

Current issues on the genetic implications and treatment of androgenic alopecia

Aspecte actuale ale implicațiilor genetice și tratamentului alopeciei androgenice

Ana Maria Alexandra STĂNESCU¹, Constantin ȘTEFANI^{1,2}, Ioana Veronica GRĂJDEANU¹, Alexandra TOTAN¹, Daniela MIRICESCU¹, Bogdan ȘERBAN¹, Gina GHEORGHE¹, Ovidiu Gabriel BRATU^{1,2}, Camelia Cristina DIACONU^{1,3}

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

² Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, București, România

³ Spitalul Clinic de Urgență, București, România

ABSTRACT

Androgenic alopecia is the most common form of hair loss, hair loss is progressively occurring, affecting all races. In addition to the major psychological impact and impairment of quality of life, patients with early androgenic alopecia may subsequently suffer from severe coronary heart disease and metabolic syndrome. Androgenic alopecia is a multifactorial dermatological disorder, with a complex genetic inheritance. Treatment is a challenge both for doctor and patient.

Keywords: androgenic alopecia, genetics, treatment

REZUMAT

Alopecia androgenică reprezintă cea mai frecventă formă de cădere a părului, în care căderea părului se realizează progresiv, putând afecta toate rasele. Pe lângă impactul psihologic major și afectarea calității vieții, pacienții cu alopecie androgenică precoce pot suferi ulterior de boli coronariene severe și sindrom metabolic. Alopecia androgenică este o afecțiune dermatologică multifactorială, cu o moștenire genetică complexă. Tratamentul reprezintă o provocare atât pentru medic, cât și pentru pacient.

Cuvinte cheie: alopecia androgenică, genetică, tratament

INTRODUCERE

Alopecia androgenică (androgenetică) este o tulburare genetică, frecventă, ce are o predispoziție către sexul masculin, însă există și femei care suferă de această afecțiune. Alopecia androgenică reprezintă cea mai frecventă formă de cădere a

părului. Căderea părului se realizează progresiv, putând afecta toate rasele.

În general, incidența bolii crește o dată cu vârsta. La caucazieni, afectează până la 80% dintre bărbați și 50% dintre femei (1). În India, prevalența la bărbații cu vârste cuprinse între 30 și 50 de ani a fost estimată la 58% (2).



Pentru a evalua severitatea și amploarea alopeciei androgenice, de obicei se utilizează scara Ludwig la persoanele de sex feminin și scara Hamilton-Norwood la persoanele de sex masculin (3,4).

Atât bărbații, cât și femeile au niveluri crescute de receptori androgeni și activitate crescută a alfa-reductazei de tip I și II în zona frontală a scalpului, comparativ cu foliculii de păr localizați în zona occipitală, care au niveluri mai mari de aromatază. Activitatea alfa-reductazei de tip I și II în foliculii de păr frontali este de trei ori mai mare la bărbați decât la femei, alopecia androgenică masculină fiind considerată o afecțiune dependentă de androgeni; cu toate acestea, rolul semnalizării androgenilor la femei rămâne incert (5,6).

Pe lângă impactul psihologic major și afectarea calității vieții, pacienții cu alopecie androgenică precoce pot suferi ulterior de boli coronariene severe și sindrom metabolic. Persoanele cu un indice de masă corporală crescut pot suferi de alopecie androgenică severă (7,8,9).

Fiecare fir de păr își are originea într-un folicul de păr, iar ciclul de creștere a părului, care este realizat în patru faze, definește creșterea sa individuală și asincronă. Miniaturizarea foliculului pilos este semnul caracteristic alopeciei androgenice, această anomalie fiind de obicei ireversibilă, deși în unele cazuri sunt posibile revenirea parțială și o inversare a miniaturizării (10).

ASPECTE GENERALE

La toți pacienții suspecți de alopecie androgenică trebuie să se efectueze un istoric amănunțit, care să includă: vârsta de debut a căderii părului, istoricul căderii părului la rude (atât paterne, cât și materne), afecțiuni medicale precum sindromul metabolic și rezistența la insulină, aportul de steroizi anabolici, sub formă de izolate din zer pur sau shake-uri proteice, și statusul de fumători (2).

În general, modelul căderii părului și istoricul sunt de obicei suficiente pentru a pune diagnosticul corect. Pentru siguranță se pot utiliza teste clinice precum: dermatoscopia, testul tragerii de păr și tricoscopia.

În general, nu sunt necesare investigații de laborator pentru stabilirea diagnosticului. Cu toate acestea, la femei, pentru a exclude alte afecțiuni de bază, se pot efectua următoarele determinări: testosteron, sulfat de dehidroepiandrosteron, insulină și prolactină. În mod normal, biopsia nu este recomandată, dar în anumite cazuri se poate efectua biopsia, având un caracter informativ în alopecie areata sau lichen planus.



