

BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE ALOPECIEI ANDROGENETICE LA FEMEI

MEDA SANDRA ORĂȘAN¹, ANDREI CONEAC², ADRIANA MUREȘAN³

¹Departamentul de Științe Fiziologice, Fiziopatologie

²Departamentul de Științe Morfologice, Histologie

³Departamentul de Științe Fiziologice, Fiziologie

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere și scop. Factorii responsabili în alopecia androgenetică sunt factorii genetici și hormonii androgeni. FPHL (modelul feminin de pierdere a părului) poate prezenta exces de androgeni. Scopul studiului este de a investiga gradul în care hormonii androgeni determină boala.

Materiale și metodă. Au fost luate în studiu 200 de femei (sub 40 ani, media de vârstă 30,2), 60 dintre acestea prezentând alopecie androgenetică cu FPHL moderat până la sever. S-au analizat nivelul de estradiol, progesteron, DHEA-sulfat și testosteron liber din sânge.

Rezultate. S-au evidențiat 10 femei (17%) cu alopecie androgenetică, cu valori hormonale normale și 50 femei (83%) cu exces de androgeni (33%), prezentând nivele crescute de testosteron liber și 10% cu nivele crescute de DHEA-sulfat. 84% dintre paciente au prezentat un dezechilibru între nivelele sanguine de testosteron liber și DHEA-sulfat (care a crescut la 31%) versus nivelele de estradiol și progesteron (care au scăzut la 53%).

Concluzii. Studiul subliniază importanța investigației hormonale la femeile cu alopecie androgenetică, datorită procentului ridicat (83%) de tulburări hormonale descoperit la pacientele cu FPHL. Deoarece tratamentul bolii poate fi dezamăgitor, sugerăm necesitatea unei terapii hormonale noi, alta decât pastilele anticoncepționale, pentru a face față nivelului ridicat al concentrației diverșilor androgeni.

Cuvinte cheie: alopecie androgenetică (AGA), FPHL (modelul feminin de pierdere a părului).

PHYSIOPATOLOGICAL BASIS OF ANDROGENETIC ALOPECIA IN WOMEN

Abstract

Androgenetic alopecia holds responsible factors such as genetics and androgenous hormones. FPHL (female pattern hair loss) can present excess of androgens. The study aims at investigating the degree in which hormones determine the disease.

We included in the study 200 women (under 40 years old, mean age 30.2). 60 of them presented androgenetic alopecia, with moderate to severe FPHL. For these patients, we analyzed the blood levels of estradiol, progesterone, DHEA-sulfate and free testosterone.

According to our results, androgenetic alopecia with normal hormonal values were found in 10 females (17%) and abnormal hormonal values of androgen excess in 83% (50 patients). The results, interpreted statistically also showed that: 33% of the patients presented increased levels of testosterone, 10% presented increased levels of DHEA-Sulfate, 84% presented a blood disequilibrium between the levels of free testosterone and DHEA-sulfate (which increased to 31%) versus the levels of estradiol

and progesterone (which decreased to 53%).

Our study points out the importance of hormonal investigation in females with androgenetic alopecia because of the high percentage (83%) of hormonal disorders found in FPHL patients. Since the treatment of the disease may be very disappointing, we strongly suggest the need of a new hormonal therapy, other than anticonceptual pills, to cope with the high value of the hormonal percentage.

Keywords: androgenetic alopecia, FPHL (female pattern hair loss).

INTRODUCERE

Aspectul podoabei capilare s-a bucurat întotdeauna de atenție, fiindu-i dedicate o gamă largă de produse de către marile firme producătoare de medicamente și cosmetice.

Deși este o parte naturală a procesului de îmbătrânire, prezența alopeciei crează probleme de ordin estetic și psihologic.

Alopecia androgenetică (AA) reprezintă 95% din totalul cazurilor de alopecie, fiind întâlnită atât la bărbați, cât și la femei. Este caracterizată prin debut la nivelul regiunii fronto-parietale sau la nivelul vertexului, prin reducerea de până la zece ori a diametrului firului de păr și prin existența unor variații ale diametrului firelor, care pot fi decelate prin tricoscopie. Evoluția este progresivă, difuză, insidioasă, fără ca să fie previzibilă, chiar sub tratamentul standard. Trei factori majori sunt responsabili pentru alopecie: ereditatea, vârsta și hormonii.

