

EDIZIONI TricoItalia (Firenze)

Direttore scientifico: Andrea Marliani

Giornale Italiano di Tricologia

anno 14 - n° 25 - Novembre 2010

Proprietà letteraria ed artistica riservata. ©

- anno 13 - n° 24 - Novembre 2010

Giornale italiano di **tri**cologia

SOMMARIO

- | | |
|---|-----------|
| “Non cura, però rinfresca!” (Pensieri in libertà) | - pag. 5 |
| Le alopecie cicatriziali | - pag. 7 |
| La sindrome dell'anagen breve | - pag. 15 |
| Il test genetico per l'alopecia androgenetica | - pag. 17 |
| Meccanismi d'azione del Minoxidil | - pag. 21 |
| Aromatoterapia ed Alopecia Areata | - pag. 22 |
| L'autotrapianto nella chierica | - pag. 26 |
| Notizie brevi | - pag. 28 |

baldness” Am J Anat 1942; 71: 451.

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 1948; 3: 257.

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 1960; 20: 1309.

Kligman A.M.: “The human hair cycle” J Invest Derm 1959; 33: 307.

Kligman A.M.: “Pathologic dynamics of human hair loss” Arch Dermatol 1961; 83:175.

Marliani A., Bartoletti C.A.: “I capelli ed il telogen” Med. Est.1994; 4: 241 - 247.

Orentreich N., Durr N.P.: “Biology of scalp hair growth” Clin Plast Surg 1982; 9: 195.

Paus R., Handjiski B., Czametzki B.M., Eichmuller S.: “Biology of hair follicle” Hautarzt 1994; 45/11:8_8 - 825.

Rebora A.: “Struttura e funzione” in Rebora A. et al (Eds) “Le Alopecie” Ital Gene Rev Derm 1992, 2 -3, 9 - 11.

Saitoh M., Uzuca M., Sakamoto M.: “Human hair cycle” J Invest Dermatol 1970; 65:54.

Sato Y.: “The hair cycle and its control mechanism” in: Toda K et Al “Biology and disease of the hair” Univ Park Press, Baltimora, 1976. 3-13.

Il test genetico per l'alopecia androgenetica

Fiorella Bini

Firenze

L'alopecia androgenetica (AGA) è caratterizzata da una involuzione progressiva fino alla completa atrofia dei follicoli piliferi e conseguentemente dei capelli dell'area centrale del cuoio capelluto. Si tratta di un'affezione geneticamente determinata^{1, 2} che tuttavia per la sua realizzazione richiede la presenza di ormoni steroidi maschili (androgeni). In assenza di uno di questi fattori la calvizie non si manifesta: predisposizione familiare e androgeni devono essere verosimilmente presenti entrambi, donde il nome di alopecia andro-genetica.

È comunque una malattia multigenica: i diversi geni regolerebbero differenti aspetti dell'espressività fenotipica della calvizie, come la gravità, l'età di insorgenza, la velocità di progressione.

Numerosi studi^{4, 5, 6,7, 8} hanno evidenziato l'associazione del gene del recettore per gli androgeni AR con la calvizie precoce nel sesso maschile.

Una singola variante genetica, SNP (Single Nucleotide Polymorphism) rs6152 situata sul frammento di restrizione Stu I dell'exone 1 del gene AR, ha l'associazione più forte con lo sviluppo dell'Alopecia Androgenetica maschile.

Il gene del recettore per gli androgeni è localizzato sul cromosoma X, quindi il maschio lo eredita dalla madre; quest'ultima a sua volta può aver ereditato la variante genetica dal padre o dalla madre.

Recentemente è stata identificata un'altra regione genetica associata alla calvizie maschile a livello del cromosoma 20, che tuttavia non corrisponde ad un gene specifico né è correlata col gene per il recettore degli

androgeni. La localizzazione sul cromosoma 20 determina la trasmissione sia dalla madre che dal padre e spiegherebbe perché alcuni uomini sviluppano una calvizie simile a quella del padre⁹.

Il recettore per gli androgeni determina la risposta del follicolo agli androgeni, soprattutto al Diidrotestosterone (DHT). Questo è il più potente androgeno prodotto a livello del follicolo pilifero dal testosterone per l'azione della 5-alfa-reduttasi: nei soggetti predisposti, l'azione del DHT determina accorciamento progressivo dell'anagen e miniaturizzazione.

Esistono due varianti alleliche del gene per il recettore per gli androgeni: la variante A, con la quale il rischio di sviluppare AGA è basso (i soggetti hanno il 70% di possibilità di non presentare la malattia).

