

ALMA MATER STUDIORUM

UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE DERMATOLOGICHE  
XIX CICLO

**NUOVI TRATTAMENTI PER  
L'ALOPECIA AREATA**

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

Presentata dal Dott.  
**Gianluca Parente**

Coordinatore e Relatore:  
Chiar.mo Prof.  
**Claudio Varotti**

ESAME FINALE ANNO 2007

MED/35

ALMA MATER STUDIORUM

UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE DERMATOLOGICHE  
XIX CICLO

# NUOVI TRATTAMENTI PER L'ALOPECIA AREATA

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

Presentata dal Dott.  
**Gianluca Parente**

Coordinatore e Relatore:  
Chiar.mo Prof.  
**Claudio Varotti**

ESAME FINALE ANNO 2007

Parole chiave: alopecia areata, terapia, corticosteroidi,  
clobetasolo propionato

## Indice

1. L'ALOPECIA AREATA
  - 1.1 Introduzione
  - 1.2 Clinica
  - 1.3 Eziopatogenesi
  - 1.4 Fisiopatologia
  - 1.5 Istopatologia
  - 1.6 Diagnosi differenziale
  - 1.7 Prognosi
  - 1.8 Accertamenti diagnostici
2. TERAPIA DELL'ALOPECIA AREATA
  - 2.1 PUVA-Terapia
  - 2.2 Immunoterapia Topica
  - 2.3 Corticosteroidi
  - 2.4 Antralina Topica
  - 2.5 Ciclosporina A
  - 2.6 Nuove terapie
  - 2.7 Terapie future
3. CONFRONTO DI EFFICACIA TRA CLOBETASOLO PROPIONATO IN MONOTERAPIA E IN ASSOCIAZIONE CON TRIAMCINOLONE ACETONIDE NEL TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA AREATA.
  - 3.1 Premessa
  - 3.2 Materiali e metodi
  - 3.3 Risultati
  - 3.4 Discussione
4. TABELLE pag. I
5. BIBLIOGRAFIA pag. VIII

# 1. L'ALOPECIA AREATA

## 1.1 Introduzione

L'alopecia areata è una forma di alopecia non cicatriziale, caratterizzata dalla improvvisa comparsa di aree prive di peli, di forma rotondeggiante, di numero e di dimensioni variabili, a possibile remissione spontanea. Non vi sono grosse differenze di incidenza tra i due sessi.

La malattia, pur esordendo più frequentemente nell'infanzia e nell'adolescenza, può interessare ogni età della vita. Una stima della reale incidenza della malattia è difficile in quanto le forme lievi della malattia non giungono sempre all'attenzione medica. Nelle varie statistiche l'incidenza appare ampiamente variabile dallo 0,02 al 4%; variabilità dovuta al fatto che alcuni dati si riferiscono a popolazioni di malati dermatologici ed altri alla popolazione in toto.

Si considera una patologia autoimmune mediata dai linfociti T che hanno come bersaglio il follicolo pilifero.



*Fig. 1 – Chiazze di Alopecia Areata.*

## 1.2 Clinica

L'alopecia areata presenta un esordio tipicamente acuto. Le manifestazioni cliniche sono molto eterogenee tra loro. Le chiazze compaiono più spesso sul cuoio capelluto o sulla barba, ma possono interessare qualsiasi parte del corpo e più raramente ciglia, sopracciglia, peli pubici o ascellari. Queste chiazze prive di peli, possono essere di forma circolare od ovale, a margini regolari. La cute appare liscia, di colore bianco-latte e gli sbocchi follicolari dilatati.

I segni clinici più rilevanti sono i peli a *punto esclamativo* e i *peli cadaverizzati*. I primi sono peli corti, tronchi a pochi millimetri dall'ostio follicolare, con diametro e colore che si riducono in senso prossimale e li ritroviamo maggiormente ai bordi delle chiazze alopeciche. I secondi sono piccoli punti neri a livello della cute alopecica, dovuti all'accumulo di cheratina a livello degli infundibuli dilatati dei follicoli piliferi. Entrambi rappresentano un segno di attività della malattia, come il pull test positivo ai margini delle chiazze.

Di solito la caduta dei capelli avviene in modo asintomatico, ma ci sono pazienti che riferiscono appena prima della comparsa della chiazza, parestesie, prurito, bruciore e persino dolore (1).

La ricrescita presenta spesso capelli depigmentati. I capelli bianchi sono spesso risparmiati dalla malattia e se questa insorge in modo acuto in paziente brizzolato, può ritrovarsi improvvisamente con tutti i capelli bianchi, in quanto la malattia colpisce selettivamente i capelli pigmentati (4).

La classificazione clinica può essere effettuata in base al pattern di caduta dei capelli o in funzione dell'estensione.



*Fig. 2 – Oftasi.*

In base al pattern si evidenzia: *alopecia areata propriamente detta*, con chiazze singole o multiple a livello del cuoio capelluto; *oftasi* la malattia interessa la regione parieto-temporo-occipitale; *oftasi invertita* interessa le zone fronto-parieto-temporale; la forma *diffusa* o *incognita* caratterizzata da diradamento diffuso dei capelli senza chiazze; la forma *reticolare*, con presenza contemporanea di chiazze in forma attiva e altre in regressione.

