

La Terapia Medica della Calvizie

Andrea Marliani

Firenze

Introduzione

Il trattamento delle malattie del capello, ed in particolare il trattamento del defluvio androgenetico e della "calvizie comune", e' lungo e difficile.

Non esistono attualmente quelle cure miracolose in grado di dare rapidamente ai pazienti i risultati terapeutici che essi vorrebbero; d'altra parte siamo assolutamente convinti che un defluvio androgenetico, seguito adeguatamente durante la sua evoluzione, curato nel tempo e con competenza, possa sempre essere rallentato nel suo decorso naturale verso la calvizie, possa spesso essere bloccato e talvolta (raramente) invertito con ricrescita parziale dei capelli perduti.

I capelli, inutili annessi cutanei, conservano per l'essere umano un profondo valore simbolico, sul quale e' inutile dilungarsi: la loro funzione e' quella di essere visti ed "ammirati". Il paziente che si rivolge al medico per una caduta o una perdita di capelli, reale o presunta che sia, e' molto spesso in stato di profondo sconforto ed il dovere del medico e' quello di dargli sollievo non potendo sempre "guarirlo".

Il paziente con defluvio o alopecia ha diritto a tutta l'attenzione del medico; egli deve sentirsi ascoltato e capito, perche' si formi quel rapporto di fiducia essenziale ad una buona riuscita del trattamento terapeutico.

Il medico deve ad un tempo esercitare tutto il suo spirito critico verso quei prodotti dermocosmetici disponibili in commercio la cui attivita' terapeutica non e' ne' dimostrata ne' dimostrabile ma deve al contempo essere a conoscenza di quanto realmente si puo' dare al paziente in termini di terapia.

Davanti ad una alopecia il medico non dovra' piu' comportarsi da guaritore o da ciarlatano prestandosi a essere il tramite di "manovre commerciali" che reclamizzano prodotti la cui efficacia non si basa su un ragionamento teorico ma solo finanziario, alle soglie del 2000 anche il capitolo "alopecia" dovra' pian piano uscire da quel limbo di incertezza e faciloneria che facilmente rende tutto lecito cio' che commercialmente e' utile.

Richiami di embriologia del complesso pilosebaceo

Il capello e' un cilindro di cheratina, di lunghezza variabile, prodotto da una particolare struttura epidermica che si affonda a dito di guanto nel derma, il follicolo pilifero.

Per capire come e' fatto e come funziona un follicolo pilifero e' necessario ricondursi alle fasi del suo sviluppo embrionale.

Nell'embrione al terzo mese di gestazione esiste soltanto un'epidermide molto sottile che ricopre il derma.

Al quarto mese, in punti geneticamente prefissati, alcune cellule epidermiche proliferano e si approfondiscono nel derma spinte da uno specifico "messaggio", presumibilmente un fattore di crescita della famiglia dell'Epidermal Grow Factor (EGF), che potremmo denominare Hair Grow Factor (HrGF1).

Queste cellule si aprono la strada fino al derma papillare, finché una papilla dermica non si trova a fronteggiarle e ne inibisce la proliferazione e la discesa con un "messaggio inibitorio", presumibilmente un calone della famiglia dei Transforming Grow Factor: il TGF beta (?).

A questo punto la discesa nel derma della colonna di cellule epiteliali si arresta bruscamente e, come trascinate dallo slancio, le cellule epidermiche più periferiche della colonna stessa avvolgono la papilla dermica che ne rimane inglobata come in una campana. Si è costituito il rudimento del **bulbo pilifero**.

Le cellule epidermiche all'esterno del bulbo, spinte da un "messaggio" autocrino e più lontane dal "messaggio" inibitorio, continuano comunque, seppure lentamente, a proliferare e danno origine alla "**matrice del pelo**". Via via dalla matrice del pelo, le cellule più vecchie vengono spinte verso l'alto e si trasformano in cheratina.

Lungo questa migrazione verso l'alto le cellule in cheratinizzazione incontrano una zona nella quale la membrana basale, all'esterno del follicolo, si è ispessita ed ha formato un manicotto rigido (**guaina vitrea**) che, come una filiera, le modella a formare un cilindro compatto (il pelo) che man mano emerge dall'epidermide.

A questo punto, sesto mese, il follicolo è fornito ormai di una guaina vitrea (all'esterno), di una **guaina epiteliale esterna** e di una **guaina epiteliale interna** (che corrispondono ai vari strati cellulari dell'epidermide), nonché del **fusto** (che corrisponde allo strato corneo dell'epidermide). Compare ora anche l'abbozzo della ghiandola sebacea.

Esula dallo scopo di questo lavoro descrivere dettagliatamente tutte le fasi dello sviluppo embrionario dell'apparato pilo-sebaceo (per le quali rimandiamo ai lavori riportati in bibliografia) ma è comunque importante sottolineare che al sesto e settimo mese il feto è completamente coperto di fine lanugine (**vello fetale**), priva di midollo, che cade, in gran parte, poco prima della nascita verso la fine dell'ottavo mese. Comunque, a termine, il neonato ha ancora una quantità variabile di peli che poi perderà rapidamente anche se in maniera graduale e progressiva.

Alla formazione di questa lanugo fetale non è probabilmente estranea la particolare situazione endocrina della surrene fetale che, verso la fine della gravidanza, produce anche 200 mg di steroidi al giorno, in particolare DHEA-S (ricordiamo anche che una steroido-solfatasi mitocondriale fa parte del patrimonio enzimatico del follicolo pilifero). Questo è dovuto ad una inibizione sulla 3-beta-idrossisteroidodeidrogenasi, diretta conseguenza della enorme quantità di estrogeni prodotta dall'unità feto-placentare. Alla nascita, con la drastica riduzione degli steroidi placentari e la conseguente rimozione del blocco sulla 3-beta-HSD, si ha un'onda di muta. Inoltre, anche le grandi quantità di estrogeni e di progesterone che il feto ha a disposizione possono non essere estranee alla crescita dei capelli primitivi. Quest'onda di alopecia ora descritta è sincrona per tutti i peli del corpo, come la muta degli animali da pelliccia, e solo dopo la nascita si stabilisce la tipica crescita a mosaico dei peli e dei capelli. È importante notare che se questa onda di alopecia porta alla caduta del pelo non porta certo alla scomparsa del follicolo pilifero.

Dopo la nascita i peli lanugo vengono via via rimpiazzati da peli terminali, e veri capelli, che diventano col tempo sempre più lunghi e più grossi,

compaiono sul cuoio capelluto. A questa evoluzione contribuisce sicuramente l'azione del somatotropo forse attraverso il suo tipico mediatore, il fattore di crescita IGF1 (somatomedina C), o forse attraverso la mediazione di un fattore di crescita della famiglia dell'EGF.

BIBLIOGRAFIA

Dawber R.P.R.: "The embryology and development of human scalp hair" Clinics in Dermatology, vol. 6, n.4, pag 1, 1988.

Heldin C.H., Westermark B.: "Growth factors: mechanism of action and relation to oncogenes" Cell, n 37, pag 9,1984.

Kollar E.J.: "The induction of hair follicle by embryonic dermal papillae" J. Invest. Dermatol, n 55, pag 374, 1970.

Giusti G., Serio M.: "La ghiandola cortico-surrenale" in Giusti G., Serio M.: "Endocrinologia" volume 1°, pag 415-418, editore USES, Firenze, 1988.

Oliver R.F.: "Responses of oral epithelium to the influence of whisker dermal papillae in the adult rat" Arch. Oral. Biol, n 18, pag 413, 1971.

Pecoraro V., Astore I., Barman J.M.: "The pre-natal and post-natal hair cycles in man" in Baccaredda-Boy G., Moretti M., Frey Karger J.R.: "Biopathology of pattern alopecia" editore Basel, New York, pag 29-38, 1986.

Pinkus H.: "The embryology of hair" in Montagna W., Ellis R.A.: "The biology of hair growth" editore NT Academic, New York, n 1, 1958.

Fрати C., Didona B.: "I fattori di crescita e le loro implicazioni in dermatologia" Chron. Derm. Anno I, n 3 (Nuova serie), pag 395, 1991.

Rebora A.: "Struttura e funzione della cute" in Rebora A., Guarrera M.: "Dermatologia per operatori cosmetici" pag 19-20, editore SEPem, Milano,1987.

Dawber R.P.R.: "The embryology and development of human scalp hair" Clinics Dermatol, n 4, pag 1, 1988.

Rook A., Dawber R.: "Malattie dei capelli e del cuoio capelluto" pag 6-9, editore Capozzi, Roma, 1982.

Rozengurt E.: "Early signals in the mitogenic response" Scienze, n 234, pag 161, 1986.

Sporn M., Roberts A.: "Autocrine growth factor and cancer" Nature, n 313, pag 745,1985.

Urbani S., Serri F.: "Sviluppo e attivita' delle ghiandole sebacee nel feto" Med. Est, n 2, pag 47, 1981.

Richiami di anatomia del complesso pilosebaceo

La molecola fondamentale che costituisce il pelo e' la **cheratina** che per le sue caratteristiche di compattezza, resistenza, elasticita' e durezza viene definita **scleroproteina**.

La cheratina del pelo e' composta da un gran numero di aminoacidi. Lo studio comparato, mediante cromatografia, tra pelo (o capello) normale e patologico potrebbe risultare molto interessante anche se fino ad oggi non e' stato mai preso in considerazione. All'analisi cromatografica di peli normali si trovano in abbondanza cistina, cisteina, serina, acido glutammico, arginina, acido aspartico, prolina, glicina, valina, leucina, isoleucina, e in quantita' minori triptofano, tirosina, fenilalanina, arginina, metionina.

In effetti la molecola di cheratina, assai complessa, e' essenzialmente costituita da due proteine assai diverse tra loro sia per il contenuto aminoacidico che per la organizzazione molecolare.

Uno dei due costituenti proteici della cheratina e' formato da un filamento non molto ricco di aminoacidi solforati, la **cheratina filamentosa**, a sua volta costituita da una quota lineare ed una organizzata ad alfa elica in cui si trovano gli aminoacidi solforati (soprattutto cisteina).

L'altro costituente proteico della cheratina e' invece molto ricco di aminoacidi solforati, non ha forma filamentosa, e viene definito come **matrice amorfa della cheratina**.

A livello dell'epitelio germinativo del bulbo pilifero la matrice fondamentale si dovra' trasformare nei tre diversi componenti del fusto del pelo: cuticola, corteccia, midollo.

La cuticola e' costituita da un unico strato di cellule cheratinizzate di forma quadrangolare che formano il tipico disegno "a tegolato" della superficie del capello.

La corteccia e' costituita dai cosiddetti "fusi", che si formano per tappe successive. Inizialmente si legano "testa-coda" le catene proteiche filamentose di cheratina. Successivamente si formano altri legami, i ponti disolfuro, tra le molecole di cisteina (che diventa cistina) del filamento cheratinico, che porteranno al formarsi della tipica alfa elica della cheratina (cheratina **alfa**). Poi, terza tappa, filamenti diversi di cheratina **alfa** si legano fra di loro, tramite ponti disolfuro di cistina, e si formano cosi' lunghe catene di **alfa** cheratina legate insieme due o tre alla volta a costituire il "**protofilamento**". Alla quarta tappa piu' protofilamenti (sei o sette) vengono cementati fra di loro dalla matrice amorfa proteica, ricca di aminoacidi solforati, sempre con ponti disolfuro, a costituire l'entita' elementare della struttura cheratinica: il "**tonofilamento**" (circa 85 A° di diametro). Infine, un grande numero di tonofilamenti, sempre uniti fra di loro da ponti disolfuro, costituiscono un "**fuso**"; piu' fusi formeranno infine la corticale del capello. Tra un fuso e l'altro si trovano granuli di pigmento melanico e bollicine d'aria; la densita' del pigmento e la quantita' delle bollicine determineranno il colore del capello. Il processo di cheratinizzazione si completa solo a livello del colletto del pelo.

Il midollo, che e' ben rappresentato in prossimita' del bulbo e tende a diminuire distalmente nel fusto, e' costituito da cellule disposte in filiere ordinate contenenti granuli di melanina, "bollicine" d'aria e filamenti di cheratina.

Il **pelo** e' quindi una struttura cheratinica di forma cilindrica, con diametro di circa 65-78 micron (**razza latina**), derivante da una invaginazione epidermica detta **follicolo pilifero**, appositamente specializzata. Il follicolo pilifero forma con il piano cutaneo un angolo acuto di circa 75°.

La struttura completa del follicolo pilifero consta di **due porzioni**, una superiore **stabile**, ed una inferiore **caduca**; il punto di confine fra queste due parti e' detto **colletto del pelo**.

Alla base di questa complessa struttura troviamo un piccolo bottone dermico che la compenetra: la **papilla**. La papilla dermica, con la sua ricca vascolarizzazione, nutre uno strato di particolari epitelociti (tricocheratinociti) che sono con questa in stretto contatto e dai quali prende origine il pelo; questa struttura epitelocitica e' detta **matrice** del pelo. Le cellule della matrice, moltiplicandosi, si sospingono l'un l'altra verso l'alto all'interno del follicolo e, cheratinizzandosi (**zona cheratogena del bulbo**), danno luogo alla formazione del pelo. La moltiplicazione cellulare dei tricocheratinociti e la sintesi di cheratina avvengono sotto la spinta di un messaggio autocrino, presumibilmente un fattore di crescita della famiglia dell'EGF simile ma diverso dall'HrGF1 (che potremmo definire come HrGF2), ed sono piu' attive nelle zone periferiche della matrice forse perche' piu' lontane da un "messaggio inibitorio" prodotto dalla papilla dermica (**sembra lo stesso EGF e/o il TGF beta**); e' cosi' che il pelo assume la sua caratteristica forma a tubo e si crea la zona midollare.

Matrice del pelo e zona cheratogena costituiscono il **bulbo**. Nel pelo normale, fra la matrice e la zona cheratogena, si nota, piu' o meno accentuata, una strozzatura del bulbo stesso che assume un aspetto leggermente a clessidra. I melanociti, presenti subito al di sopra delle cellule germinative della matrice, cedono pigmento melanico alle cellule in cheratinizzazione ed il pelo prendera' il suo caratteristico colore via via che avanza lungo il follicolo e via via che i cheratinociti che lo compongono si trasformano in cellule cornee.

Il pelo, come gia' accennato, ha tre strati: la cuticola, la corteccia ed il midollo. Il follicolo ha una guaina connettivale, una guaina epiteliale esterna ed una guaina epiteliale interna che, presente dalla matrice al colletto, si trova all'esterno della cuticola del pelo e che, al colletto, precisamente a livello dello sbocco della ghiandola sebacea, scompare con desquamazione delle sue cellule cheratinizzate che si mescolano col sebo. Annessa alla porzione superiore e stabile del follicolo vi e' una ghiandola che produce un secreto grasso, detto sebo, e lubrifica il pelo aprendosi nel follicolo stesso poco sopra del colletto (**ghiandola sebacea**).

Attaccato al derma papillare ed a livello della parte inferiore del terzo medio del follicolo vi e' anche un piccolo muscolo: il muscolo erettore del pelo, che si contrae sotto stimolo adrenergico ed e' responsabile del fenomeno dell'orripilazione ("pelle d'oca").

Ogni follicolo pilifero e' dotato di un ricco plesso nervoso nel quale sono state ben identificate fibre sensitive (Montagna W.). L'alta capacita' percettiva della pelle umana e' in gran parte correlata con l'innervazione dei suoi follicoli piliferi e l'uomo e' l'unico mammifero i cui follicoli piliferi sono tutti dotati di capacita' tattile e dolorifica (capacita' che negli altri mammiferi e' tipica solo delle vibrisse). Parte cospicua del plesso nervoso del follicolo pilifero e' però costituita da fibre simpatiche ed e' stato dimostrato che la simpatectomia provoca una piu' rapida crescita dei peli (Balus I.) attribuibile all'eliminazione di un effetto inibitorio o all'aumento del flusso ematico locale (Ferguson K. A.).

Esistono fondamentalmente due tipi di peli: la "**lanugine**" (o "peli vellus") che si trova sugli orecchi, sulla fronte, sul tronco e sulle guance delle donne ed il "**pelo terminale**" che si trova lungo e morbido sul cuoio capelluto (capello), corto ed irregolare alle ascelle ed al pube, corto e rigido alle ciglia e sopracciglia, discretamente lungo e spesso alle guance degli uomini (barba).

I follicoli piliferi sono presenti su tutta la cute umana e danno luogo ai peli terminali od alla lanugine. Sono assenti solo sulle palme delle mani, sulle piante dei piedi, sulla cute del pene, sulle semimucose e sulle falangi distali.

BIBLIOGRAFIA

Auber L.: "The anatomy of follicles producing wool fibres with special reference to keratinization" Trans. Roy, soc Edin, n 62, pag19, 1952.

Balus I.: "Experiments on the relationship between the nervus system and hair" Brit. J. Dermatol, n 73, 69, 1961.

Bosco I.: "Dermatologia generale" pag 32-35, editore SEU, Roma, 1970.

Caputo R., Alessi E.: "Istologia della cute e degli annessi cutanei" in Serri F. "Trattato di dermatologia" vol 1°, cap 5°, pag 38-46, editore PICCIN, Padova, 1986.

Duni D., Cislighi E.: "Elementi di tricologia" pag 59-62 editore SEPem, Milano, 1988.

Enjolras O.: "Centomila capelli" pag 10-11, editore Parente L., Parigi, 1978.

Ferguson K. A.: "The effect of sympnectomy on wool growth" Aust. J. Sci. Res. 2, 438, 1949.

Frati C., Didona B.: "I fattori di crescita e le loro implicazioni in dermatologia" Chron. Derm. Anno I, n 3 (Nuova serie), pag 395, 1991.

Montagna W.: "Morfology of cutaneous sensory receptor" J. Invest Dermatol, n 69, pag 4, 1977.

Richiami di fisiologia del complesso pilosebaceo

Il ciclo del capello

Conviene ricordare che, parlando in termini statistici medi, il numero dei follicoli piliferi presenti sul cuoio capelluto di un uomo adulto medio normale, e' pari a circa 300-450000, ma solo 100-150.000 follicoli danno luogo a peli terminali, cioè ai capelli.

L'attività di ogni follicolo pilifero del cuoio capelluto umano (come del resto di ogni follicolo pilifero) e' ciclica ed indipendente dai follicoli circostanti; i cicli piliferi si svolgono a mosaico con una durata media di circa 3-4 anni nel maschio adulto (5-10 anni nella una donna).

In ogni follicolo pilifero del cuoio capelluto maschile una fase attiva di continua crescita del capello della durata di circa 900-1000 giorni, **anagen**, e' seguita da una breve (13-15 giorni) fase di involuzione, **catagen**, e da una fase di riposo con caduta del capello della durata di 90-100 giorni, **telogen**.

Naturalmente ad ogni fase telogen seguirà nel follicolo una nuova fase anagen poi ancora (dopo tre anni) una fase catagen e telogen ed il capello ricrescerà sempre con un nuovo anagen. Come l'Araba Fenice che rinasceva sempre dalle proprie ceneri.

In altre parole ogni uomo "medio" sostituisce i suoi capelli tre volte ogni 10 anni, e venti-venticinque volte durante una vita di 75 anni.

La "chioma normale" e' composta dall'85% dei capelli in "**fase anagen**" (o di crescita), dall'1-2% in "**fase catagen**" (o di involuzione) e dal 13-14% in "**fase telogen**" (o di riposo e caduta).

Tutto ciò, naturalmente, e' giusto solo statisticamente, poiche' ci sono individui in cui il capello ha una fase anagen (cioè un periodo di crescita) ben superiore agli statistici 3 anni, ed altri in cui la fase anagen e' ridotta a soli 2 anni o meno. L'anagen e' diviso in 6 sottofasi, per la cui conoscenza rimandiamo ai lavori o ai testi citati in bibliografia, delle quali solo la sottofase anagen 6 corrisponde al pelo terminale. Importante, ai fini della calvizie, e' che il follicolo pilifero sia ogni volta, dopo ogni telogen, in grado di riprodurre un anagen 6 (cioè un capello nuovo).

Per rendersi conto della diversa durata dell'anagen dei capelli nell'uomo e nella donna basta considerare la lunghezza "spontanea" dei capelli nei due sessi.

Se non tagliati i capelli della donna sono piu' lunghi e possono giungere alla vita o al ginocchio. In un uomo invece i capelli non superano mai la meta' del dorso e raggiungono al massimo 35-45 cm. Poiche' il ritmo di crescita del capello e' di circa 3/4 di centimetro al mese nell'uomo e 1 centimetro al mese nella donna, cioè 10-12 centimetri all'anno, un capello femminile di 1 metro di lunghezza dimostra un anagen di 8-10 anni e quello di un uomo di soli 35-45 centimetri un anagen di 3-4 anni.

Questa semplice osservazione, che tutti certo abbiamo fatto, fa intuire, al di la' dei tanti lavori scientifici, l'importanza che "**l'androgenismo**" (inteso come attività degli ormoni maschili) ha nella fisiologia del capello e in particolare nella fisiologia del complesso follicolo-pilo-sebaceo.

Ippocrate scriveva (un po'semplicisticamente) che: "ne' donna ne' eunuco fu mai calvo".

Considerando ora il ricambio fisiologico dei capelli possiamo, da quanto detto, affermare che una caduta di 100 capelli al giorno, in un uomo con 100.000 capelli, e' da considerarsi media e normale ma che anche una caduta di capelli, molto minore, puo' portare a calvizie, se ad ogni telogen non segue poi un anagen normale (cioè se non vi e' adeguata ricrescita di peli terminali ma solo di peli vellus)

BIBLIOGRAFIA

- Aron-Brunètiere R.: "Capelli e secrezione endocrina" Med. Est, n 1, pag 7, 1978.
- Baden H.P.: "Genetic basis for structural protein changes in hair" in Toda K. et Al. "Biology and disease of the hair" pag 129-139, Univ. Park. Press, Baltimora, 1976.
- Bartsova L.: "Biology of hair growth" Curr. Probl. Dermatol, n 12, pag 1, 1984.
- Ebling F.J.: "Hair" J. Invest. Dermatol, n 67, pag 98, 1976
- Hamilton J.B.: "Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness" Am. J. Anat, n 71, pag 451, 1942.
- Hamilton J.B.: "The role of testosterone secretions as indicated by the effect of castration in man and by studies of pathological conditions and the short life-span associated with maleness" Recent. Prog. Horm. Res, n 3, pag 257, 1948.
- Hamilton J.B.: "Effect of castration in adolescent and young adult males upon further changes in the proportions of bare and hairy scalp" J. Clin. Endocrinol, n 20, pag 1309, 1960.
- Kligman A.M.: "The human hair cycle" J. Invest. Derm, n 33, pag 307, 1959.
- Kligman A.M.: "Pathologic dynamics of human hair loss" Arch. Dermatol, n 83, pag 175, 1961.
- Orentreich N., Durr N.P.: "Biology af scalp hair growth" Clin. Plast. Surg, n 9, pag195, 1982.
- Saitoh M., Uzuca M., Sakamoto M.: "Human hair cycle" J. Invest. Dermatol, n 65, pag 54, 1970.
- Sato Y.: "The hair cycle and its control mechanism" in Toda K. et Al. "Biology and disease of the hair" pag 3-13, Univ. Park. Press, Baltimora, 1976.
- Savill A., Warren C.: "The hair and scalp" pag 18-22, editore Arnold, Londra, 1962

Il controllo del ciclo del capello

Mentre la moltiplicazione delle cellule della matrice del capello e la sintesi di cheratina sono tonicamente sotto il controllo e l'interazione di due fattori di crescita, uno stimolante (HrGF2) ed uno inibente (EGF e/o TGF **beta**), il ciclo anagen-catagen-telogen e' controllato dagli steroidi sessuali e dal metabolismo del glucosio. Gli ormoni steroidi, androgeni ed estrogeni, determinano la durata dell'anagen e la differenziazione in peli terminali o vellus. Permettono cioè che il genotipo diventi fenotipo.

Dopo la puberta' ai maschi crescono la barba, i peli sul torace e sul dorso e, contemporaneamente, cominciano a cadere i capelli (Hamilton J.). Nelle donne l'ipertricosi e' un sintomo importante di molte endocrinopatie associate ad iperproduzione di androgeni.

I differenti effetti degli androgeni sui vari gruppi piliferi umani, nelle diverse sedi, portano all'ipotesi che esistano differenze nella trascrizione nucleare indotta dal

messaggio ormonale, intesa come derepressione o repressione di geni, o a quella che l'aromatizzazione ad estrogeni possa essere molto più attiva in certe zone rispetto ad altre (Schweihert H.U.).

La conversione intracitoplasmatica del testosterone nel metabolita attivo diidrotestosterone, ad opera dell'enzima 5 α reduttasi, nodo centrale del controllo steroideo del ciclo del capello, avviene in presenza del coenzima NADPH₂ la cui disponibilità è fattore di controllo e regolazione del metabolismo dell'ormone maschile. Il diidrotestosterone si combina quindi con un recettore citosolico, di natura proteica, a formare un complesso che entra attivamente nel nucleo cellulare, si coniuga successivamente con la cromatina, a livello di un recettore specifico, e tramite la formazione di mRNA, deprime (o induce) la sintesi proteica a livello ribosomiale (Farthing M.J.). In carenza di NADPH₂, ma in presenza di NADH₂, il testosterone può essere convertito in androstenedione dalla 17 beta idrossisteroideidrogenasi (Adachi K.) e poi aromatizzato ad estrone (Schweihert H.U.).

L'energia per la sintesi proteica nel follicolo in anagen è fornita dal metabolismo del glucosio, che costituisce il secondo sistema fondamentale di controllo del ciclo del capello. Nel follicolo in anagen l'utilizzo del glucosio è aumentato del 200% rispetto al follicolo in telogen. Anche la glicolisi risulta aumentata del 200%, l'attività del ciclo degli esosofosfati dell'800% e il metabolismo glucidico attraverso altre vie del 150% (Halprin K.M. - Parker F.).

Il cambiamento metabolico più importante nel passaggio dalla fase telogen alla fase anagen sembra consistere nell'attivazione dello shunt degli esosofosfati (Parker F.) che produce grandi quantità di NADPH₂, essenziale per la trasformazione del testosterone in diidrotestosterone, realizzando così un primo fondamentale controllo a retroazione sulla durata dell'anagen.

La scissione del glicogeno, di cui è ricca la papilla del pelo alla fine del telogen, l'attivazione della glicolisi, ed in definitiva la fornitura di energia al follicolo pilifero, sono in funzione della disponibilità di fosforilasi che dipende dai livelli intracellulari di Adenosin Monofosfato Ciclico (cAMP) (De Villez R.L.).

L'cAMP è così un altro fattore che media attraverso una diversa via gli effetti degli ormoni sessuali sul follicolo pilifero (Adachi K.).

La teoria dell'cAMP "secondo messaggero" pone che il primo messaggero, un ormone in senso classico, sia trasportato nel plasma fino al suo recettore sulla membrana della cellula bersaglio. Con l'intermediazione di una prostaglandina PGE₂ (Sauk J.J.), ed in presenza di Mg o Mn, una subunità catalitica della adenilciclasi produce cAMP da ATP. L'cAMP inizia la fisiologica cascata di attivazione di proteine chinasi che porta all'attivazione della fosforilasi. Durante l'anagen anche l'attività (o la disponibilità) della esochinasi, che trasforma il glucosio ematico in glucosio 6-fosfato, dipende dai livelli di proteina chinasi attiva.

Sappiamo che:

- 1) il diidrotestosterone, ma non il testosterone né l'androstenedione, è in grado di inibire l'adenilciclasi e riduce la disponibilità di cAMP a livello dei follicoli piliferi (Adachi K.);
- 2) l'estrone, ma non l'estradiolo, attiva invece l'adenilciclasi aumentando l'cAMP nelle cellule follicolari (Parker F.);
- 3) le cellule della matrice del pelo sono in grado di metabolizzare in presenza di NADH₂ il testosterone ad androstenedione (De Villez R.L.);
- 4) il follicolo pilifero è in grado di aromatizzare l'androstenedione ad estrone (Schweikert H. U.).

C'è una stretta relazione fra follicoli in anagen che producono diidrotestosterone da testosterone col calo dei livelli di cAMP fino al telogen e follicoli in telogen che metabolizzano testosterone ad androstenedione (De Villez R.L.), androstenedione

(Schweikert H.U.) ed estradiolo in estrone (Parker F.), con l'aumento delle concentrazioni di cAMP, fino al via di un nuovo anagen.

I processi di aromatizzazione del follicolo pilifero possono poi contribuire, in particolar modo nel maschio, a mantenere l'anagen.

Dunque l'cAMP modula la fornitura di energia necessaria alla sintesi della cheratina innescando un sistema di proteine chinasi che attiva la fosforilasi e controlla la funzione della esochinasi. Tutto ciò in presenza di Ca e Mg e con consumo di ATP.

La proteina chinasi, la cui attivazione costituisce la prima tappa della cascata, consta di una subunità regolatrice (R) e di una subunità catalitica (C). Unite queste subunità non sono attive. L'cAMP lega la subunità R e libera la subunità C che così può innescare la catena metabolica.

La subunità C attivata controlla però anche alcuni sistemi di controregolazione di cui il più importante è l'inibizione dell'enzima fosfofruttochinasi che, nella glicolisi, presiede alla trasformazione del fruttosio 6-fosfato in fruttosio 1,6-difosfato.

L'inibizione della fosfofruttochinasi devia il metabolismo del glucosio verso lo shunt degli esosommonofosfati con produzione di NADPH₂, incremento della attività della 5 alfa reduttasi e maggior produzione di diidrotestosterone che, a retroazione, inibisce l'adenilciclasi e quindi la produzione di cAMP.

Inoltre subunità C attiva rallenta la sintesi delle proteine a livello della trascrizione dell'mRNA ed interferisce con il ciclo cellulare nelle fasi G1 ed S (Voorkees J.J.).

Così alti livelli di cAMP possono esitare in prematura fase telogen del capello (Adachi K.) e bassi livelli provocano ancora il telogen per carenza dell'energia necessaria alle sintesi proteiche (Comaish S.). Nel primo caso però avremo, dopo il telogen, un nuovo "anagen 6" con peli terminali (cioè la ricrescita di capelli normali), nel secondo caso avremo invece la ricrescita di peli sempre più involuti fino al pelo vellus, tipica della calvizie comune maschile.

BIBLIOGRAFIA

Adachi K., Kano M.: "Adenil cyclase in human hair follicles: its inhibition by dihydrotestosterone" *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, n 41, pag 884, 1970.

Adachi K., Takayasu S., Takashima I., Kano M., Kondo S.: "Human hair follicles: metabolism and control mechanism" *J. Soc. Cosmet. Chem.*, n 21, pag 911, 1970.

Adachi K.: "The metabolism and control mechanism of human hair follicles" *Curr. Probl. Dermatol.*, n 5, pag 37, 1873.