La variante G invece è correlata con un alto rischio: i soggetti che presentano positività per la variante G del SNP rs6152 nel gene AR hanno circa il 70% di probabilità di sviluppare la calvizie prima dei 40 anni.

La localizzazione della calvizie a livello frontoparietale e del vertice è correlata alla localizzazione a questo livello della variante ad alto rischio del gene.

Nei soggetti di sesso femminile l'AGA spesso non è correttamente diagnosticata. Nella malattia sono coinvolti molti geni, alcuni ancora sconosciuti.

Anche nelle donne la perdita androgenetica dei capelli è correlata con il gene per il recettore degli androgeni (AR), localizzato sul cromosoma X. La presenza di una specifica variante nel gene AR rende il follicolo sensibile agli effetti del DHT con conseguente progressiva involuzione dei follicoli e diradamento dei capelli.

Come ben noto, le donne hanno due cromoso-

mi X, di origine paterna e materna. Solo uno è attivo in un determinato tessuto: pertanto, se nel cuoio capelluto di quella donna è attivo il cromosoma X paterno ed il padre è calvo, quel soggetto ha un alto rischio di alopecia.

Nell'exone 1 del gene AR c'è una struttura genetica, la ripetizione CAG (Citosina, Adenosina, Guanina), che varia in lunghezza a seconda dei soggetti (CAG score)¹⁰.

Alcuni studi hanno dimostrato che il numero delle ripetizioni CAG nel gene AR è in stretto rapporto con la sensibilità agli androgeni: in particolare una ripetizione CAG corta (< 19) è associata con una maggiore sensibilità agli androgeni^{11, 12}. Altri lavori hanno correlato un tratto CAG più corto con la perdita di capelli nelle donne, ma anche con altre patologie del follicolo pilosebaceo quali l'acne e l'irsutismo^{13, 14}.

Quindi i soggetti che hanno un basso CAG score hanno un rischio elevato di sviluppare AGA.

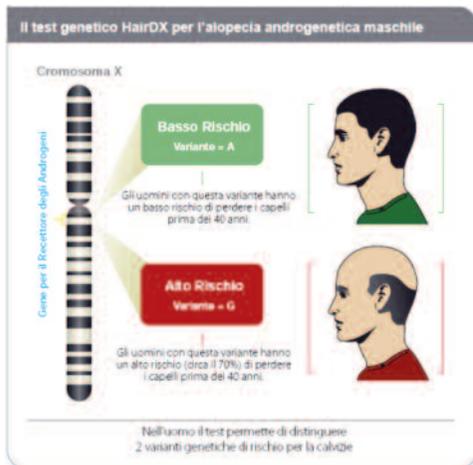
Al contrario un CAG score alto (>19) mette al sicuro dal rischio androgenetico: in questi casi, di fronte ad un defluvium dovremo ricercare altre cause.

Sulla base di questi risultati è stato messo a punto un *test genetico di screening*, chiamato HairDX, per valutare il rischio di AGA nei pazienti di entrambi i sessi.

Nel *maschio* il test fornisce informazioni sulla presenza di una variazione nel gene del recettore per gli androgeni (AR) localizzato sul cromosoma X.

Come abbiamo visto la presenza della Variante A si accompagna ad un basso rischio di sviluppare l'AGA maschile; la Variante G è invece correlata con un rischio del 70% di andare precocemente incontro a calvizie.

La risposta del test è quindi : POSITIVO o NEGATIVO per la VARIANTE G.

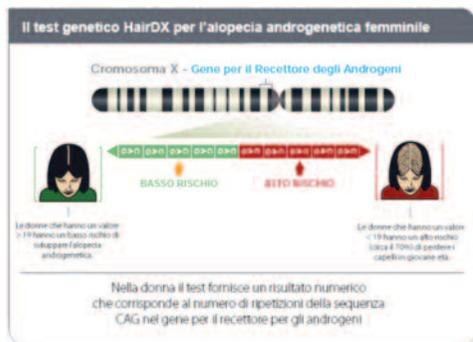


Nella *femmina* il test analizza, a livello del gene del recettore per gli androgeni AR sul cromosoma X, il numero delle ripetizioni del tri-nucleotide CAG che è associata con lo sviluppo dell'AGA femminile.

Una donna positiva per l'allele CAG "corto" ($CAG < 19$) nel gene AR ha una possibilità di circa il 70% di sviluppare l'Alopecia Androgenetica in giovane età.

Al contrario, una donna negativa per l'allele CAG "corto" ($CAG > 19$) nel gene AR ha una possibilità di circa il 70% di non sviluppare l'Alopecia Androgenetica femminile.