In base all'estensione si distinguono: alopecia areata in chiazze singole o multiple (ACM); *alopecia totale*, caratterizzata da perdita di tutti i capelli (AT); *alopecia universale*, con caduta di tutti i peli corporei (AU).

I pazienti affetti da alopecia areata presentano spesso alterazioni ungueali che solitamente interessano più unghie e che possono precedere o seguire le manifestazioni alopeciche. Il pitting è l'anomalia più comune. Le depressioni cupoliformi, tipicamente superficiali e disposte in modo geometrico sono espressione clinica di un interessamento infiammatorio della matrice prossimale. La lunula spesso presenta piccole chiazze eritematose (lunule marezzate) (1). In circa un 3% dei pazienti con alopecia areata, si manifesta una onicodistrofia grave, che può coinvolgere tutte le 20 unghie. Questo quadro clinico si chiama *trachionichia* (dal greco *trakhys*=ruvido),

dove la superficie ungueale appare molto irregolare e ruvida. Può essere distinta in due tipologie cliniche:

Tipo 1, la lamina ungueale presenta tante depressioni cupoliformi che formano una sorta di reticolo, l'unghia mantiene la sua lucentezza;

tipo 2, la lamina è opaca, con superficie desquamante, e margine frastagliato. Il suo esordio può precedere o seguire quello dell'alopecia anche di anni e il suo decorso non è necessariamente correlato all'andamento della malattia tendendo spesso a risolversi spontaneamente. Istologicamente presenta alterazioni spongiotiche dell'apparato ungueale. (4).

### **1.3 Eziopatogenesi**

L'eziopatogenesi dell'alopecia areata è eterogenea e presenta ancora parecchi punti oscuri per quanto siano noti o supposti alcuni fattori causali o scatenanti.

#### *Fattori genetici*

Nell'alopecia areata vi è una forte componente ereditaria. Nel 6-27% dei casi, a seconda delle diverse statistiche, la malattia è familiare con una modalità di trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile. E' stata riportata un'incidenza familiare del 37 % in pazienti che hanno avuto la prima chiazza alopecica prima dei trenta anni di età, e un 7,1% in chi ha riportato un primo episodio dopo i trenta anni. Nei gemelli omozigoti, per esempio, l'AA si manifesta alla stessa età e con gli stessi aspetti clinici (2).

Un'incidenza dell'8,8% di AA in pazienti con sindrome di Down suggerisce il coinvolgimento di un gene sul cromosoma 21.

Inoltre, si è evidenziata un'associazione tra un aumento di severità dell'AA e la presenza di un polimorfismo nel gene del recettore dell'interleuchina 1 (IL-1).

In conclusione molte ricerche indicano la possibilità che l'AA sia una malattia poligenica con geni in correlazione con la predisposizione alla malattia e altri geni alla severità. Molto probabilmente c'è

un'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali che interagendo, inducono la malattia (2).

### *Fattori immunologici*

L'alopecia areata è un'affezione a patogenesi autoimmune, sostenuta da una risposta immunologica di tipo cellulo mediata contro un antigene del follicolo pilifero. L'infiltrato peribulbare è costituito quasi esclusivamente da T linfociti con un aumentato rapporto T helper-T suppressor, rapporto particolarmente alto durante le fasi di attività della malattia.

Molti linfociti T dell'infiltrato sono attivati come evidenziato dal fatto che esprimono gli antigeni DR. I linfociti T attivati potrebbero aggredire i cheratinociti della matrice del bulbo pilifero innescando il processo patologico che caratterizza l'alopecia areata. I linfociti T attivati hanno infatti la capacità di rilasciare linfochine (interferone  $\gamma$ , fattore  $\alpha$  di necrosi tumorale, transforming growth  $\beta$  factor) che potrebbero agire sulle cellule del bulbo pilifero arrestandone la crescita. Di recente è stato evidenziato che i pazienti con alopecia areata in fase attiva presentano elevati livelli serici del recettore per l'interleuchina 2. Questo dato è in accordo con l'ipotesi che l'attivazione dei T linfociti rivesta un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia. Sembra inoltre che ad influenzare la gravità ed estensione del quadro clinico concorra l'espressione di una determinata variante allelica del gene che codifica l'antagonista del recettore per l'interleuchina-1 (IL-1 ra). La frequenza dell'allele 2 è risultata, infatti, significativamente aumentata nei pazienti affetti da forme gravi di alopecia areata (alopecia totale ed universale) rispetto a soggetti normali o con poche chiazze alopeciche. L'interesse di tale dato deriva dal fatto che l'interleuchina-1 $\alpha$  avrebbe un effetto inibitorio sulla crescita del follicolo pilifero.

Sono riportate associazioni tra l'AA e altre patologie autoimmuni, in particolare malattie della tiroide e la vitiligine come evidenziato dal riscontro relativamente frequente di anticorpi antitiroidei e antimicrosomiali. C'è anche un'aumentata incidenza di positività per



gli anticorpi anticellule parietali gastriche, antinucleari ed antimuscolo liscio. Altre associazioni sono con anemia perniziosa, diabete mellito di tipo I, gastrite cronica atrofica, artrite reumatoide, lichen planus, lupus eritematoso sistemico, malattia celiaca, miastenia grave, morbo di Basedow, tiroidite Hashimoto (2) (Tab. 1).

