

Irsutismo e alopecia nella donna: due aspetti di uno stesso problema

Irsutismo e alopecia rappresentano le più frequenti condizioni di androgenizzazione femminile. Si indica come irsutismo la presenza di peli terminali in sedi di tipica pertinenza maschile quali il mento, il labbro superiore, il dorso, il torace, l'avambraccio e la coscia; mentre sono escluse le aree non androgeno-dipendenti (la gamba o la nuca) che identificano l'ipertricosi. La calvizie è anch'essa tipicamente maschile, con perdita dei capelli nelle aree frontali-laterali o nel vertice del capo. Irsutismo e alopecia possono variamente coesistere e sono per lo più riconducibili a forme "idiopatiche" e alla sindrome dell'ovaio policistico. Nel primo caso, funzione ovulatoria e livelli degli androgeni circolanti sono normali; i sintomi derivano da una eccessiva sensibilità dei recettori periferici per gli androgeni dovuta a caratteristiche individuali di affinità o ad iperattività dei sistemi enzimatici. Nel secondo caso, a fronte di aumentate concentrazioni plasmatiche di testosterone e/o di ormone luteinizzante (LH), si ha un rilievo ecografico di ovaie microcistiche, spesso accompagnato da irregolarità mestruali (oligomenorrea o amenorrea), obesità e resistenza insulinica. Quest'ultima comporta un aumento delle concentrazioni di insulina che stimola la produzione di androgeni da parte dell'ovaio e inibisce la produzione della globulina che lega gli ormoni sessuali a livello del fegato. La resistenza insulinica e l'ipertrigliceridemia spesso coesistente espongono le donne con sindrome dell'ovaio policistico ad un maggior rischio di diabete.

Trattamenti topici

La rasatura, la decolorazione e l'asportazione dei peli per strappo (con cerette o pinzette), ripetute nel tempo, fatta salva una modesta irritazione locale, non provocano (come si pensa) un aumento della crescita pilifera e sono utili a vari livelli di irsutismo. Le tecniche di distruzione dei bulbi piliferi per mezzo della corrente elettrica (elettrocoagulazione) o del laser (fototermodisi selettiva) non riducono in modo permanente la crescita pilifera (in genere dopo 2 anni devono essere ripetute) e possono causare iper- o ipopigmentazione cutanea. Questi interventi topici possono essere utilizzati in combinazione con i trattamenti sistemici. Nell'alopecia, l'applicazione di minoxidil al 2% può produrre qualche risultato nelle pazienti con livelli degli androgeni normali, ma è del tutto inefficace in caso di iperandrogenismo sistemico. La somministrazione topica di ketoconazolo (che esercita un antagonismo recettoriale periferico e un'azione di blocco della sintesi di cortisolo e androgeni), pur se diffusa nella pratica, non è adeguatamente documentata.

Trattamenti sistemici

La soppressione della produzione di androgeni da parte dell'ovaio e l'impiego di antagonisti recettoriali rappresentano i cardini della terapia sistemica. Indipendentemente dal farmaco scelto, la risposta è generalmente tardiva e l'effetto terapeutico è diverso per i due problemi: l'irsutismo può migliorare entro 3-6 mesi, ma l'alopecia può richiedere più tempo e può non migliorare affatto. Inoltre, una volta sospeso il trattamento, i sintomi tendono a ricomparire e per mantenere i risultati ottenuti è necessario continuare il trattamento a tempo indefinito. Le donne con sindrome dell'ovaio policistico che sono sovrappeso devono dimagrire, seguire una dieta ipocalorica e praticare una regolare attività fisica; questi provvedimenti, da soli, possono risolvere in parte i sintomi.

I *contraccettivi orali combinati* migliorano i segni clinici di androgenismo, riducendo gli androgeni circolanti, sia attraverso una diminuita produzione di androgeni ovarici che l'incremento della globulina epatica che lega gli androgeni stessi. Le preparazioni più efficaci sembrano essere quelle che contengono progestinici di terza generazione (desogestrel, gestodene, es. *Mercilon*, *Planum*, *Ginoden*, *Minulet*) o un progestinico antiandrogeno, il drospirenone (*Yasmin*). Una alternativa è rappresentata dall'associazione tra ciproterone acetato (2mg) ed etinilestradiolo (35mcg) nella formulazione anticoncezionale (*Diane*).

Il ciproterone acetato è un progestinico che, oltre ad essere un antagonista competitivo degli androgeni, è in grado di inibire la secrezione di LH e, di conseguenza, la sintesi di ormone androgeno da parte dell'ovaio. Lo schema di trattamento classico è quello delle 3 settimane di assunzione e una di sospensione. Nelle forme di alopecia e irsutismo grave si tende ad aggiungere altro ciproterone (1 compressa di *Androcur* da 50mg) durante i primi 10 giorni di trattamento con *Diane*, ma i risultati sembrano più evidenti sulla anticipazione degli esiti del trattamento (3 mesi anziché 6) che sull'entità dei benefici. Gli effetti indesiderati sono modesti e includono nausea, dolore al seno, riduzione della libido, ritenzione di liquidi. Il danno epatico da ciproterone è raro; nei casi di epatocarcinoma descritti in letteratura venivano impiegate dosi molto superiori (oltre 200 mg/die) a quelle raccomandate.

