

PERDITA DI CAPELLI NELLA DONNA

INTRODUZIONE

Nel ciclo vitale del capello si succedono fisiologicamente 3 fasi:

- *anagen* di crescita (che può durare 2-6 anni);
- *catagen* di progressivo rallentamento della crescita e stabilità;
- *telogen* di quiescenza e caduta.

La perdita dei capelli nelle donne è comune e riconosce diverse cause. Negli anni '50, Hamilton (1) notò che alcune alopecie femminili condividono delle caratteristiche con la calvizie maschile (*male pattern hair loss*, MPHL) e suggerì che potessero pertanto essere di natura androgeno-dipendente; per tale motivo sono state chiamate "alopecia androgenetica". In realtà, nonostante anche le più recenti linee guida sulla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) continuino a usare il termine più generale "alopecia" e considerare la sua presenza come elemento diagnostico per la presenza di iperandrogenismo, **non è stato ancora chiarito il rapporto tra perdita di capelli ed eccesso di androgeni nelle donne**. Difatti, la maggior parte delle donne colpite da "alopecia androgenetica" presenta concentrazioni normali di androgeni circolanti in assenza di altri segni/sintomi di iperandrogenismo (2). Per tali motivi, in ambito dermatologico, si è iniziato ad utilizzare il termine *female pattern hair loss* (FPHL) (2).

L'*Androgen Excess* (AE)-PCOS Society ha pubblicato un articolo con raccomandazioni *evidence based* per la valutazione, diagnosi e trattamento della FPHL, nonché sulla sua associazione con l'iperandrogenismo (3).

PRESENTAZIONE CLINICA

È caratterizzata tipicamente dall'accorciamento della fase *anagen* del capello e dalla miniaturizzazione dei follicoli. Sono descritti due modelli di perdita di capelli nella FPHL (figura):

- espansione centrifuga da metà del cuoio capelluto, con conservazione della linea frontale dei capelli (modello Ludwig);
- perdita prevalentemente frontale o modello dell'albero di Natale (modello Olsen), che è il più caratteristico. Vi sono inoltre donne con androgenizzazione significativa, che possono sviluppare una tipica MPHL (modello Hamilton).



1. Male pattern hair loss

2. Centrifugal expansion in mid scalp (Ludwig pattern)

3. Christmas tree pattern/frontal accentuation (Olsen pattern)

Basandosi su cause ed età di insorgenza, è stata suggerita la seguente classificazione (4):

1. FPHL a insorgenza precoce:
 - a. con eccesso di androgeni;
 - b. senza eccesso di androgeni;
2. FPHL a esordio tardivo/post-menopausa:
 - a. con eccesso di androgeni;
 - b. senza eccesso di androgeni.

In generale, la FPHL nelle pazienti con eccesso di androgeni di solito inizia a manifestarsi durante l'età giovane-adulta, mentre il ruolo dell'iperandrogenismo nell'FPHL post-menopausa rimane poco chiaro.

Conclusioni: la perdita di capelli nelle donne si presenta in modo diverso da quella maschile e se ne riconoscono tre modelli tipici (Ludwig, Olsen e Hamilton) (livello di evidenza B).

CONSEGUENZE PSICOLOGICHE

La caduta dei capelli nelle donne ha un impatto significativo su benessere psicologico e qualità della vita (livello di evidenza C).

FISIOPATOLOGIA

Meccanismi. Sembra che lo stesso processo patologico sia implicato sia in MPHL che in FPHL: riduzione di durata della fase *anagen*, aumento della percentuale di capelli in fase *telogen*, prolungamento della fase latente (*catagen*). Inoltre, i follicoli subiscono un processo di miniaturizzazione. I principali elementi che portano alla perdita di capelli sembrano la suscettibilità poligenica e l'aumento dell'azione androgenica. In aggiunta o in alternativa potrebbe essere implicata l'infiammazione cronica di basso grado nel cuoio capelluto.

Suscettibilità genetica: nella MPHL sono stati identificati diversi loci genetici legati alla calvizie, ma questi geni non hanno mostrato alcuna associazione con FPHL.

Ruolo degli androgeni: nella MPHL è stata dimostrata un'elevata espressione del recettore per gli androgeni (AR) e/o una esagerata produzione di diidrotestosterone (DHT). I dati sulla FPHL sono invece meno chiari: molte donne con FPHL presentano normali livelli di androgeni, ed è stato dimostrato che la FPHL può presentarsi anche in soggetti senza AR. Vi potrebbe comunque essere una maggiore azione degli androgeni, a causa di alterazioni della 5α -reduttasi, con maggiore produzione di DHT a livello locale.