Come nelle altre patologie con una forte componente autoimmune, anche nell'AA ritroviamo un' associazione con l'HLA, determinando la predisposizione, la severità, la cronicità, e la resistenza alla malattia. L'allele di classe II dell' HLA, DQB1\*03 è un marker generale per individuare la predisposizione all'AA, infatti è presente in circa l'80% dei pazienti con questa malattia.

Anche l'allele DRB1\*1104 è circa 10 volte più frequente nei vari tipi di AA, rispetto a una popolazione di controllo. Markers per individuare severità e cronicità della malattia, appaiono essere l'allele HLA-DQB1\*0301 e DRB1\*0401, i quali sono significativamente presenti nelle forme a lunga insorgenza, di alopecia totale (AT) e alopecia universale (AU). Quindi le forme cliniche di alopecia, come quella propriamente detta, con una o più chiazze alopeciche e le forme AT\AU possono essere distinguibili a livello molecolare, in base alla predisposizione genetica che determina l'estensione della malattia.(3).

### ***Infezioni***

Gli agenti virali potrebbero avere un ruolo nell'eziologia dell'alopecia areata. I virus scatenerebbero la malattia con meccanismi simili a quelli imputati nella patogenesi di altre malattie autoimmuni a possibile eziologia virale (Diabete tipo I). Il concetto base è quello del mimetismo molecolare, ma non ci sono studi conclusivi. Si è pensato al citomegalovirus.

### ***Fattori psicologici***

Sebbene gli stress emotivi siano stati spesso citati come fattore scatenante di questo disordine, non vi sono dati definitivi a conferma di ciò. Comunque numerosi dati clinici e sperimentali hanno mostrato la possibilità che gli eventi emozionali e stressanti possano influenzare sia l'immunità umorale che cellulo mediata.

### *Fattori neurologici*

Il sistema nervoso periferico può produrre neuropeptidi che modulano l'infiammazione e i processi proliferativi. Nell'AA si ha riduzione di calcitonin-gene-related peptide (CGRP) e sostanza P. Il neuropeptide CGRP ha potente azione antinfiammatoria e SP è capace di indurre ricrescita di capelli nel topo. Il tutto è ancora in studio.

## **1.4 Fisiopatologia**

L'alopecia areata colpisce i follicoli in anagen, che è la fase a maggior attività mitotica e quindi più vulnerabile del ciclo, mentre risparmia i follicoli in telogen. Tuttavia non si verifica un danno permanente del follicolo pilifero nonostante vada incontro ad una serie di fenomeni degenerativi più o meno rilevanti. Ciò si traduce per i follicoli colpiti in un'anomala attività ciclica di tipo abortivo, senza riuscire a completare la loro fase di crescita. Sembra che l'alopecia areata colpisca solo i follicoli che si trovano in una ristretta sottofase anagenica, quella a maggiore attività mitotica (anagen V). Nell'uomo questa evenienza può verificarsi solo in soggetti con scarsi telogen ed in regioni in cui l'anagen sia più lungo possibile. Ciò spiega come l'alopecia areata sia più rara nei pazienti con alopecia androgenetica, nei quali l'anagen è di breve durata, e come la localizzazione in zone ad anagen più breve (nuca, regioni temporali, e peggio pube e sopracciglia) abbia una prognosi peggiore.

Il meccanismo patogenetico dell'alopecia areata consiste sostanzialmente in un danneggiamento dei cheratinociti della matrice del pelo che dovrebbero differenziarsi verso il fusto. Nel caso l'insulto sia grave il follicolo entra rapidamente in telogen dopo una brusca interruzione del processo di cheratinizzazione; il pelo, gravemente danneggiato, può rompersi pochi millimetri dopo la sua fuoriuscita dall'ostio follicolare (capelli a punto esclamativo). Se il danno è più lieve, il follicolo colpito riesce a prolungare l'anagen producendo, però, un pelo distrofico. Durante il telogen, il follicolo appare protetto dalla malattia e continua regolarmente il suo ciclo fino alla ripresa di

un nuovo anagen. In questa fase tuttavia, se la malattia è ancora attiva, il ciclo follicolare si arresta in anagen III e IV, prima che il follicolo abbia prodotto il pelo (4).



*Fig. 4a - Peli cadaverizzati*



*Fig. 4b - Capello a punto esclamativo*

## **1.5 Istopatologia**

L'istopatologia dell'alopecia areata varia secondo la fase della malattia o della zona in cui viene eseguito il prelievo.

Nello stadio acuto, quando i capelli cadono per la prima volta, si osserva un elevato numero di follicoli in catagen-telogen con un infiltrato linfocitario solitamente localizzato al di sotto del follicolo stesso, nella sede occupata durante l'anagen. I follicoli in anagen, eventualmente presenti, possono essere sia di dimensioni normali, con il bulbo situato nell'ipoderma, che di piccole dimensioni con bulbo superficializzato e denso infiltrato peribulbare. E' possibile il riscontro di infundiboli dilatati contenenti ammassi di cheratina che costituiscono il corrispettivo istologico del pelo cadaverizzato. Nelle chiazze alopeciche presenti da lungo tempo e nei pazienti con alopecia totale o universale, il reperto più comune è costituito dalla presenza di follicoli nelle prime fasi dell'anagen (fasi III e IV) circondati da un denso infiltrato linfocitario peribulbare a "sciame d'api". Si possono inoltre osservare follicoli in telogen di piccole dimensioni, spesso privi del pelo a clava. Di solito i follicoli, tipicamente superficializzati, presentano una densità normale.