Butcher E.O.: "The oxygen consumption of the skin during hair growth in the rat" *J. Amer. Physiol.*, n 138, pag 408, 1943.

Comaish S.: "Metabolic disorders and hair growth" *Br. J. Dermatol.*, n 84, pag 83, 1971.

De Villez R.L.: "The growth and loss of hair" editore Upjohn Company, Kalamazoo-Michigan, 1986.

Farthing M.J., Mattei A.M., Edwards C.R.: "Relationship between plasma testosterone and dihydrotestosterone concentrations and male facial hair growth" *Br. J. Dermatol.*, n 107, pag 559, 1982.

Hamilton J.: "Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness" *American J. of Anatomy*, n 71, pag 451, 1942.

Halprin K.M., Ohkawara A.: "Glucose and glicogen metabolism in the human epidermis" J. Invest. Derm., n 46, pag 43, 1966.

Jeanmougin M.: "Patologia dei capelli e del cuoio capelluto" edizione italiana a cura di CE.D.R.I.M. s.r.l. pag 9 - 12, Milano, 1991

Lyndfield Y.L.: "Effect of pregnancy on the human hair cycle" J. Invest. Derm, n 35, pag 323, 1960.

Parker F.: "Cute e ormoni" in Williams R.H. "Trattato di Endocrinologia", III° edizione italiana, cap 23, pag 1115-1119, editore Piccin, Padova, 1979.

Sansone-Bazzano G., Reisner R.M., Bazzano G.: "Conversion of testosterone 1-2 3H to androstenedione 3H in the isolated hair follicle of man" J. Clin. Metab, n 34, pag 512, 1972.

Sauk J.J., Wite J.G., Witkop C.J.: "Influence of prostaglandins E1, E2, and arachidonate on melanosomes in melanocytes and keratinocytes of anagen hair bulbs in vitro" J. Invest. Dermatol., n 64, pag 332, 1975.

Schweikert H.U.: "Aromatization of androstenedione" J.C.E. MET., fasc 40, n 3, pag 41,417, 1975.

Schweikert H.U., Milewich L., Wilson J.D.: "Aromatization of androstenedione by isolated human hairs" J. Clin. Endocr. Metab, n 40, pag 413, 1975.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: I. testosterone metabolism in isolated hairs" J. Clin. Endocrinol. Metab., n 38, pag 811, 1974.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: II. testosterone metabolism in isolated hairs" J. Clin. Endocrinol. Metab., n 39, pag 1012, 1974.

Takayasu S., Adachi K.: "The conversion of testosterone to 17 beta-hydroxy 5 alfa-androstane 3-one (dihydrotestosterone) by human hair follicles" J. Clin. Endocr. Metab, n 34, pag 1098, 1972.

Voorhees J.J.: "Commentary: cyclic adenosine monophosphate regulation of normal and psoriatic epidermis" Arch. Dermatol., n 118, pag 862, 1982.

Wilson J.D., Walker J.D.: "The conversion of testosterone to 5 alfa androstan 17 beta-ol-3-one (dihydrotestosterone) by skin slice of man" J. Clin. Invest, n 48, pag 371, 1969.

Effluvio e defluvio

La caduta dei capelli costituisce spesso l'unico vero sintomo di calvizie incipiente. D'altra parte quanto più questa è vistosa tanto meno corrisponde, nella quasi totalità dei casi, ad un reale pericolo di calvizie.

La caduta di alcune centinaia, talvolta migliaia, di capelli al giorno definisce il fenomeno dell'**effluvio**, evento impressionante, spesso fonte di ansia e disperazione, ma generalmente benigno, autolimitato, reversibile.

L'effluvio è comunissimo, tanto che possiamo affermare che probabilmente non esiste persona che non lo abbia sperimentato almeno una volta nella vita, e la sua benignità rende ragione dell'efficacia di tante "cure" empiriche e/o irrazionali. Nonostante le cure l'effluvio si arresterà e regredirà spontaneamente con soddisfazione di tutti: paziente e terapeuta.

Distinguiamo un effluvio in telogen (telogen effluvium) ed un effluvio in anagen (anagen effluvium).

Effluvio in telogen

È caratterizzato dalla caduta in telogen di centinaia di capelli al giorno. All'esame microscopico si potrà osservare che si tratta quasi esclusivamente di capelli in fase telogen, perfettamente formati (terminali) e senza segni di involuzione (non vellus): "telogen maturi". Si tratta in pratica di un'"onda di muta".

Generalmente a causare l'effluvio è un evento "stressante" che colpisce i capelli nella sottofase anagen 6° costringendoli a "rifugiarsi" in telogen.

L'evento può interessare un numero altissimo di capelli, fino all'85% (cioè tutti gli anagen 6), provocandone una caduta diffusa che inizia dopo 12-15 settimane per protrarsi circa 3 mesi (cioè la durata della fase telogen). Successivamente la caduta di capelli si arresta spontaneamente ed i capelli ricrescono.

Durante l'effluvio il rapporto fra anagen e telogen (tricogramma) si altera in modo impressionante: almeno il 25% fino all'85% dei capelli si trova in questo periodo in fase telogen, con una caduta quotidiana che varia da 150 a 800 elementi.

L'unico trattamento razionalmente consigliabile è quello di allontanare la causa che ha scatenato l'evento, ma spesso si rende necessario fornire al paziente preoccupato una qualsiasi "terapia" che gli dimostrerà "l'interessamento" del medico e farà trascorrere il tempo necessario a che l'effluvio si risolva spontaneamente.

CAUSE COMUNI DI TELOGEN EFFLUVIUM

malattie febbrili

parto

stress fisici acuti (emorragie, donazioni di sangue frequenti)

malattie sistemiche croniche (neoplasie, cirrosi, M. di Hodgkin, tubercolosi, lue, leucemia etc...)

interventi chirurgici in anestesia totale

gravi stress psicologici

ipotiroidismo

neoplasie

farmaci (allopurinolo, anticonvulsivanti, antitiroidei, betabloccanti, warfarin, eparina, litio, dicumarolici, vitamina A, certi contraccettivi orali etc...)

Effluvio in anagen

Quando l'evento stressante che colpisce la fase anagen 6° e' di intensita' tale da non permettere al capello di "rifugiarsi" in telogen, questo cade in anagen. Si tratta di un effluvio di molte centinaia o migliaia di capelli al giorno che si manifesta dopo pochi giorni dall'evento che lo ha provocato. In questo caso al tricogramma il rapporto anagen e telogen puo' essere normale ma all'esame microscopico si potra' facilmente osservare che buona parte (fino all'85%) dei capelli caduti sono anagen distrofici.

Sono naturalmente frequenti anche forme di passaggio fra effluvio in telogen ed effluvio in anagen, quando lo squilibrio metabolico che colpisce il capello non e' sufficientemente forte da far cadere tutti gli anagen ma permette ad una parte di questi di arrivare al telogen. Il tricogramma in questi casi non sara' normale ma sara' simile a quello di un defluvio in telogen, però l'esame microscopico mostrera' che i capelli caduti sono, in numero elevato, anagen distrofici.

Anche l'anagen effluvium e' ad andamento benigno e spontaneamente reversibile ed il trattamento di scelta consiste pertanto nell'allontanamento della causa scatenante, quando questo e' possibile.

CAUSE COMUNI DI ANAGEN EFFLUVIUM

chemioterapia antineoplastica

radiazioni ionizzanti

forti rialzi termici

dieta aproteica

avvelenamenti

farmaci (arsenico, bismuto, colchicina, tallio, betabloccanti)

Per **defluvio** intendiamo una caduta di capelli in telogen, per lo piu' di intensita' modesta, ma con le caratteristiche tipiche del capello in involuzione. Nel defluvio, a causa di un anagen di breve durata, una percentuale variabile fra il 10 ed il 60% dei capelli caduti sono corti, sottili e con bulbi di diametro ridotto. Presentano perciò

caratteristiche intermedie fra il pelo terminale ed il pelo vellus. Sono pertanto da considerarsi capelli in involuzione ad anagen breve: "telogen prematuri".

I'effluvio pertanto e' uno stato benigno con forte caduta di capelli generalmente reversibile: non c'è quindi una vera perdita di capelli.

Il defluvio e' invece una caduta di capelli, per lo piu' modesta, per loro progressiva involuzione verso il pelo vellus: i capelli che cadono sono pertanto in gran parte perduti.

BIBLIOGRAFIA

Bekhor P.S.: "Common hair disorders" Australian Family Physician, vol 15, n 7, pag 868,1986.

Bertamino R.: "Alopecie" in F. Serri "Trattato di dermatologia" cap 75, editore Piccin, Padova; 1987.

Hordinsky M.K.: "General evaluation of patient with alopecia" Dermatol. Cl., vol.5, n.3, pag 483, 1987.

Jeanmougin M.: "Patologia dei capelli e del cuoio capelluto" edizione italiana a cura di CE.D.R.I.M. s.r.l. pag 14 - 17, Milano, 1991

Marliani A.: "I grandi effluvi" in Marliani A., Quercetani R., De Palma A.: "I Capelli" pag 70-72, editore Etruria Medica, Firenze, 1989.

Rebora A.: "Considerazioni di fisiopatologia pilare" Gior. It. Derm. e Vener, Vol 123, n 4, pag 139, 1988.

Rebora A.: "Alopecia areata incognita: a hypothesis" Dermatologica, n 174, pag 214, 1987.

Stroud J.D.: "Diagnosis and management of the hair loss patient" Cutis, n 40, pag 272, 1987.

ESAMI CLINICI E DI LABORATORIO NEL PAZIENTE CON PROBLEMI DI DEFLUVIO E DI ANDROGENISMO CUTANEO

L' ESAME OBIETTIVO DERMATOLOGICO

In presenza di una diffusa caduta di capelli il medico deve poter eseguire una corretta diagnosi basata su una dettagliata indagine anamnestica, su un accurato esame clinico, seguito da eventuali osservazioni microscopiche (se occorre anche mediante biopsia ed istologia) e da esami di laboratorio.

L'anamnesi richiede un'attenta valutazione della storia familiare, degli stati fisiologici e/o parafisiologici, delle abitudini alimentari, delle malattie passate o in corso, dell'uso di farmaci o cosmetici (tinture, colorazioni, lavaggi etc.).

L'esame obiettivo macroscopico consisterà dapprima nell'osservare se si è in presenza di un diradamento diffuso o localizzato dei capelli e se tale diradamento è stato o meno preceduto da assottigliamento evidente dei capelli.

Dopo un parto, ad esempio, si verifica un effluvio diffuso senza che i capelli si assottiglino. Durante una dieta dimagrante squilibrata con carenze proteiche si può assistere invece ad un assottigliamento dei capelli eventualmente seguito da caduta di capelli in telogen.

Un primo esame clinico consisterà nel far scorrere le dita fra i capelli del paziente, al di sopra del cuoio capelluto, per ricercare eventuali capelli corti o fratturati (simili a barba ispida). In questo modo si può subito determinare "ad occhio" il rapporto fra capelli corti e sottili e capelli normali. Un eccesso di capelli corti e sottili indica inequivocabilmente una riduzione della durata media dell'anagen, i capelli fratturati possono far pensare a danni provocati da trattamenti cosmetici, ad una tigna, ad una tricotillomania etc. Come già accennato, capelli assottigliati possono far pensare ad una carenza proteica. Irregolarità di distribuzione dei capelli, ad esempio più radi sulla zona alta del cuoio capelluto che sulla nuca e sulle tempie o la presenza di alopecia fronto-parietale maschile (la così detta "stempiatura") orientano verso alterazioni parafisiologiche del rapporto androgeni/estrogeni a livello della matrice del pelo.

L'osservazione del cuoio capelluto potrà poi evidenziare la presenza di cicatrici, atrofie, ustioni, infezioni, tumori etc. Potranno inoltre essere evidenziati disturbi dermatologici come la pitiriasi, la dermatite seborroica, la psoriasi etc.

Un grossolano ma semplice esame semeiologico si compie tirando dolcemente una ciocca di capelli: questi potranno staccarsi dal follicolo in numero estremamente variabile da 1 a 15-20-100 ed oltre. Ne deriveranno immediatamente alcune considerazioni:

1) se i capelli si staccano senza bulbi sono capelli fragili che si fratturano;

2) se i capelli si staccano con i bulbi e se con una semplice trazione se ne estirpano piu' di 4-8 siamo di fronte ad un defluvio o ad un effluvio in telogen;

3) se con la modesta trazione si estirpano 20-50-100 capelli siamo certamente in presenza di un effluvio acuto (in genere benigno e reversibile).Facciamo notare che i capelli in telogen che si staccano dal follicolo con semplice trazione e senza dolore sono "telogen terminali" (definibili come telogen con tempo residuo di permanenza nel follicolo di una settimana) che sono circa il 13% di tutti i telogen.

4) se i capelli si staccano con bulbi sottili visivamente distrofici (a punto esclamativo) siamo probabilmente di fronte ad una alopecia areata o all'esito immediato di una terapia citostatica.

Un altro esame semeiologico utile per evidenziare danneggiamenti della struttura cuticolare dei capelli (in genere da agenti fisici o chimici) consiste nel far scorrere un capello sfregandolo tra pollice ed indice: l'estremita' prossimale del capello normale si allontana dalle dita mentre quella distale si avvicina per la posizione "a spiga" o "a tegolato" delle cellule della cuticola. Se le cellule sono danneggiate o asportate questo ovviamente non avviene.

BIBLIOGRAFIA

Andrews G.C., Manganotti G.: "Malattie della pelle" pag 111-121, editore Minerva Medica, Torino, 1964.

Boncinelli U.: " Clinica dermatologica e delle infezioni sessuali" pag 49-70, editore EGM, Modena, 1975.

Hordinsky M.K.: "General evaluation of the patient with alopecia" Dermatol. Clin, n 3, pag 483, 1987.

Monacelli M., Nazzaro P.: "Dermatologia e venereologia" pag 81-90, editore Vallardi, Milano, 1967.

Panconesi E.: "Manuale di dermatologia" pag 25-29, editore USES, Firenze, 1982.

Ribuffo A.: "Manuale di Dermatologia e venereologia" pag 20-26, editore Lombardo, Roma, 1975.

Rebora A.: "Considerazioni di fisiopatologia pilare" G. It. Dermatol. Venereol, n 4, pag 139, 1988.

CLASSIFICAZIONE DELLE ALOPECIE

L'esame obiettivo dermatologico permette la diagnosi differenziale delle varie forme di alopecia e l'**inquadramento classificativo** del paziente.

Per **alopecia** si intende l'assenza o la carenza di peli o capelli nelle aree di cute in cui essi sono normalmente presenti.

Il termine alopecia comprende sia l'**ipotrichia**, che indica la carenza di peli o capelli, sia la **calvizie**, che indica la mancanza irreversibile di capelli.

Il termine "**defluvio**" viene invece utilizzato quando si vuole indicare una caduta anormale di capelli per quantità e qualità, mentre quello di "**effluvio**" va riservato ai casi in cui la caduta è numericamente molto elevata, anche molte centinaia di capelli al giorno, e qualitativamente omogenea (tutti capelli in telogen maturo o anagen distrofico etc.).

Il territorio di elezione dell'alopecia, anche perché il più emotivamente coinvolgente, è il cuoio capelluto che può essere interessato parzialmente con **alopecie circoscritte**, o interamente con **alopecie totali**; in casi più rari tutto l'apparato pilifero può essere compromesso con **alopecie universali**.

Classicamente le alopecie vengono distinte in **temporanee** (transitoria inibizione funzionale della papilla del pelo) e **definitive** (regressione e/o distruzione del follicolo). In tal senso fondamentale è la distinzione tra **alopecie non cicatriziali** e **alopecie cicatriziali**: nel primo caso la guarigione dell'alopecia è teoricamente sempre possibile, nel secondo caso l'alopecia è permanente perché sul cuoio capelluto, assottigliato e brillante, sono scomparsi i follicoli piliferi.

A questi capitoli ci sembra corretto aggiungere quello delle **pseudo alopecie** nelle quali o i capelli sono stati strappati via o si sono spezzati (tricotasia) in seguito ad eventi traumatici, chimici, infettivi o per anomalie congenite del fusto: l'alopecia cioè si presenta, a parte la prima eventualità, senza perdita completa del capello.

Distinguiamo inoltre alopecie con **defluvio in telogen** ed alopecie con **defluvio in anagen**.

- 1) ALOPECIE NON CICATRIZIALI
- 2) ALOPECIE CICATRIZIALI
- 3) PSEUDO ALOPECIE

ALOPECIE NON CICATRIZIALI

- 1) androgenetica "calvizie comune")
- 2) fronto-parietale maschile)
- 3) post gravidica)
- 4) luetica) defluvio sempre
- 5) da trazione) in
- 6) da traumi psicofisici) telogen
- 7) neurologica)
- 8) da denutrizione)

- 9) infettiva) defluvio in telogen
- 10) iatrogena) o anagen

- 11) areata) defluvio sempre in anagen

ALOPECIE CICATRIZIALI

- 1) cicatrici
- 2) pseudo area di Brocq
- 3) mucinosi follicolare
- 4) neoplasie
- 5) radiazioni ionizzanti
- 6) aplasia cutis verticis

- 7) sclerodermia) forme ad
- 8) lupus eritematoso discoide) impronta
- 9) lichen planus) autoimmune

- 10) follicolite decalvante)
- 12) tigna favosa) forme infettive
- 13) kerion)

PSEUDO ALOPECIE

- 1) anomalie congenite del fusto con aumento di fragilita'
- 2) anomalie acquisite del fusto con aumento di fragilita'
- 3) tricotillomania
- 4) tigne tonsuranti

BIBLIOGRAFIA

- Bertamino R.: "Alopecie" in Serri F. "Trattato di dermatologia" cap.75, pag.1, editore Piccin, Padova, 1987.
- Ebling F.J., Rook A.: "Hair" in Rook A. "Textbook of dermatology" (II°) pag.1355, editore Blackwell, Oxford, 1968.
- Marliani A.: "La calvizie comune" pag 31-32, editore SIMCRE, Firenze, 1986.
- Monacelli M., Nazzaro P.: "Alopecia" in "Dermatologia e venereologia" (II°) editore Vallardi, Milano, 1967.
- Moretti G, Bertamino R.: "Alopecia" in "Enciclopedia medica italiana" (II° ed.) vol. I°, pag 1336-1351, editore USES, Firenze, 1973.
- Norwood O.T.: "Male pattern baldness: classification and incidence" South Med. J, n 68, pag 1359, 1975.
- Simpson N.: "Classificazione e trattamento delle alopecia" in "Dermatology: Clinical Update" editore Upjohn, 1986.
- Solaroli C: "Alopecie" in "Cosmetologia dermatologica" pag.11, editore Piccin, Padova, 1981.
- Stengel F.: "Indications and technique of biopsy for diseases of the scalp" J. Dermatol. Surg. Oncol, n 4, pag 171, 1978.

IL TRICOGRAMMA classico

Il tricogramma e' un esame semplice che permette di definire la "**formula pilare**" (e di determinare il diametro del fusto del capello). Permette cioè di stabilire se la caduta di capelli (un "defluvio" o un "effluvio"), lamentata da un paziente, e' reale o meno, e se la caduta dei capelli e' in anagen o in telogen.

Il tricogramma si compie strappando "a campione", in varie arie del cuoio capelluto, 50-100 capelli. I capelli verranno serrati per lo strappo il piu' possibile vicino alla loro emergenza dal cuoio capelluto con una pinza di Kocher, il cui morso e' stato ricoperto di materiale gommoso o adesivo. Si osserveranno poi con microscopio a piccolo ingrandimento (20-30 x) o anche con una grossa lente (10 x). Adeguate allo scopo sono anche le "lenti contafili" da tessitori (10-20 x).

Nel tricogramma normale circa l'85% dei capelli e' in fase anagen ed il 15% in fase telogen, trascurabile la quota dei capelli in fase di involuzione o catagen (rapporto anagen/telogen = 5,5).

Il capello in anagen e' riconoscibile perche' il bulbo e le guaine sono integri e perche' la zona cheratogena e' ben pigmentata; **il capello in telogen** si identifica per la forma e clava del bulbo, per la mancanza delle guaine peripilari, per la scarsa o assente pigmentazione della zona cheratogena.

Nei defluvi e negli effluvi (o nelle alopecie acquisite di tipo non cicatriziale) si possono verificare due evenienze: il ciclo del follicolo pilifero potra' subire una

accelerazione verso la fase di riposo (telogen), oppure potrà essere bloccata o ridotta l'attività mitotica a livello del bulbo.

Nel primo caso si avrà, ovviamente, un tricogramma in telogen, con rapporto anagen/telogen $< 5,5$, come avviene nel defluvio androgenetico che porta alla "calvizie comune", (ma come anche avviene nell'effluvio dopo malattie infettive, nell'effluvio da deficit nutritivo, nell'effluvio da stress etc.).

Nel secondo caso si avrà un tricogramma in anagen con rapporto anagen/telogen $> 5,5$, come avviene nell'alopecia areata (il capello a punto esclamativo o a coda di topo), nell'alopecia da radiazioni, nella alopecia da citostatici, nella "storica" alopecia da tallio etc.

Per tornare comunque alla "calvizie comune", si considererà patologico un rapporto anagen/telogen $< 5,5$, con un quantitativo di capelli anagen inferiore all'80% ed una percentuale di capelli telogen superiore al 20-25%.

Il tricogramma permette, come sopra accennato, oltre l'esame del bulbo, di determinare il diametro del fusto del capello (normalmente fra i 65 e 78 micron). Al microscopio si può inoltre osservare lo stato delle "tegole cheratiniche" e dei fusti dei capelli, che, a volte, possono essere anche vistosamente danneggiati da trattamenti cosmetico-estetici "violenti" (tricoressi, tricoclasia, tricoptilosi etc.) con capelli che si rompono al prelievo.

Dobbiamo comunque dire che, a nostro avviso, per il dermatologo "sperimentato", il tricogramma è un esame obsoleto e forse inutile, potendosi valutare, nella quasi totalità dei casi, col solo esame obiettivo e senza "spregio", per un paziente già spesso nevrotico e preoccupato, se i capelli cadono in telogen od in anagen e se questa situazione è di entità lieve o grave, definitiva o transitoria. Inoltre non sempre la percentuale dei telogen rilevata corrisponde alla gravità del defluvio inteso come evoluzione verso la calvizie. Nella nostra esperienza abbiamo riscontrato pazienti con altissima percentuale di telogen (40-60%) che tuttavia non sono diventati calvi, viceversa pazienti con percentuali di telogen relativamente modeste, intorno al 20% sono andati incontro a calvizie. Questo perché il tricogramma non è in grado di dare informazioni su quanti bulbi piliferi, dopo il telogen, potranno ancora dare un nuovo anagen 6.

Tuttavia il tricogramma, anche perché è una metodica universalmente accettata, mantiene la sua validità nei lavori di ricerca, in cui occorre documentare una situazione o un risultato terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

Aron B.R., Binet O., Domp martin P.D.: "Diagnostic des alopecies diffuses. Une approche objective: le trichogramma" Rev. Médecine, n 18, pag 1263,1977.

Barman J.M., Astore I., Pecoraro V.: "The normal trichogram of the adult" J. Invest. Derm, n 42, pag 421, 1965.

Ciulla M.P., Guarrera M.: "Valutazione della efficacia di un trattamento per capelli" Med. Est, n 2, 1984.

Hordinsky M.K.: "General evaluation of the patient with alopecia" Dermatol. Clin, n 3, pag 483, 1987.

Lambert D., Bordes H., Brenot M., Fontany M, Duserre P.: "Analytical study on 150 pathologic trichograms" Hair and Aesthetic Medicine, editore Salus Internazionale, Roma, pag 293-295, 1984.

Rebora A.: "the trichogram" Hair and Aesthetic Medicine, editore Salus Internazionale, Roma, pag 39-42, 1984.

LA PROGRESSIONE DELLA CALVIZIE

Importante e' ora, ai fini pratici e soprattutto terapeutici, considerare come progredisce la perdita di capelli nell'uomo e nella donna. Nell'uomo si ha dapprima un innalzamento della linea frontale dei capelli accompagnato da diradamento del vertice, poi un diradamento alle "tempie" che da' al taglio dei capelli la caratteristica forma maschile a M. Fin qui la caduta di capelli maschile puo' essere considerata fisiologica e non obbligatoriamente un preludio della calvizie, preferiamo pertanto parlare di "**alopecia fronto-parietale maschile**". La considerazione che ci sono uomini "stempiati" ma non calvi e uomini calvi ma non stempiati, e l'osservazione che gli inibitori della 5 alfa reduttasi non hanno alcun effetto nel ridurre la velocita' di comparsa della alopecia fronto parietale fa supporre che quest'ultima sia indotta dal testosterone mentre la calvizie (vera) dal suo metabolita principale, il diidrotestosterone.

Nella calvizie maschile il vertice lentamente si "svuota" e confluisce progressivamente con le zone "calve" fronto parietali, lasciando dapprima un isolotto di risparmio al di sopra della fronte per arrivare infine alla "calvizie a corona".

A questo punto, in genere, il defluvio si stabilizza con risparmio delle zone temporo-occipitali ed il processo si arresta.

Anche nella donna il defluvio-calvizie comincia dal vertice e sempre dal vertice si aggrava allargandosi a raggiera e lasciando, in genere, un risparmio sulla fascia frontale.

Si puo' comunque talvolta osservare in un uomo un **defluvio di tipo femminile** e in una donna un **defluvio a tipo maschile**.

Quasi nessuno, come gia' accennato, diventa calvo, per questa causa, sulla nuca e intorno alle orecchie (zone temporo-occipitali), tanto che dalla nuca possono venire prelevate isole di tessuto cutaneo (e quindi bulbi piliferi vitali) per il "**trapianto ad isole**", e dalla zona temporo-parieto-occipitale si isolano e si ruotano lembi di cute verso la fronte per la "**rotazione dei lembi**".

Il perche' di questo diverso comportamento dei capelli in zone cutanee cosi' vicine non e' completamente chiaro, forse però da mettere in relazione ad una diversa capacita' di aromatizzare gli androgeni e/o ad una diversa sensibilita' ormonale a livello dei recettori cromatinici. E' stato detto comunque che i capelli della zona

frontale ed alta della testa sono filogeneticamente paragonabili al manto del dorso di certi animali da pelliccia che cambia due volte all'anno (autunno e primavera) ed i cui peli hanno un anagen breve (circa 6 mesi) ed un telogen sincrono con un'onda di muta (effluvio), mentre i capelli delle zone temporo-occipitali sono filogeneticamente paragonabili al pelo della pancia degli stessi animali che ha un anagen molto più lungo quanto la vita, o la meta' della vita, dell'animale stesso, e non risente dell'influenza delle stagioni (si parla di "**anagen ad onda lunga** " e di "**anagen ad onda breve** ").

Quanto detto spiega il perché delle stagionali cadute di capelli che si riscontrano regolarmente anche nella specie umana: i capelli cadono di più in autunno ("con le castagne" dicevano i nonni) e nella tarda primavera, verso maggio; sono i due periodi dell'anno in cui anche gli animali soggetti a muta periodica del manto cambiano il pelo; questo è un retaggio filogenetico che l'uomo ha parzialmente ereditato dai mammiferi primitivi.

Una nota pratica: un trapianto, specie ad isole, non dovrebbe mai essere effettuato prima che la **zona donatrice** (temporo-occipitale) e la **zona ricevente** (la parte alta ed il vertice del cuoio capelluto) si siano stabilizzate e ben definite, in pratica mai prima dei 35 anni, pena il fallimento talvolta totale, più spesso parziale, dell'esito estetico dell'intervento a causa della caduta dei capelli nelle isole prelevate da zone apparentemente "ricche", ma in realtà già destinate ad essere coinvolte nella calvizie.

Questa attesa però contrasta spesso con i desideri del giovane paziente e non è sempre facilmente realizzabile dal chirurgo estetico.

BIBLIOGRAFIA

De Villez R.L., Dunn J.: "Female androgenic alopecia" Arch. Dermatol, n 122, pag 1011, 1986.

Hamilton J.B.: "Patterned loss of hair in man: types and incidence" Ann. NY Acad. Sci, n 53, pag 708, 1951.

Jeanmougin M.: "Patologia dei capelli e del cuoio capelluto" edizione italiana a cura di C.E.D.R.I.M. s.r.l. pag 18 - 20, Milano, 1991

Ludwing E.: "Classification of the types of androgenetic alopecia arising in the female sex" Br. J. Dermatol, n 97, pag 249, 1977.

Muller S.A.: "Alopecia: syndromes of genetic significance" J. Invest. Dermatol, n 60, pag 475, 1973.

Norwood O.T.: "Male pattern baldness: classification and incidence" So. Med. J, n 68, pag 1359, 1975.

Van Neste D.: "Il tricogramma: metodo obiettivo nella selezione delle aree donatrici di innesti di cuoio capelluto" La medicina estetica, anno 5, n 2, pag 78, 1981.

IL CONTROLLO FOTOGRAFICO DELLA PROGRESSIONE DELLA CALVIZIE

Nella pratica clinica piu' importante del tricogramma sarebbe il poter documentare fotograficamente, almeno ogni anno, il decorso dell'alopecia. Iniziando (in genere) il fenomeno "**defluvio androgenetico**" verso il 17°-18° anno di eta', con un culmine verso il 25°-26° anno, (i giovani pazienti tendono spesso ad incolpare il berretto o l'elmetto militare, il casco per la moto, le gelatine cosmetiche etc.) ed uno stabilizzarsi, solo parziale, verso il 35° anno, una documentazione fotografica annuale puo' rendere conto della perdita di capelli e dirigere il medico verso una cura piu' o meno pesante e impegnativa.

La terapia non sara' mai urgente essendo il fenomeno "defluvio-calvizie" prolungato e lento nel tempo. Si puo' rimanere calvi anche in pochi giorni ma per altre malattie alopecizzanti (che però esulano da questa trattazione), quali ad esempio l'alopecia areata .

BIBLIOGRAFIA

Guarrera M.; Ciulla M.P.: "A quantitative evaluation of hair loss: the phototricogram" J. Appl.Cosmetol. 4, 61-66; 1986.

Jeanmougin M.: "Patologia dei capelli e del cuoio capelluto" edizione italiana a cura di CE.D.R.I.M. s.r.l. pag 15, Milano, 1991

Marliani A.: "La calvizie comune" pag 30, editore SIMCRE, Firenze, 1986.

L' ESAME TRICOLOGICO

Le principali limitazioni del tricogramma classico sono:

- l'assenza di un qualsiasi studio strutturale del capello;
- la necessita' di asportare numerosi capelli ad un soggetto spesso gia' psicologicamente traumatizzato dalla sua calvizie;
- la possibilita' di errate valutazioni connesse al "sorteggio" casuale dei capelli che l'operatore decide di prelevare (possibilita' che sara' tanto maggiore quanto minore e' il numero dei capelli asportati);
- l'impossibilita' di rispondere ad un quesito fondamentale: se i capelli cadono e poi ricrescono (effluvio) o se i capelli vengono persi per involuzione del follicolo (defluvio).