Ruolo degli estrogeni: potrebbero esercitare un effetto protettivo, come suggerito da prove indirette, come la maggiore prevalenza di FPHL in menopausa, il prolungamento della fase *anagen* durante la gravidanza e la perdita di capelli nelle donne che assumono tamoxifene o inibitori dell'aromatasi. Non esiste però alcuna chiara evidenza a favore della supplementazione di estrogeni per favorire la crescita dei capelli.

Infiammazione cronica di basso grado: molti peptidi infiammatori, inclusi TGF- β 1, TNF- α e IL-1, sono coinvolti nella fase *catagen*. Diversi studi hanno scoperto che nelle biopsie di pazienti con perdita di capelli è più comune riscontrare infiammazione rispetto ai soggetti di controllo (5). Il trattamento con farmaci anti-infiammatori o immuno-soppressori non sembra però migliorare la FPHL.

Conclusioni: la FPHL sembra correlata a diversi fattori, tra cui influenze genetiche (livello di evidenza B), sensibilità androgenica e concentrazione di androgeni (livello di evidenza C), e, forse, infiammazione del cuoio capelluto (livello di evidenza C). In molte pazienti, FPHL può essere presente in assenza di segni rilevabili di eccesso di androgeni (livello di evidenza B).

EPIDEMIOLOGIA

Età ed etnia

La prevalenza aumenta con l'età ed è più elevata nelle donne anziane: nelle donne caucasiche la prevalenza è del 3-12% fra la 3° e la 4° decade, salendo fino al 14-28% in post-menopausa (50 anni) e al 29-56% oltre i 70 anni. La prevalenza di FPHL in donne dell'Asia orientale sembra complessivamente inferiore. Le differenze nella prevalenza di FPHL tra gruppi etnici possono dipendere da differenze genetiche nell'azione molecolare e nella biochimica dei diversi fattori che regolano la crescita dei capelli: coerentemente con questa ipotesi, anche l'irsutismo è meno comune nell'Asia orientale.

Conclusioni: i dati disponibili suggeriscono una prevalenza relativamente bassa di FPHL in giovani donne di 20-30 anni, in aumento con l'età fino a raggiungere un terzo/metà delle donne > 70 anni (livello di evidenza C). Nelle donne dell'Asia orientale si osserva una tendenza simile, sebbene la prevalenza complessiva sia inferiore (livello di evidenza C).

Prevalenza di iperandrogenismo nelle donne con FPHL

La prevalenza clinica (irsutismo) o biochimica di iperandrogenismo varia ampiamente nei diversi studi.

Conclusioni: sebbene l'iperandrogenismo sembri associato a FPHL, la forza e la natura di questa associazione rimangono poco chiare (livello di evidenza C).

Prevalenza di FPHL nelle donne con PCOS

In studi retrospettivi su donne con diverse forme di eccesso di androgeni, la prevalenza di alopecia è tra l'1.9% e l'8%.

Per analizzare il rapporto fra PCOS e FPHL, la *task force* dell'*AE-PCOS Society* ha eseguito una revisione sistematica e meta-analisi della letteratura, per ottenere stime di prevalenza aggregate. Nove degli 86 articoli inizialmente trovati sono stati inclusi nella meta-analisi: la maggior parte delle pazienti era nella 3° decade di vita. La prevalenza aggregata di FPHL nelle pazienti con PCOS è risultata del 28% (IC 95% 22-34%).

Conclusioni: sebbene i dati disponibili siano pochi e altamente variabili, si può concludere che la FPHL si rileva nel 20-30% delle pazienti con PCOS (livello di evidenza C).

DIAGNOSI

È principalmente clinica, con le analisi di laboratorio che svolgono un ruolo importante nell'identificare le cause sottostanti.

Anamnesi

Indagare età di insorgenza ed evoluzione della caduta dei capelli, presenza di anamnesi familiari per MPHL o FPHL; ricercare altri sintomi correlati all'iperandrogenismo ed escludere l'utilizzo di farmaci (es acido valproico).

Esame obiettivo

Perdita di capelli/diminuzione della **densità** dei capelli nella parte superiore del cuoio capelluto: perdita centrale o accentuazione frontale (con eventuale coinvolgimento delle aree parietali). Vi può essere anche solo una diminuzione della densità dei follicoli piliferi, confermata confrontando la densità a livello occipitale, non sotto controllo androgenico.