Nelle aree di ricrescita iniziale si notano follicoli in anagen di maggiori dimensioni contenenti un sottile fusto senza midollo. In rari casi è possibile osservare una notevole riduzione della densità follicolare con progressiva distruzione dei follicoli che risultano sostituiti da tessuto fibroso.

## **1.6 Diagnosi differenziale**

La diagnosi di alopecia areata, non è difficoltosa quando la patologia si manifesta con le tipiche chiazze localizzate al cuoio capelluto. Ma la malattia può presentarsi anche in forme più insolite. Per esempio l'AA incognita può confondersi con il telogen effluvium, perché si ha questa caduta diffusa sull'intero scalpo; ma sappiamo che nell'AA i capelli cadono in telogen o distrofici in anagen, mentre nel telogen effluvium sono solamente in telogen.

L'AA deve essere differenziata dall'alopecia androgenetica, dove in quest'ultima si mostra il tipico pattern della calvizie, con caduta non preponderante e pull test negativo.(1).

Bisogna identificare l'alopecia triangolare congenita, caratterizzata da una chiazza alopecica localizzata a livello fronto-temporale, che però non presenta peli a punto esclamativo ed è presente fin dalla nascita.

Si deve fare diagnosi differenziale con le alopecie cicatriziali, tra cui il lupus eritematoso discoide(LED) e il lichen plano pilare.

La tricotillomania, presenta peli spezzati a distanza variabile dall'ostio follicolare.

Ricordarsi della tinea (presenta scalpo infiammato e potrebbero esserci squame), la sifilide, l'alopecia neoplastica, l'alopecia postfebbrile, sindrome cronica da Candida.

Comunque in casi dubbi è indicato effettuare una biopsia. (5)

## **1.7 Prognosi**

La prognosi dell'alopecia areata è imprevedibile. Nella maggior parte dei pazienti i peli ricrescono spontaneamente, ma il decorso

dell'affezione è tipicamente recidivante e spesso le recidive sono più gravi dell'episodio iniziale.

Si può comunque affermare che la prognosi è in relazione all'età di insorgenza, alla familiarità, alla gravità del quadro clinico, alla durata, alla presenza di malattie autoimmuni, alla risposta a precedenti trattamenti (2) (Tab. 2).

Bisogna ricordare che l'alopecia areata è una patologia di natura benigna, ma può creare nel paziente un notevole stress e disagio psicologico che può influire in modo negativo sulla qualità della vita. Sono persone insicure, con bassa autostima e soprattutto le donne si sentono menomate e limitate nella propria femminilità, in questi casi si consiglia un supporto psicologico.

## **1.8 Accertamenti diagnostici**

Nella maggior parte dei pazienti, la diagnosi viene effettuata in base al quadro clinico. Ci sono però casi dubbi in cui sono necessari esami diagnostici.

Il tricogramma può evidenziare la maggior parte delle radici distrofiche assottigliate nella parte prossimale, con assenza della zona cheratogena scura e, talvolta, delle guaine epiteliali interne ed esterne. L'esame istologico viene indicato nei casi con esordio clinico atipico o nei pazienti con alopecia a lunga insorgenza, dove si potrebbe avere una riduzione dei follicoli e quindi vedere se un eventuale terapia possa avere ancora effetto.

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, non ne esistono di specifici per l'AA. Si tendono a fare esami che possono rilevare un eventuale patologia autoimmune associata e la presenza di atopia.

Si ricercano anticorpi antinucleo, anticorpi anticellule parietali gastriche, anticorpi antimicrosomiali tiroidei, anticorpi antitireoglobulina, emocromo, fattore reumatoide, FT3, FT4, TSH, gastrinemia, IgE, VES, esami colturali per miceti ed esami sierologici per sifilide (4).

## **2. TERAPIA DELL'ALOPECIA AREATA**

L'impossibilità di individuare l'effettivo fattore eziologico della malattia ha condotto alla sperimentazione di diversi schemi di trattamento con risultati più o meno soddisfacenti, ma mai totalmente efficaci da determinare risultati apprezzabili in tutti i pazienti, e da essere in grado di prevenire le recidive. Essendo, inoltre, il decorso dell'alopecia areata tipicamente "capriccioso", con un'alternanza di remissioni spontanee e di recidive, un'eventuale ricrescita potrebbe attribuirsi non ad una reale efficacia della terapia, bensì ad un evento puramente naturale.

Tra le terapie solitamente adottate nella cura all'alopecia areata, alcune vanno considerate come placebo (Tab. 3). E' il caso del minoxidil al 2-5% (4), della crioterapia, di ansiolitici e antidepressivi quali l'imipramina, dell'isoprinosina e della timopentina, con i quali non mancano tuttavia in letteratura risultati apprezzabili. Altre terapie invece, pur non rappresentando la soluzione definitiva alla malattia, sono tuttavia in grado di favorire una ricrescita più o meno completa, e pertanto possono essere considerate come trattamenti efficaci.