Queste constatazioni ci hanno spinto (Quercetani R., Fedi M.C., De Palma A., Marliani A.) ad orientarci verso nuovi metodi di indagine che potessero fornire al Medico una serie di informazioni utili per la terapia e per la prognosi a breve ed a media scadenza (6-18 mesi).

L'elaborazione di questi dati e la possibilita' di usare sistemi di calcolo statistico computerizzato ci ha consentito di mettere a punto un **check-up dei capelli** che abbiamo definito esame tricologico.

L'esame tricologico si articola in cinque parti principali:

1) CONTA TRICOLOGICA TOTALE (C.C.T.).

Definisce il numero approssimativo dei capelli presenti in totale sul cuoio capelluto e consente la successiva "mappatura" delle aree piu' significative (che mettera' ad esempio in rilievo nella calvizie maschile il caratteristico diradamento fronto-temporale e della parte alta, dorsale, del cuoio capelluto, mentre in quella femminile l'interessamento prevalente del vertice). Se la lunghezza dei capelli lo consente, dal numero totale vengono sottratti i capelli "miniaturizzati" (diametro inferiore ad $\frac{1}{3}$, lunghezza massima 2 cm.) che solo raramente, a differenza di quanto comunemente creduto e detto al paziente, rappresentano delle "ricrescite" mentre, di norma, andranno considerati capelli in involuzione. Comunque nel primo caso una conta totale effettuata dopo qualche mese evidenziera' un aumento del numero di capelli di dimensioni normali, nel secondo una diminuzione (associata ad una alta percentuale di telogen prematuri caduti nel lavaggio).

2) TRICOGRAMMA DEDUTTIVO.

Viene effettuato in dieci aree campione di ampiezza variabile da 4 mm a 1 cm delimitate da una pinza simile ad un calibro, strumento normalmente utilizzato nelle officine meccaniche per misurare gli spessori. La pinza è in grado di esercitare una trazione graduabile e consente di asportare tutti (o quasi) i capelli in telogen o solo quelli in telogen terminale (definibili come quelli che hanno un tempo residuo massimo sul cuoio capelluto di 7-10 giorni). Opportuni calcoli permetteranno di conoscere il numero dei telogen totali sul cuoio capelluto e da questi, conoscendo il numero totale dei capelli (C.T.T.), si potra' facilmente risalire ai catagen ed agli anagen. Il tricogramma si ottiene quindi evitando il fastidioso "strappo" degli anagen.

Attualmente le metodiche utilizzate sono suscettibili di perfezionamento ma e' opportuno precisare che l'eventuale errore e' comunque standardizzato permettendo quindi di considerare significativa la variazione esistente fra due esami effettuati a distanza di qualche mese.

In 150 soggetti e' stato contemporaneamente effettuato, per confronto, il tricogramma classico (a strappo) e i dati ottenuti con i due metodi non ha mostrato differenze degne di nota.

3) ESAME MICROSCOPICO DEI CAPELLI CADUTI UN UN LAVAGGIO.

E' sicuramente l'esame piu' semplice per il paziente ma forse l'esame piu' importante per il medico perche' permette di quantificare percentualmente i capelli che ricrescono dopo la caduta fisiologica in telogen e quelli che progressivamente si involgono verso il pelo vellus.

Viene fatto su capelli caduti (almeno 50 - 100) che il paziente ha raccolto dopo un lavaggio effettuato generalmente a tre giorni dal precedente e consegnati al momento dell'esame. L'osservazione con microscopio a 20 e 100 ingrandimenti permette di differenziare i capelli in:

a) **anagen**: normalmente assenti. Si ritrovano se l'ancoraggio al follicolo e' debole e/ o il lavaggio e' stato troppo energico; in questo caso la resistenza alla trazione risulta scarsa.

b) **anagen distrofici**: normalmente assenti. Se di dimensioni normali indicano un insulto molto forte e generalmente di breve durata (ad esempio una terapia citostatica) che ha colpito tutti i capelli che in quel momento si trovavano nella fase piu' lunga (e delicata) della crescita: la sottofase anagen 6. La conseguenza piu' probabile sara' un "anagen effluvium" od una alopecia areata incognita. Se invece sono di dimensioni ridotte ed associati ad elevato numero di telogen, l'insulto e' stato piu' debole ma verosimilmente di durata piu' prolungata (interessando anche i capelli in fasi di crescita meno sensibili i quali, di piccole dimensioni, cadono subito o poco dopo come microanagen distrofici, mentre i piu' maturi reagiscono passando alla fase telogen e cadranno dopo i consueti 3 mesi) e la conseguenza sara' una alopecia areata associata o meno ad un "telogen effluvium".

c) **catagen**: difficili da trovare (e da riconoscere) indicano un insulto molto recente in seguito al quale numerosi capelli passeranno alla fase telogen.

d) **telogen maturi**: sono capelli in telogen perfettamente "formati" (maturi) che cadono al termine di un ciclo vitale normale ed il loro riscontro non e' quindi patologico, si tratta infatti di capelli che ricresceranno (anzi normalmente quando cade un telogen maturo il follicolo ha gia' prodotto un nuovo capello in anagen). E' possibile definire il loro numero come normale o elevato solo conoscendo il numero totale dei capelli presenti sul cuoio capelluto (C.T.T.); infatti, ad esempio, se un soggetto di sesso maschile ha 100.000 capelli non puo' perderne meno di 80-130 al giorno (0,08-0,13%) ma non dovrebbe perderne 200 o 300. Una caduta abbondante e costituita esclusivamente da questo tipo di capelli definisce il quadro, per lo piu' benigno, del "telogen effluvium" (esaurimento psicofisico, malattie debilitanti, malnutrizione etc.) che e' anche accompagnato da un tricogramma in telogen nettamente alterato. In un esame microscopico "normale" il loro numero percentuale dovrebbe essere superiore al 97% di tutti i capelli caduti.

d) **telogen prematuri**: si presentano corti e sottili (lunghezza inferiore ad 1/10 e spessore inferiore ad 1/3 rispetto ai telogen maturi) e la loro identificazione e' quindi piu' facile nei soggetti che portano i capelli sufficientemente lunghi (almeno 4-5 cm). Inoltre la loro zona midollare, gia' male rappresentata nel capello umano, tende a scomparire completamente.

Sono da inquadrare come capelli di recente formazione prematuramente arrestatisi nella crescita e passati alla fase di riposo (telogen) dopo un anagen di durata eccessivamente breve (percio' detti "prematuro"). Derivano per lo piu' da follicoli in involuzione (e/o forse, in piccola parte e se e' stata effettuata terapia specifica, da follicoli in riattivazione; due Conte Tricologiche Totali effettuate a distanza di 3-6 mesi chiariranno il dubbio). La loro percentuale risulta elevata nel defluvio androgenetico non stabilizzato e che procede verso la calvizie (fino al 35-60%). Nel soggetto che non perde capelli (o meglio che li perde in modo normale) i telogen

prematuri sono costantemente al disotto del 6-7%. Nei casi da noi studiati il loro numero tende a calare lentamente ma costantemente quando la terapia è correttamente impostata e seguita da progressiva stabilizzazione del defluvio.

e) **spezzati o non classificabili**: la loro presenza anche in piccole quantità indica fragilità elevata. Quest'ultima può essere causata da anomalie strutturali, trattamenti cosmetici incongrui (ad esempio energiche spazzolature), tic nervosi (come la tricotillomania) o da malattie specifiche del capello (ad esempio tinea capitis).

Successivamente viene calcolato il **diametro medio del fusto** facendo la media dei diametri di 10-12 capelli (che non siano telogen prematuri): se, ad esempio, in un "telogen effluvium" questo valore risulta molto ridotto (il valore normale per un italiano è 65-78 micron), si dovrà considerare la possibilità di una carenza proteica (Bradfield R.B.). Il progressivo aumento di questo valore, accompagnato dalla diminuzione del numero dei capelli caduti, confermerà che la terapia dell'effluvio è stata impostata correttamente.

L'esame microscopico, oltre alla valutazione del tipo di caduta (in anagen, anagen distrofico, telogen maturo o prematuro) consente di ottenere anche numerose altre informazioni, quali lo **stato di conservazione della cuticola** (alterata o assente in caso di danno fisico-chimico), le **caratteristiche del bulbo** (dimensioni, presenza di sebo in eccesso, eventuale restringimento del diametro soprabulbare etc.) e, come già detto, **del fusto** (diametro inferiore alla media, presenza di anomalie strutturali associate o meno ad aumentata fragilità etc.).

4) RESISTENZA DEGLI ANAGEN ALLA TRAZIONE.

In condizioni normali esercitando sul fusto del capello una trazione non troppo elevata solo i capelli in fase "telogen terminale" dovrebbero venir via. Se invece si asportano con facilità anche gli anagen vuol dire che l'ancoraggio al follicolo è scarso e saranno quindi da evitare per quanto possibile tutti i traumi fisici (bigodini, legatura dei capelli, spazzolature energiche, phone caldo etc.). Tale reperto sarà confermato dal ritrovamento di una pur piccolissima percentuale di anagen nei capelli caduti nel lavaggio.

5) CARATTERISTICHE DEL CUOIO CAPELLUTO.

La valutazione delle condizioni del cuoio capelluto (vedi esame obiettivo dermatologico) consente di stabilire il programma terapeutico. La presenza di forte eritema consiglierà ad esempio l'astensione dall'uso di preparazioni rubefacenti oppure contenenti farmaci potenzialmente dotati di effetti collaterali (minoxidil, estrogeni, etc.) che potrebbero venir assorbiti in misura maggiore, e non valutabile, rispetto al normale.

Sarà inoltre necessaria l'eliminazione di sebo e/o squame eventualmente presenti in quantità eccessiva prima di intraprendere la terapia specifica di un defluvio o di una alopecia in modo da non perdere gran parte dei già scarsi effetti ottenibili.

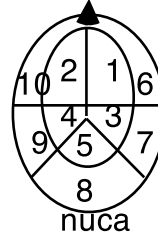
L' ESAME TRICOLOGICO©

data.....

Sig..... di anni.....

Via..... Citta'.....

mappatura
del cuoio
capelluto.©



Circonferenza cuoio capelluto: cm.....

Area cuoio capelluto: cm².....

- 1) CONTA TRICOLOGICA©TOTALE (CTT) = (+ - 3%) v.n. 90-150000 <
 30 aa 70-120000 > 35 aa
 (capelli totali presenti sul cuoio capelluto)
 a) aree fronto-parietali (1,2,3,4,5) = (+ - 3%)
 b) aree temporo-occipitali (6,7,8,9,10) = (+ - 3%)
 c) densita' pilare (1,2,3,4,5) =
 d) densita' pilare (6,7,8,9,10) =

- 2) TRICOGRAMMA deduttivo©
- | | | | | | |
|------------|---|---|----|----------------|-----------|
| a) anagen | = | (| %) | v.n. M: 83-85% | F: 85-87% |
| b) catagen | = | (|) | v.n. | M-F: 0-2% |
| c) telogen | = | (|) | v.n. M: 13-15% | F: 11-13% |

resistenza degli anagen alla trazione =

- 3) CAPELLI CADUTI IN UN LAVAGGIO esame microscopico©
 (dopo 72 ore dal precedente)..... = (100 %)
 a) anagen..... = (% v.n. <= 1%
 b) anagen distrofici..... = (% v.n. = 0%
 c) catagen..... = (% v.n. <= 1%
 d) telogen maturi©..... = (% v.n. >= 90%
 e) telogen prematuri©..... = (% v.n. <= 6%
 f) non classificabili (spezzati)..... = (% v.n. <= 2%

diametro medio del fusto (micron) =
 resistenza alla piegatura e torsione =

v.n. 65-78 micron

- 4) STATO DEL CUIO CAPELLUTO
- a) eritema :
 - b) seborrea:

NOTA: L'esame microscopico viene eseguito
 con microscopio ottico a 20 e 100
 ingrandimenti.

BIBLIOGRAFIA

Barrett S.: "Commercial hair analysis: Science or scam?" *Jama*, n 254, pag 1041, 1985.

Bradfield R.B.: "Changes in hair root morphology and hair diameter associated with protein-calorie malnutrition" in Mc Cance R.A., Widdowson E.M. "Protein deficiencies and calorie deficiencies" pag 213, editore Churchill, London, 1968.

Goldsmith L.A.: "An approach to the diagnosis of genetic hair disorders" *Prog. Dermatol*, n 235, pag 2622, 1984.

Hordinsky M.K.: "General evaluation of the patient with alopecia" *Dermatol. Clin*, n 3, pag 483, 1987.

Kligman A.M.: "Pathologic diagnosis of human hair loss" *Arch. Dermatol*, n 83, pag 175, 1961.

Lambert D., Bordes H., Brend M., Fontany M., Duserre P.: "Analytical study on 150 pathologic trichograms" *Hair and Aesthetic Medicine Salus Internazionale*, Roma, 1984.

Lison L.: "Statistica applicata alla biologia sperimentale" Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1961.

Penfini C., Calligaro A.: "Some notes on the evaluation of hair growth by means of morphometric computerized analysis" *J. Appl. Cosmetol.* n 4, pag 67, 1986.

Prince V.H.: "Office diagnosis of structural hair anomalies" *Cutis*, n 15, pag 231, 1975.

Puccinelli V.: "Considerazioni e rilievi sullo spessore del capello" *Min. Derm.* n 3, pag 11, 1956.

Quercetani R., Fedi M.C., De Palma A., Marliani A.: "L'esame tricologico" *Medicina Geriatrica*, anno 21, n 1, pag 25, 1989.

Shelly W.B.: "Hair examination using double stick tape" *J. Am. Acad. Dermatol*, n 8, pag 430, 1983.

Stengel F., Ackerman A.G.: "Diagnosis the common alopecias" *Am. Fam. Physician*, n 18, pag 17, 1978.

IL LABORATORIO ENDOCRINOLOGICO NELL' APPROCCIO AL PAZIENTE CHE PERDE I CAPELLI

Gli esami di laboratorio sono spesso utili per capire le cause di una alopecia di non chiara patogenesi.

Ad esempio di fronte ad una alopecia cicatriziale il laboratorio potrà orientare il medico verso una collagenopatia, di fronte ad un telogen effluvium verso una malattia infettiva, di fronte ad una alopecia femminile in telogen accompagnata da segni di virilizzazione verso una patologia endocrina etc.

Dosaggio degli ormoni nelle urine

Nonostante la possibilità odierna di dosare gli ormoni direttamente nel plasma i dosaggi ormonali nelle urine delle 24 ore sono tutt'altro che superati sia perché di semplice e pratica esecuzione, sia perché consentono una valutazione della produzione ormonale indipendente dai ritmi circadiani, eliminando quindi la possibilità di errore interpretativo legata al momento del prelievo.

Dosaggio dei 17-idrossicorticosteroidi (17 OH CS)

Steroidi di origine corticosurrenalica a 21 atomi di carbonio che presentano un gruppo ossidrilico in posizione 17.

Comprendono essenzialmente il cortisolo, il cortisone, il tetraidrocortisone (metabolita del cortisone), il desossicortisolo (precursore del cortisolo).

I valori normali nell'uomo sono compresi fra 3 e 9 mg/24 h, nella donna fra 2,5 e 7,5 mg.

I 17-idrossicorticosteroidi sono elevati in tutte quelle condizioni che comportano un aumento plasmatico degli steroidi glicoattivi.

Dosaggio dei 17-ketosteroidi (17 KS)

Steroidi a 19 atomi di carbonio che presentano una funzione chetonica in posizione 17.

Facciamo notare che il testosterone non è compreso fra i 17 KS. I più importanti 17 KS sono l'androstenedione, l'etiocolanone ed il deidroepiandrosterone. Il dosaggio relativamente semplice dei 17 KS può essere considerato, in prima approssimazione, uno specchio della produzione androgena generale ed è alla portata di qualsiasi laboratorio.

I 17 KS urinari, nella donna, sono per la quasi totalità di origine surrenalica e, nel maschio, sono per 2/3 di origine surrenalica ed 1/3 testicolare. I livelli normali sono da 5 a 15 mg nell'uomo adulto e da 3 a 12 mg nella donna adulta.

Un loro incremento indica un' aumentata produzione di androgeni.

In prima approssimazione possiamo dire che, se in una donna che stiamo esaminando per un defluvio, il tasso dei 17 KS supera i 20 - 25 mg/24 h l'origine patologica degli androgeni è quasi sicuramente surrenalica (iperplasia surrenalica, sindrome di Cushing, tumore surrenalico virilizzante etc), un loro incremento più modesto può essere di origine ovarica (ovaio policistico, ovarite sclerocistica etc).

Steroidi 17 chetogeni (S 17 K)

Questo gruppo comprende tutti i derivati a 21 atomi di carbonio del 17 OH progesterone e quindi anche il pregnantriolo e gli altri steroidi di analogo significato: la loro determinazione è utile per la diagnosi di virilizzazione surrenalica da ostacolata sintesi di cortisolo per difetto enzimatico di 21 o 11 idrossilasi. Valori normali 7-18 mg/24 ore.

Il dosaggio diagnostico degli S 17 K non è molto usato perché la maggior parte degli autori preferisce dosare direttamente il pregnantriolo.

Deidroepiandrosterone (DHEA)

I livelli normali urinari sono di 0,2 - 2 mg nell'uomo e di 0,2 - 1,8 mg nella donna. L'aumento dei livelli di DHEA e del rapporto DHEA / 17 OH CS tradisce una iperfunzione surrenalica .

Cortisolo urinario libero

Il dosaggio del cortisolo urinario libero ha valore diagnostico nella sindrome di Cushing.

Nei soggetti normali i valori di escrezione urinaria del cortisolo sono di 27,6 - 276 nanomoli/24 h, nella sindrome di Cushing esso supera ampiamente le 300 nanomoli/24 h.

Pregnantriolo (PTL)

E' il metabolita del 17 OH progesterone, precursore degli steroidi glicoattivi.

Lo troviamo aumentato solo nelle sindromi da virilizzazione surrenalica da difetto enzimatico (21 e 11 idrossilasi) quando e' ostacolata la sintesi del cortisolo (iperplasia surrenalica congenita).

Valori normali < 5,94 micromol/24 h (nella donna 0,2 - 2,1 mg /24h; nell'uomo 0,4 - 1,8 mg 24/h).

L'aumento del rapporto PTL/17 OH CS è patognomnico di un difetto enzimatico surrenalico.

Il pregnantriolo fa parte degli steroidi 17 chetogeni.

Testosterone (T)

Nella donna alcuni irsutismi, virilismi, alopecie si accompagnano a valori alti, urinari e plasmatici, di testosterone. Valori urinari normali nella donna 5 - 20 mg/24 ore.

Valori alti di testosterone urinario nella donna si ritrovano in presenza di tumori ormonosecernenti surrenalici od ovarici (arrenoblastoma, ipernefroma, leydiogioma, luteoma).

Nell'uomo il dosaggio del testosterone e' utile soprattutto nella diagnosi di ipogonadismo. Escrezione urinaria nel maschio adulto normale 50 - 100 mg/24 ore.

Dosaggio degli ormoni nel plasma

Cortisolo

Concentrazioni elevate, specie alla sera, orientano per una sindrome di Cushing. Nella sindrome di Cushing il cortisolo di base e' aumentato ed il ritmo circadiano e' scomparso.

I valori normali alle ore 8 sono compresi fra 0,14 - 0,63 micromoli/L (160 - 690 nanomoli/L), alle ore 16 fra 0,083 - 0,42 micromoli/L (50 -250 nanomoli/L), alle ore 20 sono inferiori al 50% del valore delle ore 8.

Valori di cortisolo bassi o normali associati a concentrazioni aumentate di deidroepiandrosterone (DHEA) e di 17 OH progesterone (17 OH P) sono patognomnici di deficit enzimatico surrenalico (21 o 11 idrossilasi) con sindrome di virilizzazione.

Deidroepiandrosterone (DHEA)

Il deidroepiandrosterone e' un debole androgeno secreto quasi esclusivamente dal surrene (95%) sia in forma libera (DHEA) che come solfato (DHEAS) nella quantita' di 7 mg/die e 10 - 20 mg/die rispettivamente. Circola nel sangue soprattutto come DHEAS legato alla albumina.

Nella donna i valori plasmatici normali di DHEAS sono compresi fra 2,1 - 8,8 micromoli/L e diminuiscono dopo la menopausa scendendo nettamente sotto 0,3 -1,6 micromoli/L.

Tassi plasmatici compresi fra 15 - 30 micromoli/L orientano verso una diagnosi di iperandrogenismo normosurrenalico, se associati ad ipercortisolemia orientano verso una sindrome di Cushing, se superiori a 50 - 100 micromoli/L verso una patologia tumorale, se associati infine ad aumento dei tassi di 17 OH progesterone ed ipocortisolemia verso una carenza enzimatica congenita.

Delta 4 androstenedione (D4 A)

Questo ormone e' il piu' importante androgeno nella donna ed e' in gran parte il responsabile nel sesso femminile del deflusso androgenetico e dell'acne.

Deriva per il 50% dalla secrezione ovarica, per il 30% dalla secrezione surrenalica e per la quota restante dalla trasformazione periferica di precursori. L'ovaio secerne androstenedione particolarmente nel periodo intermedio e luteinico del ciclo, ciò spiega i periodici peggioramenti dell'acne femminile in fase ovulatoria e premenstruale. La produzione di androstenedione puo' aumentare in premenopausa con conseguente lieve virilizzazione.

Dall'androstenedione ad opera dell'enzima 17 beta idrossisteroide-ossido-reduttasi si forma testosterone. Androstenedione e testosterone rappresentano tappe intermedie della biosintesi degli estrogeni.

I valori normali di androstenedione nella donna sono normalmente compresi fra 1,33 e 5,27 nanomoli/L e sono piu' bassi nell'uomo.

Valori compresi tra 10 e 20 nanomoli/L, associati a gonadotropina luteinizzante (LH) elevata, orientano verso una possibile diagnosi di ovaio policistico. Valori al di sopra di 30 nanomoli/L sono orientativi invece per un tumore surrenalico o ovarico ormonosecerno.

17 OH progesterone (17 OH P)

L'aumento plasmatico di questo ormone al di sopra di 15 nanomoli/L nella donna in fase follicolare, specie se questi tassi elevati si accompagnano a valori alti di DHEAS e valori bassi o normali di cortisolo, orienta verso la diagnosi di deficit enzimatico surrenalico di 21 o 11 idrossilasi.

Testosterone (T)

Valgono per i dosaggi plasmatici le stesse considerazioni che abbiamo fatto per i dosaggi urinari.

Valori normali 5 - 10 ng/ml (10,4 - 34,6 nanomoli/L) nell'uomo e 0,02 - 0,8 ng/ml (0,3 - 3 nanomoli/L) nella donna.

Il testosterone si trova nel plasma legato per il 99% , circa, ad una beta globulina specifica: Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). Solo la quota libera e' metabolicamente attiva.

Poiche' la capacita' di legame della SHBG per il testosterone e' superiore alla testosteronemia, intorno a 14 ng/ml, il dosaggio dell'ormone libero e' praticamente inutile e questo sara' sempre frazione costante dell'ormone totale.

Diidrotosterone (DHT)

I Valori normali plasmatici sono nell'uomo 1,03 - 2,92 nanomoli/L e nella donna 0,14 - 0,76 nanomoli/L. Per il 25% l'ormone circolante e' prodotto come tale dai testicoli e per il restante 75% deriva dalla trasformazione del testosterone ad opera della 5 alfa reduttasi. Studi metabolici condotti mediante infusione di steroidi radioattivi hanno dimostrato che tale metabolizzazione avviene solo in piccola parte dal metabolismo tissutale dell'ormone, mentre la maggior parte proviene da conversione in circolo (Serio M.), probabilmente nel fegato.

Il suo dosaggio non puo' quindi (come talvolta si e' voluto fare) essere preso a parametro della attivita' periferica della 5 alfa reduttasi follicolare, inoltre questo dosaggio e' possibile solo in pochi laboratori e pertanto non puo' essere routinario.

3 alfa-diolo glicuronide (3 al-diol-g)

Un discorso metabolico simile a quello del DHT si verifica per il 5 alfa-androstan-3 alfa-17 beta-diolo (3 alfa-diolo), metabolita del DHT, che oltretutto si trova in circolo in posizione di equilibrio instabile con il DHT. Da queste osservazioni risulta che DHT e 3 alfa-diolo (3 al-diol) circolanti non possono essere spia umorale della attivita' metabolica degli androgeni a livello dei tessuti bersaglio (ne' tantomeno del follicolo pilifero). Al contrario e' stato dimostrato (Serio M.) mediante infusione di T e DHT marcati che il 3 alfa-diolo glicuronide circolante proviene in larga misura dalla conversione del DHT e puo' essere considerato un marker piu' preciso dell'attivita' androgenica a livello dei tessuti bersaglio. Purtroppo attualmente il dosaggio del 3 al-diol-g non puo' essere fatto in modo routinario ma solo come sofisticata indagine di ricerca e nessun laboratorio e' in grado di dosarlo correntemente, pertanto non siamo neppure in grado di fornirne i valori normali ne' tantomeno quelli patologici (ovviamente, non esistendo un metodo di dosaggio standardizzato, questi variano da laboratorio a laboratorio). Possiamo tuttavia dire che, dalle ricerche sperimentali effettuate, il 3 al-diol-g risulta costantemente aumentato in corso di irsutismo (e quindi probabilmente in corso di calvizie, specie se femminile) e pertanto il suo dosaggio avrebbe lo stesso valore pratico di un esame obiettivo.

Gonadotropine (FSH - LH)

I valori normali plasmatici di FSH nell'uomo sono da 1,5 a 12 U/L; nella donna in fase follicolare da 5 a 20 U/L, al picco ovarico da 15 a 30 U/L, in fase luteinica da 5 a 15 U/L.

I valori normali plasmatici di LH nell'uomo sono compresi fra 4 e 20 U/L; nella donna in fase follicolare da 5 a 25 U/L, al picco ovulatorio da 30 a 60 U/L, in fase luteinica da 5 a 15 U/L.

L'aumento della concentrazione plasmatica di entrambe le gonadotropine orienta verso una sindrome climaterica o comunque verso un ipogonadismo primitivo. Elevati tassi plasmatici di gonadotropina luteinizzante (LH) con follicolostimolante (FSH) normale o diminuita, congiuntamente ad elevata concentrazione di androstenedione, orienta verso la sindrome dell'ovaio policistico ed impone la richiesta di una ecografia pelvica.

Prolattina (PRL)

I valori normali nella donna sono intorno a 9-20 ng/ml o 75 - 504 mU/L e salgono nel corso della gravidanza a 150 - 200 ng/ml o 3000-4000 mU/L. Nell'uomo i valori normali sono intorno a 6-7 ng/ml o 75 -288 mU/L.

In corso di iperprolattinemia, qualunque ne sia l'origine, e' frequente un defludio in telogen, forse per attivazione da parte della prolattina della 5 alfa reduttasi. L'iperprolattinemia puo' essere iatrogena (da estrogeni, da psicolettici etc.), funzionale (da stress, da allattamento etc), da adenoma ipofisario. La probabilita' di un adenoma ipofisario e' direttamente correlata con i valori della iperprolattinemia. Valori di prolattina > 200 ng/ml o 5.000 mU/L, al di fuori della gravidanza e dell'allattamento, sono quasi invariabilmente associati alla presenza di un adenoma ipofisario e valori fra 100 e 200 ng/ml o 2.000 - 5.000 mU/L sono da ritenere assai sospetti. Una iperprolattinemia anamnesticamente non chiara richiede sempre ulteriori accertamenti diagnostici.

Ormoni tiroidei

Nell'ipotiroidismo la cute e' pallida e secca; le unghie sono fragili e sottili; i capelli, anch'essi fragili, secchi e sottili, si diradano cadendo in telogen (defluvio in telogen ipotiroideo), senza determinare però una vera calvizie. Caratteristica e' la perdita dei peli delle sopracciglia (limitata alla meta' temporale) e la rarefazione dei peli ascellari e pubici. Si puo' porre diagnosi di ipotiroidismo dosando l'ormone stimolante la tiroide (TSH) e gli ormoni tiroidei, in particolare la tiroxina (T4). Un ipotiroidismo primitivo è caratterizzato da alti valori plasmatici di TSH e bassi o normali di T4.

I valori plasmatici normali di T4 sono compresi fra 5 e 12 mg/dl o 65 -155 nanomoli/L; i valori normali di T3 sono compresi fra 115 e 190 ng/dl o 3,54 - 10,16 picomoli/L; i valori normali dell'indice di tiroxina libera (FTI) oscillano fra 3 e 9; i valori normali di TSH sono compresi fra 0,5 e 4 mU/L. Come un ipotiroidismo si ripercuota sull'apparato pilifero non e' chiaro, sappiamo comunque che gli ormoni tiroidei modulano la concentrazione plasmatica della proteina vettrice del testosterone e degli estrogeni (SHBG) e che questa diminuisce in caso di ipotiroidismo anche latente (alti valori di TSH e valori bassi o normali di T4) potendo provocare un androgenismo cutaneo per aumento plasmatico del testosterone libero. Inoltre la tiroxina e' uno dei principali stimoli alla produzione di fattore di crescita epidermico (EGF) che certamente in alcuni animali, e forse anche nell'uomo, modula la crescita dei peli.

SCREENING NON ORMONALE DELLE ALOPECIE

Oltre agli accertamenti ormonali potranno essere necessari, di fronte ad una alopecia di natura non chiara, altri esami per porre correttamente la diagnosi e impostare conseguentemente la terapia piu' appropriata.

Nel caso di un telogen effluvium a difficile inquadramento eziologico deve essere sospettata una malattia infettiva (RW, VDRL, HbSAg etc.), una malattia ematologica (emocromo, piastrinemia, sideremia, protidogramma etc.), una sindrome da malassorbimento come ad esempio una colite ulcerosa (protidogramma, VES, formula leucocitaria etc.). Nell'alopecia cicatriziale occorre valutare la possibilita' di una collagenopatia (Ra test, profilo ANA etc.) e spesso sara' necessaria una biopsia del cuoio capelluto. Di fronte infine ad un'alopecia areata il dosaggio dell'acido vanilmandelico nelle urine delle 24 ore potra' dare una misura dell'attivita' della midollare surrenale e indirettamente dello stato di stress (se > 9 mg/ml e' sospettabile la presenza di un feocromocitoma, se < 2 mg/ml la risposta e' normale, fra 2 e 9 mg/ml e' probabile uno stato di stress).

BIBLIOGRAFIA

Binazzi M., Wierdis T.: "Studio delle alopecie femminili disendocrine" G. It. Derm, n 96, pag 244, 1980.

D'Ambrogio G., Golinelli S., Mantovani M., Bertani L., Genazzani A.R.: "Approccio diagnostico alla paziente irsuta" Chron. Derm, n 4, pag 537, 1984.