Miniaturizzazione dei capelli nelle aree interessate: nella FPHL, il grado di miniaturizzazione non è mai così profondo come negli uomini, quindi la vera calvizie è rara.

Assenza di **caduta** diffusa: raramente vi è una diffusa caduta dei capelli. Qualora sia presente, non dovrebbe essere globale, ma solo nelle aree interessate. Un semplice test (*pull test*) può rilevare l'aumento della percentuale di capelli in fase *telogen*: si tira un gruppo di 50-60 capelli nell'area interessata e in altre 3-4 aree di cuoio capelluto, compreso l'occipite; normalmente si dovrebbero staccare 0-2 capelli, mentre se vi sono più capelli rimossi in più aree del cuoio capelluto, è probabile vi sia un altro processo patologico oltre alla FPHL.

Conservazione dell'**ostio follicolare** (apertura follicolare): la sua presenza implica una potenziale ricrescita; l'assenza implica la perdita dell'unità follicolare e della ghiandola sebacea e un processo cicatriziale.

Presenza di **atricchia focale**: sono piccole aree (circa 4 mm) della porzione centrale del cuoio capelluto prive di peli. Si osservano nel 44% delle donne con FPHL rispetto al 2% dei soggetti con alopecia da altre cause e sono più comuni nell'esordio tardivo.

Valutazione di laboratorio

Androgeni circolanti: dosare testosterone totale e libero (androstenedione, DHEA e DHEAS non sembrano aggiungere molto).

Altre analisi: i disturbi tiroidei in pazienti con FPHL non sono significativamente più prevalenti rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, dovrebbero essere ricercati ipotiroidismo e carenze nutrizionali, anche se non necessariamente come fattore causale, ma come condizione che può causare un effluvio telogenico e rendere la ricrescita difficile. Non è chiara l'utilità della misurazione di PRL. Vi è inoltre una relazione incerta fra la carenza di ferro e zinco e FPHL. È stato riportato che i livelli medi di vitamina D sono ridotti in molte pazienti con perdita di capelli.

Esami strumentali

Dermatoscopia: valuta la presenza di osti follicolari e i diversi diametri dei capelli in via di miniaturizzazione.

Biopsia del cuoio capelluto: deve comprendere il derma. Nella FPHL c'è una grande variabilità nel numero di capelli miniaturizzati in ciascuna unità follicolare nella stessa zona, come se ogni follicolo pilifero potesse avere una diversa suscettibilità agli stessi fattori responsabili. Va inoltre valutata la presenza istopatologica di concomitante infiammazione, evidenziata dalla presenza di infiltrati linfocitari.

Diagnosi differenziale

Vanno escluse altre cause comuni di perdita di capelli.

- **Chronic Telogen Effluvium** (CTE): condizione più comune da escludere. È un diffuso diradamento dei capelli, che si verifica generalmente nelle donne di mezza età, accompagnato da caduta generalizzata persistente. Spesso ci può essere una recessione bitemporale. Il *pull-test* è generalmente positivo su più aree del cuoio capelluto, compreso l'occipite. Per distinguerla dalla FPHL può essere utile la biopsia, che dimostra l'assenza di miniaturizzazione.
- **Alopecia Cicatriziale Centrifuga Centrale** (CCCA): perdita di capelli cicatrizzante, con infiltrazione linfocitaria alla biopsia, osservata principalmente in donne afro-americane. Col tempo si arriva a calvizie e mancanza di follicoli nelle aree interessate. Molte di queste donne hanno segni e sintomi di iperandrogenismo. Olsen (6) ha ipotizzato che queste donne possano avere una sottostante FPHL, che diventa infiammatoria a causa anche di alcune pratiche di cura dei capelli (pettini caldi, balsami o unguenti occlusivi).
- **Alopecia Fibrosa Frontale** (FFA) e **Alopecia Fibrosa in Distribuzione "Pattern"** (FAPD): la FFA, descritta per la prima volta nel 1994, è una delle cause più frequenti di alopecia cicatriziale. Nella maggior parte dei casi si tratta di donne, principalmente caucasiche e in post-menopausa. Caratterizzata clinicamente da arretramento dell'attaccatura dei capelli con eritema peri-follicolare e perdita di sopracciglia. Alla biopsia vi è un infiltrato linfocitario tipico, detto *lichen planopilaris*. La FAPD si presenta con perdita di capelli centrale (tipo Ludwig) e tipicamente con eritema peri-follicolare; anche in questo caso alla biopsia si evidenzia *lichen planopilaris*. Entrambe mostrano miglioramento con gli inibitori della 5 α -reduttasi (in modo simile alla FPHL).