În cazul femeilor cu alopecie androgenetică, este posibilă și frecventă asocierea cu dereglările menstruale (amenoreea, oligomenoreea) și ovarul polichistic, acneea, hirsutismul sau virilizarea ori istoricul de infertilitate. Imaginea clinică a modelului de pierdere a părului la femei (FPHL) debutează cu “o cădere difuză specifică a părului în ariile parietală sau frontoverticală, cu o linie intactă de implan-tare a părului frontal” [1]. Ludwig a denumit acest proces “rarefacție”. Mai recent, Olsen a propus o clasificare a FPHL în 2 tipuri: *instalare precoce* și, respectiv, *instalare tardivă*, fiecare dintre ele cu sau fără modificarea androgenilor serici [3].

Datele din literatura actuală indică procente contradictorii de alopecie androgenetică, apărute la femei până la 40 de ani. Bucur, în Boli Dermatologice (Mica enciclopedie, 1987), constată că 20-25% din femei au alopecie androgenetică până la această vârstă. Olsen, în Hair Growth and Disorders (Springer 2008), indică un procent dublu de 50%, înaintea vârstei de 50 de ani [12]. Braun-Falco (2008) arată că 10% din femei au probleme alopecice înaintea vârstei de 30 de ani, iar după menopauză scăderea estrogenilor și creșterea hormonilor androgeni fac ca numărul femeilor care acuză alopecie androgenetică să fie și mai mare.

Aceste procente ale AA apărute la femei premenopauzale ni s-au părut extrem de scăzute, având în vedere proporția disfuncțiilor endocrine observate la aceste paciente.

Potrivit lui Flutterweit și col., ”61,5% din 109 femei cu FPHL (model feminin de pierdere a părului) nu au prezentat dovezi biochimice pentru exces androgenic, măsurat prin DHEAS, androstendionă, DHT și testosteron liber” [1]. Faptul sugerează că 44 din 100 femei prezintă exces de androgeni, ceea ce demonstrează rolul important al androgenilor în FPHL.

Lucrarea noastră își propune să studieze alopecia la femei, sub aspectul semnificației fiziologice a factorilor hormonal și dezechilibrul balanței hormonale în această afecțiune. **Scopul studiului** constă în investigarea gradului în care componenta hormonală determină boala.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul nostru a cuprins 200 de paciente cu probleme de cădere a părului, care s-au adresat unui Cabinet de Dermatologie din Cluj într-o perioadă de 1 an. Studiul a fost unul deschis, efectuat într-un singur centru de cercetare, pe o afecțiune bine structurată semiologic.

Din totalul de 200 de femei, 60 de paciente au prezentat alopecie androgenetică, cu FPHL de la moderat la sever.

Criteriile de includere în lot au fost următoarele:

- diagnostic clinic de alopecie androgenetică;
- vârsta maximă până la 40 de ani (vârsta medie: 31,6 ani);
- femei la care nu s-a instalat încă menopauza;
- antecedente personale patologice fără relevanță în cazul studiului;
- pacientele nu au luat medicație anabolizantă sau hormonală – contraceptive, pe o perioadă de 6 luni, anterior studiului.

Au fost determinate concentrațiile sanguine ale următorilor parametri: 1) estradiol; 2) progesteron; 3) DHEA-sulfat; 4) testosteron liber. Dozarea s-a făcut cu teste imunoenzimatic la laboratorul Synevo.

REZULTATE

Pe lângă datele privind vârsta pacientelor, inițialele numelor și valorile parametrilor hormonal urmăriți (estradiol, progesteron, DHEA-sulfat și testosteron liber), în tabel este menționată și faza ciclului menstrual în care s-a făcut recoltarea, pentru o interpretare cât mai corectă. În tabelul I prezentăm valorile pentru primele 14 paciente.