Emperaire J.C.: "Manuale di endocrinologia ginecologica" edizione italiana, editore CO-FE-SE, pag 134-157, 1988.

Hazard J., Perlemuter L.: "Endocrinologia" editore Masson, Milano, cap15 pag 427-431, cap 16 pag 433-485, 1981.

Hewitt J.: "Alopécies diffuses d'origine endocrineienne" Rev. Pratic, n 11, pag 1970, 1961.

Jeanmougin M.: "Patologia dei capelli e del cuoio capelluto" edizione italiana a cura di CE.D.R.I.M. s.r.l. pag 13 - 38, Milano, 1991

Marliani A.: "La calvizie comune" pag. 63-67, editore SIMCRE, Firenze, 1986.

Maroulis G.B.: "Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia" Fertil. Steril, n 36, pag 273, 1981.

Parker F.: "Cute e ormoni" in Williams R.H. "Trattato di endocrinologia" III° edizione italiana, editore Piccin, Padova, pag. 1104-1122, 1979.

Pazzagli M.: "I dosaggi ormonali" in Giusti G. e Serio M "Endocrinologia" pag 183-225, editore USES, Firenze, 1988.

Serio M.: "Manifestazioni ormonali da iperandrogenismo nella donna" in Giusti G. e Serio M. "Endocrinologia" editore USES, Firenze, pag1283-1303, 1988.

LA TERAPIA MEDICA DELLA CALVIZIE COMUNE

GENERALITA'

Dopo lo studio della fisiopatologia del capello si impone un esame delle possibilita' terapeutiche attuali della "calvizie comune" e del defluvio cosiddetto "androgenetico".

E' evidente che a calvizie instaurata, quando sul cuoio capelluto rimane solo una coroncina di capelli, nessuna terapia medica potra' dare risultati in qualche modo esteticamente soddisfacenti. La terapia sara' percio' solo "terapia del defluvio" e mirera' a conservare la quantita' e la qualita' dei capelli che ancora ci sono sul cuoio capelluto.

E' aleatorio, a tutt'oggi, pensare che una terapia medica possa restituire la chioma ad un calvo o "rinfoltire" una testa "spelacchiata" in maniera esteticamente apprezzabile. Sara' percio' importante che il paziente cominci a curarsi precocemente quando si accorge di andare incontro a calvizie; la terapia, presumibilmente lunga (talvolta anche decenni), sara' seguita ed indirizzata dagli esami tricologici e cessera' solo quando il tricogramma mostrera' normali rapporti fra le fasi del ciclo vitale (anagen-catagen-telogen) e l'esame dei capelli caduti un valore di "telogen prematuri" sufficientemente basso (< 6 %). Gli esami tricologici verranno comunque ripetuti periodicamente (ogni 6-12 mesi) per poter cogliere subito una eventuale ripresa del defluvio. Sara' opportuno non promettere mai al paziente cio' che non potremo mantenere con certezza, d'altra parte e' nostra convinzione che un defluvio androgenetico puo' essere quasi sempre contenuto e spesso arrestato curandolo per tempo e seguendone periodicamente l'evoluzione.

Un approccio razionale al defluvio androgenetico non potra' non prescindere da una terapia endocrina (intesa a ridurre la formazione intrafollicolare di diidrotestosterone o ad ostacolarne la captazione da parte del suo specifico recettore citosolico, limitando cioe' la derepressione dei loci di DNA portatori del carattere calvizie), e da una non endocrina (che consiste nel tentare di agire sul sistema adenilciclasa-cAMP-proteina chinasi-glicolisi e quindi sul metabolismo energetico delle cellule della matrice e della papilla del capello, i tricocheratinociti). Impostare il trattamento della calvizie da una sola di queste due angolazioni e' estremamente riduttivo e frequentemente causa di fallimento terapeutico.

Quando si decida di intraprendere una terapia per un defluvio androgenetico occorre ricordarsi, specie se il paziente e' di sesso femminile, che in caso di sospetto aumento della steroidogenesi (dimostrabile attraverso i dosaggi degli steroidi urinari ed ematici) deve essere considerata la possibilita' di una patologia legata alla presenza di un tumore ormonosecerno, di un difetto enzimatico surrenalico, di un ovaio policistico etc. L'anamnesi dovra' escludere cause iatrogene del defluvio come preparati ormonali, anabolizzanti, antifecondativi, anticoagulanti, inibitori delle prostaglandine, anfetaminici, citostatici etc. Dovra' inoltre essere chiesto al paziente se e' dimagrito (con o senza diete dimagranti), se soffre di disturbi intestinali, se fa uso di lassativi che possano condizionare uno stato cronico di malassorbimento etc. Saranno infine indagate quelle malattie che notoriamente possono provocare defluvio, come il diabete, le leucosi, la lue etc.

Lo screening di base comprendera': emocromo, VES, sideremia, Ra-test, protidogramma, tiroxinemia, TSH, testosteronemia, DHEAS, prolattinemia, 17 ketosteroidi urinari.

Come abitualmente per le terapie dermatologiche, anche quella del defluvio androgenetico potrà essere effettuata per via generale e topica.

La terapia generale dovrà mirare a correggere patologie dermatologiche e/o squilibri endocrino-metabolici che possano essere causa o concausa di calvizie.

È però la terapia topica il vero pilastro su cui si basa, almeno a tutt'oggi, la possibilità di contenere o arrestare un defluvio androgenetico. I farmaci usati nella terapia topica hanno la possibilità, se liposolubili, di penetrare fino alla papilla e alla matrice del pelo in due modi: o per capillarità seguendo inizialmente il follicolo pilifero fino in fondo all'infundibolo (a questo livello trovano la guaina epiteliale interna corneificata e rigida che impedisce una ulteriore penetrazione) e successivamente la ghiandola sebacea (via transfollicolare) o attraverso i vari strati epidermici e la membrana basale (via transcutanea). Le preparazioni ad uso topico devono perciò avere buona capacità di **penetrazione**, che sarà tanto più spiccata quanto più bassa è la tensione superficiale del loro veicolo. Preparazioni oleose o acquose hanno pertanto scarsa capacità di penetrazione, essendo dotate di alta tensione superficiale, e servono quasi solo ad ungere o bagnare la cute. Il solvente migliore per un farmaco topico ad uso tricologico sembra essere l'etanolo a 60-70° eventualmente addizionato con un tensioattivo, come il Tween 80 o l'alchilamidobetaina, a bassissima concentrazione (0,002%). Un buon farmaco topico per terapia tricologica dovrà inoltre essere dotato di scarsa possibilità di **assorbimento**, dovrà cioè avere poche probabilità di entrare nella circolazione generale in modo da non determinare effetti sistemici.

Esaminiamo ora quelle che sono le possibilità terapeutiche attualmente a nostra disposizione.

BIBLIOGRAFIA

Hammerstein J.: "Possibilities and limits of endocrine therapy. Androgenization in women" *Excepta Medica*, pag 221, 1980.

Muscardin L., Muscardin L.M.: "Il trattamento antiandrogeno: possibilita', limiti ed effetti secondari" *Cron. Derm*, n 6, pag 871, 1974.

Schaefer H.: "la penetrazione cutanea" *Cosm. Derm*, n 1, pag 59, 1985.

Seiler W.G., Feldmann U., Bonhert E., Jung E.G.: "Local therapy in androgenic alopecia" *J. Appl. Cosmet*, n 2, pag 38, 1984.

Selleri R., Botrè C., Orzalesi G.: "Permeabilita' ed assorbimento cutaneo" in "Chimica e tecnologia dei prodotti cosmetici" pag 28-37, editore Selleri e Botrè, Firenze, 1977.

TERAPIE CLASSICHE E TRADIZIONALI DELLA CALVIZIE E DEI DEFLUVI

Estratti placentari

Il loro uso deriva dalla tradizione della opo-organoterapia e dalle discutibili teorie di Brown-Séguard (1817-1894), successore di Claude Bernard al Collegio di Francia, che verso la fine dell'800 preconizzò l'uso terapeutico del succo (opos) d'organo per la cura dell'organo malato. La preparazione di questi "estratti" dava luogo a preparati instabili, senza caratteristiche costanti e riproducibili, dipendendo la loro composizione da circostanze aleatorie come la temperatura di conservazione e la freschezza degli organi utilizzati. La loro efficacia, descritta in termini miracolistici dalla letteratura dell'800, non è mai stata realmente dimostrata; ciò nonostante le specialità opoterapiche ebbero fino a ieri una popolarità e una diffusione tanto larga che ancora nell'1966 il prontuario terapeutico italiano riportava, ad esempio, ben 18 specialità cardiologiche a base di "cuore". Successivamente i preparati opoterapici sono stati tanto svalutati che l'"Enciclopedia Medica Italiana" li definisce come "espressione sostitutiva del cannibalismo rituale".

Nella scia della opoterapia si collocano nel 1933 le ricerche di Filatov sugli estratti di placenta, che utilizzati e descritti dalla letteratura di allora come cicatrizzanti, anti-osteoporotici, ricostituenti, anabolizzanti, anticalvizie etc. ebbero, ed hanno ancora, larga diffusione. Si trattava allora di estratti "totali" (o "crudi" secondo la letteratura anglosassone) cioè contenenti tutte le sostanze estraibili con un determinato procedimento. Filatov attribuiva la loro attività a non meglio identificate "biostimoline". Negli anni '50 gli estratti placentari hanno avuto un ampio utilizzo e tra i numerosi lavori di quel periodo vanno ricordati quelli di Scotti che formulò, in chiave biochimica, alcune ipotesi sul loro meccanismo di azione. Poi seguì un periodo di relativo oblio durato circa 20 anni. Solo all'inizio degli anni '80 sono ripresi seri studi volti in particolare a chiarire i problemi inerenti all'impiego terapeutico degli estratti placentari e sono state in piccola parte chiarite alcune delle loro presunte proprietà farmacologiche. Sono stati identificati sul tessuto di placenta umana recettori per l'Epidermal Grow Factor (Hoch E.A.), sono state chiarite le caratteristiche della frazione collagenica placentare (Kao K.Y.) (Furoto D.K.), e' stata infine identificata nei tessuti placentari una attività somatostatina simile (Kumasaka T. et Coll.) ed una attività tireotropina-releasing simile (Youngblood W.W.).

Alla luce delle recenti acquisizioni farmaco-biologiche gli estratti crudi placentari contengono:

- 1) mucopolisaccaridi, cui sono attribuiti effetti epurativi simili (Moggi G. et Coll.) (Bianchini P. et Coll.), chiarificanti (Kennedy J.F.) (Angelucci L.) e cicatrizzanti (Bigliardi P.) (Papalini R. et Coll.);
- 2) polidesossiribonucleotidi, cui sono attribuite attività anticomplemento ed attività antiinfiammatoria, antiedemigena ed antireaginica (Cattarini O. et Coll.) (Bianchini C. et Coll.);
- 3) collagene e polipeptidi, cui sono attribuite funzioni trofiche (Scotti G.) (Gate J.);
- 4) fattori di crescita della famiglia dell'EGF (Hoch E.A.);
- 5) estrogeni, progesterone, somatomammotropina, HCG etc;
- 6) probabilmente molti altri fattori non ancora identificati ad attività endocrina paracrina ed autocrina (come dimostrano ad esempio le già citate attività somatostatina e tireotropina).

La fama degli estratti Filatov come anticalvizie fu talmente vasta e tanto radicata che ancora oggi il medico prescrive, pur senza convinzione, "estratti placentari" per uso topico come primo approccio nel paziente che perde (o crede di perdere) capelli e, del resto, anche l'Industria cosmetica ne fa abbondante uso.

Oggi però la Farmacopea richiede che questi estratti siano titolati mediante la determinazione di "principi attivi" ben caratterizzati ai fini terapeutici ed espressi in unità biologiche o ponderali (in particolare, la titolazione viene comunemente fatta in unità anticomplemento ed in polidesossiribonucleotide); inoltre gli estratti placentari devono essere privi di estrogeni e gestageni; così titolati e depurati gli estratti sono definiti come "Ufficiali" e posti in commercio.

Riteniamo che questi estratti placentari ufficiali siano stati presumibilmente "depurati" di tutto ciò che li rendeva attivi come anticalvizie e che, inoltre, essendo "estratti acquosi", siano pressoché incapaci di penetrare attraverso la barriera epidermica. Si tratta in definitiva solo di buoni placebo.

BILIOGRAFIA

Angelucci L.: "Relazione sugli estratti placentari" -Relazione per il Ministero della Sanita'-10/08/1978.

Bianchini P., Osima B., Cetino M.S., Tellini N., Morani A.: "Sostanze biologicamente attive in estratti di placenta" Il Farmaco, editore Pratica, n 32, pag 139, 1977.

Bianchini P., Tellini N.: " Antiinflammatory activity of placenta extracts evaluated on plastic sponge granuloma" Atti -Test. Intern. Congr. of inflammation- Bologna 31/10-4/11/1978, pag 204, 1978.

Bianchini P., Tellini N., Morani A.M., Folloni M.G.: " Pharmacological data on polydesoxiribonucleotide of human placenta" Int. J. of Tissue Reaction, n 151, pag 3, 1981.

Bigliardi P.: "Treatment of acute radiodermatitis of first and second degree with semi-greasy placenta ointment" Int. J. Tiss. Reac, anno 4°, n 2, 153, 1982.

Cattarini O., Torlasco M.C.: " Alcune sostanze biologicamente attive della placenta e degli annessi ovarici" Atti -Convegno Nazionale: Le sostanze organiche naturali nell'industria chimica- Urbino 9-10/10/1981. pag 225, 1981.

Furuto D.K.: "Isolation of a unique collagenous fraction from limited pepsin. Digest of human placental tissue" J. Biol. Chem, n 255, pag 290, 1980.

Furuto D.K.: "Charaterization of a unique collagenous fraction from limited pepsin digests of human placental tissue: molecular organization of the native aggregate" Biochemistry, n 20, pag1635, 1981.

Gate J., Vachon R.: "Place Actuelle de la Therapeutique tissulaire en dermatologie" Annales Dermatol, fasc 5, 1951.

Hock E.A.: "Isolation of the human placenta receptor for EGF-urogastrone" Biochem. Nature, n 277, pag 402, 1979.

Hock E.A.: "Charaterization of the receptor for EGF-urogastrone in human placenta membranes" J. Biol. Chem, n 255, pag10731,1980.

Hock E.A.: "Solubilization and isolation of the human placenta receptor for EGF-urogastrone" J. Biol. Chem, n 255, pag 10737, 1980.

Kao K.Y.: "Intermolecular cross-links in collagen of human placenta" *Biochim. Biophys. Acta*, n 580, pag 366, 1979.

Kennedy J.F.: " Proteoglicans - biological and chemical aspects" *Human Life*, editore Elsevier, Amsterdam, 1979.

Kumasaka T., Nishi N., Yaoi Y., Kido Y., Saito M., Okaiasu Y., Katakeyama S., Sawano S., Kokabu K., Shimizu K.: "Demonstration of immunoreactive somatostatin like substance in villi and decidua in early pregnancy" *Am. J. Obst. Gynecol*, n 39, pag 134, 1979.

Major R.M.: "Storia della medicina" II, editore Sansoni, Firenze, 1957.

Moggi G., Brunori I., Masi E., Bianchini P., Tellini N.: "Studi preliminari sulla presenza di attivita' eparinica ed anticomplemento in placenti umane" *Atti -I° Riunione del Gruppo di Studio di Medicina Fetale- Parma 11-12/03/1977*, pag 33-39, Editore Monduzzi, Bologna, 1977.

Orecchia G., Donadini A., Boschetti L.: "Estratti di placenta: attualita' del loro impiego in dermatologia" *Cronica Dermatologica*, anno 15, n 5, pag 687, 1984.

Papalini R., Mariotti F.: "Rilievi sul trattamento locale di affezioni ginecologiche con un preparato di placenta (contributo casistico)" *Gazzetta Medica Italiana*, n. 138, pag 31, 1979.

Scotti G.: "Su l'azione terapeutica degli impianti di placenta in alcuni casi di psoriasi" *Dermatologica*, fasc 9, 1953.

Scotti G.: "La terapia tissutale: efficacia, indicazioni, limiti di azioni e ipotesi esplicative" *Rivista Italiana d'Igiene*, fasc. suppl, pag 3, 1954.

Sordi A.: "Organoterapia" in "Enciclopedia Medica Italiana" vol. 10, 2° edizione, editore USES, Firenze, pag 1892-1893,1983.

Youngblood W.W.: "Tireotropin releasing hormone, like activity in the human placenta" in "Human placenta. Proteins and hormones" in *Abst.Book of "Serono Symposia"* 4-7/07/1979, pag 56, 1979.

Rubefacenti

L'evidenza e le osservazioni che:

-1) un capello non puo' crescere senza un adeguato apporto di sangue che fornisca al follicolo i necessari metaboliti;

2) i peli terminali (anagen 6) sono meglio vascolarizzati dei peli vellus;

3) i peli o i capelli localizzati su anomalie vascolari sono frequentemente piu' lunghi e piu' grossi di quelli adiacenti nella stessa zona; -

ha portato a molti tentativi di stimolare la crescita di capelli in zone alopeciche attraverso l'incremento del flusso di sangue ottenuto mediante l'applicazione topica di vasodilatatori e sostanze rubefacenti.

Si definiscono come rubefacenti le sostanze capaci di provocare iperemia reattiva nella zona di applicazione.

Tra le principali sostanze rubefacenti ricordiamo:

Esteri dell'acido nicotinico: sono i rubefacenti che hanno avuto maggiore popolarita' ed hanno trovato piu' larga diffusione nella terapia dei deflivi (tutti ricordiamo il "benefico rossore"). In realta' l'acido nicotinico ed i suoi derivati addirittura potrebbero essere dannosi in un defludio poiche' sembrano in grado di inibire l'aumento intracellulare di cAMP indotto da ormoni attivatori della adenilciclastasi (Hardman J.G.).

Pilocarpina: solubile in alcol ed in acqua e' il principale alcaloide dello Jaborandi. L'azione principale della pilocarpina e' un effetto parasimpaticomimetico di tipo muscarinico. Viene impiegata in lozioni per uso locale in concentrazioni fra lo 0,5 ed il 2%. Va ricordato che l'assorbimento percutaneo puo' talora provocare manifestazioni tossiche generali evidenziate da scialorrea e sudorazione (antidoto: atropina).

Jaborandi: Vengono designate con questo nome le foglie di varie specie di pilocarpus. Le proprieta' degli estratti di Jaborandi sono legate essenzialmente al loro contenuto in pilocarpina. Il contenuto in alcaloide va dallo 06 allo 09%.

Cantaridina: La cantaride (mosca spagnola) e' un coleottero di color verde brillante lungo 2-3 cm. L'insetto vivo, appena stimolato, produce dagli organi genitali un liquido oleoso che contiene la cantaridina che e' un lattone dell'acido cantaridinico. Comunemente la cantaridina si ottiene estraendola con etere e cloroformio dagli insetti macinati in polvere fine, questa e' un potente revulsivo e vescicante ed e' stata largamente impiegata in lozioni "anticalvizie" per uso topico alla concentrazione dello 0,2-0,5%. Ha avuto in passato largo uso come "afrodisiaco" ed assunta per os provoca priapismo ma la dose letale, che si aggira su 1-2 gr di polvere di cantaride o 10-15 mg di cantaridina e' assai vicina alla dose "utile". La cantaridina viene prontamente assorbita a livello gastrointestinale e limitatamente anche dalle mucose e dalla cute ed essendo potenzialmente tossica a livello renale non deve essere usata nei nefropazienti.

Mentolo: questa molecola esiste in 8 forme stereoisomere. Quando il mentolo viene applicato sulla pelle provoca vasodilatazione e ne consegue sensazione di fresco seguita da blando effetto analgesico.

Ditranolo (sinonimi: antralina, cignolina): e' un irritante locale (piu' che un rubefacente) solubile in cloroformio, si impiega ancora oggi sotto forma di unguento o pasta allo 0,1-1% nel trattamento della psoriasi e di alcune dermatosi croniche. E' stato proposto anche nella terapia della calvizie ed in particolare nella terapia della alopecia areata in alternativa al dinitroclorobenzene.

Crisarobina: viene ancora impiegata per la terapia della psoriasi in concentrazione variabile fra l'1 e 5% ma e' stata in passato usata anche nella terapia delle alopecie.

E' ormai generalmente accettato che la vascolarizzazione non sia stimolo dell'attivita' del follicolo ma che sia l'attivita' del follicolo ad determinare un

aumento di flusso sanguigno a livello della papilla dermica, pertanto l'uso dei rubefacenti e' assolutamente inutile nella prevenzione della calvizie e, come abbiamo visto, talvolta dannoso o addirittura pericoloso. Tuttavia l'uso di un rubefacente non tossico, come il mentolo a concentrazioni variabili fra lo 0,1 e 1%, puo' essere utile per favorire la penetrazione percutanea di sostanze attive come il progesterone, lo spironolattone, il minoxidil etc.

BIBLIOGRAFIA

Boriani A.: "Pilocarpina" in "Enciclopedia Medica Italiana" II° edizione, vol 11, pag 2094-2096, editore USES, Firenze, 1974.

Daman L., Rosemberg E., Drake L.: "Treatment of alopecia areata with dinitrochlorodenzene" Arch. Dermatol, 114, 1036-1038, 1958.

Hardman J.G.: "Nucleotidi ciclici ed azione ormonale" in Williams R.H. "Trattato di Endocrinologia", III° edizione italiana, cap 16, pag 991, editore Piccin, Padova, 1979.

Loizzo A.: "Cantaride" in "Enciclopedia Medica Italiana" II° edizione, vol 3, pag 640-641, editore USES, Firenze, 1974.

Nelson D.A., Spielvogel R.L.: "Antralin therapy for alopecia areata" Pharmacology and Therapeutics, n 9, 606-607, 1986.

Ressmann A.C., Butterworth T.: "Localized acquired hypertrichosis" Arch Dermatol. 65, 458-462, 1952.

Selleri R., Botrè C., Orzalesi G.: "Rubefacenti" in "Chimica e tecnologia dei prodotti cosmetici" pag 90-91, editore Selleri e Botrè, Firenze, 1977.

Vignini M., Speziali A., Fideli D., Donadini A.: "Azione sul cuoio capelluto di un prodotto per uso topico" Med. Est, n 3-4, pag 97, 1986.

Fitoterapia

La terapia per mezzo di piante ed erbe e' ovviamente antichissima e tutti i popoli primitivi sono in possesso di vaste e tradizionali conoscenze sulle piante curative. La antica fitoterapia era basata sull'empirismo, sulla magia, su usanze religiose e su interpretazioni simboliche. Dalla fitoterapia derivano molti farmaci moderni di cui non potremmo piu' far a meno, gli esempi piu' noti sono la digitale ed i derivati della segale cornuta.

Nella caduta dei capelli e' tradizionale, da noi in Italia, l'uso dell'**ortica**, in altre parti dell'Europa centrale del **luppolo** ma praticamente ogni tradizione culturale ha la sua "erba" anticalvizie. Anche l'industria cosmetica ci propone estratti di **achillea**, **farfara**, **china** ribattezzati con il nome di "Auxina Tricogena".

Gli studi sulla esatta valutazione del contenuto in **ormoni** ed altre sostanze farmacologicamente attive nel mondo vegetale sono ancora agli inizi, ma possiamo dire che l'ortica contiene **istamina**, sostanza probabilmente in grado di attivare l'adenilciclasi dei cheratinociti basali della matrice del capello.

Il **luppolo** contiene **estrogeni vegetali** non ben definiti (ricordiamo che le raccogliatrici di luppolo mestruavano praticamente tutte insieme solo alla fine del raccolto e che tradizionalmente il luppolo era usato per calmare l'eccitazione sessuale degli adolescenti).

Alcune **palmece** sembrano contenere **sostanze ad azione progestinica**. Ricordiamo, ad esempio, il caso della *Serenoa Repens* ai cui estratti viene attribuita azione di blocco sulla **alfa** riduttasi del testosterone e sul recettore citosolico del diidrotestosterone (Sultan C. - Carilla E.) e vengono usati per la terapia medica dell'adenoma prostatico.

Da Benigni R. (Manuale di fitoterapia, editore Inverni della Beffa) riportiamo testualmente: "Il Fujitani attribuisce l'azione di questa droga (**Gin-Seng**) sulla sfera sessuale al contenuto di una sostanza estrogena. Ciò è stato confermato recentemente dallo Su Sun (1933) che isolò da estratti acquosi di Gin-Seng una sostanza capace di dar luogo nelle ratte castrate a reazioni follicolinosimili e di provocare la comparsa dell'abito di nozze in certi pesci. Anche più recentemente il Paris (1946), iniettando l'estratto di una droga che fu confusa col Gin-Seng (*La Rodgersia aesculifolia* Batal. Fam. Saxifragaceae) in ratte castrate riuscì a provocare la ripresa del ciclo sessuale e la comparsa di cellule cheratinizzate nel muco vaginale. Questo autore trovò che in un grammo di radice fresca del materiale sperimentato, erano contenute da 8 a 10 U.I. di estrone, poco meno cioè di quanto ne è contenuto nella polvere di ovaio che ne contiene da 10 a 20 U.I.

L'industria farmaceutica ci propone con il nome di "**fitostimoline**" l'estratto acquoso di germogli di **triticum vulgare** coltivato in condizioni di disagio secondo le teorie di Filatov che nel 1945 enunciava: "Ogni tessuto umano, animale o vegetale, mantenuto in stato di sopravvivenza, messo però in condizioni di sofferenza, reagisce difendendo con la produzione di speciali sostanze di resistenza (stimolatori biogeni o biostimoline) che, introdotti a loro volta in un organismo vivente umano, animale o vegetale, ne riattivano i processi organici vitali migliorandone la potenzialità difensiva verso le alterazioni morbose". L'esatta natura di questi fattori di crescita (biostimoline) non è però conosciuto né la loro attività terapeutica inequivocabilmente documentata.

Achillea, farfara, china, sembrano contenere alcuni **fattori di crescita** fantasiosamente denominati dall'industria "**auxina tricogena**", che sembrano in grado di agire sul ciclo del pelo (Cipriani C.), ma la cui struttura non è stata definita né l'azione sufficientemente confermata, verosimilmente si tratta di **flavonoidi** in grado di potenziare localmente l'azione dell'estrone sull'adenilciclasi dei cheratinociti della matrice del capello, come ad esempio sembra fare l'ipriflavone a livello degli osteoblasti nell'osteoporosi.

I fitormoni sono composti organici prodotti dalle piante che controllano e regolano l'accrescimento e le altre funzioni della vita vegetale in punti lontani da quelli in cui sono formati. Sono attivi a piccolissime quantità, a concentrazioni inferiori a M/1000 e sono probabilmente ubiquitari in tutto il mondo vegetale. L'idea dell'esistenza di "sostanze formatrici di organi" non è recente, risalendo agli studi di H.L. Duhamel Dumonceau (1758), di J. von Sachs e C. Darwin nella seconda metà del '800 e, successivamente, a quelli di P. Boysen-Jesen (1910-13) e di A. Paal (1919). Solo nel 1926-28, però, fu provata sperimentalmente l'esistenza di sostanze che, elaborate nella gemma apicale, determinano l'accrescimento delle zone ad essa sottostanti. Tali sostanze, denominate auxine naturali, sono l'acido auxentriolico (auxina a), l'acido auxenolico (auxina b), l'acido **beta**-indolacetico (o acido indol-3-acetico o eteroauxina) che è stata ottenuta in forma pura da funghi e da cariossidi di mais e la cui presenza è stata accertata con tests biologici o con cromatografia in un gran numero di piante superiori alghe e funghi. Pertanto quando si parla di auxina senza altre precisazioni si intende l'acido **beta** indolacetico. Spetta a F.W. Went il merito di averlo isolato ed averne dimostrato l'attività fisiologica.

Oltre alle auxine, che sono i fitormoni di gran lunga più studiati, sono stati successivamente scoperti ed isolati altri fitormoni: le gibberelline, le citochinine, l'abscissina, l'etilene, l'ormone florígeno, le caline, gli ormoni da ferita ed altri ancora.

Considerando le attuali scarse conoscenze sul contenuto in sostanze ad azione farmacologica ed ormonale nel mondo vegetale e d'altra parte la grande tradizione, in gran parte perduta, della fitoterapia, non ci sentiamo di "bollare" come inutile e falso tutto ciò che ci viene proposto in terapia medica, endocrinologica, dermatologica dai fitoterapisti.

Purtroppo però nel nostro mondo i veri fitoterapisti sono certo rimasti molto pochi (e, se ci sono, sono per lo più degli empiristi). La fitoterapia stessa, ridotta al rango di erboristeria, ha dei "sacerdoti" talvolta molto volenterosi ma spesso assai ignoranti.

L'industria fito-farmaco-cosmetica propone quindi, con un pò di fantasia, tanti "rimedi miracolosi" troppo spesso senza una base accettabile di letteratura e certa di non poter avere interlocutori in grado di discutere.

BIBLIOGRAFIA

Audus P.B.: "Plant growth Substances" II° edizione, editore Leonard Hill, London, 1959.

Benigni R., Capra C., Cattorini P.E.: "Manuale di fitoterapia" pag 241-242, editore Inverni della Beffa, Milano, 1951.

Carilla E., Briley F., Fauran F., Sultan C.H., Duvilliers C.: Binding of Permixon, a new treatment for prostatic benign hyperplasia, to the cytosolic androgen receptor in the rat prostate" J. Steroid Biochem, n 1, pag 551, 1984.

Cipriani C., Bertamino R., Bartosova L.: "Sistema mastcellulare cutaneo, crescita del pelo, invecchiamento" Accad. Med, n 1-4, pag 44, 1967.

Cipriani C.: "Valutazione degli stimolanti la crescita del pelo, azione della auxina tricogena" Relata Tecnica, n 1, pag 1, 1973.

Filatov V.P.: "Metodo di T.T. Stimolazione Biogenica" Vestn. Oft, n 25, pag 1, 1946.

Filatov V.P.: "La T.T. Trattamento con stimoline biogene" Med. Franc, n 10, pag 12, 1949.

Filatov V.P., Biber V.A., Skorodinskaia V.: "Una nuova sorgente di stimolatori biogeni" Oft. J, n 7, 1946.

Filatov V.P.: Il problema della T.T. e le ipotesi degli stimolatori biogeni" Corriere Medico, n 3-4-5, 1954.

Iizuka H., Adahi K., Halprin K.M., Levine V. : "Histamine (H2) receptor-adenylate cyclase system in pig skin (epidermis)" Biochim. Biophys Acta, n 437, pag 150, 1976.

Leopold A.C.: "Plant growth and development" editore McGraw-Hill, New York, 1964.

Lucas H.: "Il grande libro della salute. Enciclopedia medica di Selezione dal Reader's Digest" I° edizione italiana, 4° ristampa, pag 252-290, editore Selezione dal Reader's Digest, Milano, 1971.