Conclusioni

1. La diagnosi di FPHL è principalmente clinica e richiede un'attenta anamnesi e un esame obiettivo completo, compresa la valutazione del cuoio capelluto, con valutazione per la presenza di altre malattie immunologiche o endocrinologiche (livello di evidenza B).
2. La differenziazione della FPHL da altre cause di perdita dei capelli nelle donne può richiedere l'utilizzo di un dermatoscopio e/o una biopsia del cuoio capelluto (livello di evidenza C).
3. Il clinico che si prende cura delle pazienti con FPHL dovrebbe essere in grado di riconoscere le diverse possibili alterazioni cliniche.

4. Nelle donne con FPHL devono essere valutati gli androgeni circolanti (livello di evidenza C).
5. Il dosaggio degli androgeni dovrebbe includere la misurazione del testosterone totale mediante un test di alta qualità, preferibilmente LC/MS; il testosterone libero dovrebbe essere valutato dopo estrazione e purificazione del campione (dialisi all'equilibrio, ultracentrifugazione o precipitazione con ammonio solfato), o stimato usando SHBG (livello di evidenza C).
6. Possono essere utili altri esami (emocromo, vitamina D, zinco, profilo tiroideo e PRL) per escludere e trattare altre condizioni che possono influire sulla ricrescita dei capelli nella FPHL (livello di evidenza C).

TRATTAMENTO DI FPHL NELLE DONNE IPERANDROGENICHE

La Cochrane ha recentemente rilevato come la maggior parte degli studi sulla terapia nelle donne con FPHL sia di bassa qualità.

Minoxidil topico

È considerato il trattamento di prima linea. Migliora angiogenesi e vasodilatazione e presenta effetti anti-infiammatori e anti-androgenici. È disponibile in soluzione al 2% e al 5% o in schiuma al 5%. Vi sarebbero prove di maggiore efficacia della concentrazione al 5% vs 2% sia per MPHL che per FPHL. All'inizio del periodo di trattamento si può verificare un transitorio aumento della caduta dei capelli, che risulta dalla caduta di quelli in fase *telogen* in preparazione al nuovo *anagen*. Può dare prurito e desquamazione, oltre a ipertricosi facciale. Dovrebbe essere usato per almeno 12 mesi. Secondo la Cochrane non vi sono però prove sufficienti per sostenere l'uso del minoxidil topico.

Anti-androgeni

Se la paziente presenta perdita di capelli grave o iperandrogenismo, può essere utile l'aggiunta, alla terapia topica, di una terapia sistemica con un anti-androgeno o un inibitore della 5 α -reduttasi. Le pazienti devono essere informate del potenziale teratogeno di questi farmaci (femminilizzazione di un feto maschio) e dovrebbero utilizzare metodi contraccettivi fino ad almeno 30 giorni dopo la loro interruzione.

- **Finasteride:** spesso usata nelle donne con FPHL, anche in assenza di chiare prove di efficacia. La maggior parte degli studi è stata condotta su donne in post-menopausa.
- **Dutasteride:** inibitore della 5 α -reduttasi, sia di tipo I che di tipo II, più efficace della finasteride negli uomini con MPHL; non ci sono quasi dati nelle donne con FPHL. Ha un'emivita molto più lunga della finasteride e dovrebbe essere evitata nelle donne in età fertile in assenza di contraccezione, che va proseguita per almeno 6 mesi dopo la sospensione.
- **Spironolattone:** diuretico risparmiatore di potassio comunemente usato nel trattamento dell'irsutismo a causa dell'attività anti-androgena. Si usa a dosi di 100-200 mg/die per almeno 12 mesi. Pazienti con FPHL associata a irsutismo o acne hanno migliore risposta rispetto a donne con sola FPHL.
- **Flutamide:** anti-androgeno puro con buoni risultati su FPHL, ma con rischio, seppur raro, di grave epatotossicità, per cui vi sono pochi studi nelle donne con FPHL e il suo utilizzo non è raccomandato, pur essendo probabilmente più efficace degli altri farmaci.
- **Ciproterone acetato (CPA):** è un anti-androgeno utilizzato a dosi elevate (50-100 mg/die) con risultati contrastanti.