FIGURA 1. Factori care influențează diagnosticul alopeciei androgenice

Aproape toți pacienții cu alopecie au calitatea vieții scăzută, scăderea stimei de sine având un impact major. În funcție de impactul emoțional și de stadiul alopeciei, se poate interveni prin consiliere, psihoterapie sau terapie cu anxiolitice în cazurile severe (11,12,13).

Nu există dovezi clare care să sprijine utilizarea suplimentelor orale de aminoacizi, biotină, zinc și alți micronutrienți în căderea părului de orice origine (11).

ASPECTE GENETICE ACTUALE

Deși alopecia androgenică este mediată de androgeni, predispoziția genetică joacă un rol important în etiologia sa. Genetica alopeciei androgenice este complexă, genele AR și 5-alfa reductază sunt candidați atractivi pentru alopecia androgenică.

Există dovezi că atât enzimele 5-alfa reductaza, cât și receptorul de androgeni sunt foarte exprimați în foliculii cheliei, în comparație cu foliculii nebaldanți de pe același scalp, care se datorează diferitelor gene care codifică 5-alfa reductaza de tip I și II (14,15).

Heilmann și colaboratorii au arătat asocierea la nivelul genomului în alopecia androgenică, identificând semnale puternice de asociere în cromozomul X; atât gena AR, cât și receptorul ectodysplasin A2 (locus în Xq11-q12) au arătat semnale puternice pentru alopecia androgenică (16).

Un nivel ridicat este asociat genei AR, care poate conferi până la 40% din riscul genetic total (17). Polimorfismele cu un singur nucleotid, variațiile

numărului de copii și repetările triplete sunt printre polimorfismele care au fost studiate în legătură cu alopecia androgenetică. Gena AR se pare că este asociată în mod special cu alopecia androgenetică la bărbați (14). Sunt evidențiate anumite contradicții genetice în unele studii, precum studiul lui Hillmer și colaboratorii, care au arătat că pacienții cu alopecie androgenetică prezintă repetarea triplă de poliglicină GGN, în timp ce Ellis și colaboratorii au arătat că aceste repetări de poliglicină nu conferă susceptibilitate pentru alopecia androgenetică; inclusiv analizele variațiilor de număr de copii în AR sugerează că repetările de poliglicină nu sunt implicate în alopecia androgenetică (18,19). Deși rolul EDA2R în alopecia androgenetică nu este clar, analizele statistice arată că asocierea markerilor în EDA2R și AR par să fie rezultatul dezechilibrului legăturii (20).

Localizarea AR pe cromozomul X și semnalul puternic de asociere al EDA2R evidențiază importanța liniei materne în moștenirea alopeciei androgenetice (18). Aceste descoperiri subliniază importanța genei receptorului androgenilor responsabili pentru riscul crescut de alopecie androgenetică la bărbați, care au fost confirmate în mai multe studii independente.

Studiile de asociere la scară largă a genomului (scanarea markerilor pe un set complet de ADN genomic din multe cazuri și controale pentru a determina variațiile genetice asociate cu o trăsătură sau o anumită boală prin tehnologia microarray) au fost utilizate pentru a evalua moștenirea complexă a alopeciei androgenetice (21).

Heilmann și colaboratorii au identificat patru loci de risc pentru alopecie androgenetică, localizate în 2q35, 3q25.1, 5q33.3 și 12p12.1, cel mai puternic semnal de asociere a fost observat la 2q35, care conține gena WNT10A, ce are un efect genotipic asupra expresiei foliculului de păr (16). Li și colaboratorii au identificat 6 noi loci de risc pentru alopecie androgenetică în 1p36.22, 2q37, 7p21.1, 7q11.22, 17q21.31 și 18q21.1 și o asociere puternică pentru alopecia androgenetică în 20p11 și gena AR (22).

S-au descoperit că diverse gene precum BMP2, efrinA3, PGDS, PGD2, BDNF, proteina neurotrofină-3, factorul de creștere neuronală β , ASS1 și GSN sunt exprimate în mod diferențiat în cultura de celule din papile dermice și în probele de biopsie a scalpului de la pacienți cu alopecie androgenetică, putând fi implicate în dezvoltarea alopeciei androgenetice, fie ca promotori de creștere a părului, fie ca inhibitori (23,24).

Garza și colaboratorii au efectuat o analiză globală de expresie microarray prin biopsii din regiuni

de la pacienți cu alopecie androgenetică, găsind 250 de transcrieri exprimate în mod diferit, însă numai supraexpresia sintezei prostaglandinei a fost relevantă și a ajuns la concluzia că produsul PGDS prostaglandină D2 inhibă creșterea părului (23). Există și opinii contradictorii care susțin că nu există dovezi genetice pentru contribuția prostaglandinelor la etiologia alopeciei androgenetice (16).