Qualsiasi trattamento impiegato nell'AA deve essere protratto per almeno 9-12 mesi, prima di poterne valutare l'efficacia

### **2.1 PUVA-Terapia**

Per il trattamento dell'AA, diversi studi hanno preso in esame l'utilizzo della PUVA-TERAPIA:

- Somministrazione orale del 8-Methoxypsoralen (8-MOP), insieme alle radiazioni ultraviolette di tipo A (UVA) sul cuoio capelluto o total body.
- Applicazione topica del 8-MOP e radiazioni UVA sul cuoio capelluto.
- Applicazioni topiche con psoraleni con PUVA-turban.

La PUVA terapia è efficace ma necessita di molte sedute (20-30) per dare risultati soddisfacenti. Il trattamento viene eseguito tre volte la

settimana a dosi crescenti. La terapia determinerebbe una riduzione delle cellule di Langerhans e dell'infiltrato T cellulare peribulbare ed intrabulbare

La PUVA-TERAPIA può indurre nausea, bruciore sul cuoio capelluto, alterazioni cutanee pigmentarie e neoplastiche, quindi non è indicata come trattamento di lungo termine (7).

## **2.2 Immunoterapia Topica**

L'immunoterapia topica venne introdotta nel 1976. Si utilizzano sostanze dotate di elevata capacità sensibilizzante che, applicate sul cuoio capelluto affetto da alopecia, sono in grado di provocare una dermatite allergica da contatto. L'effetto terapeutico è strettamente legato all'immunostimolazione locale che agirebbe attraverso un duplice meccanismo: da un lato l'antigene sintetico agirebbe in senso competitivo con l'antigene ancora sconosciuto che causa la malattia, per cui si fornirebbe al sistema immunitario un bersaglio alternativo a quest'ultimo; dall'altro una prolungata immunostimolazione determinerebbe un aumento dei linfociti T suppressor tale da contrastare la reazione immunitaria nei confronti del follicolo (7,8).

Due sono le sostanze su cui si basa attualmente la terapia sensibilizzante: il Dibutilestere dell'acido Squarico (SADBE) e il Difencilciclopropenone (DFC). Non sono mutageni e non si trovano naturalmente nell'ambiente.

Il Dinitroclorobenzene (DNCB), un tempo usato, oggi è abbandonato per le sue confermate azioni mutagene.

La sensibilizzazione avviene mediante applicazione di un cerotto da Patch-test, contenente la sostanza al 2% (in acetone), sul cuoio capelluto per 48 ore. Trascorse tre settimane si comincia l'applicazione del preparato, in un'area alopecica della testa, a concentrazioni tali da produrre localmente una lieve dermatite da contatto. Le applicazioni sono effettuate solitamente una volta la settimana, su un'area delle dimensioni di una moneta (4).

Tra i possibili effetti collaterali che possono essere segnalati ricordiamo una linfadenopatia a livello cervicale od occipitale durante il trattamento; una dermatite da contatto o un orticaria da contatto; alterazioni pigmentarie di tipo acromico o ipercronico.

Un inconveniente non raro nell'immunoterapia topica è lo sviluppo di una tolleranza immunitaria nei confronti della sostanza allergizzante. Ciò comporta l'impiego di concentrazioni sempre maggiori dell'aptene e, talvolta, il passaggio ad un aptene alternativo.

### 2.3 Corticosteroidi

I corticosteroidi vengono usati a livello topico, intralesionale e sistemico, con differenti risultati.

#### *Corticosteroidi Topici*

L'efficacia dei corticosteroidi per via topica nel trattamento delle dermatosi infiammatorie fu notata subito dopo l'introduzione in terapia dell'idrocortisone nel 1952.

In epoca successiva sono stati sintetizzati numerosi analoghi che offrono ampie possibilità di scelta riguardo a potenza, concentrazione e veicolo (componente base della crema o pomata in grado di influenzare la stabilità e l'assorbimento del farmaco).

<b>Efficacia minima</b>	
0,25-2,5%	Idrocortisone
0,25%	Metilprednisolone acetato
0,50%	Prednisolone
<b>Efficacia bassa</b>	
0,01%	Fluocinolone acetone
0,05%	Aclometasone dipropionato
0,025%	Triamcinolone acetone
<b>Efficacia intermedia</b>	
0,2%	Idrocortisone valerato
0,025%	Betametasone benzoato
0,05%	Deossimetasone
0,1%	Triamcinolone acetone
<b>Efficacia elevata</b>	
0,05%	Betametasone dipropionato
0,1%	Amcinonide



0,5%	Triamcinolone acetone
0,2%	Fluocinolone acetone
<b>Efficacia massima</b>	
0,05%	Betametasone dipropionato in veicolo ottimizzato
0,05%	Diflorasone diacetato in veicolo ottimizzato
0,05%	Clobetasolo propionato

**Tab. - Efficacia dei corticosteroidi ad uso topico in varie formulazioni (14).**

L'efficacia dei corticosteroidi per via topica è fondata principalmente sull'attività antinfiammatoria e antiproliferativa. I corticosteroidi vengono assorbiti solo in misura minima per applicazione sulla cute normale. L'occlusione con un mezzo impermeabile, come un bendaggio plastico, rappresenta un metodo efficace per favorire l'assorbimento, fino ad un aumento di 10 volte.

