 mg/die in associazione con ciproterone acetato (CA) 12.5 mg/die dal 1° al 10° giorno del ciclo.

III° gruppo. Etinilestradiolo 0.02 mg/die dal 1° al 25° giorno di ogni mese in associazione con ciproterone acetato (CA) 12.5 mg/die dal 1° al 10° giorno del ciclo.

Gli esami ematochimici ed il tricogramma sono stati ripetuti ad un anno di distanza.

## Risultati

I valori dell'SHBG sono aumentati in maniera significativa ( $p < 0.001$ ) sia nelle pazienti appartenenti al primo che al terzo gruppo. Al contrario, tali valori non si sono modificati in modo statisticamente significativo nelle pazienti appartenenti al II gruppo. Le modificazioni percentuali del tricogramma sono risultate significative sia nelle pazienti appartenenti al primo che al terzo gruppo (Tab. 1).

Tabella 1 - Valori sierici (M +/- DS) di SHBG e studio del tricogramma in tre gruppi confrontabili di donne in postmenopausa studiate prima (valori basali) e dopo 12 mesi di trattamento con etinilestradiolo (EE) 0.02 mg/die in associazione con medrossiprogesterone acetato (MAP) 10 mg/die dal 16° al 25° giorno del ciclo di trattamento (I° gruppo) o con estradiolo transdermico (E2 -TD) 0.05 mg/die in associazione con ciproterone acetato (CA) 12.5 mg/die dal 1° al 10° giorno del ciclo di trattamento (II° gruppo) o con etinilestradiolo (EE) 0.02 mg/die in associazione con ciproterone acetato (CA) 12.5mg/die dal 1° al 10° giorno del ciclo di trattamento (III gruppo).

		SHBG (nmol/ml)	TRICOGRAMMA		
			ANAGEN %	TELOGEN %	CATAGEN %
EE + MAP	Basale	61,28±21,00	75,5±6,4	22,0±3,2	2,5±0,3
	Dopo 12 mesi	131,10±62,00 *	83,1±2,4 &	15,4±4,6 &	1,5±0,9 &
E2-TD+CA	Basale	62,72±28,06	77,4±1,9	20,9±2,3	1,7±0,4
	Dopo 12 mesi	65,81±27,12 +	78,5±3,8 +	20,1±2,6 +	1,4±1,1 +
EE+CA	Basale	63,43±18,17	74,1±4,6	23,7±3,8	2,2±0,6
	Dopo 12 mesi	132,21±46,80 §	85,2±3,6 &	14,0±4,1 &	0,8±1,3 &

\* p < 0,001 vs basale; § p < 0,001 vs basale; & p < 0,05 vs basale; + p non significativo.

## Conclusioni

L'alopecia androgenetica femminile postmenopausale è più frequente di quanto generalmente creduto. Tale sottostima della problematica è da mettersi in correlazione ai differenti quadri clinici con cui la malattia si manifesta e che sono spesso ben lontani dai classici quadri clinici dell'alopecia androgenetica maschile.

La terapia sostitutiva postmenopausale ha come scopo primario quello di proteggere la donna dall'osteoporosi e dai rischi cardiovascolari. Fino ad oggi, poco ci si preoccupava di quelle manifestazioni cutanee, tra le quali l'alopecia, che interessano una larga percentuale delle donne in menopausa.

I risultati del nostro lavoro evidenziano come l'unica terapia efficace nel trattamento dell'alopecia androgenetica postmenopausale sia legata alla somministrazione di etinilestradiolo, l'unica in grado di modificare in maniera statisticamente significativa il tricogramma a 12 mesi.

## Ringraziamenti

Si ringrazia il Dott. Salvatore Del Vasto, esperto in statistica, per l'elaborazione statistica dei risultati.

## BIBLIOGRAFIA

1. BINET O., DOMPMARTIN-PERNOT D., et al.: *An objective approach to the diagnosis of diffuse alopecia: the trichogram*. In: Orfanos C.E., Montagna W., Stuttgen G. (eds): «Hair Research. Status and Future Aspects», 227-282. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1981.
2. REDMOND G.P., BERGFELD W.F.: *Diagnostic approach to androgen disorders in women: acne, hirsutism and alopecia*. Cleve Clin. J. Med. 57:423-427, 1990.
3. FLAMIGNI C., VENTUROLI S., RAVAIOLI B., VIANELO F., BAGNOLI A.: *Cyproterone acetate and other antiandrogens*. In: «The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment». Marco Island, Florida. 25-27 January 1996.
4. GOERZ G., KIND R., EHMANN C.: *Alopecias*. In: Orfanos C.E., Happle R (eds): «Hair and Hair Disorders», 611-639. New York: Springer-Verlag, 1990.
5. LUDWIG E.: *Classification of types of androgenetic alopecia (common baldness) arising in the female sex*. Br. J. Dermatol. 97:249, 1977.