Midorikawa și colaboratorii au constatat că nivelul crescut de androgeni a dus la un feedback negativ al expresiei genei Notch, ceea ce a dus la miniaturizarea foliculului pilos și la supraexpresia genei AR (24).

Puține studii au evaluat rolul epigeneticii asupra fiziologiei foliculilor de păr și etiologiei androgenetice a alopeciei. Cobb și colaboratorii au investigat modelele de metilare pe gena AR în foliculii de păr occipital și au observat o creștere a metilării genelor AR în foliculii occipitali, sugerând că o metilare a genei AR crescută protejează foliculii occipitali împotriva miniaturizării și a căderii părului (25).

ASPECTE TERAPEUTICE ACTUALE

Minoxidilul rămâne elementul principal al terapiei pentru alopecia androgenetică. Este folosit în principal la bărbați, se poate utiliza și la femei, însă trebuie avut în vedere riscul de hipertricoză. Minoxidilul se poate utiliza în combinație cu preparate topice precum procapil, capexil, aminexil.

Inhibitori de 5-alfa reductază. Minoxidilul și finasteridul sunt medicamentele aprobate pentru tratamentul căderii părului. Finasteridul 1 mg prezintă rezultate mai bune decât minoxidilul în ceea ce privește creșterea părului. Finasteridul se utilizează zilnic timp de 6-12 luni. Răspunsul la tratament trebuie evaluat după 6 luni, deși la unii pacienți poate dura până la 12 luni pentru a deveni evident (2). Finasteridul este contraindicat la femeile de vârstă reproductivă, din cauza efectelor teratogene ale acesteia.

Terapia cu plasmă bogată în plachete (PRP) poate fi utilizată, dar numai ca adjuvant pentru minoxidil sau finasterid, și nu ca monoterapie. Mecanismul terapiei PRP implică proliferarea celulelor papilei dermice induse de factorii de creștere ai PRP activat. Această terapie conține diverși factori de creștere și citokine care îmbunătățesc capacitatea inerentă a organismului de reparare și regenerare, fiind utilizată de obicei pentru tratarea cicatricilor acneice, rănilor care nu se vindecă, căderii părului și îmbunătățirea supraviețuirii grefei (26,27). În transplantul de păr, PRP poate fi o solu-

ție bună pentru grefe, care nu dăunează pacienților, cu toate acestea poate fi utilizată pentru cel mult 6 luni.

Terapia hormonală, cum ar fi utilizarea de antiandrogeni în alopecia androgenică la persoanele de sex masculin, nu s-a dovedit a fi foarte eficientă. Singura indicație bazată pe dovezi este utilizarea acetatului de ciproteronă la pacienții de sex feminin cu dovezi clinice și biochimice de hiperandrogenism (2).

Transplantul de păr – trebuie avută o grijă sporită în următoarele situații: pacienți tineri cu alopecie cu evoluție timpurie și pacienți cu Norwood gradul VI sau VII cu densitatea părului scăzută. Criterii de considerat pentru transplantul de păr: clasificarea gradului 3 Norwood; căderea părului stabilă care nu progresează rapid; eșecul unui tratament medical adecvat; la vârsta sub 25 de ani, transplantul trebuie făcut numai în cazurile de chelie extinsă; căderea părului bitemporal sau chelia părului frontal (28).

Procedurile de transplant de păr sunt de două tipuri: transplantul de unități foliculare și extracția de unități foliculare. Transplantul de unități folicu-

lare poate acoperi suprafețe mai mari, oferă grefe de calitate bună și fină, este semnificativ mai dureros, este incomod pentru pacient din cauza cicatrici liniare, doar zona occipitală centrală este zona donatoare. Extracția unității foliculare este mai ușor de efectuat, permite vindecarea rapidă a zonei donatorului, nu provoacă cicatrici, este relativ nedureros, procedura necesită mai mult timp decât transplantul de unități foliculare (29,30).

CONCLUZII

Alopecia androgenică este o afecțiune dermatologică multifactorială, cu o moștenire genetică complexă. O prevalență mai mare a sindromului metabolic este observată la bărbații cu alopecie androgenică cu debut precoce. Terapiile actuale sunt de lungă durată, iar unele dintre acestea sunt invazive. Pentru noi abordări terapeutice, sunt necesare mai multe studii, inclusiv genetice.

Mențiuni

Toți autorii au avut contribuție egală în realizarea articolului.