E' d'obbligo rilevare che l'assorbimento dei corticosteroidi varia notevolmente a seconda della zona anatomica. Per esempio facendo uguale a 1 l'assorbimento a livello dell'avambraccio, l'idrocortisone presenta un assorbimento di 0,14 a livello plantare, di 6 alla fronte, 3,5 a livello del cuoio capelluto. L'assorbimento risulta aumentato di varie volte su cute infiammata. Ricordiamo che gli unguenti, più delle creme e delle lozioni, ottimizzano l'attività dei corticosteroidi. Nel processo di assorbimento cutaneo, il farmaco steroideo viene generalmente metabolizzato in composti inattivi prima di entrare nel sistema circolatorio. Tale processo è utile nel limitare gli effetti collaterali sistemici (14) (15).

L'efficacia dei corticosteroidi topici, specificatamente nell'impiego dell'AA è ancora controversa e molti autori li considerano per lo più un trattamento di tipo placebo.

### ***Corticosteroidi Intralesionali***

Diversi studi hanno riportato la ricrescita di capelli nella maggior parte dei pazienti sottoposti a questo trattamento.

Questo metodo si propone di apportare una alta concentrazione del farmaco direttamente nella zona colpita dalla malattia, limitandone gli effetti collaterali a livello sistemico (15).

Il procedimento è doloroso, con difficoltà a trattare l'intero cuoio capelluto; si effettuano queste iniezioni intradermiche multiple di 0,1 ml, contenenti 3-10 mg/ml di triamcinolone acetone, una volta al mese circa e si interrompe la terapia entro 6 mesi, se non si evidenzia una ricrescita accettabile (7).

### ***Corticosteroidi Sistemici***

I corticosteroidi sistemici sono in grado di indurre un'ottima ricrescita anche in casi inveterati, tuttavia i loro effetti sono strettamente dose dipendente (60-100 mg di prednisone/die) con un rapporto rischio beneficio molto alto (7). Inoltre può risultare difficile evitare alla sospensione del trattamento un effetto "rebound", con ricomparsa della malattia in forma più grave e più resistente alla terapia steroidea.

## **2.4 Antralina Topica**

L'antralina topica rappresenta una delle terapie migliori nel trattamento dell'alopecia areata lieve in età pediatrica e dell'alopecia areata della barba. Tale sostanza è in grado di evocare una dermatite irritativa e sembra avere un'azione tossica sulle cellule di Langerhans con inibizione della liberazione di IL2 e dell'attività citotossica dei natural killer. Può essere utilizzata una crema o una lozione ad alta concentrazione di antralina (1%) per una o due ore (short contact therapy) oppure un topico a bassa concentrazione (0.1-0.5%) per otto-dieci ore, tutti i giorni (4).

## **2.5 Ciclosporina A**

La ciclosporina A è vantaggiosamente utilizzata come terapia per via sistemica, in diverse patologie, dove l'immunità cellulare, specialmente dei linfociti TCD4, ha un'azione eziopatogenetica. Inoltre è conosciuto il suo effetto secondario di ipertricosi, per questo motivo è stata testata su pazienti con AA.

Molti sono gli studi con dati spesso contrastanti. Di certo per avere una ricrescita dei capelli, sono necessarie alte dosi di ciclosporina

(5mg/Kg/die) e spesso dopo il trattamento si assiste ad una ricaduta dei capelli (10).

La ciclosporina ha come meccanismo d'azione, a livello molecolare, quello di impedire la trascrizione dell'IL-2 che a sua volta stimola la secrezione dell'interferone gamma. Interviene quindi inibendo l'attivazione dei linfociti T helper e a livello della risposta immunitaria, nell'interazione tra antigeni, cellule presentanti l'antigene come i macrofagi, cellule dendritiche e linfociti T.

Da segnalare i notevoli effetti collaterali della ciclosporina, come alterazioni della funzione renale, aumento della concentrazione ematica dei lipidi e ipertensione.

## 2.6 Nuove terapie

Nuovi farmaci immunomodulatori topici e nuove terapie biologiche sono state sviluppate o sono tuttora in fase di sviluppo per il trattamento di malattie infiammatorie cutanee immuno-mediate come la psoriasi e la dermatite atopica. Per queste stesse terapie l'alopecia areata, malattia autoimmune T-cell mediata, può rappresentare un'ottima indicazione. La base di approccio a queste patologie cutanee immuno-mediate verte su quattro punti fondamentali: 1) riduzione del numero di linfociti T ad azione patogena; 2) inibizione dell'attivazione e della migrazione dei linfociti T; 3) immuno-deviazione ovvero induzione al passaggio da una risposta immune mediata da citochine di tipo 1 ad una mediata da citochine di tipo 2 (è ciò che accade nell'immunoterapia topica con SADBE o DFC); 4) blocco dell'attività di citochine ad azione pro-infiammatoria.