Nella femmina il responso darà un valore numerico, il CAG Repeat Score: rispettivamente inferiore o superiore a 19.



Un valore CAG molto basso è associato con un elevato rischio di sviluppare un'alopecia grave.

HairDX è un test di screening che identifica i soggetti ad alto rischio per lo sviluppo dell'Alopecia Androgenetica: non è un test diagnostico, il suo esito deve essere sempre valutato dal medico tricologo insieme a tutti i dati anamnestici (familiari e personali), clinici e laboratoristici.

Si rivela comunque particolarmente utile nei maschi giovani, con familiarità per AGA e in assenza di manifestazioni cliniche per poter intraprendere una terapia antiandrogena tempestiva e quindi più efficace. Inoltre è utile per evidenziare i casi di AGA mascherati o complicati ad esempio da un Telogen Effluvio.

Nelle giovani donne con familiarità per alopecia o con diradamento già in atto ci aiuta a dirimere eventuali dubbi fra una Alopecia Androgenetica e altri defluyi, ad esempio da carenza di ferro o di estrogeni, e ad indirizzare correttamente la terapia.

Il test è semplice e innocuo: consiste nel prelevare il DNA con un tampone sterile dalla mucosa del cavo orale a livello delle guance.

Per quanto sia possibile per il paziente acquistare il test tramite internet ed eseguirlo personalmente, il suo utilizzo dovrebbe essere limitato strettamente al medico tricologo: infatti la selezione dei soggetti che possono avvalersi del test diagnostico e la valutazione del risultato sono di stretta competenza specialistica. A nostro parere è consigliabile, per non banalizzare e vanificare questo utile strumento diagnostico, regolamentarne l'utilizzo esclusivamente nell'ambito della visita medica specialistica e non delegarne al paziente l'acquisto e l'esecuzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Bergfeld, W. F., et al.: "Androgenetic alopecia: an autosomal dominant disorder" *Am J Med* 1995 Jan 16; 98 (1A): 95S-98S.
2. Nyholt et al.: "Genetic basis of male pattern baldness" *Journal Investigative Dermatology* 2003; 121: 1561-4
3. Tang P. H., et al.: "A community study of male androgenetic alopecia in Bishan, Singapore" *Singapore Med J* 2000 Vol 41(5): 202-205.
4. Ellis, J., et al.: "Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness" *J Invest Dermatol* 2001 Mar; 116 (3): 452-455.
5. Levy Nissenbaum, E., et. al.: "Confirmation of the association between male pattern baldness and the androgen receptor gene" *European Journal of Dermatology* 2005 Vol. 15, No. 5, 339-40.
6. Hillmer, A. et.al.: "Genetic Variation in the Human Androgen Receptor Gene is the Major Determinant of Common Early-Onset Androgenetic Alopecia" *American Journal of Human Genetics* 2005 (77): 140-148.
7. Hayes et al.: "The E211 G>A androgen receptor polymorphism is associated with a decreased risk of metastatic prostate cancer and androgenetic alopecia" *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Apr; 14 (4):993-6
8. Prodi, D. A., et al.: "EDA2R Is Associated with Androgenetic Alopecia" *Journal of Investigative Dermatology* advance online publication, 2008 3 April; 10.1038: 2008-60.
9. Hillmer AM, et al.: "Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 20p112". *Nat Genet.* 2008 Nov; 40(11): 1279-81.
10. Ali, I., et al.: "The role of the androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation pattern in postmenopausal female pattern hair loss" *Journal Compilation Ó 2008 British Association of Dermatologists; British Journal of Dermatology* 2008; 159 (Suppl. 1): 1-9
11. Brum et al.: "Association between androgen receptor CAG repeat polymorphism and plasma testosterone levels in postmenopausal women." *Journal of the Society for Gynecologic Investigation.* 2005 Feb; 12(2): 135-41
12. Westberg et al.: "Polymorphisms of the androgen receptor gene and the estrogen receptor beta gene are associated with androgen levels in women". *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2001 Jun; 86 (6): 2562-8
13. Sawaya M.E., Shalita A.R.: "Androgen receptor polymorphisms (CAG Repeat Lengths) in Androgenetic Alopecia, Hirsutism, and Acne". *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 1998 Jul; 3(1): 9-15.
14. Ali, I., et al.: "The role of the CAG (n) polymorphism of the androgen receptor gene in postmenopausal hirsutism and female pattern hair loss: P30". *British Journal of Dermatology*, 2008 Apr; 158(4): 901-4.