BIBLIOGRAFIE

- Heilmann S, Brockschmidt FF, Hillmer AM, Hanneken S, Eigelshoven S, Ludwig KU et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2013; 169:927-30.
- Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: An update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:613-25.
- Guarrera M, Cardo P, Arrigo P, Reborra A. Reliability of hamilton-norwood classification. *Int J Trichology* 2009;1:120-2.
- Anghel R, Iorga L, Marcu D et al. The role of Bosniak classification in the assessment of renal cystic masses and in the therapeutic protocol. *Arch Balk Med Union* 2018; 53(3):445-448.
- Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997; 109:296-300.
- Ioannides D, Lazaridou E. Female pattern hair loss. *Curr Probl Dermatol* 2015; 47:45-54.
- Clarke P. Male baldness. *Aust Fam Physician* 2016;45:186-8.
- Stănescu AMA, Matei A, Grăjdeanu IV, Appiah EA, Păpărașu C, Giurcăneanu C. Asocieria între psoriazis și sindromul metabolic, corelată cu deficitul vitaminei D în ambele afecțiuni. *Revista Medicală Română* 2016; LXIII(1):81-85.
- Stănescu AMA, Matei A, Grăjdeanu IV, Appiah EA, Giurcăneanu C. Multipli factori de interes în managementul psoriazisului și comorbidităților asociate. *Practica Medicală* 2016; 11,1(43):49-52.
- Jahoda CA. Cellular and developmental aspects of androgenetic alopecia. *Exp Dermatol* 1998; 7:235-48.
- Singal A, Sonthalia S, Verma P. Female pattern hair loss. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:626-40.
- Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Ștefani C, Iancu MA, Șerban B, Bratu OG, Socea B, Diaconu CC. O meta-analiză și review sistematic al prezenței depresiei în rândul pacienților cu vitiligo. *Practica Medicală* 2019; 14,2(66):113-117.
- Ștefani C, Grajdeanu IV, Șerban B et al. Abordarea depresiei în practica medicului de familie. *Revista Medicală Română* 2019; LXVI(1):24-28.
- Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2001; 116:452-5.
- Hibberts NA, Howell AE, Randall VA. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol* 1998;156:59-65.
- Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N, Drichel D, Hillmer AM, Herold C et al. Androgenetic alopecia: Identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol* 2013;133:1489-96.
- Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med* 1999; 341:964-73.
- Hillmer AM, Hanneken S, Ritzmann S, Becker T, Freudenberg J, Brockschmidt FF et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. *Am J Hum Genet* 2005; 77:140-8.
- Ellis JA, Scurrah KJ, Cobb JE, Zaloumis SG, Duncan AE, Harrap SB et al. Baldness and the androgen receptor: The AR polyglycine repeat polymorphism does not confer susceptibility to androgenetic alopecia. *Hum Genet* 2007;121:451-7.
- Prodi DA, Pirastu N, Maninchedda G, Sassu A, Picciau A, Palmas MA et al. EDAR is associated with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2268-70.
- Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Șerban B, Bratu OG, Socea B, Pantea Stoian A, Diaconu CC. Genetic implications in vitiligo

- and vitiligo-associated diseases. *Arch Balk Med Union* 2019; 54(1):161-165.
22. Li R, Brockschmidt FF, Kiefer AK, Stefansson H, Nyholt DR, Song K et al. Six novel susceptibility loci for early-onset androgenetic alopecia and their unexpected association with common diseases. *PLoS Genet* 2012;8:e1002746.
23. Garza LA, Liu Y, Yang Z, Alagesan B, Lawson JA, Norberg SM et al. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med* 2012; 4:126ra34.
24. Midorikawa T, Chikazawa T, Yoshino T, Takada K, Arase S. Different gene expression profile observed in dermal papilla cells related to androgenic alopecia by DNA microarray analysis. *J Dermatol Sci* 2004;36:25-32.
25. Cobb JE, Wong NC, Yip LW, Martinick J, Bosnich R, Sinclair RD et al. Evidence of increased DNA methylation of the androgen receptor gene in occipital hair follicles from men with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2011;165:210-3.
26. Cervantes J, Perper M, Wong LL, Eber AE, Villasante Fricke AC, Wikramanayake TC et al. Effectiveness of platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: A review of the literature. *Skin Appendage Disord*. 2018; 4:1-11.
27. Drăghici T, Negreanu L, Bratu OG, Tincu R, Socea B, Iancu MA, Stănescu AMA, Diaconu C. Liver abnormalities in patients with heart failure. *Archives of the Balkan Medical Union* 2018;53(1):76-81.
28. Patwardhan N, Mysore V. Dermatosurgery Task Force. Hair transplantation: Standard guidelines of care. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(Suppl 1):S46-53.
29. FUE vs. FUT Hair Transplants: Overview. (Accesat: August 2019) Disponibil la: <https://www.bernsteinmedical.com/hair-transplant/fue/fue-vs-fut/>.
30. Diaconu C, Bălăceanu A, Moroșan E. Sepsis biomarkers: Past, present and future. *Farmacia* 2015;63(6):811-815.