Tabelul 1. Datele pacienților cu alopecie androgenetică investigate

Nr. crt.	Inițial	Vârsta	Faza ciclului menstrual	Estradiol pmol/l	Progesteron nmol/L	DHEA-sulfat ug/dL	Testosteron liber nmol/L
1	SM	30	luteala	282,7	20,63	180	0,0001
2	SN	29	foliculara	1440	1,27	171,8	0,03 ↑
3	IE	35	luteala	30,8 ↓	1,44 ↓	200,9	0,003
4	DI	23	foliculara	73,8	1,88	276,5	0,001
5	JT	39	foliculara	60,2	3,03	186,7	0,03 ↑
6	UM	25	ovulație	63,0 ↓	2,46	308	0,013 ↑
7	ZA	19	ovulație	211 ↓	214 ↓	308,8	0,01
8	CG	25	luteala	1358	111,5	320,4	1,92 ↑
9	BV	29	luteala	154,6	0,10 ↓	58,9	0,0006
10	TM	33	luteala	254	4,0	210	0,0001
11	PF	27	luteala	141,9 ↓	1,44 ↓	237	0,007
12	EO	30	luteala	251,7	0,1 ↓	251	0,0006
13	SL	22	foliculara	251,1	8,1	233	0,0005
14	BD	22	luteala	64,1 ↓	2,21 ↓	113,5	0,0004

Din totalul de 60 paciente cu alopecie androgenetică, doar 10, adică 16,66% (aprox. 17%) nu au prezentat modificarea vreunui parametru hormonal, restul de 50 de femei, adică 83,33% au prezentat modificări ale unui parametru sau ale mai multor hormoni (Fig. 1).

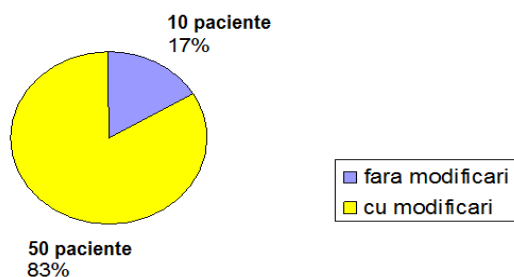


Fig. 1. Repartiția procentuală a pacientelor care au modificări hormonale.

S-a făcut o ierarhizare a acestor modificări găsite și s-a ajuns la concluzia că:

1. Estradiolul a scăzut - 28 cazuri. Rezultatele sugerează o scădere a ESTRADIOLULUI la 46,66% dintre paciente (Fig. 2).

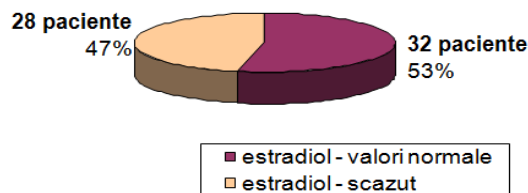


Fig. 2. Pacientele cu alopecie androgenetică au prezentat scăderi ale valorilor de estradiol.

2. Progesteronul a scăzut - 32 cazuri. Progesteronul a avut cea mai semnificativă scădere și au fost afectate 53,33% dintre femei (Fig. 3).



Fig. 3. Pacientele cu alopecie androgenetică au prezentat valori scăzute ale progesteronului.

3. DHEA-sulfat a crescut - 6 cazuri. Am observat o creștere a DHEAS la 10% dintre paciente (Fig. 4).

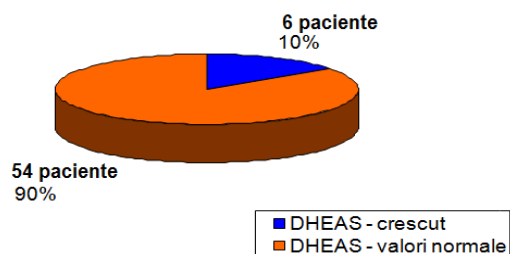


Fig. 4. Pacientele cu alopecie androgenetică au înregistrat creșteri ale DHEA-sulfat.

4. Testosteronul liber a crescut - 20 cazuri. Interpretate statistic, rezultatele arată că 33,33% dintre paciente au nivele crescute de TESTOSTERON LIBER (Fig. 5).

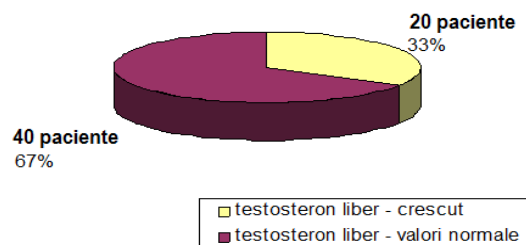


Fig. 5. Pacientele cu alopecie androgenetică au înregistrat creșteri ale testosteronului liber.