Mazzolani G.: "Fitormoni" in "Enciclopedia Medica Italiana" II° edizione, vol 6, pag 1696-1700, editore USES, Firenze, 1978.

Moretti G., Rebori A., Giacometti C., Rampini E., Cipriani C.: "Istamina, serotonina e mastcellule nei cicli del pelo del ratto" *Cosmetologia*, n 2, pag 94, 1965.

Moretti G., Rebori A., Giacometti C., Boido V., Rampini E., Cipriani C.: "The quantitative behavior of cutaneous histamine and mast-cells in the hair cycle of rats" *J. Invest. Dermatol*, n 46, pag 231, 1966.

Moretti G., Cipriani C., Rebori A.: "Catecholamines in hair cycle" *J. Invest. Dermatol*, n 55, pag 339, 1970.

Pilet P.: "Les Phytohormones de croissance" editore Masson, Paris, 1961.

Sultan C., Terrazza A., Devillier C., Carilla E., Briley M., Loire C., Descomps B.: "Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of *Serenoa repens* in human foreskin fibroblasts" *J. Steroid Biochim*, n 1, pag 515, 1984.

Tsuji Y., Kino J., Uzuka M., Nakajima K., Adachi K.: "Cyclic AMP-adenilate cyclase systems in human hair follicles" *Cron. Derm*, n 4, pag 551, 1985.

Wareing P.E., Phillipps L.D.J.: "The control of growth and differentiation in plants" editore Pergamon, Oxford, 1970.

Went F.W., Thimann K.W.: "Phytormones" editore McMillan, New York, 1937.

Wilkins M.B.: "Physiology of plant growth and development" editore McGraw-Hill, London, 1969.

Terapie fisiche

Si intende per terapia fisica (o fisioterapia) l'utilizzazione a scopo terapeutico degli effetti biologici di agenti fisici naturali o artificiali della piu' varia natura come l'acqua, l'aria, il calore, il freddo, l'elettricit , gli agenti meccanici la luce ed altre forme di energia radiante applicate sull'intero organismo o su sue parti. Nella terapia dei defluvi hanno tradizionalmente trovato applicazione la crioterapia con neve carbonica, la fototerapia con raggi UV, la massoterapia.

La crioterapia mediante massaggi del cuoio capelluto alopecico con "neve carbonica"  , ed e' stata, ampiamente usata. L'anidride carbonica solida, raccolta mediante decompressione rapida da una bombola, ha una temperatura di $-78,5^{\circ}\text{C}$ e massaggiata sulla cute provoca un eritema passivo intenso e duraturo.

La fototerapia con raggi UV induce, per effetto fototossico, eritema passivo circa 12 ore dopo l'esposizione ad una quantita' di radiazione corrisponde a 20-30 minuti di solare con sole allo zenit.

La massoterapia e' una pratica antichissima. Il massaggio aumenta l'irrorazione sanguigna della pelle ed e' tradizionalmente considerato efficace per favorire l'ossigenazione e il trofismo del cuoio capelluto e dei suoi bulbi piliferi.

Le terapie fisiche da sole hanno solo l'utilita' di un placebo ma possono essere considerate utili per migliorare la penetrazione di sostanze farmacologicamente attive. Poiche' per la crioterapia e la fototerapia UV i confini fra dosi eritematogene e dosi citolesive sono assai ristretti, queste due tecniche dovrebbero essere riservate solo a operatori "esperti".

BIBLIOGRAFIA

Benedetti A.: "Morfologia e patologia dei capelli e del sistema pilifero" editore Benedetti A., Bologna, pag 145, 1987.

Lassus A., Kiato V., Johansson E., Juvakoski T.: "PUVA treatment for alopecia areata" *Dermatologica*, n 161, pag 298, 1980.

Lortat-Jacob L., Solente G.: "La cryothérapie" editore Masson, Paris, 1930.

Arndt K.A.: "Manuale di terapia dermatologica" Edizione italiana, editore Piccin, Padova, pag 287, 1981.

Pestana A., Olsen E.A., DeLong E.R., Murray J.C.: "Effect of Ultraviolet light on topical minoxidil-induced hair growth in advanced male pattern baldness" *J. Am. Acad.Dermatol*, n 5, pag 971, 1987.

Rampen F.H.J.: "Hypertrichosis in PUVA-treated patients" *Br. J. Dermatol*, n 109, pag 657, 1983.

Jonson B.: "Relations to ultraviolet radiation and hair growth cycle in mouse skin" in "Advances in biology of skin" editore Pergamon, Oxford, vol IX, 1969

DIETOTERAPIA

Vi Sono dati inequivocabili per ammettere una correlazione certa fra stato di nutrizione e stato dei capelli. Gli aminoacidi sono sicuramente necessari al trofismo del capillizio ed in particolare la cisteina, la cistina, gli altri aminoacidi solforati e quelli del gruppo della "gelatina di collagene". Inoltre dovrà essere ricercato un apporto bilanciato di tutte le vitamine e dei sali minerali.

Una valutazione razionale del paziente che lamenta caduta dei capelli non potrà prescindere dalla osservazione del suo stato di nutrizione. Dovrà essere raccolta una anamnesi dettagliata sulle abitudini alimentari, sullo stato dell'alvo, su variazioni di peso. Spesso anche l'esame microscopico dei capelli potrà dare dati indicativi.

Esula dallo scopo di questo lavoro scendere in particolari dettagliati su "nutrienti" e stato dei capelli per i quali rimandiamo a lavori specializzati in materia ed in particolare alla monografia "I Capelli" Edizioni Etruria Medica 1989.

BIBLIOGRAFIA

Andreassi L. "Ipoalimentazione e cute" *Min. Derm*, n 40, pag 205, 1965.

Bosco I.: "Le cheratine e la loro composizione in aminoacidi" in Bosco I. "Dermatologia generale" pag 117, editore SEU, Roma, 1970.

Desai S.C., Sheth R.A., Udani P.M.: "Nutrition and hair anomalies" in Orfanos C.E., Montagna W., Stuttgen G.: "Hair Reserch" editore Springer-Verlag, New York, pag 257-265, 1981.

Marliani A., Quercetani R., De Palma A.: "I capelli" Editore Etruria Medica, Firenze, pag 117-132, 1989.

Rook A., Dawber R.: "Struttura del follicolo pilifero, cheratinizzazione e proprietà fisiche del pelo. Istochimica. Cistina e cisteina" in Rook A., Dawber R. "Malattie dei capelli e del cuoio capelluto" pag 31, editore Capozzi, Roma, 1983.

Travia L.: "Manuale di scienza della alimentazione" editore Il Pensiero Scientifico, Roma, 1983.

TERAPIE EMERGENTI (con esperienze e casistiche personali)

Estrogeni

Come il testosterone reprime il gene della calvizie gli estrogeni lo reprimono. Benché siano stati identificati nelle urine di donne gravide oltre 30 steroidi ad attività estrogenica, ed almeno 10 siano presenti nelle urine di donne in età fertile al di fuori della gravidanza, nella pratica clinica hanno importanza solo i tre classici estrogeni: estrone (E1), estradiolo (E2), estriolo (E3).

L'estradiolo si trova in equilibrio nel plasma con l'estrone e i due steroidi sono tra loro interconvertibili; l'estrone può convertirsi in estradiolo irreversibilmente. Nella donna in età fertile oltre il 90% degli estrogeni ovarici sono secreti come estradiolo che è anche lo steroide più attivo del gruppo.

A livello del follicolo del capello l'estrone (ma non l'estradiolo) attiva l'adenilciclasi delle cellule della matrice e della papilla. I follicoli in telogen trasformano l'estradiolo in estrone con aumento delle concentrazioni di cAMP fino a dare il via ad una nuova fase anagen modulando la fornitura di energia necessaria per la sintesi della cheratina. Inoltre gli estrogeni diminuiscono la quota libera e attiva di testosterone nel plasma, favorendo la produzione epatica di Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). I follicoli in anagen producono invece diidrotosterone da testosterone, con inibizione della adenilciclasi e calo dei livelli di cAMP fino al telogen.

Un primo tentativo terapeutico, riservato al solo sesso femminile, potrà basarsi, quindi, sull'uso di estrogeni per via generale. L'etinilestradiolo viene somministrato di norma dal 5° al 21° giorno del ciclo a dosaggi variabili da 0,01 a 0,1 mg pro die. Gli estrogeni coniugati vengono somministrati a dosi variabili da 0,625 a 2,50 mg pro die. Notiamo che questi sono dosaggi piuttosto elevati paragonati alla quantità fisiologica degli estrogeni secreta giornalmente dall'ovaio che varia, a seconda dei diversi momenti del ciclo, da 0,15 mg a 0,5 mg die (estradiolo: 0,08-0,25; estrone: 0,11-0,24). Questi dosaggi sopra-fisiologici possono dar luogo ad effetti secondari: metrorragie, melasma del viso, candidosi vaginale, disturbi vascolari etc. La terapia con estrogeni nella donna fertile va più convenientemente consigliata in associazione con progestativi con netta riduzione degli effetti secondari.

La terapia topica con estrogeni, da tempo proscritta, meriterebbe una riconsiderazione e una revisione.

Gli estrogeni sono dotati di un buon assorbimento transcutaneo, valutabile nel 10-14%, ed il loro uso topico ha in passato dimostrato un effetto sistemico evidente. Pur con questa limitazione il loro utilizzo nel defluvio androgenetico perimenopausale della donna, tenuto conto delle controindicazioni generali all'uso di estrogeni, appare razionale e scevro da effetti indesiderati. Per uso topico lo

steroidi più attivo, in senso tricologico, sembra essere il debole estrone a concentrazioni intorno allo 0,02%. L'applicazione topica a tale concentrazione comporta un totale di 0,2 mg di ormone per ml di soluzione; con un assorbimento del 10% (teorico) si potrà valutare la dose assorbita intorno a 0,02 mg e considerando la potenza dell'estrone per via generale (pari a circa 1/20 di quella dell'estradiolo), si vede come questo assorbimento (pari come attività ad una dose di 0,001 mg di estradiolo) potrà essere accettato come sicuro. Inoltre l'estrogeno ideale in senso tricologico potrebbe essere identificato nell'estrone solfato, che è certamente utilizzabile dal follicolo pilifero corredato di solfatasi, ma completamente inattivo se assorbito dal circolo sistemico.

Fra il 1987 ed il 1990 abbiamo trattato topicamente con estrogeni coniugati equini (estrone, equilina, 17 alfa diidroequilina e piccole quantità di 17 alfa estradiolo, equilenina, e 17 alfa diidroequilenina sotto forma di sali sodici e loro esteri solforici) oltre 150 donne di età compresa fra 40 e 78 anni affette da tipica alopecia androgenetica femminile (di più comune riscontro sopra i 40 anni) e di queste 72 sono state seguite con gli esami tricologici di cui abbiamo riferito (conta tricologica, tricogramma deduttivo, esame microscopico dei capelli caduti). Presupposto teorico della terapia era che l'alopecia fosse dovuta a scarsa impregnazione estrogenica dei follicoli del cuoio capelluto. Per la terapia si è usata una soluzione idro alcolica (etanolo 70°) di estrogeni coniugati allo 0,02% e questa soluzione è stata applicata sulla parte alta del cuoio una volta al giorno nella dose di 2 ml (=0,4 mg di principio attivo). Le 72 pazienti che abbiamo potuto seguire clinicamente e con gli esami, ricontrollate a distanza di 8 mesi dall'inizio della terapia, hanno mostrato una ricrescita di capelli non vellus nella percentuale del 27% dei casi (19 pazienti), una normalizzazione della percentuale dei telogen prematuri nel 87% (63), una normalizzazione del tricogramma nel 92% (66), solo in 6 casi (8%) sembra non esserci stato effetto apprezzabile in seguito alla terapia: si trattava (5 casi su 6) dei soggetti più anziani (età compresa fra 65 e 78 anni). Le pazienti che hanno avuto i benefici maggiori dalla terapia sono state le più giovani con età compresa fra 40 e 55 anni (28 soggetti), in questo gruppo si è potuta constatare ricrescita di capelli nel 57% dei casi (16 pazienti), nel 43% (12) dei quali apprezzabile anche macroscopicamente e nel 14% (4) documentabile solo alla conta tricologica, comunque nel 97% delle pazienti di questo gruppo (27 casi su 28) si è avuta la normalizzazione della percentuale dei telogen prematuri e la normalizzazione del tricogramma a documentare l'avvenuto arresto della progressione della calvizie. Questa diversità di risposta fra pazienti più giovani e più anziane è comprensibile considerando che, presumibilmente, nelle più giovani i follicoli erano solo funzionalmente inibiti e i fenomeni di regressione ed atrofia tipici della età avanzata non si erano ancora verificati. Degno di nota il fatto che mai abbiamo dovuto lamentare effetti collaterali (ad esempio metrorragie) dovuti ad azione generale degli estrogeni, probabilmente anche per il fatto che la soluzione impiegata conteneva principalmente estrone solfato, steroidi biologicamente inattivi e facilmente utilizzabili solo da tessuti bersaglio muniti di solfatasi (come appunto il follicolo pilifero).

BIBLIOGRAFIA

- Bertamino R.: "Alopecie" in Serri F. "Trattato di dermatologia" vol III°, cap 75, pag 13, editore Piccin, Padova, 1988.
- Bercovici J.P., Mauvais-Jarvis P.: "Bases physiologiques de l'hormonothérapie stéroïdienne par voie percutanée" Press. Med, n 38, pag 1675, 1971.
- Bercovici J.P, Darragon T.H.: "Les voies d'administration des stéroïdes sexuels naturels (estradiol, progestérone, testostérone)" Nov. Pres. Med, n 9, pag 179, 1980.
- Binazzi M., Wierolis T.: "Les alopecies féminines hypooestrogéniques" Ann. Dermatol. Syphil, n 89, pag 382, 1962.
- Bonne C., Raynaud J.P.: "Inhibition of 5 alfa reductase activity of rat prostate by estradiol derivatives" Bioch, n 55, pag 227, 1973.
- Darley C.R., Moore J.W., Besser G.M., Munro D.D., Kirby J.D.: "Low dose prednisone or estrogen in the treatment of women with late onset or persistent acne vulgaris" Br. J. Derm, n 108, pag 345, 1983.
- Lee D.K.H., Bird C.E., Clark A.F.: "In vivo effects of estrogen on rat prostatic 5 alfa reduction of testosterone " Steroids, n 22, pag 677, 1973.
- Lyndfield Y.L.: "Effect of pregnancy on the human hair cycle" J. Invest. Derm, n 35, pag 323, 1960.
- Marliani A.: "La calvizie comune" pag 72-72, pag 82, editore SIMCRE, Firenze, 1986.
- Marliani A., Jans G., Quercetani R.: "La terapia medica della calvizie comune" Medicina Geriatrica, n 2, pag 82-97, 1989.
- Marliani A.: "La terapia medica della calvizie comune" in Marliani A., Quercetani R., De Palma A. "I capelli" pag 143-144, editore Etruria Medica, Firenze, 1989.
- Prince V.H.: "Hormonal control of baldness" Int. J. Derm, n 15, pag 742-744, 1976.
- Pye R.J., Meyrick G., Pye M.J., Burton J.L.: Effect of oral contraceptives on sebum excretion rate" Br. Med. J, n 2, pag 1581, 1977.
- Rook A.: "Endocrine influences in hair growth" Br. Med. J, n 2, pag 609, 1965.
- Sailhan E.M., Burton J.L.: "Sebaceous glands suppression in female acne patients by combined glucocorticoid-estrogen therapy" Br. J. Derm, n 103 pag 139, 1979.
- Schumacher-Stock U.: "Estrogen treatment of hair disease" in "Hair Research", editore Springer, Berlin, pag 318, 1981.
- Scheuplein R.J., Blanck I.H., Brauner G.J., MacFarlane D.J.: "Percutaneous absorption of steroids" J. Invest. Dermatol, n 52, pag 63, 1969.

Weirich G., Longauer J.: "Inhibition of sebaceous glands by topical application of oestrogen and anti-androgen on the auricular skin of rabbits" Arch. Derm. Forsch., n 81, pag 250, 1974.

Progesterone

Il progesterone naturale, i suoi derivati diretti e quelli 17 **alfa** idrossilati si sono dimostrati capaci di inibire l'attività 5 **alfa** riduttasica per competizione con il testosterone.

I progestativi di sintesi, utilizzati da soli per via generale, trovano indicazione nel deflusso del periodo pre-menopausale della donna che sopraggiunge 4-5 anni prima della menopausa. Tale periodo è caratterizzato da cicli anovulatori con mestruai irregolari (caratteristica la oligomenorrea e le metrorragie) e coincide a deficit progestinico con conservata (se pur ridotta) produzione estrogenica. Il deficit progestinico comporta da un lato un aumento di attività degli androgeni ovarici (per ridotta competizione periferica) e dall'altro incremento della secrezione ipofisaria di LH e della secrezione di androstenedione da parte dello stroma ovarico. È importante riconoscere questo periodo dal punto di vista della terapia tricologica. Somministreremo retroprogesterone o medrogestone o medrossiprogesterone (derivato del 17 idrossiprogesterone, metabolita intraghiandolaire fisiologico del progesterone) alla dose di 5-10-20 mg dal 14°-16° al 25° giorno del ciclo.

I progestinici di sintesi sono potenti inibitori della 5 **alfa** riduttasi e della secrezione gonadotropica ipofisaria, in particolare dell'LH. Otterremo quindi una riduzione della produzione androgena gonadica, un effetto di inibizione sul metabolismo periferico del testosterone ed un ripristino della regolarità del mestruo. Eviteremo comunque l'uso di progestinici derivati dal 19 nortestosterone (nor-androstani) che possono avere azione androgena diretta.

Al di fuori del periodo della pre-menopausa i progestativi sono generalmente somministrati insieme agli estrogeni, sotto forma di "pillola antifecondativa" (la prima in Italia fu l'ENOVID) che nelle prime versioni ad alto dosaggio di estrogeno (di solito l'etinilestradiolo) da 0,075 a 0,1 mg, sempre associato ad un progestinico non androgenizzante (di norma il noretinodrel, il clormadione, il medrossiprogesterone) davano buoni risultati sull'androgenismo cutaneo con riduzione della caduta dei capelli, miglioramento della seborrea e dell'acne. Successivamente per timore di complicanze tromboemboliche, si è preferito non superare il dosaggio di 0,05 mg di etinilestradiolo accoppiando l'estrogeno ad un progestativo nor-androstanico (come il noretisterone, il norgestrel, il levonorgestrel, il desogestrel, il gestodene etc.) derivato dal 19 nor-testosterone, ad emivita più lunga e quindi utilizzabile a dosaggio più basso e con maggiore sicurezza contraccettiva ma con effetti decisamente androgenizzanti. Si sono così ottenuti anticoncezionali orali più sicuri, facilitando la contraccezione, ma anche capaci di aggravare o creare un androgenismo cutaneo (deflusso, ipertricosi, acne "da pillola").

L'attività androgena dei progestinici di sintesi utilizzati nel campo della contraccezione orale è assai variabile da composto a composto: trascurabile per i derivati dei metaboliti fisiologici del progesterone, e invece assai accentuata per i progestinici più potenti ed ad emivita lunga, caratterizzati da 19 o 20 atomi di carbonio e derivati dal testosterone (nor-androstani). Ricordiamo che il progesterone naturale è caratterizzato da una struttura tetraciclica a 21 atomi di carbonio.

Gli effetti androgeni dei progestinici possono essere attribuiti a due diversi meccanismi:

- 1) fissazione diretta sui recettori degli androgeni;
- 2) fissazione sulla SHBG: il testosterone legato alla SHBG viene spiazzato dal progestinico con conseguente aumento della sua quota libera.

E' quindi importante riconoscere e distinguere i progestinici di sintesi a 19 e 20 atomi di carbonio, potenzialmente androgenizzanti e i progestinici a 21 atomi di carbonio, derivati dal progesterone naturale, non androgenizzanti e talvolta ad effetto decisamente antiandrogeno e dai quali deriva anche il noto ciproterone. In genere possiamo dire che i progestativi piu' simili al progesterone (retroprogesterone, medrogestone, demegestone, promegestone etc) e quelli della serie del 17 alfa-idrossiprogestone esplicano azione antiandrogena mentre quelli della serie del 19 nor-testosterone azione androgena.

Per uso locale il progesterone naturale ed i suoi derivati 17 idrossilati, si sono dimostrati capaci di inibire l'attivita' 5 alfa reduttasica dal 70 all'87% dei soggetti trattati (Zappala' F. - Mauvais-Jarvis P.). Dopo applicazione epicutanea circa il 10% del progesterone somministrato supera rapidamente lo strato cutaneo, viene concentrato nei tessuti epidermici, dermici e ghiandolari e quindi per la massima parte metabolizzato gradualmente in derivati inattivi a livello del complesso follicolo-pilo-sebaceo (Fayolle J. - Mauvais-Jarvis P.). Il passaggio nel circolo sistemico (assorbimento) e' estremamente ridotto e le concentrazioni sieriche dello steroide rimangono pressoché invariate (Manfredi G. - Mauvais-Jarvis P.). E' in commercio una preparazione etica di progesterone per uso topico ma a concentrazione probabilmente troppo bassa (0,5%) per poter evidenziare appieno gli effetti terapeutici.

Negli anni fra il 1982 ed il 1990 abbiamo trattato con soluzione topica di progesterone naturale centinaia di pazienti di sesso maschile di eta' compresa fra i 16 ed i 50 anni affetti da tipico defluvio androgenetico maschile e selezionati per una tipica alopecia gia' incipente o per una chiara ereditarieta' familiare. Purtroppo la gran parte di questi soggetti non e' stata seguita con esami in grado di documentare l'evoluzione della alopecia. Negli anni fino al 1977 l'unica possibilita' di documentazione era "il controllo fotografico" periodico eseguito ogni anno (con le modalita' gia' spiegate nello specifico paragrafo) ed il "tricogramma classico" con i suoi limiti e la sua non facile accettabilita' da parte del paziente. Il progesterone e' stato usato fino al 1977 a concentrazioni variabili (e sempre piu' alte col passare degli anni) di 0,5-0,1-0,15-2% in soluzione idro alcolica (etanolo 60-70%) nella dose di 4 ml al giorno (20-40-60-100 mg die). Macroscopicamente non abbiamo mai constatato un aumento di numero dei capelli ma nei soli 43 casi che abbiamo potuto documentare col tricogramma classico (a strappo) si e' notata una quasi costante riduzione della percentuale dei telogen, tanto piu' significativa quanto piu' alta era la concentrazione di ormone nella soluzione usata, e con il controllo fotografico che l'evoluzione della calvizie era nettamente rallentata con la terapia.

Dal 1987 al 1990 abbiamo potuto seguire con conta tricologica, tricogramma deduttivo ed esame microscopico 237 pazienti maschi trattati tutti con soluzione di progesterone al 2,5% (120 mg die). In questi pazienti abbiamo potuto documentare una riduzione dei telogen prematuri all'esame microscopico nell'87% dei casi (206 pazienti), una riduzione della percentuale dei telogen al tricogramma nel 92% dei casi (218 pazienti), un aumento del numero dei capelli alla conta tricologica, ma senza effetti estetici significativi, nel 6% dei casi (14 pazienti). Degna di nota e' stata l'assoluta mancanza di effetti collaterali ad eccezione di quelli imputabili all'eccipiente alcolico del progesterone: bruciore della cute, secchezza dei capelli, pitiriasi secca (forfora). Non e' mai stata comunque necessaria la sospensione della terapia.

BIBLIOGRAFIA

Arnoux M.: "Administration percutanée des stéroïdes" *Nouv. Pres. Méd.*, n 8, pag 3797, 1979.

Cherif-Cheik J.L., De Lignieres B.: "Traitement de la séborrhée du cuir chevelu par la progesterone percutanée" *Thérapeutique Sem. des hopitaux de Paris*, n 50, pag 489, 1974.

Fayolle J.: "La progesterone percutanée dans le traitement de l'acne et des états séborrhéiques de la peau et du cuir chevelu. Etude de 66 cas" *Lyon Medical*, n 233, pag 1303, 1975.

Feldmann R.J., Maibach H.I.: "percutaneous penetration of steroids in man" *J. Invest. Dermatol*, n 52, pag 89, 1969.

Franceschini P.: "Prévention de la calvitie. Séborrhée et progesterone percutanée" *Vie Medicale*, n 1, pag 1569, 1975.

Hellman L., Yoshida K., Zumoff B.: "The effect of medrossyprogesterone acetate on the pituitary-adrenal axis" *J. Clin. Endocrin. Metab.*, n 42, pag 912, 1976.

Manfredi G.: "Considerazioni sull'attività antiandrogena del progesterone" *Med. Est.*, n 4, pag 160, 1981.

Mauvais-Jarvis P., Baudod N., Bercovici J.P.: "In vivo studies on progesterone metabolism by human skin" *J. Clin. Endocrin. Metab.*, n 29, pag 1580, 1969.

Mauvais-Jarvis P., Kuttenn F., Baudod N.: "Inhibition of testosterone conversion to dihydrotestosterone in man treated percutaneously by progesterone" *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, n 38, pag 142, 1974.

Mauvais-Jarvis P., Kuttenn F., Writh F.: "La progesterone administrée per voie percutanée. Un antiandrogène a' action locale" *Annales d'Endocrinologie (Paris)*, n 55, pag, 36, 1975.

Mauvais-Jarvis P.: "Progésterone et progestatifs" *Annales d'Endocrinologie (Paris)* n 40, pag 357, 1979.

Occella C., Schiazza L., Nemelka O., Alpigiani M.G., Rampini E.: "Il progesterone nel trattamento topico dell'acne non infiammatoria" *Med Est.*, n 2, pag 63, 1985.

Prince V.H.: "Testosterone metabolism in the skin" *Arch. Derm.*, n 11, pag 1496, 1975.

Scheuplein R.J., Blanck I.H., Brauner G.J., MacFarlane D.J.: "Percutaneous absorption of steroids" *J. Invest. Dermatol*, n 52, pag 63, 1969.

Van Der Willigen A.H., Peereboom-Wyna J.D.R., Van Joost Th., Stolz E.: "A preliminary study of the effect of 11 α -hydroxyprogesterone on the hair growth in men suffering from androgenic alopecia" *Acta Derm. Venereol.*, n 67, pag 82, 1987.

Voigt W., Hsia S.L.: "Further studies on testosterone 5 α reductase of human skin. Structural features of steroid inhibitors" *J. Biol. Chem.*, n 248, pag 420, 1973.

Zappala' F., Caruso A., Giardina A., Randazzo S.D.: "Attività terapeutica del progesterone soluzione allo 0,5% in alcune dermatosi androgenodipendenti" Med. Est, n 3, pag 113, 1983.

Ciproterone

Abbiamo visto come un progestinico possa avere un effetto o androgeno o, viceversa, antiandrogeno.

Ciò ha aperto il capitolo degli antiandrogeni che ha decisamente allargato le possibilità terapeutiche dell'androgenismo cutaneo. Ricordiamo, a titolo storico, il 17 metil-nortestosterone, il 17 alfa-propiltestosterone, il clormadione. Oggi l'antiandrogeno più usato, più maneggevole e più potente, è il ciproterone acetato, steroide derivato dal 17 idrossiprogestosterone, dotato di marcata attività progestativa ed antigonadotropica da blocco ipofisario. Il meccanismo di azione del ciproterone acetato a livello periferico è legato alla competizione con il diidrotestosterone per lo stesso recettore citosolico intracitoplasmatico. Si parla pertanto di "antiandrogeno recettoriale". Il ciproterone si lega con il recettore citosolico con più affinità del diidrotestosterone e ne impedisce, quindi, il trasporto nel nucleo cellulare. Inoltre il ciproterone possiede certamente una debole azione inibente sulla 5 alfa reduttasi (azione comunque discussa e meno spiccata di quella del progesterone naturale). Ormai storico il cosiddetto "trattamento sequenziale inverso", di Hammerstein e Cupeancu (1969), che furono i primi a trattare **per via generale** le donne affette da acne, seborrea, irsutismo, con 100 mg di ciproterone acetato associati a 0,05 mg di etinilestradiolo per 10 giorni, seguiti da 11 giorni di solo estrogeno.

Oggi il dosaggio più usato è quello di 0,035 mg di etinilestradiolo e 2 mg di ciproterone acetato a cicli di 21 giorni, sotto forma di pillola antifecondativa e reperibile in commercio come specialità medicinale. Questi bassi dosaggi di ciproterone acetato, validi nella seborrea e nell'acne, si sono dimostrati però insufficienti, o comunque di scarsa efficacia, nell'irsutismo e nella alopecia androgenetica femminile ed è pertanto consigliabile associare, nei primi 10 giorni di terapia con la specialità commerciale, 50 o 100 mg di ciproterone acetato, facendo poi seguire 11 giorni con la sola specialità estroprogestinica.

È forse superfluo ribadire che tale terapia antiandrogena generale deve essere, per sperare di ottenere un risultato valido e stabile, protratta per anni, e che è strettamente riservata al sesso femminile.

Il ciproterone acetato sembra possedere anche i requisiti fondamentali per essere usato **topicamente** a concentrazioni di 0,5 - 1% in soluzione idroalcolica.

La nostra esperienza con ciproterone acetato per uso topico risale alla fine degli anni '70. Il ciproterone acetato allo 0,5% in alcol 70° fu preparato in flaconi di vetro scuro da 50 ml muniti di un contagocce tarato ad 1 ml, cioè a 0,5 mg di principio attivo. Questo preparato venne consegnato nel corso di tre anni ad oltre 250 pazienti, uomini e donne, di età compresa fra i 17 ed i 65 anni, con la raccomandazione di distribuirne e massaggiarne sulla parte alta del cuoio capelluto il quantitativo di un contagocce due volte al giorno (10 mg di principio attivo). Si sperava in tal modo di ottenere nella cute una concentrazione di steroide superiore a quella ottenibile con la somministrazione per via orale e di evitare al contempo gli effetti sistemici che precludono l'utilizzo al maschio dell'antiandrogeno. I pazienti furono scelti in base a quelli che allora consideravamo i segni clinici di defluvio androgenetico: innalzamento della linea frontale dei capelli, alopecia frontoparietale e/o alopecia del vertice, seborrea del cuoio capelluto, defluvio in telogen con

rapporto anagen/telogen (al tricogramma classico a strappo) significativamente superiore a 5,5 (anagen 85% / telogen 15% = 5,5 = rapporto normale).

I pazienti furono tutti seguiti clinicamente e 97 di essi anche col tricogramma classico (unico esame allora disponibile). La terapia fu protratta per una durata variabile da 3 mesi a 3 anni ed in nessun caso furono osservati effetti collaterali degni di nota ed in qualche modo riferibili all'ormone. Nei pazienti seguiti col tricogramma si pote' altresì evidenziare, a 60 giorni dall'inizio della terapia, il ripristino di un normale rapporto anagen/telogen ($> 5,5$) in circa il 75% dei pazienti trattati e comunque un aumento degli anagen in un altro 20% dei casi pur non raggiungendo il rapporto minimo considerato normale (5,5).