Trattamenti alternativi

- **Laser** terapia a bassa intensità: nello spettro rosso/infrarosso promuove la riparazione e la rigenerazione dei tessuti e, più recentemente, si è dimostrato che quella a bassa intensità luminosa stimola la crescita dei capelli, probabilmente aumentando il tasso mitotico delle cellule staminali del follicolo pilifero; potrebbe inoltre modulare l'infiammazione. Eventi avversi: cefalea, eritema, prurito, bruciore, dolore e lieve parestesia.

- **Plasma ricco in piastrine (PRP):** prodotto mediante centrifugazione del sangue del paziente, concentrando le piastrine e iniettando il concentrato nel cuoio capelluto. Oltre alle piastrine, contiene numerosi fattori di crescita, chemochine e citochine. I risultati sono promettenti, anche se i dati sono limitati, ottenuti da studi con diversi protocolli senza *follow-up* sufficiente (7).
- **Chetoconazolo topico:** negli uomini, lo shampoo al chetoconazolo aumenta densità, dimensione e percentuale dei capelli in fase *anagen*; mancano dati nelle donne.
- **Trapianto di capelli.**

Conclusioni

1. Il minoxidil topico è efficace e dovrebbe essere usato come trattamento di prima linea (livello di evidenza B).
2. I risultati terapeutici del minoxidil possono essere migliorati con l'aggiunta di inibitori della 5 α -reduttasi o anti-androgeni. L'inibitore della 5 α -reduttasi finasteride (2.5-5 mg/die) e lo spironolattone (100-200 mg/die) presentano i rischi più bassi (livello di evidenza C). La dutasteride può essere utile, ma l'evidenza clinica è limitata (livello di evidenza D). La flutamide è potenzialmente efficace, ma è associata a epato-tossicità significativa, seppur rara (livello di evidenza C), e di conseguenza l'uso nelle pazienti con FPHL non è incoraggiato. Il CPA ha un'efficacia poco chiara (livello di evidenza C).
3. Va notato che la maggior parte dei dati disponibili su inibitori della 5 α -reduttasi e anti-androgeni è ricavata da studi eseguiti in donne in post-menopausa. Nelle donne in età riproduttiva questi trattamenti vanno assunti solo se associati a un efficace metodo contraccettivo (livello di evidenza B).
4. La terapia con laser a bassa intensità può essere di modesto beneficio (livello di evidenza C). Le iniezioni di PRP sono una promettente terapia emergente, ma l'evidenza è limitata (livello di evidenza C). Il trapianto di capelli è una possibile terapia (livello di evidenza B), ma deve essere utilizzato insieme a una terapia medica (livello di evidenza D).

RACCOMANDAZIONI

1. Andrebbe utilizzato il termine *female pattern hair loss*, evitando i precedenti termini di alopecia androgenetica o alopecia.
2. I due modelli tipici di perdita di capelli nella FPHL sono: espansione centrifuga a partenza dalla porzione media dello scalpo e accentuazione della perdita a partenza frontale o *pattern* dell'albero di Natale.
3. La FPHL isolata non deve essere considerata un segno di iperandrogenismo quando i livelli di androgeni sono normali e non vi sono altri segni clinici di iperandrogenismo.
4. La valutazione delle pazienti con FPHL è principalmente clinica e richiede la diagnosi differenziale con le altre forme di perdita di capelli nelle donne.
5. Tutte le pazienti con FPHL devono eseguire una valutazione degli androgeni. Vengono consigliati, ma rimangono facoltativi, i dosaggi di vitamina D, ferro, zinco, ormoni tiroidei e PRL.
6. Il trattamento dell'FPHL dovrebbe iniziare con il minoxidil (5%), aggiungendo inibitori della 5 α -reduttasi o anti-androgeni quando vi è una grave perdita di capelli o quando la malattia è associata a iperandrogenismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci* [1951, 53: 708–28](#).
2. Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* [2001, 45 \(3, Suppl\): S70–80](#).
3. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, et al. Female pattern hair loss and androgen excess: a report from the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 2875–91](#).
4. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* [2005, 52: 301–11](#).
5. Ramos PM, Brianezi G, Martins AC, et al. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmet Sci* [2016, 38: 651–4](#).

6. Olsen EA. Female pattern hair loss and its relationship to permanent/cicatricial alopecia: a new perspective. J Investig Dermatol Symp Proc [2005, 10: 217-21](#).
7. Giordano S, Romeo M, di Summa P, et al. A meta-analysis on evidence of platelet-rich plasma for androgenetic alopecia. Int J Trichology [2018, 10: 1-10](#).