Lo spironolattone (es. *Aldactone*) esercita un'azione antagonista sui recettori per l'aldosterone, ma è dotato anche di un rilevante effetto antiandrogeno (antagonismo competitivo sui recettori cutanei per il diidrotosterone, effetto inibitorio sulla trasformazione del testosterone a diidrotosterone). Al dosaggio di 100 mg al giorno migliora i segni clinici di iperandrogenismo del 30-40%. Poiché l'assunzione continuativa provoca spesso sanguinamenti vaginali irregolari, si tende ad adottare uno schema intermittente somministrando lo spironolattone dal 7°-10° giorno del ciclo o ad associare un contraccettivo orale, che nella pratica è indispensabile se la paziente è esposta al rischio di gravidanza. Gli effetti indesiderati comprendono nausea, tensione mammaria (con possibile galattorrea) e confusione. La finasteride (es. *Proscar*), un inibitore della 5 α -reduttasi (l'enzima che a livello recettoriale trasforma il testosterone nel più potente diidrotosterone) viene utilizzata alla dose di 5 mg al giorno. I risultati terapeutici sui sintomi di androgenizzazione cutanea possono essere considerati equivalenti a quelli ottenibili con lo spironolattone. La finasteride risulta generalmente ben tollerata: gli effetti indesiderati, a parte il dolore al seno, sembrano circoscritti alla sfera gastrointestinale, ma il profilo di sicurezza del farmaco è ancora poco noto nella donna. Spironolattone e finasteride costituiscono un'utile alternativa nei casi in cui un estrogeno sia controindicato o quando il trattamento con *Diane* sia stato infruttuoso. I due farmaci non sono, però, registrati per il trattamento dell'irsutismo e dell'alopecia e, in assenza di una adeguata contraccezione, comportano il rischio di femminilizzazione dei feti di sesso maschile. Peraltro, l'abbinamento con una associazione estrogeno-progestinica, oltretutto necessario per evitare una gravidanza, produce un effetto sinergico nel controllo dei sintomi di iperandrogenismo.

L'uso della metformina (es. *Glucophage*, *Metforal*), che è registrata solo per il trattamento del diabete di tipo 2, rappresenta una opzione terapeutica relativamente nuova nelle donne con ovaio policistico. Il razionale risiede nel fatto che la metformina riduce la resistenza insulinica (migliorando la sensibilità dei recettori per l'insulina) e in tal modo può interrompere la catena di eventi che conducono alla comparsa dei sintomi e dei segni della sindrome. Alla dose di 1.500 mg al giorno, la metformina riduce i livelli di testosterone e migliora le irregolarità mestruali. Gli effetti clinici sui segni cutanei di iperandrogenismo sono significativi e, anche se richiedono almeno 6 mesi per diventare apprezzabili, a 12 mesi sono superiori a quelli conseguiti con *Diane*. I benefici maggiori si ottengono nelle pazienti con i livelli di insulina più elevati, ma buoni risultati sono stati descritti anche in assenza di obesità o grave resistenza all'insulina. Gli effetti indesiderati sono essenzialmente gastrointestinali (nausea, diarrea) e vengono minimizzati iniziando il trattamento con basse dosi, con aumenti graduali nell'arco di 3-4 settimane, sino a raggiungere la dose di 1.500 mg. I dati sono limitati, ma l'impiego in gravidanza non è stato sinora associato a problemi di teratogenicità.

La flutamide (es. *Eulexin*) è un antiandrogeno impiegato nel trattamento del carcinoma della prostata. Negli studi condotti in donne con irsutismo e alopecia, la flutamide, ha dimostrato di essere superiore alla finasteride, soprattutto alle dosi di 250-500 mg/die. Per evitare il rischio di gravi effetti indesiderati, la flutamide è stata utilizzata a basse dosi (125mg/die), ma le recenti segnalazioni di casi di epatite acuta anche mortale pervenute al Ministro della Salute confermano la potenziale epatotossicità del farmaco che va pertanto ritenuto una terza opzione, da riservare ai casi più difficili, resistenti o con risposta insoddisfacente agli altri trattamenti disponibili.

A cura del dott. Mauro Miselli

Bibliografia

- E. Maestri et al. L'impiego degli antiandrogeni nella donna. *IsF* 2004; 28:68-78.
- La sindrome dell'ovaio policistico. *DTB* 2001; 10:1-4.
- *Farmacovigilanza news* 2004; anno 1 n. 5/6. Ministero della Salute.