Analizzando quindi questi risultati nel tempo e differenziando i due sessi, potemmo vedere che il ripristino del tricogramma normale si era ottenuto nel 90% delle donne e solo nel 60% negli uomini. A 60-90 giorni dall'interruzione della terapia, un successivo tricogramma, eseguito a quei pazienti che avevano ottenuto un netto beneficio, tornò a mostrare una ripresa del defluvio in telogen nel 50% degli uomini (con ripristino di un rapporto anagen/telogen patologico); invece nell'85% delle donne il tricogramma si manteneva ancora normale. In seguito a questo molti pazienti ripresero spontaneamente la terapia (alcuni di questi sono tuttora sotto controllo periodico).

In 18 pazienti, 10 di sesso femminile e 8 di sesso maschile, determinammo i tassi serici di testosterone e di gonadotropine prima e durante la terapia senza evidenziare differenze significative (nei pazienti di sesso femminile i dosaggi ormonali furono eseguiti sempre al 21°-25° giorno del ciclo). L'assenza di alterazioni, durante la terapia topica, delle concentrazioni plasmatiche delle gonadotropine e del testosterone, depose per uno scarso (o assente) assorbimento o per una rapida inattivazione metabolica locale simile a quella del progesterone. I netti miglioramenti dei tricogrammi dei pazienti trattati deposero altresì per l'efficacia topica dell'ormone.

L'effetto peculiare del ciproterone, essenzialmente di blocco del recettore citosolico del diidrotestosterone, spiega anche gli insuccessi, riportati dalla bibliografia, nella terapia topica dell'acne con questo antiandrogeno, poiché l'ormone stimolante la secrezione sebacea sembra essere l'androstandiolo (3 alfa Ald) e non il diidrotestosterone.

L'effetto terapeutico sul defluvio, sull'acne e sulla seborrea della associazione orale etinilestradiolo+ciproterone appare dovuto, a nostro parere, più all'effetto dell'estrogeno ed al blocco della steroidogenesi ovarica che al ciproterone; inoltre da quando la dose di etinilestradiolo nella associazione etica e' stata portata da 50 a 35 microgrammi la capacità terapeutica sull'acne e sulla seborrea appare assai compromessa (l'efficacia sul defluvio e' peraltro sempre stata molto aleatoria).

Rileviamo ancora che, poiché l'azione antiandrogena prevalente del ciproterone e' dovuta alla sua affinità col recettore citosolico del diidrotestosterone, una preparazione per uso topico di progesterone e ciproterone, insieme, dovrebbe poter realizzare un blocco sequenziale del metabolismo intrafollicolare del testosterone presumibilmente di buona efficacia terapeutica e senza effetti collaterali.

BIBLIOGRAFIA

Dorfman R.I.: "Biological activity of antiandrogens" Brit. J. Dermatol, suppl n 6, pag 82, 1970.

Bonelli M., Cattaneo M., Bianchi W., Accari A.F., Zavanelli M., Casazza R.: "Il ciproterone acetato nel trattamento dell'acne polimorfa e dell'irsutismo" G. It. Ric. Clin. Terap, n 4, pag 51, 1983.

Burton J.L., Harris J.I.: "Effect of 1% cyproterone acetate in cetomacrogol cream BPC (Formula A) on sebum excretion rate in patients with acne" Br. J. Dermatol, n 95, pag 427, 1976.

Cormane R.H., Van De Meeren H.L.M.: "Cyproterone acetate in the management of severe acne in males" Arch. Derm. Res, n 271, pag 183, 1981.

Chapmann M.G., Jeffcoate S.L., Dewhurst J.: "Cyproterone acetate and adenosuppression" Lancet, n 2, pag 417, 1981.

Cunliffe W.J., Shuster S., Cassels-Smith A.J.: "The effect of topical cyproterone acetate on sebum secretion in patients with acne" Br. J. Dermatol, n 81, pag 200, 1969.

Ebling F.J., Thomas A.K., Cooke I.D., Randall V., Skinner J., Cawood M.: "Effect of cyproterone acetate on hair growth, sebaceous secretion and endocrine parameters in a hirsute subject" Br. J. Derm, n 97, pag 371, 1977.

Eko J.M., Burckhardt P., Ruedt B.: "Treatment of hirsutism, acne and alopecia with cyproterone acetate" Dermatologia, n 160, pag 398, 1980.

Kutten F., Rigaud C., Wright F., Mauvais-Javais P.: "Treatment of hirsutism by oral cyproterone acetate and percutaneous estradiol" J. Clin. Endocrin. Metab, n 51, pag 1107, 1980.

Marliani A., Jans G.: "Terapia topica del deflusio androgenetico con ciproterone acetato" Med. Ger, n 13, pag 147, 1981.

Martin L., Matta M.: "Androgens and antiandrogens" editore Raven Press, New York, 1977.

Neumann F., Elger W.: "The Effect of a new antiandrogenic steroid, 6 - chloro 17 - hydroxy - 1 α , 2 α - methylenepregna - 4,6 - diene - 3,20 - dione acetate (cyproterone acetate) on the sebaceous glands of mice" J. Invest. Derm, n 46, pag 561, 1966.

Suraci C., Costa C., De Pedrini P.: "Ciproterone acetato e spironolattone a confronto nella terapia dell'irsutismo femmineo" Clin. Ter, n 104, pag 463, 1983.

Spironolattone

Lo spironolattone e' un composto steroideo sintetico analogo strutturale dell'aldosterone e del progesterone. E' il piu' noto dei "progestinici lattonici", cosi' detti per la presenza di un anello lattonico in C17. I progestinici lattonici sono anche caratterizzati da un gruppo chetonico in C3 ed un doppio legame tra C4 e C5. Tipico dello spironolattone e' un gruppo tiacetico in posizione 7 alfa.

Lo spironolattone compete con l'aldosterone a livello dei siti recettoriali citoplasmatici dove forma complessi inattivi. Per la sua attivita' antialdosteronica lo spironolattone e' da tempo utilizzato come diuretico ed antiipertensivo.

L'uso clinico di questo farmaco ha inoltre evidenziato una attivita' antiandrogena simile a quella del ciproterone e che successivamente si e' dimostrato esplicarsi a livello periferico con un meccanismo competitivo (analogo a quello del ciproterone acetato) sul recettore citosolico del diidrotestosterone. Lo spironolattone e' quindi un potente antiandrogeno recettoriale.

La somministrazione orale di spironolattone puo' ridurre la testosteronemia anche del 50%, dimostrando cosi' anche una azione antiandrogena centrale il cui meccanismo non e' del tutto chiaro. Come conseguenza numerosi sono gli effetti collaterali sulla sfera sessuale, quali un calo della libido, impotenza, riduzione della motilita' degli spermatozoi, amenorrea, tensione al seno, cloasma. Inoltre una ginecomastia dolorosa nell'uomo si riscontra nel 60% dei casi trattati da oltre 6 mesi. Nella donna si puo' evitare la comparsa della maggior parte degli effetti indesiderati somministrandolo solo dal 16° al 25° giorno del ciclo alla dose di 100-200 mg pro die. L'effetto terapeutico nel defluvio androgenetico si evidenzia dopo 3-4 mesi. La letteratura riferisce che i livelli di androgeni si riducono solo se superiori alla norma, e tendono alla normalita', pur non arrivando generalmente ai perfetti limiti fisiologici.

Tra gli effetti collaterali della terapia con spironolattone potremmo aspettarci la poliuria, la polidipsia, l'ipotensione. Questi invece si verificano raramente e la poliuria, quando compare, e' limitata ai primi giorni di cura.

Considerata la sua attivita' a livello del recettore citosolico del diidrotestosterone ed in accordo con altri autori (Messina M. - Nielsen P.G. - Prantera M. - Weissmann A.) abbiamo usato lo spironolattone anche topicamente a concentrazioni variabili dallo 0,3 al 2%. I risultati oggettivi sull'acne (crema all'1-2% di spironolattone, che abbiamo prescritto ad oltre 1000 soggetti di eta' compresa fra i 12 ed i 40 anni) sono buoni o ottimi in oltre il 90% dei casi; decisamente buoni sono anche gli effetti dello spironolattone sulla seborrea del cuoio capelluto (soluzione idro alcolica allo 0,3-1% prescritta per uso topico ad oltre 200 pazienti); ancora non ben valutabile, ma interessante, l'utilita' nel trattamento del defluvio androgenetico. Nel defluvio lo spironolattone e' stato da noi usato sempre associato al progesterone in veicolo idro alcolico (etanolo 80%) per evitare un possibile accumulo di diidrotestosterone dovuto al blocco del suo metabolismo. Infatti il diidrotestosterone, se non metabolizzato rapidamente ad androstadiolo, potrebbe favorire l'inibizione della adenilciclastasi e quindi una riduzione dei processi metabolici della matrice e della papilla del follicolo del capello (Adachi K.). L'associazione con progesterone dovrebbe poter evitare l'eccessiva formazione di diidrotestosterone ed inoltre realizzare un blocco sequenziale sul metabolismo del testosterone. Fra il 1987 ed il 1990 abbiamo potuto seguire con esami tricologici 147 pazienti di sesso maschile trattati per defluvio androgenetico con progesterone 2% associato a spironolattone 0,3 - 1% (in etanolo 70-80°). Il quantitativo giornaliero di lozione applicato sulla parte alta del cuoio capelluto (2 - 3 ml) ha apportato 40 - 60 mg di progesterone e 6 - 30 mg di spironolattone. Dopo 8 mesi di terapia abbiamo potuto documentare una riduzione dei telogen prematuri all'esame microscopico nel 92% dei casi trattati (135), una riduzione della percentuale dei telogen al tricogramma nel 96% dei casi (141) e normalizzazione del tricogramma stesso nel 45% dei casi (66), la contra

tricologica ha evidenziato un aumento del numero dei capelli nel 9% dei casi (13). In definitiva l'associazione progesterone-spirolattone ha dato risultati migliori di quelli ottenuti con solo progesterone ma inferiori a quelli del solo ciproterone acetato.

L'uso topico dello spironolattone non ha mai portato nella nostra esperienza ad effetti collaterali riferibili ad azione ormonale.

Si e' però osservato un effetto aggressivo valutabile nell'1,5% dei casi per la crema e nello 0,5% dei casi per la soluzione. Questo effetto aggressivo si e' manifestato nella maggior parte dei casi con una lieve irritazione che non ha richiesto sospensione della cura ed e' regredito poi spontaneamente o con dermatiti ortoergiche piu' vistose e non tollerate dal paziente che ha dovuto interrompere la terapia ed infine, in 3 casi, si e' osservato un eczema, con le caratteristiche dell'eczema allergico da contatto e con patch test positivo, prontamente regredito con pochi giorni di terapia corticosteroidea, ma sulla cui natura (allergica o aggressiva ?) non abbiamo potuto indagare ulteriormente.

Un altro "effetto collaterale" dello spironolattone per uso topico e' il leggero odore di "solfo" che assai spesso caratterizza le preparazioni. Questo e' dovuto all'idrolisi del gruppo tioacetico, debolmente legato allo steroide in posizione 7 alfa, che si realizza con l'umidità ambientale. Quando lo spironolattone viene "preparato" in crema (acqua/olio) o in soluzione (etanolo/acqua), lentamente si libera acido tioacetico il cui odore, sgradevole, non e' tollerato da una minoranza di pazienti. Nelle soluzioni idroalcoliche l'odore dell'acido tioacetico puo' essere mascherato dal mentolo (0,5%). Lo spironolattone potrebbe inoltre essere sostituito con canrenoato di potassio che, privo del gruppo tiazico, non presenta il problema dell'odore ma questa molecola e' di piu' difficile reperibilita' e certamente piu' costosa.

BIBLIOGRAFIA

Adachi K., Kano M.: "Adenil cyclase in human hair follicles: its inhibition by dihydrotestosterone" *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 41, 884, 1970.

Burke B.M., Cunliffe W.J.: "Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia" *Br.J. Dermatol.*, n 112, pag 124, 1985.

Cumming D.C., Yang J.C., Rebar R.W., Yen S.S.C.: "Treatment of hirsutism with spironolactone" *JAMA*, n 247, pag 1295, 1982.

Messina M., Marione I., Molinatti G.M.: "Spironolattone ed irsutismo femminile. Osservazioni preliminari" *Min. Med.*, n 4, pag 31 1979.

Messina M., Biffignandi P., Manieri C., Ghigo E., Molinatti G.M.: "Spironolactone as an antiandrogen in terapy of female hirsutism" *J. Steroid Bioch.*, n 5, pag 32, 1979.

Messina M., Manieri C., Biffignandi P., Massucchetti C., Novi R.F., Molinatti G.M.: "antiandrogenic properties of spironolactone. Clinical trial management of female hirsutism" *J. Endocrin. Invest.*, n 6, pag 23, 1983.

Messina M., Manieri C., Rizzi G., Molinatti G.M.: "A new therapeutic approach to acne: an antiandrogen percutaneous treatment with spironolactone" *Curr Ther. Res. Clin. Exp.*, n 34, pag 319, 1983.

Nielsen P.G.: "Treatment of facial hirsutism with 3% canrenone cream" *Dermatologica*, n 165, pag 636, 1982.

Nielsen G.P.: "Treatment of moderate idiopathic hirsutism with a cream containing canrenone (an antiandrogen)" *Dermatologica*, n 165, pag 636, 1982.

Nielsen P.G.: "Treatment of idiopathic hirsutism with spironolactone" *Dermatologica* n 165, pag 194, 1982.

Nielsen P.G.: "Treatment of acne vulgaris with a cream containing canrenone" *Dermatologica*, n 111, pag 275, 1983.

Prantera M., Pizzino A., Pizzino D., Varotti C.: "Terapia antiandrogena topica nella blefarite seborroica" *Gior. It. Derm. Ven.*, n 11, pag 581, 1988.

Shapiro G., Evron S.: "A novel use of spironolactone treatment of hirsutism" *J. Clin. Endocrin. Metab.*, n 51, 429, 1980.

Suraci C., Costa C., De Pedrini P.: "Ciproterone acetato e spironolattone a confronto nella terapia dell'irsutismo femmineo" *Clin. Ter.*, n 104, pag 463, 1983.

Weissmann A., Bowden J., Beryn F.L., Horwitz S., Frost P.: "Antiandrogenic effects of topically applied spironolactone on the hamster flank organ" *Arc. Dermatol.*, n 121, pag 57, 1985.

Cimetidina

Fra gli antiandrogeni recettoriali va ricordata anche la cimetidina (Winters S.J.). Questo noto antiistaminico H₂ e' in grado di competere per il recettore citosolico del testosterone analogamente al ciproterone ed allo spironolattone (Fundre J.W.). Somministrato per os ai dosaggi consueti di 800-1200 mg puo' essere utile nell'acne come nella seborrea (Burton J.L.), nella ipertricosi (Vigersky R.A.), nel defluvio androgenetico (Houmayon A.) e puo' essere somministrata sia a soggetti di sesso femminile che maschile. Gli effetti collaterali "reali" sono trascurabili e l'effetto antiandrogeno appare solo periferico. Puo' essere consigliabile controllare durante la terapia con cimetidina i livelli serici di prolattina, poiche' questi possono essere alterati dal farmaco (Van Thiel D.H.); se i livelli di prolattina dovessero salire la terapia dovro' essere interrotta perche' e' possibile che questo ormone ipofisario possa di per se' essere causa di iperandrogenismo (Giusti G.-Orfanos C.E.). La cimetidina sembrerebbe avere le caratteristiche per essere utilizzata anche topicamente nell'androgenismo cutaneo. In letteratura tuttavia si trovano scarse notizie di un suo uso topico nel defluvio androgenetico (Rittmaster R.S.).

BIBLIOGRAFIA

Burton J.L., Lovell C.R.: "Cimetidine in acne" *The Lancet*, n 11, pag 305, 1979.

Fundre J.W., Mercel J.E.: "Cimetidine, a histamine H₂ receptor antagonist, occupies androgen receptors" *Clin. Endocrin. Metab*, n 48, pag 189, 1979.

Giusti G., Bassi F., Forti G., Giannotti P., Calabresi E., Pazzagli M., Fiorelli G., Mannelli M., Misciglia N., Serio M.: "Effects of prolactin on androgen secretion by the human adrenal" in Robyn C., Harter M.: "Progress in prolactin physiology and pathology" pag. 293-303 editore Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam-New York, 1978.

Houmayon A.: "Treatment of female androgenetic alopecia with cimetidine" *Int. J. Dermatol*, n 2, pag 128, 1987.

Orfanos C.E., Helter H.: "Haarwachstumsstörung bei hyperprolaktinämie" *Z. Hautkr*, n 63, pag 23, 1988.

Rittmaster R.S.: "Topical antiandrogens in the treatment of male pattern baldness" *Clinics in Dermatol*, n 4, pag 122, 1988.

Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Smith A.I.jr., Paul G.: "Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in man using cimetidine" *N. Engl. J. Med*, n 300, pag 1012, 1979.

Vigersky R.A., Mehlman I., Glass A.R., Smith C.E.: "Treatment of hirsute women with cimetidine: a preliminary report" *N. Engl. J. Med*, n 303, pag 1042, 1980.

Winters S.J., Banks J.L., Loriaux D.L.: "Cimetidine in an antiandrogen in the rat" *Gastroenterology*, n 76, pag 504, 1979.

Cortisone

Il cortisone ed alcuni suoi derivati, somministrati **per os**, sono i farmaci di scelta per sopprimere l'increzione di ACTH nelle forme di iperandrogenismo di origine surrenalica. Si tratta, per lo più, di deficit enzimatici surrenalici ad espressione incompleta e tardiva riguardanti la 21 idrossilasi o la 11 idrossilasi. Queste forme di iperandrogenismo si osservano soprattutto in pazienti di sesso femminile anche perché nel maschio passano facilmente indagnosticate. La paziente lamenta un deflusso a tipo androgenetico, acne, irsutismo e amenorrea; l'esame clinico può o meno mettere in evidenza altri segni di virilizzazione quali lo sviluppo delle masse muscolari ed l'ipertrofia del clitoride. Gli esami di laboratorio e la clinica permettono di distinguere questi casi dalla sindrome di Stein-Leventhal e dalla sindrome di Cushing, nelle quali pure è presente iperandrogenismo. Un'ecografia pelvica sarà indispensabile per escludere o confortare la diagnosi nel sospetto di una policistosi ovarica.

Alcuni esami vanno eseguiti sistematicamente, in questi casi, perché permettono di valutare l'entità dell'iperandrogenismo e precisarne la diagnosi. I dosaggi urinari delle 24 ore di 17-ketosteroidi, 17-OH corticosteroidi, pregnanetriolo, pregnandiolo, estrogeni, cortisolo, androsterone ed eticolanone potranno orientare la diagnosi. Più penetranti sono i dosaggi plasmatici (da eseguirsi fra il 1° ed il 7° giorno del ciclo) ed interessano: testosterone, 17-OH-progesterone, ACTH, DHEAS, gonadotropine e prolattina. Il dosaggio plasmatici del progesterone e soprattutto del 17-OH-progesterone, che sono i precursori metabolici del cortisolo, portano, se elevati, alla diagnosi di iperandrogenismo surrenalico da deficit di 21 idrossilasi, allora potremo trovare elevati anche l'ACTH, il DHEAS, l'androstenedione ed il testosterone. Altri valori plasmatici di 11-desossicortisolo e di 11-desossicorticosterone, oltre che del 17-OH-progesterone sono tipici del deficit della 11 idrossilasi.

Le prove dinamiche saranno decise in funzione degli esami clinici ed hanno lo scopo di orientare verso una concomitante patologia ovarica e di confermare la diagnosi delle forme fruste dei deficit enzimatici. L'esplorazione del surrene prevede il test di stimolazione con ACTH ed il test di inibizione con desametasone. L'esplorazione dell'ovaio si esegue stimolando le gonadi con gonadotropine durante l'inibizione surrenalica.

Prima di iniziare una così complessa indagine clinica deve essere anche esclusa una patogenesi iatrogena e soprattutto le terapie con derivati del testosterone (in passato impiegati per i fibromiomi emorragici uterini) e la sempre più frequente somministrazione di steroidi anabolizzanti. Abbiamo inoltre già ricordato l'effetto androgenizzante degli estroprogestinici utilizzati a scopo anticoncezionale. Ricordiamo anche la corticoterapia ad alte dosi con Cushing iatrogeno.

La terapia sarà il più possibile causale: in caso di etiologia iatrogena, alla sospensione del farmaco responsabile, indispensabile ma non sempre sufficiente a far regredire il quadro, potrà essere utilmente associata una terapia antiandrogena. Un tumore ovarico o surrenalico sarà trattato chirurgicamente. Quando si tratta di iperandrogenismo di origine ovarica, si pone spesso il problema di una sindrome di Stein-Leventhal la cui terapia prevede o una resezione cuneiforme delle ovaie o l'utilizzazione di un estroprogestinico a forte contenuto in estrogeni (magari accoppiando etinilestradiolo e medrogestone o medrossiprogesterone, senza ricorrere ai preparati antifecondativi commerciali che abbiamo visto essere spesso poco adatti). Allorché si tratti di una iperplasia surrenalica congenita a comparsa tardiva si potrà tentare l'inibizione con desametasone, prednisone, idrocortisone o cortisone. Lo steroide si somministra alla sera alla dose di 0,5 mg di desametasone o di 5 mg di prednisone o equivalenti, in dose cioè pari circa alla secrezione fisiologica quotidiana di cortisolo. Questa terapia blocca la secrezione ipofisaria di ACTH, riporta alla norma la produzione di androgeni surrenalici, stabilizza la

cortisolemia su livelli fisiologici. Nella donna questa terapia puo' essere accoppiata a terapia estroprogestinica femminilizzante (ad esempio etinilestradiolo 35 microgrammi + ciproterone 2 mg). Il trattamento deve essere protratto indefinitamente, valutando poi i livelli di androgeni urinari e/o ematici.

La terapia topica corticosteroidica in tricologia viene generalmente sconsigliata dalla maggior parte degli autori. I cortisonici fluorurati hanno provocato, con il loro uso ed abuso, danni cutanei come atrofia, acne steroidea, dermatite periorale etc. Riteniamo però che la maggior parte di questi danni siano in realta' da attribuire all'alogeno introdotto nella molecola per esaltarne la potenza ed allungarne l'emivita e che i corticosteroidi debbano essere attentamente rivalutati. Esaminiamo le ragioni per cui riteniamo valido usare corticosteroidi, particolarmente l'idrocortisone (cortisolo) nella terapia locale del defluvio androgenetico.

1) In caso di seborrea l'uso di un blando corticosteroide non alogenato e' certamente utile per controllare l'eritema e la desquamazione oltre che per rimuovere il sebo, mettendo cosi' la cute in condizioni di poter ricevere meglio le altre terapie topiche.

2) Il cortisolo facilita' le attivita' mediate da cAMP (Iizuka H. - Voorhees J.), probabilmente mediante un blocco della fosfodiesterasi (Zanussi C.), forse anche attivando l'adenilciclasi, e contribuisce cosi' ad attivare il metabolismo energetico del tricocheratinocita.

3) Il cortisolo attiva la neoglicogenesi delle cellule della matrice e della papilla del bulbo pilifero, analogamente a quanto avviene nel fegato. Il glicogeno si accumula nel citoplasma cellulare durante il telogen e viene consumato durante l'anagen (De Villez R.L.). Il cortisolo consente quindi una produzione di glicogeno garante della omeostasi glicidica ed energetica del capello.

4) Il cortisolo si lega debolmente ai recettori degli androgeni, riduce l'attivita' enzimatica della 5 alfa reduttasi e compete, sia pur blandamente, con il diidrotestosterone per il recettore citosolico.

5) Il cortisolo e' probabilmente capace di incrementare i fenomeni di aromatizzazione del follicolo pilifero, analogamente a quanto dimostrato nel tessuto adiposo (Salerno R.).

L'uso topico di cortisonici puo' quindi risultare vantaggioso dato che si pone a cavallo fra le terapie endocrine e quelle intese a modulare, attraverso il sistema adenilciclasi-cAMP, il metabolismo energetico del bulbo pilifero.

I cortisonici risultano particolarmente utili nella terapia di quegli effluvi nei quali centinaia di capelli entrano, quotidianamente e contemporaneamente, in fase telogen (con caduta acuta e vistosa di centinaia di capelli al giorno, tutti nella stessa fase del ciclo vitale). Localmente, per applicazioni quotidiane, si puo' usare l'idrocortisone emulsificato all'1-2% in preparazione galenica idro alcolica 70-80% , oppure l'idrocortisone 17-butilato all'0,1% in alcool isopropilico 50% (specialita' etica), il prednacinolone acetato 0,05% in glicole propilenico e molte altre preparazioni etiche. Spesso l'effluvio si stabilizza e si arresta rapidamente, nel giro di qualche settimana, e ciò e' anche strano se si considera che il telogen e' di circa 100 giorni e che i capelli in telogen dovranno comunque cadere. Negli effluvi piu' "intensi" (molte centinaia e talvolta migliaia di capelli caduti ogni giorno) una fiala intramuscolare di 6-metilprednisolone acetato 40 mg, ripetuta ogni 7 giorni per 3 volte, fornisce spesso risultati spettacolari.

BIBLIOGRAFIA

Baker B.L., Montes L.F.: "Histological changes in the skin following local applications of cortison or prednisolone" Anat. Rec, n 139, pag 133, 1961.

De Villez R.L.: "The growth and loss of hair" editore Upjohn Company, Kalamazoo-Michigan, 1986.

Darley C.R., Moore J.W., Besser G.M., Munro D.D., Kirby J.D.: "Low dose prednisone or estrogen in the treatment of women with late onset or persistent acne vulgaris" Br. J. Derm, n 108, pag 345, 1983.

Iizuka H., Ohkawara A.: "Effects of glucocorticoids on the beta-adrenergic adenylate cyclase system of pig skin" J. Invest. Dermatol, n 80, pag 524, 1983.

Salerno R., Maltoni G.: "Steroidi e cancro" in Giusti G., Serio M.: "Endocrinologia" pag 1491, editore USES, Firenze, 1988.

Saihan E.M., Burton J.L.: "Sebaceous glands suppression in female acne patients by combined glucocorticoid-estrogen therapy" Br. J. Derm, n 103 pag 139, 1979.

Saito E., Ichikawa Y., Homma M.: "Direct inhibitory effect of dexametasone on steroidogenesis oh human adrenal in vivo" J. Clin. Endocrin. Metab, n 48, pag 861, 1979.

Voorhees J., Marcello L., Duell A.: " Cyclic AMP, cyclic GMP and glucocorticoids as potential metabolic regulators of epidermal proliferation and differentiation" J. Invest. Derm, n 65, pag 179, 1975.

Zanussi C., Schlechter L., Cantalamessa L.: "Endocrinologia" pag 372, editore UTET, Torino, 1981.

Xantine

Le xantine appartengono al gruppo chimico delle basi puriniche che includono alcune sostanze endogene molto importanti quali la guanina, l'adenina, l'ipoxantina, l'acido urico.

Il sostantivo "xantine" deriva dal greco *xanthōs*, che significa giallo, a causa del colore che prendono questi composti quando vengono essiccati in presenza di acido nitrico.

Dal punto di vista medico tre sono le xantine piu' importanti: la teofillina, la teobromina e la caffeina. Si tratta di tre alcaloidi con costituzione chimica simile ampiamente distribuiti nel mondo vegetale. La caffeina si trova nei frutti della "coffea arabica" e specie similari dalle quali si ricava il caffè; la teobromina e' contenuta nei semi di "teobroma cacao" con i quali si ottiene il cacao ed il cioccolato; la teofillina e la caffeina si trovano nelle foglie di "thea sinensis" da cui si ricava il tè. La caffeina, la teofillina e la teobromina sono xantine metilate e vengono spesso denominate metilxantine. La caffeina e' 1,3,7 trimetil-xantina; la teofillina e' 1,3 dimetil-xantina; la teobromina e' una 3,7 dimetil-xantina.

Da tempo e' noto che le xantine sono capaci di inibire la fosfodiesterasi, enzima che catalizza la conversione dell'cAMP in 5 AMP (inattivo). Ne consegue peraltro

l'accumulo intracellulare di cAMP, non per una sua aumentata produzione, bensì per un prolungamento dell'emivita da inibita degradazione.

Queste premesse hanno indirizzato diversi autori verso l'utilizzo topico delle xantine nel defluvio androgenetico a concentrazioni variabili dallo 0,2 al 2% nel tentativo di allungare la fase anagen. D'altra parte numerosi studi in vivo ed in vitro hanno messo in evidenza le proprietà di penetrazione transcutanea delle xantine (Bronaugh R.L. - Feldmann R.J. - Rogers J.G. - Zesch A.). I risultati di questo tipo di approccio terapeutico, controllati con il tricogramma, sono stati decisamente interessanti (Seiler W.G.) e pertanto, considerata anche la loro assoluta innocuità, possiamo considerare che le xantine, in particolare la caffeina e la teofillina, potrebbero essere utilizzate come farmaci topici di routine nel trattamento precoce della calvizie comune.

Le xantine rappresentano quindi il prototipo del farmaco che agisce attivando il sistema delle proteine chinasi e modulando la disponibilità energetica per le sintesi proteiche del capello.

BIBLIOGRAFIA

Adachi K.: "Epidermal cyclic AMP system and its possible role in proliferation and differentiation" In Seiji M., Bernstein I.A. "Biochemistry of cutaneous epidermal differentiation" editore University of Tokyo Press, ToKyo, pag 288-308, 1977.

Bronaugh R.L., Stewart R.F., Congdon E.R., Giles A.L.: "Methods for in vitro percutaneous absorption studies. Comparison with in vivo results" Toxicol. appl. Pharmacol, n 62, pag 474, 1982.

Chopra D.P.: "Effects of teophylline and dibutyryl-cyclic-AMP and proliferation and keratinization of human keratinocytes" Br. J. Dermatol, n 96, pag 255-262, 1977.

Feldmann R.J., Maibach H.I.: "Absorption of some organic compounds through the skin in man" J. Invest. Derm, n 54, pag 399, 1970.

Ipata P.L.: "Adenilico Acido" in "Enciclopedia Medica Italiana" II° edizione, vol 1, pag 587-589, editore USES, Firenze, 1978.

Proserpio G.: "Chiaroscuri nell'uso topico dei derivati purinici" Il Prodotto Chimico, n 3, pag 38, 1984.

Rogers J.G., Cagan R.H., Kare M.R.: "Percutaneous absorption of several chemicals, some pesticides included, in the red-winged blackbird" Environ. Physiol. Biochem, n 4, pag 104, 1974.

Stuettgen G., Neuman D.: "Caffeine and the skin" Arstl. Kosmetol, n 10, pag 163, 1980.