Gli **immunomodulatori topici** sono una classe di farmaci in grado di sopprimere la trascrizione di citochine da parte dei linfociti T. Due sono i topici immunomodulatori più studiati, Tacrolimus e Pimecrolimus, entrambi inibiscono la calcineurina e, quindi, la produzione di IL-2 con conseguente riduzione della proliferazione T linfocitaria in risposta ad antigeni esterni. Il **Tacrolimus** (Protopic®) è

stato usato per molti anni dopo trapianti di fegato e rene per prevenire il rigetto d'organo. Esso agisce direttamente sui linfociti T, inibendo la trascrizione dell'IL-2 con conseguente diminuzione della crescita e della proliferazione dei linfociti T in presenza di un antigene estraneo. Inibisce anche altre citochine importanti nell'attivazione dei linfociti T come  $TNF\alpha$  e  $INF\gamma$ .

Come per altri agenti immunosoppressori, l'assunzione di Tacrolimus per via sistemica è associata a significativi effetti collaterali, come una alterazione della funzionalità renale, epatica e ipertensione. Invece diversi studi, hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del FK506 topico in pomata, in pazienti con dermatite atopica. Questa formulazione topica è stata studiata in più di 10.000 pazienti a livello mondiale ed è apparsa senza significativi effetti collaterali a livello sistemico. Tacrolimus in pomata, non causa atrofie cutanee, alterazioni pigmentarie o teleangectasie.

Purtroppo la formulazione in pomata del FK506, potrebbe non essere ottimale per il trattamento dell'AA. Gli studi effettuati sono contrastanti. In alcuni, questo trattamento non ha avuto nessun tipo di influenza sulla caduta dei capelli, in altri invece sono ricresciuti.

I dati più favorevoli riguardano pazienti che presentano ancora a livello dermico un denso infiltrato di linfociti T e chi presenta la variante alopecica a chiazze multiple; non sono confortanti in pazienti con alopecia universale a lungo decorso. Comunque una formulazione meno oleosa e grassa di Tacrolimus, potrebbe migliorare la distribuzione della pomata sulla cute, la sua efficacia e la sua compliance.

Il **Pimecrolimus** (Elidel<sup>®</sup>), derivato degli ascomiceti, è una cell-selective con azione inibente sulle citochine, sviluppata per il trattamento delle patologie infiammatorie della pelle. Il Pimecrolimus lega la macrophilin-12, inibisce la calcineurina, diminuisce la sintesi di citochine infiammatorie come IL-2 e  $INF\gamma$  e sopprime l'attivazione delle mast cellule e dei linfociti T. Questo immunomodulatore ha un'alta azione specifica antinfiammatoria sulla pelle e un basso

potenziale sul sistema immunitario sistemico. La crema con formulazione al 1% di Pimecrolimus, è sicura ed efficace per la dermatite atopica e non causa atrofia cutanea o teleangectasia. Il limite della formulazione in crema è la sua incapacità a penetrare in profondità e quindi difficilmente agisce contro i linfociti T implicati nell' AA. L'utilizzo del Pimecrolimus per via orale, è in studio per patologie come la psoriasi e come la formulazione in crema, non causa immunosoppressione sistemica.

In studio c'è anche la **Ciclosporina A** topica (Psorban<sup>®</sup>), ma con risultati meno entusiasmanti, rispetto ai due immunosoppressori precedenti. Nel passato, la formulazione topica era inefficace per la sua bassa capacità di penetrazione della cute. Per superare questo inconveniente fu coniugato un eptamero di arginina alla CsA attraverso un linker pH-sensibile, progettato a rilasciare la CsA al pH fisiologico interno della cute. Con questo espediente, si è visto nei modelli animali, la penetrazione della CsA nell'epidermide e nel derma, con azione antinfiammatoria.

Le **terapie biologiche** sono dirette contro specifici recettori di superficie con grossi vantaggi in termini di specificità e di sicurezza. Lo scopo è quello di inibire l'interazione dei linfociti T con le APC (antigen presentino cell) che da origine all'attivazione linfocitaria. Vengono somministrati per via sottocutanea, intramuscolo o intravenoso.

Sappiamo che l'AA ha come base patogenetica, l'attivazione dei linfociti T. Il processo di attivazione richiede due segnali tra il linfocita T e la cellula presentante l'antigene (APCs). Il primo segnale implica la presentazione di uno specifico antigene legato al MHC, sulla superficie dell'APC e il suo riconoscimento effettuato dal recettore sulla superficie del linfocita T. Al momento l'antigene specifico coinvolto nell' AA è sconosciuto. Dopo il riconoscimento dell' antigene da parte della cellula T, un secondo segnale di co-stimolazione deve essere trasmesso dalla APC al linfocita T per attivarlo. Questa co-stimolazione coinvolge diverse interazioni

molecolari, e sono proprio queste strutture il bersaglio dei vari agenti biologici, per bloccare l'attivazione dei linfociti T.

I quattro agenti biologici maggiormente in uso sono Etanercept, Infliximab, Efalizumab e Alefacept. Sviluppati per il trattamento di patologie come l'artrite reumatoide, la psoriasi, la malattia di Crohn, potrebbero in futuro trovare utilizzo nell'alopecia areata visti i numerosi dati favorevoli in pazienti affetti da psoriasi e la somiglianza patogenetica che accomuna queste patologie.