5. Scăderea concomitentă a estradiolului și progesteronului - 32 pacienți; creșterea concomitentă a testosteronului liber și DHEAS - 19 pacienți, fără modificări - 9 pacienți (Fig. 6).

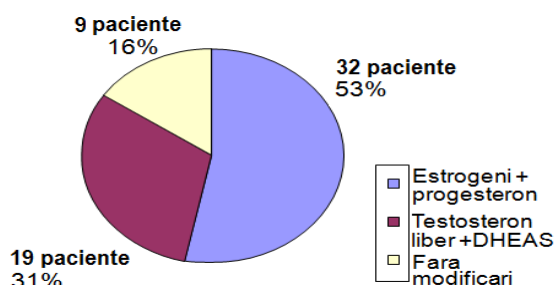


Fig. 6. Afectarea balanței estrogeni+progesteron/testosteron liber +DHEAS la paciente.

Starea balanței hormonilor genitali feminini (estradiol și progesteron), care scad, reprezintă aproape dublu (32 pacienți - 53,33%) față de starea hormonilor masculini (testosteron liber – DHEAS), care cresc (19 pacienți - 31,66%).

DISCUȚII

În studiul nostru am observat o scădere a ESTRADIOLULUI la 28 de femei, ceea ce reprezintă 46,66% (aproximativ 47%). Este un procent semnificativ, iar prima tentativă în această situație este indicarea unei terapii cu anticoncepționale orale. Deoarece conțin diferite niveluri de estrogen, pastilele pot produce modificări hormonale care duc la căderea părului. Inițial, creșterea nivelului de estrogen din organism duce la prelungirea fazei de creștere a părului (anagen) și se observă o intensificare a creșterii părului și a volumului acestuia la scurt timp după începerea tratamentului. Apoi, foliculii piloși pot intra într-o fază de repaus (telogen) și creșterea părului se reduce. De îndată ce corpul se obișnuiește cu estrogenul crescut și foliculii piloși depășesc faza de repaus indusă artificial, creșterea normală a părului este reluată.

Din punct de vedere statistic, PROGESTERONUL a avut cea mai semnificativă scădere, fiind afectate 53% dintre femei. El este responsabil de protecția foliculilor piloși din zona frontoparietală, mai ales în partea a doua a ciclului menstrual, adică din ziua 14 până în ziua 28. Scăderea mai exprimată a acestui parametru indică clar că fără un aport exogen de progesteron, căderea părului nu poate fi oprită și acest lucru se poate face numai cu anticoncepționale.

Studiul nostru a evidențiat o creștere a DHEAS în 10% dintre cazuri, ceea ce arată că majoritatea problemelor ivite la paciente sunt cauzate de afecțiuni ovariene și nu corticosuprarenaliene. DHEA e un hormon androgen slab, sintetizat mai ales în corticosuprarenală. Chiar dacă valoarea lui este mică, DHEAS împreună cu testosteronul liber este capabil să modifice puternic balanța androgeni-antiandrogeni.

Rezultatele obținute arată că 33,33% dintre paciente au nivele crescute de TESTOSTERON LIBER. Cel mai important factor din latura androgenetică la pacientele cu alopecie androgenetică este testosteronul liber. Acest

parametru sanguin, care ar trebui să reprezinte doar 17% din testosteronul sanguin, prezintă creșteri exponențiale, ce se pot valida ori de câte ori este însoțit de scăderi ale estrogenilor și progesteronului. La pacientele la care există astfel de coincidențe, efectele nocive ale testosteronului liber sunt și mai pronunțate.

Este important de semnalat atât faptul că nivelele de TESTOSTERON LIBER și DHEAS cresc în 31% cazuri, cât și faptul că nivelele de estradiol și progesteron scad în 53% cazuri. Acest lucru arată că evaluarea androgenilor este importantă în investigarea alopeciei la femei și corelarea lor cu statusul estro-progesteronic este obligatorie. La persoanele sănătoase, nivelele de adreno-androgen ating vârful în jurul vârstei de 25 de ani, pentru ca apoi să scadă liniar, independent de menopauză. Nivelele de testosteron scad exact înainte de menopauză și apoi cresc în faza târzie a menopauzei.

Nu în ultimul rând, trebuie subliniat că în studiul nostru am remarcat un dezechilibru semnificativ (de aproximativ 85%) al balanței estro-progesteronului în favoarea excesului de androgeni, pe care îl putem compara cu procentul de 44% de exces androgenic găsit în studiul lui Flutterweit și al colaboratorilor săi.