Schwarz W., Schell H., Horstein O.P., Bernlocher W., Weghorn C.: "Variations of AMP in epidermis and plasma of male adult subjects" Dermatologica, n 162, pag 230, 1981.

Seiler W.G., Feldmann U., Bohnert E., Jung E.G.: "Local therapy in androgenic alopecia" J. Appl. Cosmetol, n 2, pag 38, 1984.

Zesch A., Schaefer H., Stuttgen G.: "The quantitative distribution of percutaneously applied caffeine in the human skin" Arch. Dermatol. Res, n 266, pag 277, 1979.

Minoxidil (e sostanze correlate)

Chimicamente il minoxidil e' una 2,4 diamino-6-piperidino-pirimidina-3-ossido con peso molecolare di 209,25.

Si tratta di un vasodilatatore periferico diretto, attivo per via orale, senza interessamento dei recettori beta adrenergici che non vengono bloccati. E' un farmaco ad elevata attivita', con emivita media di 4,2 ore, la cui indicazione era, in origine, il trattamento della ipertensione refrattaria alle comuni terapie.

La sua "avventura" come anticalvizie inizia nel 1979, quando Burton e Marshall descrissero una ipertricosi interessante la fronte, i padiglioni auricolari, le tempie, le sopracciglia e gli avambracci di un uomo di 50 anni, iperteso, che assumeva minoxidil al dosaggio di 15 mg/die ed ipotizzarono che una formulazione topica del farmaco potesse stimolare la crescita locale dei capelli nelle forme iniziali di calvizie.

Zappacosta, nel 1980, descrisse un caso di "inversione di defluvio androgenetico" in un paziente in cura con il minoxidil.

Nel 1984, Uno descrive su modello animale, macaca speciosa, l'effetto anticalvizie di una soluzione di minoxidil al 5%.

La stessa casa produttrice del farmaco, dopo un momento di relativo shock, iniziò quindi una serie di accertamenti sull'efficacia del minoxidil come anticalvizie, accertamenti che culminarono poi nel riconoscimento da parte della F.D.A. e nell'immissione sul mercato di una soluzione al 2% in alcool, acqua e glicole propilenico.

L'assorbimento del farmaco per uso topico pare essere molto basso, intorno all'1,4% della dose applicata, vale a dire 0,28 mg/die, attenendosi alla posologia consigliata di 2 ml di soluzione al 2% al giorno.

L'efficacia del minoxidil come anticalvizie e' ormai accettata. Il farmaco sembra in grado di fermare e talvolta invertire il progressivo miniaturizzarsi del capello, cioè l'involutione del pelo terminale a pelo vellus tipica del defluvio androgenetico.

Sotto quest'ottica e' chiaro che il farmaco puo' agire solo dove esiste un centro germinativo, non potra' quindi mai far crescere peli sui polpastrelli o su una zona di alopecia cicatriziale.

La valutazione dei risultati ottenuti con il minoxidil ha sofferto di soggettivita' e per questo le varie casistiche parlano di risultati positivi dal 10 al 70%. L'effetto terapeutico comincia a manifestarsi dopo una latenza di 4-6 mesi. Il minoxidil combatte il sintomo, ossia la miniaturizzazione progressiva dei capelli ma non agisce minimamente sulle cause genetico-endocrine della calvizie, pertanto la sua efficacia e' parziale e sembra perdurare solo finche' viene applicato.

Non e' chiaro il meccanismo di azione del farmaco, che comunque coinvolge certamente le vie di controllo metabolico della vita del capello e non i meccanismi ormonali.

Nel 1983 Baden e Kubilus hanno segnalato che culture di cheratinociti umani, trattate con minoxidil, sopravvivono più a lungo dei controlli. Questo suggerisce che il minoxidil rallenti la senescenza di queste cellule analogamente a quanto accade con "fattore di crescita epidermico" (EGF). Se si considera che l'EGF, o un fattore di crescita a lui simile, è verosimilmente implicato nel mantenimento della fase anagen, si intuisce quale potrebbe essere il meccanismo d'azione del minoxidil. Si sa inoltre che il minoxidil aumenta a livello di membrana la permeabilità al potassio ed impedisce l'ingresso del calcio che potrebbe frenare la sintesi di cAMP. In definitiva il minoxidil si colloca come un potente attivatore della proteina chinasi. Ancora, il minoxidil induce una immediata e potente vasodilatazione del microcircolo della papilla dermica ed anche questo potrebbe favorire il prolungarsi della fase anagen (ma non è certamente questo il motivo fondamentale della sua azione tricologica).

Una volta penetrato nel follicolo pilifero e nel derma il minoxidil viene metabolizzato in solfato di minoxidil, che pare essere il suo metabolita attivo.

L'emivita del farmaco applicato sulla cute è mediamente di 22 ore e ciò giustifica anche la prescrizione di una sola applicazione giornaliera.

Riguardo agli effetti collaterali i casi segnalati di ipertricosi e crescita di peli in sedi diverse dal cuoio capelluto (volto, spalle, orecchi) sono verosimilmente causati da eccessiva applicazione del prodotto, da applicazione in sedi sbagliate o da diffusione con il sudore. Per il resto gli effetti collaterali non si discostano da quelli segnalati con il placebo.

In conclusione con il minoxidil abbiamo a disposizione un'ulteriore arma contro la calvizie, attiva sul controllo metabolico del capello. Il minoxidil è un vero farmaco che deve essere quindi prescritto dal medico e la sua utilità è maggiore se i soggetti da trattare vengono preventivamente selezionati evitando inutili rischi a chi presenta altre malattie del cuoio capelluto e inutili spese a chi ormai è affetto da calvizie irreversibile.

Alcune sostanze chimicamente correlate col minoxidil, in particolare il solfato di minoxidil, il dicloridrato di minoxidil ed il triaminodil (2,6 diamino-4-pirrolidino-pirimidina-1-ossido) sono state proposte in terapia.

Il solfato ed il dicloridrato di minoxidil sono, a differenza del minoxidil, solubili in acqua e questo può essere un vantaggio quando sia utile una preparazione di soluzioni ad uso topico con alcol basso (20-30%), poiché il solfato di minoxidil, che del minoxidil è il primo metabolita cutaneo, sembra sia il metabolita attivo, si suppone che il suo effetto possa essere analogo.

Il triaminodil è una sostanza chimicamente molto simile al minoxidil che è stata usata in tricologia cosmetica molto prima che il minoxidil fosse immesso in commercio. Ancora oggi poiché il minoxidil non può essere usato in preparazioni cosmetiche e non può essere venduto senza ricetta medica, l'industria cosmetica propone come alternativa il triaminodil in alcune preparazioni per uso "tricologico" di libera vendita.

Il grave handicap di queste sostanze è la quasi assoluta mancanza di studi controllati sulla loro presunta efficacia clinica.

BIBLIOGRAFIA

- Argenziano G., Scotti L., Marino E., Porciello A., Salerno V.: "Il minoxidil nella alopecia androgenetica. Valutazione dei risultati mediante analisi statistica" *Derm. Clin.*, n 3, pag 191, 1987.
- Baden H.P., Kubilus J.: "Effect of minoxidil on cultured keratinocytes" *J. Invest. Dermatol.* n 81, pag 558, 1983.
- Burton J.L., Marshall A.: "Hypertrichosis due to minoxidil" *Br. J. Dermatol.*, n 101, pag 593, 1979.
- Campese V.M.: "Minoxidil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use" *Drugs*, n 22, pag 257, 1981.
- Castillo G., Moshell A.N., Jorgensen H., Barbee W., Nigra T.P.: "Contact sensitization to topically applied minoxidil solution: possible mechanism of action" *Clin. Res.*, n 33, pag 629, 1985.
- Cohen R.L., Weiss V.C., Stinson A.Y.: "Direct effects of minoxidil on splenocytes derived from atymic nude and normal Bald/C mice" *Exp. Cell. Biol.*, n 50, pag 320, 1982.
- Cohen R.L., Alves M.E.A.F., Weiss V.C., West D.P., Chambers D.A.: "Direct effects of minoxidil on epidermal cells in culture" *J. Invest. Dermatol.*, n 82, pag 90, 1984.
- De Villez R.L.: "Topical minoxidil therapy in hereditary androgenetic alopecia" *Arc. Derm.*, n 121, pag 197, 1985.
- Fenton D.A., Wilkinson J.D.: "Alopecia areata treated with topical minoxidil" *Ro. Soc. MED.*, n 75, pag 963, 1982.
- Fenton D.A., Wilkinson J.D.: "Topical minoxidil in the tratment of alopecia areata" *Br. Med. J.* n 287, pag 1915, 1983.
- Franz T.J.: "Percutaneous absorption of minoxidil in man" *Arch. Dermatol.*, n 121, pag 203, 1985.
- Headington J.T., Novak E.: "Histological findings in androgenic alopecia treated with topical minoxidil" *Br. J. Dermatol.*, n 107, suppl 22, pag 20, 1982.
- Headington J.T., Novak E.: "Clinical and histologic studies of male pattern baldness treated with topical minoxidil" *Curr. Ther. Res.*, n 36, pag 1098, 1984.
- Headington J.T.: "Hair follicle biology and topical minoxidil: possible mechanisms of action" *Dermatologica*, suppl. 2, pag 19, 1987.
- Heilman C.J., Vecchio T.J.: "Percutaneous absorption of 14 C-labelled 1% and 5% solutions of minoxidil" editore The Upjohn Company, Kalamazoo: October 19, 1983.
- Koperski J.A., Orenberg E.K., Wilkinson D.I.: "Topical minoxidil terapy for androgenetic alopecia" *Arch. Derm.*, n 123, 1987.

Novak E., Franz T.J., Headington J.T., Wester R.C.: "Topically applied minoxidil in baldness" *Int. J. Dermatol*, n 24, pag 82, 1985.

Olsen E.A., Weiner M.S., DeLong E.R., Pinnell S.R.: "Topical minoxidil in early male pattern baldness" *N. Engl. J. Med*, n 303, 1980.

Olsen E.A., Weiner M.S., DeLong E.R., Pinnell S.R.: "Topical minoxidil in early male pattern baldness" *J. Am. Acad. Derm*, n 2, pag 185, 1985.

Olsen E.A., De Long E.R., Weiner M.S.: "Dose-response study of topical minoxidil in male pattern baldness" *J. Am. Acad. Derm*, n 1, pag 30, 1986.

Olsen E.A., DeLong E.R., Weiner M.S.: "Long-term follow-up of men with male pattern baldness treated with topical minoxidil" *J. Am. Acad. Dermatol*, n 16, pag 688, 1987.

Piovan D., Paggiarin D., Padrini R., Veller-Fornasa C., Cipriani R., Peserico A.: "Ricerche farmacologico-cliniche sulla tollerabilita' del trattamento topico dell'alopecia areata con minoxidil" *Le Basi Raz. della Terap*, n 14, pag 472, 1984.

De Prost Y.: "Traitement local par le minoxidil des pelades et alopecies androgéniques" *Ann. Dermatol. Venereol*, n 113, pag 479, 1986.

Rampini E., Occella C., Bleidl D.: "valutazione dell'efficacia di un nuovo prodotto topico per la cura della caduta dei capelli" *Chron. Derm. anno I*, n 3 (Nuova serie) pag 359, 1991.

Rietschel R.L., Duncan S.H.: "Safety and efficacy of topical minoxidil in the management of androgenic alopecia" *J. Am. Acad. Dermatol*, n 16, pag 677, 1987.

Rigoni C., Pinelli S., Menni S.: "sugli effetti tossici del minoxidil al 2%" *G. It. Dermatol. Venereol*, n 11, pag 609, 1988.

Roenigk H.H., Pepper E.: "Topical minoxidil therapy for hereditary male pattern alopecia" *Clin. Reas*, n 33, pag 914, 1985.

Ronald C., Savin M.D.: "Use of topical minoxidil in the treatment of male pattern baldness" *J. Am. Acad. Dermatol*, n 3, pag 696, 1987.

Peserico A., Piovan D., Paggiarin D., Veller-Fornasa C., Cipriani R., Padrini R.: "Study of percutaneous absorption and collateral effects of minoxidil in alopecia areata" *G. It. Dermatol. Venereol*, n 6, pag 391, 1985.

Rietschel R.L., Duncan S.H.: "Safety and efficacy of topical minoxidil in the management of androgenic alopecia" *J. Am. Acad. Dermatol*, n 3, pag 677, 1987.

Savin R.C.: "Use of topical minoxidil in the treatment of male pattern baldness" *J. Am. Acad. Dermatol*, n 16, pag 696, 1987.

Seidman M., Westfried M., Maxer R., Rao T.H., Friedman E.A.: "Reversal of male pattern baldness by minoxidil: a case report" *Cutis*, n 28, pag 551, 1981.

Ski Y.P.: "Topical minoxidil in the treatment of alopecia areata and male-pattern alopecia" *Arch. Dermatol*, n 122, pag 506, 1986.

- Spindler J.R.: "Deaths occurring during clinical studies of topical minoxidil" *J. Am. Acad. Dermatol.*, n 3, 1987.
- Storer J.S., Brzuskiwicz J., Floyd H., Rice J.: " Review: Topical minoxidil for male pattern baldness" *The Am. J. Med. Sc.*, n 5, pag 328, 1986.
- Tosti A., Bardazzi F., De Padora G.M., Caponeri M., Melino M., Veronesi S.: "Contact dermatitis to minoxidil " *Contact Dermatitis*, n 4, pag 275, 1985.
- Tosti A.: "Topical minoxidil useful in 18% of patients with androgenetic alopecia: a study of 430 cases" *Dermatologica*, n 173, pag 136, 1986.
- Tromovitch T.A., Glogau R.G., Stegman S.J.: "Medical tratment of male pattern alopecia (androgenic alopecia)" *Head and Neck Surgery*, n 7, pag 336,1985.
- Uno H., Cappas A.: Effect of minoxidil on hair growth in the bald scalp of stumplail macaques" *J. Invest. Derm.*, n 8, pag 435, 1984.
- Uno H., Cappas A.: Effect of minoxidil on hair growth in the bald scalp of stumplail macaques" *Cl. Res.*, n 2, pag 621, 1984.
- Uno H.: "The stumptailed macaque as a model for baldness: effects of minoxidil" *Int. J. Cosm. Sc.*, n 8, pag 63, 1986.
- Uno H., Mori O., Cappas A., Buys C.M., Fiedler-Weiss V.C.: "The effect of topical minoxidil on sequential histological changes in alopecia totalis and universalis" *J/ Invest. Dermatol.*, n 86, pag 512, 1986.
- Vanderveen E.E., Ellis C.N., Kang S., Case P., Headington J.T., Voorhees J.J., Swanson N.A.: "Topical minoxidil for hair regrowth" *J. Am. Acad. Derm.*, n 11, pag 416, 1984.
- Vanderveen E.E.: "Minoxidil and sudden death" *J. Am. Acad. Dermatol.*, n 13, pag 297, 1985.
- Vestey J.P., Savin J.A.: Topical minoxidil in alopecia: a double blind trial" *Br. Med. J.*, n 113, suppl 29, pag 224, 1981.
- Weiss V.C., West D.P., Mueller C.E.: "Topical minoxidil in alopecia areata" *J. Am. Ac. Dermatol.*, n 5, pag 224, 1981.
- Weiss V.C., West D.P.: "Topical minoxidil therapy and hair regrowth" *Arch. Dermatol.*, n 121, pag 191, 1985.
- Weiss V.C.: "Potential mechanisms of minoxidil-induced growth in alopecia areata" *J. Am. Ac. Dermatol.*, n 3, pag 653, 1987.
- Wester R.C., Maiback H.I., Guy R.H., Novak E.: "Minoxidil stimulates cutaneous blood flow in human balding scalps: pharmacodynamics measured by laser doppler velocimetry and photopulse pletysmography" *J. Invest. Dermatol.*, n 82, pag 515, 1984.
- Zappacosta A.R.: "Reversal of baldness in patient receving minoxidil for hypertension" *N. Engl. J. Med.*, n 303, pag 1480, 1980.

Zappacosta A.R.: "Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension" Ro. Soc. MED, n 75, pag 963, 1984.

Zinco, piridossina, acido azelaico

I sali di zinco risultano potenti inibitori in vitro della attivita' della 5 **alfa** reduttasi. Questa inibizione si ottiene su pattern di incubazione, costituiti da omogeneizzati di pelle umana, con 15 nanomoli/l di zinco ed e' dell'ordine del 30%. Associando poi al metallo una soluzione di piridossina allo 0,025% il calo nella produzione di diidrotestosterone avviene con una quantita' di zinco inferiore e supera il 50%, l'unione su omogeneizzati di pelle umana delle tre sostanze nominate nel titolo di questo capitoletto (zinco 15nmol/l + piridossina 0,025% + acido azelaico 0,1 millimoli/l) sembra ancora potenziare l'inibizione della attivita' enzimatica (con una riduzione della produzione di DHT dell'ordine del 90%).

L'effetto sulla 5 **alfa** riduzione non e' diretto ma e' conseguenza della inibizione della NADP reduttasi e quindi blocco della produzione di NADPH₂, coenzima necessario alla attivita' della 5 **alfa** reduttasi (Stamatiadis D.).

Da tempo i nutrizionisti avevano osservato, in zone dell'Egitto e dell'Iran, dove la dieta e' cronicamente carente di zinco, alterazioni della crescita e soprattutto dello sviluppo sessuale correggibili con la somministrazione di compresse di solfato di zinco (Ronaghy H.A.). Si era anche osservato che la somministrazione alte dosi di zinco riduceva la secrezione sebacea, poteva essere utile nella cura dell'acne e della dermatite seborroica (Demetree J.W.) e poteva migliorare la situazione dei portatori di adenoma prostatico (Habib F.K. - Wallace A.M. - Leake A.). In effetti, da studi eseguiti su tessuto prostatico, lo zinco sembra avere azione bifasica sulla 5 **alfa** reduttasi, con azione di potenziamento a basse concentrazioni (0,1mmol/l) ed inibitoria a concentrazioni maggiori (3-300 millimoli/l) (Stamatiadis D.).

La piridossina, peraltro, era gia' stata in passato proposta nella terapia dell'acne e della seborrea (Jollife N.) ed uno dei suoi ruoli fisiologici e' del resto quello di interferire con il metabolismo dei grassi della cute regolando l'escrezione di sebo.

Puo' quindi considerarsi fondato un tentativo di terapia del defluvio androgenetico, dell'acne, della dermatite seborroica ed in genere dei disturbi da androgenismo cutaneo basato su somministrazione di solfato di zinco per os e/o per via percutanea, associato ad acido azelaico e magari a piridossina (cosa che vediamo proposta da alcune ditte di cosmetici parafarmaceutici).

BIBLIOGRAFIA

Demetree J.W., Safer L.F., Artis W.M.: "The effect of zinc on sebum secretion rate" *Acta Dermatovenereol*, n 60, pag 166, 1980.

Habib F.K.: "Zinc and the steroid endocrinology of the human prostate gland" *J. Steroid Biochem*, n 9, pag 403, 1984.

Jolliffe N., Rosenblum L.A., Sawhill J.: "The effects of piridoxine (vitamin B6) on persistent adolescent acne" *J. Invest. Dermatol*, n 5, 143, 1942.

Leake A., Chisholm G.D., Habib F.K.: "the effect of zinc on the 5 α -reduction of testosterone by the hyperplastic human prostate gland" *J. Steroid Biochem*, n 20, pag 651, 1974.

Ronaghy H.A., Reinhold J.G., Mahloudji M., Ghavasni P., Spivey Fox N.R., Haldsed J.A.: "Zinc supplementation of malnourished schoolboys in Iran: increased growth and other effects" *AM. J. Clin. Nutr*, n 27, pag 112, 1974.

Sinquin J., Morfin R., Charles J.F., Floch H.H.: "Testosterone metabolism by homogenates of human prostates with benign hyperplasia: effect of tissue concentrations of zinc, magnesium and copper" *J. Steroid Biochem*, n 17, pag 395, 1982.

Schreiner A.W., Slinger W., Harwkins V.R.: "Seborrheic dermatitis; a local metabolic defect involving pyridoxine" *J. Lab. Clin. Med*, n 40, pag 121, 1952.

Stamatiadis D., Bulteau-Portois M.C., Mowszowicz I.: "Effet inhibiteur du Zn sur l'activite' 5 α -reductase de la peau humaine potentisation par la vitamine B6" *Nouvelles Dermatol*, n 6, pag 601, 1987.

Stamatiadis D., Bulteau-Portois M.C., Mowszowicz I.: "Inhibition of 5 α -reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid" *Br. J. Dermatol*, n 119, pag 627, 1988.

Wallace A.M., Grant J.K.: "Effects of zinc on androgen metabolism in human hyperplastic prostate" *Biochem. Soc. Trans*, n 3, pag 540, 1975.

Destro tiroxina

Tutti gli ormoni tiroidei sono in grado di rendere più saldo il legame del testosterone circolante con la "sex hormone binding globulin" (SHBG). Questi farmaci hanno ovviamente effetti collaterali che ne rendono problematico l'uso in soggetti eutiroidei: ipertiroidismo iatrogeno con tachicardia, tremori, nervosismo, insonnia, dimagrimento etc.

La destro-tiroxina (forma destrogira sintetica della tiroxina) non ha alcun effetto ormonale ma conserva la capacità di aumentare l'affinità della SHBG per il testosterone. Poiché essa è sprovvista di effetti secondari si pensava che potesse essere una buona risposta a problemi come la calvizie, l'irsutismo idiopatico, la seborrea.

Noi stessi, negli anni fra il 1983 ed il 1987, per tentare una terapia generale del defluvio androgenetico, abbiamo somministrato a molte decine di pazienti destro-tiroxina alla dose di 2-4 mg (1-2 compresse) pro die, per periodi variabili da 3 mesi ad 1 anno. Sfortunatamente però, anche se possiamo confermare l'assoluta mancanza di effetti collaterali, i risultati sono stati nel complesso deludenti. Questo è probabilmente dovuto al fatto che, in condizioni fisiologiche ed in un soggetto in salute, la capacità di legame della SHBG è tale da essere sempre lontana dalla saturazione, inoltre la sua affinità per il testosterone è talmente elevata che aumentarla di poco non modifica di fatto la disponibilità dell'ormone, sicché la sua frazione libera rispecchia sempre e comunque il suo valore totale (1%).

Gli ormoni tiroidei veri (in particolare la levotiroxina) trovano comunque valido campo di applicazione in quei pazienti in cui la perdita di capelli è accompagnata da ipotiroidismo manifesto o latente.

BIBLIOGRAFIA

Apajalahti L.: "Über die Wirkung der thyreoidbehandlung auf die Haut der myxodemkinde: histologische Untersuchungen" Acta Soc. Med. Fenn. Duodecim SB, n 15 pag 1, 1931.

Butcher E.O.: "The effects of irritants and tiroxin on the hair growth in albino rats" Am. J. Physiol, n 127, pag 553, 1940.

Emperaire J.C.: "Manuale di endocrinologia ginecologica" edizione italiana, editore CO-FE-SE, pag 111, 1988.

Retinoidi

L'acido trans-retinoico (tretinoina), derivato acido della vitamina A, da solo, o in combinazione con lo 0,5% di minoxidil, è stato provato per una eventuale ricrescita di capelli. Secondo quel che riportano Bazzano G.S. e Terezakis N., dopo un anno di trattamento, la combinazione topica tretinoina 0,025% + minoxidil 0,5% è risultata efficace nel 66% dei casi studiati. Il retinolo, di cui la tretinoina sembra rappresentare la forma attiva, ha mostrato capacità di aumento e regolazione della

proliferazione cellulare, di differenziazione dell'epitelio, di incremento sulla proliferazione vascolare (Christophers E. - Kaufman D.G.).

Del resto, da studi in vitro, sappiamo che l'acido retinoico aumenta il numero dei recettori di membrana per l'EGF fino a sette volte, senza diminuire la loro affinità (Lizuka H.), e abbiamo già visto come il minoxidil mimi alcuni degli effetti dell'EGF. Si intuisce pertanto quale potrebbe essere il ruolo della tretinoina nella terapia della calvizie e dei defluvi e non desta eccessiva meraviglia un effetto sinergico in questo senso fra essa ed il minoxidil.

Dell'acido retinoico conosciamo inoltre la capacità di penetrazione attraverso la cute umana (Schaefer H.) e sappiamo della presenza di specifici recettori di membrana cellulare per il retinolo e per l'acido trans retinoico (Ong D.E. - Puhvel S.M. - Sunderlin J.).

BIBLIOGRAFIA

Bazzano G.S., Terezakis N., Galen W.: "Topical tretinoin for hair growth promotion" *J. Am. Acad. Dermatol*, n 4, pag 880, 1986.

Christophers E., Wolff H.: "Effects of vitamin A acid in skin: in vivo and in vitro studies" *Acta Derm. Venereol*, n 55 (suppl), pag 42, 1975.

Kaufman D.G., Baker M.S., Smith J.M., et Al.: "RNA metabolism in tracheal epithelium alteration in hamsters deficient in vitamin A" *Scienze*, n 177, pag 1105, 1972.

Lizuka H., Ohkuma N., Ohkawara A.: "Effects of retinoids on the cyclic AMP system of pig skin epidermis" *J. Invest. Dermatol*, n 85, pag 324, 1985.

Ong D.E., Chytil F.: "Presence of cellular retinol and retinoic acid-binding proteins in experimental tumors" *Cancer Lett*, n 81, pag 59, 1983.

Puhvel S.M., Sakamoto M.: "Cellular retinoic acid-binding proteins in human epidermis and sebaceous follicles" *J. Invest. Dermatol*, n 82, pag 79, 1984.

Schaefer H., Zesch A.: "Penetration of vitamin A acid into human skin" *Acta Derm. Venereol*, n 55 (suppl), pag 128, 1975.

Sunderlin J., Busch C., Das K.: "Structure and tissue distribution of some retinoic-binding proteins" *J. Invest. Dermatol*, n 81, pag 59, 1983.

Terezakis N., Bazzano G.S.: "Retinoids: compounds important to hair growth" *Clin. Dermatol*, n 4, pag 129, 1988.

Ketoconazolo

Il ketoconazolo è un derivato imidazolico strutturalmente correlato ad altri della medesima classe come il clotrimazolo, il miconazolo, l'econazolo, il tioconazolo, l'isocloniazolo etc.

Il ketoconazolo e' ben assorbito dopo somministrazione orale e questa proprieta' lo ha reso, in pratica, il primo imidazolico utilizzabile per os nella terapia delle micosi.

Il meccanismo dell'azione antifungina del ketoconazolo, come del resto degli altri farmaci imidazolici, e' legato all'inibizione della biosintesi dell'ergosterolo (principale lipide di membrana dei funghi e dei lieviti). Il ketoconazolo inibisce l'attivita' della 14 **alfa** demetilasi del lanosterolo, precursore dell'ergosterolo, bloccando il citocromo P 450. Il blocco del citocromo P 450 porta anche all'inibizione degli altri enzimi da esso dipendenti: 17-20 liasi, 11 **beta** Idrossilasi, 17 **alfa** idrossilasi, 20-22 desmolasi. Questi effetti si evidenzerebbero però a dosaggi piu' alti rispetto a quelli usati solitamente nella terapia delle micosi, da cui il buon indice terapeutico del farmaco come antifungino.

E'comunque ormai confermata l'attivita' di soppressione androgenica del ketoconazolo (De Coster R. - Dunn J. - Pont A.).

De Coster per primo (1986) ha dimostrato che il ketoconazolo, somministrato ogni 8 ore alla dose di 400 mg per 14 giorni, produce effetti scarsi sulle concentrazioni plasmatiche di cortisolo ed aldosterone, mentre si produce una elevazione delle concentrazioni plasmatiche di 11-desossicorticosterone, 11-desossicortisolo e corticosterone. Questi risultati fanno pensare che si possa verificare anche un eccesso di attivita' mineralcorticoide.

In studi controllati, con placebo ed in doppio cieco, non solo la somministrazione orale di 200 mg per 4 settimane (Ford G.P.) ha portato a notevoli remissioni della dermatite seborroica del cuoio capelluto e del viso ma anche la sola applicazione topica per 4 settimane di una crema al 2% di ketoconazolo (Skinner R.B.) ha dimostrato inaspettatamente analoghi effetti, sicche' la ditta produttrice allarga oggi le indicazioni della crema a questa patologia e propone in commercio anche una versione al 2% di ketoconazolo in shampoo per capelli grassi e con forfora.

Anche la nostra personale esperienza, dopo una fase di iniziale scetticismo, ci fa confermare che il farmaco e' attivo per via topica in questa nuova indicazione.

Questi risultati vengono messi in relazione, dalla casa produttrice, ad una netta diminuzione della popolazione cutanea in pityrosporum, francamente questa interpretazione ci sembra insoddisfacente e grossolana e siamo piuttosto portati a pensare che la diminuzione della secrezione sebacea, androgeno dipendente e citocromo P 450 dipendente, sia dovuta alla azione sulla ghiandola sebacea di un farmaco estremamente liposolubile.

Anche per os abbiamo somministrato ketoconazolo a pazienti con defluvio androgenetico e seborrea del cuoio capelluto. La dose usata e' stata sempre "bassa": 200 mg die per 10 giorni al mese per 4-6 mesi. La nostra esperienza e' limitata a poche decine di casi per cui non possiamo dare ancora dati statistici attendibili sul defluvio ma possiamo comunque confermarne l'effetto benefico sulla seborrea.

BIBLIOGRAFIA

Carr M.C., Price D.M., Ive F.A.: "Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole: I. Response of seborrhoeic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole" *Br. J. Dermatol*, n 116, pag 213, 1987.

De Coster R., Caers I., Haelterman C., Debroye M.: "Effects of single administration of ketoconazole on total and physiologically free plasma testosterone and 17 beta-oestradiol levels in healthy male volunteers" *Eur. J. Clin. Pharm*, n 29, pag 489, 1985.

De Coster R., Caers I., Coene M.C., Amery W., Beerens D., et Al.: "Effects of dose ketoconazole therapy on the main plasma testicular and adrenal steroids in previously untreated prostatic cancer patients" *Clin. Endocrin*, n 24, pag 657, 1986.

Dunn J., Craven P., Graybill J.R.: "Effect of ketoconazole on gonad function in man" in Einstein H.E., Catanzaro A.: "Coccidioidomycosis" pag 483-487, The National Foundation for Infectious Diseases, Washington D.C, 1985

Ford G.P., Ive F.A., Midgley G.: "Pityrosporum folliculitis and ketoconazole" *Br. J. Dermatol*, n 107, pag 691, 1982.

Ford G.P., Farr P.M.; Ive F.A., Shuster S.: "The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole" *Br. J. Dermatol*, n 111, pag 603, 1984.

Greew C.A., Farr P.M., Shuster S.: "Treatment of seborrhoeic dermatitis of the face, scalp, and trunk to topical ketoconazole" *Br. J. Dermatol*, n 116, pag 217, 1987.

Pont A., Williams P.L., Azhar S., Reaven E., Spratt D.I. et Al.: "Ketoconazole blocks testosterone synthesis" *Arch. Inter. Med*, n 39, pag 274, 1982 a.

Pont A., Williams P.L., Azhar S., Reitz R.E., Bochra C., et Al.: "Ketoconazole blocks testosterone synthesis" *Arch. Inter. Med*, n 142, pag 2137, 1982b.

Pont A., Williams P.L., Loose D.S., Feildman D., Reitz R.E., et Al.: "Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis" *Ann. Int. Med*, n 97, pag 370, 1982c.

Schurmeyer T., Nieschlag E.: "Ketoconazole induced drop in serum and saliva testosterone" *Lancet*, n 2, pag 1098, 1982.

Skinner R.B., Noah P.W., Taylor R.M., Zanolli M.D., West S., et Al.: "Double-blind treatment of seborrheic dermatitis with 2% ketoconazole cream" *J. Am. Acad. Dermatol*, n 12, pag 852, 1985.

Tricosaccaridi

Col nome di tricosaccaridi sono stati fantasiosamente ribattezzati i mucopolisaccaridi naturali del derma allorché vengono usati nel trattamento delle disfunzioni del cuoio capelluto: alopecia, dermatite seborroica, pitiriasi secca e steatoide.

I mucopolisaccaridi (dermatansolfato, condroitinsolfato, eparansolfato, eparinoidi naturali, acido ialuronico etc) sono proteoglicani, normali componenti del connettivo, che avrebbero importanza come medium per gli scambi nutritivi degli annessi cutanei: tale ipotesi sembra suffragata dal fatto che un maggior livello di tali sostanze è rinvenibile in follicoli piliferi in fase anagen mentre il contrario accade nelle fasi catagen e telogen. I mucopolisaccaridi applicati sul cuoio capelluto dovrebbero, attraverso il follicolo e la ghiandola sebacea, giungere al derma fino alla papilla e qui svolgere funzioni di "rifornimento" alla matrice extracellulare; in realtà non esiste nessuna documentazione convincente della loro capacità di penetrazione. Fisiologicamente i mucopolisaccaridi del derma hanno una azione plastica legando grandi quantità di acqua e permetterebbero una migliore diffusione di sostanze necessarie all'anabolismo cellulare, incrementerebbero cioè gli scambi metabolici fra strutture tessutali e microcircolo favorendo l'apporto di sostanze nutritive e l'allontanamento più rapido dei prodotti del catabolismo.

L'industria "tricos cosmetica" ha aggiunto in alcuni casi ai mucopolisaccaridi frammenti di acido polidesossiribonucleico depolimerizzati di un determinato peso molecolare che avrebbero la proprietà di penetrare nel derma (Gazzani G.): l'azione di tali sostanze sarebbe forse mediata dall'incremento endocellulare di cAMP (CRINOS Laboratori). In altri casi sono stati aggiunti batterio-fungistatici come il sodio solfofenato, rubefacenti come il nicotinato di etile o il 3-piridincarbosilato di benzile, vitamine come la biotina, il sodio pantotenato, la piridossina etc. Il tutto certamente con criteri più fantasiosi che scientifici. La bibliografia in proposito è particolarmente ricca ma affatto convincente.

BIBLIOGRAFIA

Berardesca E., Gabba P., Borroni G., Rabbiosi G.: "Assessment of a topical product containing glycosaminoglycans in cutaneous hydration" Int. J. Clin. Pharm. Res, n 1, pag 69, 1988.

CRINOS Laboratori: "Internal Data Report".

De Petri B.: "Esperienze sull'uomo con un prodotto nuovo per la cura della calvizie" Gaz. Med. It, n 6, pag 192, 1963.

Dallera F., Grazia D., Grossi F., Venafrà R.: "Studio in doppio cieco contro placebo nel trattamento del telogen effluvium del post partum" Med. Est, n 2, pag 127, 1988.

Gazzani G.: "Composizione ad uso topico avente attività tricogena, antiforfora ed antiseborroica" Domanda di brevetto n 21990.A/87 del 23/09/1987.

Hunger Ricci G.: "Nuove risultanze sull'azione tricogena del tricosaccaride" Clin. Europ, n 6, pag 720, 1967.

Juon M.: "Les tricosaccarides et leur action dans le domain de l'hygiène ed de la pathologie du follicule pileux" *Parf. Cosm. Sav*, n 8, pag 357, 1966.

Kennedy J.F.: " Proteoglicans - biological and chemical aspects" *Human Life*, editore Elsevier, Amsterdam, 1979.

Kyung S.L., Kibum M., Hong I.K.: "A clinical study of topical mucopolysaccharides and polydeoxyribonucleoprotein (Foltene) therapy in alopecia" *New Med. J*, n 3, pag 99, 1987.

Maekawa Y.: "Dermal glycosaminoglycan concentration throughout hair growth cycles of rats" *J. Dermatol*, n 6, pag 1961, 1979.

Meyer K., Kaplan D., Steigledre G.H.: "Effect of acid mucopolysaccharides on hair growth in the rabbit" *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*, n 108, pag 59, 1961.

Moretti G., Cipriani C., Rebora A., Rampini E., Crovato F.: "Correlation of tissue mucopolysaccharides with the hair cycle" *J. Invest. Dermatol*, n 48, pag 498, 1967.

Mozzanica N., Negri M., Rapisarda S., Tresoldi C.: "Valutazione clinica dell'efficacia di un prodotto a base di mucopolisaccaridi (Tricosaccaride ©) ed acidi desossiribonucleici depolimerizzati nel trattamento degli inestetismi del cuoio capelluto" *Med. Est*, n 2, pag 77, 1988.

Proserpio G.: "Le sostanze funzionali per il capillizio" *Med. Est*, n 4, pag 147, 1988.

Radaelli A., Ravelli M. G., Cavenago E., Negri M.: Valutazione clinica di un preparato per capelli a base di mucopolisaccaridi naturali" *Med. Est*, n 2, 1983.

Rantuccio F.: "Studio clinico sull'attivita' del tricosaccaride associato al sodio solfofenato nel trattamento delle disfunzioni del cuoio capelluto" *Med. Est*, n 1-2, pag 13, 1986.

Rovesti P.: "Nuove esperienze di bioattivazione tricogena mediante l'impiego di Tricosaccaride" *Clin. Europ*, n 6, pag 673, 1967.

Solaroli C., Sgarbanti E.: "Valutazione di un prodotto a base di tricosaccaride e sodio solfofenato nel trattamento delle manifestazioni distrofiche del capillizio" *Med. Est*, n 1, pag 25, 1987.

Sylvén B.: "The qualitative distribution of metachromatic polysaccharide material during hair growth" *Exp. Cell. Res*, n 1, pag 582, 1950.

Vignini M., Speciali A., Fideli D., Donadini A.: "Azione sul cuoio capelluto di un prodotto per uso topico" *Med. Est*, n 3-4, pag 97, 1986.

Diazzossido

Il diazzossido (3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-diossido) e' un analogo des-sulfamioilico strutturalmente simile alla clorotiazide.

Fu sintetizzato nel 1961 nell'ambito di ricerche sui derivati dei diuretici benzotiazidici. In un primo tempo venne usato come antiipertensivo e vasodilatatore ma, ben presto, mostrò nette capacità iperglicemicizzanti e, abbandonato come ipotensivante, divenne un iperglicemicizzante elettivo. Il diazzossido inibisce la secrezione basale di insulina e la sua azione sembra esplicitarsi attraverso la stimolazione dei recettori **alfa**-adrenergici delle cellule **beta**-pancreatiche; sembra anche stimolare la produzione di glucagone delle cellule **alfa**. Inoltre la somministrazione del farmaco sembra provocare liberazione di adrenalina da parte della midollare surrenalica. Attualmente il diazzossido e' il farmaco di elezione nella terapia delle ipoglicemie da insulinoma. I suoi piu' importanti effetti collaterali sono gli edemi e l'irsutismo.

L'irsutismo da diazzossido e' considerato conseguenza di una diretta attivazione della adenilciclasi dei cheratinociti del bulbo del pelo da parte del farmaco sicché, al pari del minoxidil, e' stato proposto, per questo suo effetto collaterale, nella terapia della calvizie comune maschile per uso topico. Non esistono però studi controllati e pubblicati sull'uso del diazzossido nella calvizie.

BIBLIOGRAFIA

Burton J.L., Schutt W.K., Caldwell I.W.: "Hipertrichosis due to diazoxide" Br. J. Dermatol, n 93, pag 707, 1975.

Giovannini C.: "Iperglycemizzanti farmaci" in "Enciclopedia Medica Italiana" (II° ed.), vol. 8, (II° ed.), pag 31-32, editore USES, Firenze, 1980.

Proserpio G.: "le sostanze funzionali per il capillizio" Med. Est, n 4, pag 147, 1988.

Pentosi

L'uso topico dei pentosi nella terapia dei defluvi e degli effluvi ha la sua base razionale nel concetto che, se lo zucchero puo' penetrare nel derma fino alla papilla ed alla matrice del pelo, puo' inibire a retroazione lo shunt degli esosomonofosfati, moderando la produzione di NAPH₂ (essenziale per la 5 **alfa** riduzione), ed al contempo puo' fornire, alla glicolisi anaerobia, substrati metabolici che si inseriscono dopo il blocco della fosfofruttochinasi dovuto alla proteina-chinasi attiva (Marliani A.).

I pentosi piu' usati a questo fine dall'industria cosmetica sono lo xilulosio e lo xilosio, metaboliti fisiologici dello shunt degli esosomonofosfati.

Non sappiamo quale sia la capacità di penetrazione di uno zucchero semplice attraverso la cute ma possiamo pensare che non sia inferiore al 2,5% poiché questa e' la quantità teorica calcolata per il mannitolo (Rougier A., Lotte C.)

BIBLIOGRAFIA

Groveman H.D., Ganiats T., Klauber M.R.: "Lack of efficacy of polysorbate 60 in the treatment of male pattern baldness" Arch. Intern. Med, n 145, pag 1454, 1985.

Marliani A.: "La patogenesi della calvizie comune" in Marliani A., Quercetani R., De Palma A.: "I capelli" pag 95-113, editore Etruria Medica, Firenze, 1989.

Rougier A., Lotte C.: "Penetrazione ed assorbimento percutaneo in vivo: tecnica di stripping" Cosm. Dermatol, n 28, pag 29, 1989.

Glicole propilenico (ed altri batteriostatici e fungistatici)

Glicole propilenico, sodio solfofenato, zinco piritione, solfuro di selenio vengono ciclicamente riproposti nella terapia del defluvio androgenetico per la loro capacita' di ridurre la carica cutanea di pityrosporum ovalis.

La flora cutanea e' stata considerata in passato come elemento causale della calvizie ed in particolare l'attenzione si e' sempre puntata sul pityrosporum ovalis presente sulla cute e nei follicoli piliferi nel 100% dei casi di seborrea; vi e' netto rapporto fra intensita' della seborrea e grado di sviluppo e diffusione del pityrosporum ovalis. Il pityrosporum e' in grado di utilizzare i lipidi apportati dalla seborrea (trigliceridi, cere, squalene, colesterolo e suoi esteri, di norma non attaccabili da altre specie saprofitiche o parassitarie) ed i prodotti di scissione delle frazioni lipidiche (acidi grassi) sarebbero alla base della caratteristica iperreattivita' della cute del seborroico. Gli acidi grassi, attraverso una azione iperemizzante, stimolerebbero un ulteriore richiamo di grassi della seborrea. Ne conseguirebbe un circolo vizioso in cui i prodotti dalla seborrea attaccati dal pityrosporum incrementano sia la seborrea sia lo sviluppo del pityrosporum stesso sino a provocare una follicolite cronica-attenuata, a lentissima evoluzione, ma distruttiva e cicatriziale, istologicamente caratterizzata dalla spongiosi della parete del follicolo, la cui conseguenza finale sarebbe la calvizie (Puccinelli V.).

La calvizie comune e' cioe' considerata da questa concezione patogenetica come un quadro attenuato di "follicolite decalvante".

Il processo follicolite inizierebbe fin dalla puberta' con l'aumento della seborrea, lo sviluppo del pityrosporum (fino ad allora ospite inattivo della cute), l'invasione progressiva del follicolo pilifero da parte del fungo, la sofferenza sempre piu' marcata dei tricocheratinociti e delle strutture follicolari (documentata dai fenomeni di spongiosi). In questa fase il capello cade facilmente, spontaneamente o con minima trazione, ed intorno alla radice e' evidente una pitiriasi pulverulenta e successivamente la presenza di un manicotto ialino-gelatinoso costituito dalle guaine di Henle e di Huxley e dalle squame dell'epitelio della parete follicolare, il tutto amalgamato dai grassi della seborrea. Il capello caduto ricresce di volta in volta piu' sottile, piu' fragile e con un anagen sempre piu' breve, finche' il follicolo atrofizzato non scompare lasciando il cuoio capelluto decalvato ed assottigliato con residui peli folletti isolati o diffusi.

Questa concezione patogenetica, valida per la follicolite decalvante ma almeno discutibile per la calvizie comune, ha avuto, in passato, largo credito, ha ancora i suoi sostenitori e poiche' comporta un tipo di approccio terapeutico di tipo non strettamente farmacologico ha trovato larghi appoggi nel mondo della cosmesi. L'industria cosmetico-tricologica ha cosi' proposto trattamenti ad effetto mirato sul pityrosporum: solfuro di selenio, zinco piritione, sodio solfofenato e soprattutto

glicole propilenico associati, piu' con fantasia che con scienza, a mucopolisaccaridi, xantine, estratti placentari, liquido amniotico, esosi etc. Persino le preparazioni etiche di minoxidil al 2% contengono il 20% di glicole propilenico, che essendo difficilmente evaporabile contribuisce a tenere in soluzione sulla cute la sostanza attiva (forse anche ad aumentarne la solubilita' e la biodisponibilita') ed il 50% di alcol etilico, questa associazione ci sembra però nata piu' per puro caso che per scienza: il glicole propilenico e' il "denaturante di Stato" americano.

BIBLIOGRAFIA

Baden H.P.: "The management of hyperkeratosis" in Frost P., Gomez E.C., Zaias N.: "Recent Advances in Dermato-Pharmacology" editore Spectrum Publications, New York, pag 219, 1978.

Faergemann J., Fredriksson T.: "Antimycotic activity of propane-1,2-diol (propylene glycol)" Saburandia, n 18, pag163, 1980.

Faergemann J.: "Propylene glycol in the treatment of tinea versicolor" Acta. Derm. Venereol, n 60, pag 92, 1980.

Faergemann J.: "Quantitative culture of Pityrosporum orbiculare" Int. J. Dermatol, n 23, pag 110, 1983.

Faergemann J.: "Propylene glycol in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: a double-blind study" Cutis, n 42, pag 69, 1988.

Grosshans E.: "La pityrosporoze" in Grosshans E.: "Précis de dermatologie et venerologie" editore Masson, Paris, 1987.

Leyden J.J., McGinley K.J., Kligman A.M.: "The role of microorganism in dandruff" Arch. Dermatol, n 112, pag 333, 1976.

Puccinelli V.: "Note di aggiornamento sulla calvizie (elementi eziopatogenetici e prospettive terapeutiche)" Stampa med, n 14, pag 40, 1989.

Rantuccio F.: "Studio clinico sull'attivita' del tricosaccaride associato al sodio solfofenato nel trattamento delle disfunzioni del cuoio capelluto" Med. Est, n 1-2, pag 13, 1986.

Shuster S.: "The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents" Br. J. Dermatol, n 111, pag 235, 1984.

Vanderwyck R.W., Roia F.C.: "The relationship between dandruff and microbial flora on the human scalp" J. Soc. Cosm. Chem, n 15, pag 761, 1987.

Beta 1 adrenergici

Poiche' l'effetto **beta** delle catecolamine si esplica su tutti i tessuti attraverso l'attivazione della adenilciclastasi di membrana e' parso ragionevole tentare di usare i **beta** stimolanti adrenergici, in particolare i **beta 1** ad effetto vasodilatatore sulla cute, per l'attivazione della adenilciclastasi dei tricocheratinociti della matrice del capello.

Sono stati usati topicamente il **bametano solfato** (fiale da 1 ml = 50 mg) e l'**isossisuprina** (fiale 2 ml = 10 mg).

A questo proposito non sono state pubblicate casistiche cliniche.

Anche noi abbiamo utilizzato topicamente in un numero molto limitato di pazienti (per cui non ci e' possibile fare statistiche sulla loro presunta efficacia) il bametano solfato e l'isossisuprina e in qualche caso ci e' sembrato che questa terapia sia stata utile. Comunque mai abbiamo dovuto rilevare effetti collaterali.

BIBLIOGRAFIA

De Blasi A.: "Struttura e funzionamento dei recettori **beta**-adrenergici" *Agg. Med*, n 6, pag 395, 1987.

Duell E.A., Voorhees J.J., Kelsey W.H., Hayes E.: "Isoproterenol-sensitive adenylcyclase in a particulate fraction of epidermis" *Arch. Derm.* n 104, pag 601, 1971.

Lefkowitz R.J., Stadel J.M., Caron M.G.: "Adenilate cyclase-coupled β -adrenergic receptors: structure and mechanisms of activation and desensitisation" *Annu. Rev. Biochem.* n 52, pag 159, 1983.

Iizuka H., Ohkawara A., Ishibashi Y.: "Human skin epidermal adenilate cyclase systems: defective beta-adrenergic responsiveness in the involved epidermis of Darier's disease" in Seiji M., Bernstein I.A. "Biochemistry of normal and abnormal epidermal differentiation" editore University of Tokyo Press, pag 45-58, 1983.

Spada A.: "Recettori e patologia recettoriale in endocrinologia" *Agg. Med*, n 4, pag 203, 1987.

Tsuji Y., Kino J., Uzuka M., Nakajima K., Adachi K.: "Cyclic AMP-adenilate cyclase systems in human hair follicles" *Cron. Derm.* n 4, pag 551, 1985.

ASSOCIAZIONI DI PRINCIPI TERAPEUTICI

Abbiamo già detto come la terapia di un defluvio debba essere impostata sotto l'aspetto endocrino e sotto l'aspetto metabolico, e' quindi razionale pensare che debba in ogni caso essere una terapia di associazione fra più principi terapeutici.

Già abbiamo detto delle terapie di associazione con etinilestradiolo e ciproterone e dell'associazione fra minoxidil e tretinoina; in letteratura troviamo riferimenti sull'associazione di un estroprogestinico con lo spironolattone per via orale (Chapman M.G.), sull'associazione di estrogeni e glucocorticoidi per via orale (Pochi P.E. - Saihan E.M.), sull'associazione di ciproterone orale ed estradiolo percutaneo (Kutten F.), sull'associazione topica di estrogeni ed antiandrogeni (Weirich G.).

In base alla nostra esperienza le terapie di associazione che uniscono uno, o più, farmaci attivi sulla via di controllo metabolico del capello (minoxidil, xantine, solfato di zinco etc) con uno, o più, farmaci in grado di agire sulla sua androgeno-estrogeno dipendenza (progesterone, ciproterone, spironolattone, solfato di estrone etc) danno i migliori risultati terapeutici.

Un esempio di associazione di più principi attivi per uso topico che abbiamo molto prescritto e' la seguente:

(progesterone naturale 2%
(minoxidil 1,5%
(teofillina 0,5%
(alcol 70°

Uso: 2 ml una volta al giorno sulla parte alta del cuoio capelluto con breve massaggio.

In questa associazione terapeutica il progesterone ha la funzione di inibitore locale del metabolismo del testosterone, il minoxidil quella di agire come fattore di crescita per le cellule della matrice del capello (tricocheratinociti), la teofillina ha la funzione di tenere alto il tasso intracitoplasmatico di cAMP del tricocheratinocita per inibizione della fosfodiesterasi.

Fra il 1988 ed il 1990 abbiamo seguito con conta tricologica, tricogramma deduttivo ed esame microscopico dei capelli caduti 168 pazienti trattati con questa associazione terapeutica per uso topico, di questi 112 erano maschi e 56 femmine.

Nei pazienti maschi si e' potuta documentare una riduzione dei telogen prematuri all'esame microscopico nel 93% dei casi (104 pazienti), una normalizzazione o un miglioramento netto del rapporto anagen/ telogen al tricogramma nel 89% dei casi (99 pazienti), un aumento del numero dei capelli alla conta tricologica nel 24% dei casi (26 pazienti). Nelle pazienti la riduzione dei telogen prematuri e' stata 95% (53 casi), la normalizzazione o il miglioramento del tricogramma pure del 95% (53 casi), l'aumento del numero dei capelli alla conta tricologica del 64% (36 casi) dei casi e di questi con effetti estetici apprezzabili ed apprezzati dalla paziente il 32% (18 casi).

Una altra associazione di principi attivi che stiamo usando in soggetti selezionati di sesso femminile e' la seguente:

(Solfato di zinco 3%
(minoxidil dicloridrato 2%
(mentolo 0,5%

(piridossina 0,3%
(teofillina 0,3%
(estrogeni coniugati 0,02%
(alcol 20°

In questa formulazione al solfato di zinco ed alla piridossina e' affidata l'attivita' di inibire la 5 alfa riduttasi per blocco della NADPH2 reduttasi, ed agli estrogeni coniugati (essenzialmente estrone solfato) e' affidata la protezione della fase anagen del capello. Il mentolo ha debole effetto vasodilatatore ed e' presente nella formulazione per favorire la penetrazione transcutanea dei principi attivi.

Una altra associazione che talvolta utilizziamo soprattutto in presenza di forte seborrea e' la seguente:

(progesterone 2%
(minoxidil 1,5%
(spironolattone 0,5%
(teofillina 0,3%
(mentolo 0,3%
(alcol 70°

La funzione dello spironolattone nella formulazione e' chiaramente quella di competere per il recettore citosolico del diidrotestosterone potenziando così, con un blocco sequenziale nel metabolismo del testosterone, l'azione antiandrogena topica del progesterone. Il mentolo, oltre ad avere azione vasodilatante maschera l'odore sgradevole dello spironolattone.

Non siamo in grado di fornire risultati statistici sugli effetti terapeutici di queste due ultime associazioni terapeutiche poiche' il loro uso da parte nostra e' ancora relativamente recente ed i casi trattati e seguiti con esami di controllo non sono ancora sufficientemente numerosi.

BIBLIOGRAFIA

Chapman M.G., Dowsett M., Dewhurst C.J. et al.: "Spironolactone in combination with an oral contraceptive: an alternative treatment for hirsutism" Br. J. Obstet. Gynaecol, n 92, pag 983, 1985.

Kutten F., Rigaud C., Wright F., Mauvais-Javais P.: "Treatment of hirsutism by oral cyproterone acetate and percutaneous estradiol" J. Clin. Endocrin. Metab, n 51, pag 1107, 1980.

Pittaway D.E., Maxon W.S., Wentz A.C.: "Spironolactone in combination drug therapy unresponsive hirsutism" Fertil. Steril, n 43, pag 878, 1985.

Pochi P.E., Strauss J.S.: "Sebaceous gland inhibition from combined glucocorticoid-estrogen treatment" Clin. Exp. Dermatol, n 112, pag 1108, 1976.

Saihan E.M., Burton J.L.: "Sebaceous glands suppression in female acne patients by combined glucocorticoid-estrogen therapy" Br. J. Derm, n 103 pag 139, 1979.

Weirich G., Longauer J.: "Inhibition of sebaceous glands by topical applicatin of oestrogen and anti-androgen on the auricular skin of rabbits" Arch. Derm. Foresch, n 81, pag 250, 1974.

PROSPETTIVE FUTURE

Inibitori degli enzimi di attivazione del recettore citosolico del diidrotestosterone

Recenti ricerche sembrano aver evidenziato che il recettore citosolico (Androgen Receptor Protein) del diidrotestosterone (DHT), cioè la proteina vettrice che legandosi al DHT lo attiva e trasporta nel nucleo cellulare, e' presente nel citosol cellulare sotto forma di tetramero e sotto forma di monomero.

Il tetramero non si lega all'ormone e non entra nel nucleo, e' cioè inattivo. Attivo e' invece il monomero che si lega al DHT e lo trasporta fino al DNA nucleare. I calvi hanno nei loro follicoli una maggior quantita' di recettori per il DHT in forma di monomero (Sawaya M).

E' stata anche evidenziata la presenza di una catena enzimatica in grado di convertire reversibilmente il tetramero in monomero e la presenza di una proteina regolatrice, ad effetto inibitorio sul legame dell'ormone con il recettore citosolico. Agendo su questa catena enzimatica si potra' sperare di impedire la perdita dei capelli (Sawaya M).

BIBLIOGRAFIA

Caballero M.J., Mallol J.: "Physiopathological role of bald-scalp cytosolic proteins" Rev. Esp. Fisiol, n 2, pag 229, 1987.

Fiorelli G.: "Recettori degli ormoni" in Giusti G. e Serio M. "ENDOCRINOLOGIA" pag 9-37, editore USES Firenze, 1988.

Sawaya M.E.: "comunicazione personale" (Universita' di Miami) 1988.

Sawaya M.E., Mendez A.J., Lewis L.A. et al.: "Two forms of androgen receptor protein in Human hair follicles and sebaceous glands: Variation in transitional and bald scalp" J. Invest. Dermatol. n 90 pag 606, 1988.

Storobl J.S., Thompson E.BETA.: "Mechanism of steroid hormone action" in "Sex steroid receptors" Acta Medica, n 9, pag 35, 1985.

Prostaglandina E2

Alcune osservazioni fanno ritenere che la prostaglandina E2 sia coinvolta nella attivazione della adenilciclasi a livello del tricocheratinocita ed anzi che sia proprio la PGE2 il mediatore fra "tropina" attivante e recettore.

Questo spiegherebbe tra l'altro la ben nota attivita' alopecizzante degli inibitori della prostaglandina sintetasi.

Su questa base alcuni gruppi di studio stanno valutando l'utilita' dell'uso topico di prostaglandina PGE2 naturale o di suoi analoghi.

Al momento nessun dato e' stato pubblicato.

BIBLIOGRAFIA

Adachi K., Yoshikawa K., Halprin K.M., Levine V.: "Prostaglandins and cyclic AMP in epidermis" Br. J. Dermatol, n 92, pag 381, 1975.

Sauk J.J., Wite J.G., Witkop C.J.: "Influence of prostaglandins E1, E2, and arachidonate on melanosomes in melanocytes and keratinocytes of anagen hair bulbs in vitro" J. Invest. Dermatol., 64, 332-337, 1975.

Tsuji Y., Kino J., Uzuka M., Nakajima K., Adachi K.: "Cyclic AMP-adenilate cyclase systems in human hair follicles" Cron. Derm, n 4, pag 551, 1985.

Fattori di crescita e HrGF

Abbiamo gia' visto come il formarsi dei follicoli piliferi primordiali dipenda dall'azione di un mitogeno, HrGF1, prodotto dall'unita' fetoplacentare e come la moltiplicazione delle cellule della matrice del pelo sia stimolata da un fattore di crescita autocrino, HrGF2 (della famiglia dell'EGF), e controllata in senso inibitorio da un fattore ad azione paracrina (EGF e/o TGF beta) prodotto dalla papilla dermica.

Tutto questo ci fa pensare che la piu' interessante prospettiva futura nella terapia dei deflumi e delle alopecie possa essere il ritorno all'antico.

La ricerca potra' indirizzarsi verso l'identificazione nell'unita' feto placentare o in tumori sdifferenziati e secernenti in senso endocrino, come ora vedremo, di quei fattori di crescita (HrGF1, HrGF2) per ora solo ipotizzati (le biostimoline di Filatov) che controllano il formarsi dei follicoli piliferi e la loro attivita' proliferativa.

Che questo sia possibile lo dimostra un raro quadro morboso paraneoplastico dell'adulto, denominato "ipertricosi lanuginosa acquisita" e caratterizzato dall'improvvisa crescita di peli lunghi, sottili e lanuginosi che prendono il posto non solo dei peli terminali ma anche della lanugine primaria; i peli possono raggiungere la lunghezza di 15 cm e possono ricoprire completamente il volto ed il resto della cute, eccetto il pene e le superfici palmoplantari; in questi casi un cuoio capelluto calvo puo' presentare una marcata e abbondante ricrescita di capelli.

A tutt'oggi, escludendo le osservazioni piu' lontane nel tempo, sono stati pubblicati almeno 30 casi incontrovertibili di ipertricosi lanuginosa acquisita. La totalita' degli Autori concorda nell'interpretare tale quadro clinico come una sindrome paraneoplastica: le neoplasie associate riportate dalla letteratura sono a carico della mammella, ovaio, utero, polmone, tubo gastroenterico, pancreas, cistifellea apparato emolinfatico, vie urinarie (Herzberg J.J. - Goodfellow A.). Pressoche' la totalita'

degli Autori suppone che le cellule tumorali secernano sostanze "ormonali" non identificate che "modificano la struttura biofisica e la funzionalità dei follicoli piliferi" e sospettano che "la neoplasia possa produrre una sostanza trofica non identificata, normalmente presente durante la vita fetale, capace di contribuire allo sviluppo della lanugo (Ikeya T.)". L'unica alterazione bioumorale costantemente descritta nei casi di ipertricosi lanuginosa acquisita pare essere un notevole aumento del CEA, comune d'altra parte a numerose neoplasie maligne.

BIBLIOGRAFIA

Fрати C., Didona B.: "I fattori di crescita e le loro implicazioni in dermatologia" Chron. Derm. Anno I, n 3 (Nuova serie), pag 395, 1991.

Fretzin D.F.: "Malignant down" Arch. Dermatol, n 95, pag 294, 1967.

Ghetti P.: "Ipertricosi lanuginosa acquisita" G. It. Derm. Ven, n 11, pag 617, 1988.

Goodfellow A., Calvert H., Bohn G.: "Hypertrichosis lanuginosa acquisita" Br. J. Dermatol, n 103, pag 431, 1980.

Herzberg J.J., Potjan K., Gebauer D.: "Hypertrichose Lanuginose acquise. Un nouveau syndrome paranéoplasique cutané" Ann. Derm. Syphil, n 96, pag 129, 1969.

Hovendau H.: "Acquired hypertrichosis lanuginosa associated to malignancy" Arch. Intern. Med, n 147 (II), pag 2013, 1987.

Ikeya T., Izumi A., Suzuki M.: "Acquired hypetrichosis lanuginosa" Dermatologica, n 156, pag 274, 1978.

Jemec G.B.E.: "Hypertrichosis lanuginosa acquisita: report of a case and rewiew of the litterature" Arch. Dermatol, n 122 (7), pag 805, 1986.

McLean D.I., Macaulay J.C.: "Hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with pancreatic carcinoma" Br. J. Dermatol, n 96, pag 313, 1977.

Wadskov S., Brojorgensen A., Sondergaard J.: "Acquired Hypertrichosis lanuginosa" Arch. Dermatol, n 112, pag 1442, 1976.