Diferența o putem interpreta ca o particularitate endocrină a pacientelor cu alopecie androgenetică din zona Transilvaniei, dacă ținem cont că pacientele intrate în studiu proveneau dintr-un areal mai larg, din județele: Cluj, Bistrița, Bihor și Maramureș.

CONCLUZII

Rezultatele studiului indică modificarea tuturor parametrilor hormonal, ceea ce subliniază gradul mare în care hormonii influențiază apariția alopeciei androgenetice.

Studiul denotă importanța investigației hormonale la femeile cu alopecie androgenetică, datorită procentului ridicat (83%) de tulburări hormonale descoperite la pacientele cu FPHL.

De reținut este faptul că trebuie să realizăm o investigație mai aprofundată la pacientele cu alopecie androgenetică, înaintea vârstei de 40 de ani, realizând dozările hormonilor sexuali, controlul tiroidei (hormoni și ecografie de tiroidă), controlul ginecologic și de glandă suprarenală.

Este necesar ca și atitudinea terapeutică să țină cont de procentul mare (83%) al factorului hormonal implicat. Conform rezultatelor studiului nostru, la majoritatea pacientelor există un dezechilibru sangvin între nivelele de TESTOSTERON LIBER și DHEAS (care cresc în 31% cazuri) și nivelele de estradiol și progesteron (care scad în 53% cazuri). Pentru a regla acest status hormonal, se indică terapia antiandrogenică (pilulele anticoncepționale), combinată cu tratamentul standard: Minoxidil 2% sau tot mai utilizatul Minoxidil 5%.

Deoarece tratamentul bolii poate fi dezamăgitor,

sugerăm necesitatea unei terapii hormonale noi, alta decât pastilele anticoncepționale, pentru a face față nivelului ridicat al concentrației diverșilor androgeni.

Bibliografie

1. Fluttwert W, Dunaif A, Yeh H-C, et al. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 1988; 19:831-836
2. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci*, 1951; 53:708-728
3. Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:253-262
4. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43(5 Pt 1):768-776
5. Soni V.K. Androgenic alopecia: A counterproductive outcome of the anabolic effect of androgens. *Medical Hypotheses*, 2009; (3):420-426
6. Denmark-Wahnefried W, Lesko S, Conaway M, et al. Serum androgens: associations with prostate cancer risk and hair patterning. *J Andrology*, 1997; 18(5):495-500
7. Muscarella F, Cunningham MR. The evolutionary significance and social perception of male pattern baldness and facial hair. *Ethology and Sociobiology*, 1996; 17(2): 99-117.
8. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Kowalska-Oledzka E, Slowinska M. Trichoscopy: a new method for diagnosing hair loss. *J Drugs Dermatol*, 2008; 7(7):651-654
9. Rashid RM, Thomas V. Androgenic pattern presentation of scarring and inflammatory alopecia. *J Europ Acad Dermatol*, 2010; 24(8):979-980
10. Levy-Nissenbaum E, Bar-Natan M, Frydman M, Pras E. Confirmation of the association between male pattern baldness and the androgen receptor gene. *J Europ Acad Dermatol* 2005; 15(5):339-340
11. Rook A, Dawber R. *Diseases of the Hair and Scalp*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1991
12. Olsen E, Elise A. *Disorders of Hair Growth*. McGraw Hill Inc, New York, 1994
13. Spencer D. *The truth about women's hair loss*. Contemporary Books. Lincolnwood, Chicago, 2000
14. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *British Journal of Dermatology* 1977; 97: 247-254. Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1977.tb15179.x/abstract>
15. De Berker D, Messenger AG, Sinclair R. *Disorders of Hair*, in Rook's Textbook of Dermatology, Seventh Edition (eds T. Burns, S. Breathnach, N. Cox and C. Griffiths), Blackwell Publishing, Inc., Malden, Massachusetts, USA 2008. Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470750520.ch63/summary>
16. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2011; 9: S1-S57. Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1610-0379.2011.07802.x/abstract>
17. Callan AW, Montalto J. Female androgenetic alopecia: An update. *Australasian Journal of Dermatology* 1995; 36: 51-57. Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-0960.1995.tb00933.x/abstract>