L'**Etanercept** (Enbrel<sup>®</sup>) è una proteina di fusione umana, che inibisce citochine infiammatorie, come il TNF $\alpha$ . Il suo uso è approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite reumatica giovanile e dell'artrite psoriasica. Viene somministrata due volte a settimana, per via sottocutanea. Gli studi clinici per la psoriasi hanno dato risultati promettenti, anche se i margini di sicurezza a lungo termine non sono determinati. L'**Infliximab** (Remicade<sup>®</sup>) inibisce la citochina infiammatoria TNF $\alpha$  ed è un anticorpo chimerico (topo/uomo). Il suo uso è approvato per l'artrite reumatoide e il morbo di Crohn. Viene somministrato per via intravenosa in 90 minuti circa. Gli studi clinici mostrano una rapida efficacia nella psoriasi. Gli effetti a lungo termine sono attualmente in monitoraggio in Europa e in Nord America. In rari casi si è manifestata un'attivazione della TBC, la sclerosi multipla, positività agli anticorpi antinucleo, linfomi e pancitopenia. Questi pazienti però, erano sottoposti a concomitanti terapie immunosoppressive per artrite reumatoide e morbo di Crohn, e non si pensa ad una relazione casuale tra questi eventi e l'uso dell'inibitore del TNF $\alpha$ . L'**Efalizumab** (Raptiva<sup>®</sup>) è un anticorpo monoclonale umano, con diversi effetti, tra cui alcuni potenzialmente terapeutici per l'AA. Questo anticorpo lega il CD11a, un componente del LFA-1 che si articola con ICAM-1 presente sulla cellula APC in modo tale da interrompere questo segnale di co-stimolazione. Inoltre blocca l'adesione dei linfociti T all'endotelio e la loro migrazione nel tessuto infiammato. Viene somministrato per via sottocutanea, una volta alla settimana. L'**Alefacept** (Amevive<sup>®</sup>) è una proteina di

fusione che induce apoptosi nei linfociti T che esprimono un elevato livello di CD2. Esso potrebbe bloccare il LFA-3/CD2, segnale di co-stimolazione. E' approvato per la psoriasi. Richiede il monitoraggio del conteggio dei linfociti T CD4+. Ha un eccellente profilo di sicurezza. Viene somministrato una volta alla settimana, per via intramuscolo o bolo intravenoso.

Altri agenti biologici sono in studio, come ad esempio il CTLA4Ig, una proteina di fusione che blocca CD80/86(B7), co-stimolatore (3).

## **2.7 Terapie future**

### **Liposoma**

Un nuovo possibile approccio nel trattamento dell'AA è quello di creare un veicolo che permetta il raggiungimento del grasso sottocutaneo, dove sono collocati i bulbi piliferi in anagen e dove si svolge il meccanismo patogenetico della malattia, da parte di diverse sostanze terapeutiche, come per esempio steroidi topici o il FK506. Il candidato attualmente più adatto sembra essere il liposoma. Nei modelli animali si è appurata la capacità, di questo veicolo a consegnare ai follicoli piliferi, proteine, geni, e diverse piccole molecole selettive. Saranno le future sperimentazioni a dimostrare se ciò può avvenire anche nell'uomo.

### **Inibizione del sistema Fas-FasL**

L'induzione dell'apoptosi del follicolo pilifero, attraverso il sistema Fas-FasL, sembra essere coinvolto nella patogenesi dell'AA. Quindi inibendo questo sistema, si potrebbe proteggere il bulbo pilifero, da eventuali danni causati da un infiltrato infiammatorio.

### **Tolleranza**

Attualmente il modo migliore per indurre uno stato di tolleranza, è attraverso la somministrazione orale di un antigene. Studi riguardanti l'artrite reumatoide, suggeriscono che indurre una tolleranza per via orale, sia sicuro ed efficace. Il maggior problema nello sviluppare un protocollo adatto ad indurre uno stato di tolleranza in una patologia come l'AA è che allo stato attuale l'autoantigene non è ancora

conosciuto. Sembra che si possa aggirare il problema, utilizzando un antigene che si trovi nella stessa zona (follicolo pilifero), dell'autoantigene originale. Quindi indurre una tolleranza per via orale, significherebbe permettere la produzione di linfociti T regolatori, che migrerebbero nel tessuto bersaglio, produrrebbero citochine non antigene specifico che colpirebbero anche quello realmente imputato.



### **3. CONFRONTO DI EFFICACIA TRA CLOBETASOLO PROPIONATO IN MONOTERAPIA E IN ASSOCIAZIONE CON TRIAMCINOLONE ACETONIDE NEL TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA AREATA.**

#### **3.1 Premessa**

Il programma dell'attività di ricerca si è svolto nell'ambito del Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale, Sezione di Clinica Dermatologica dell'Università degli Studi di Bologna. Nel corso triennio 2004-2006 nell'Ambulatorio degli Annessi Cutanei della Clinica Dermatologica dell'Università di Bologna è stato condotto uno studio, iniziato nel 2003, che ha interessato un totale di 120 pazienti, 44 maschi e 76 femmine (età media 28 anni) affetti in parte da alopecia areata grave (alopecia totale o alopecia universale) ed in parte dalla variante in chiazze multiple (ACM) al fine di valutare i risultati a lungo termine della terapia immunodepressiva mediante applicazione topica occlusiva di clobetasolo propionato allo 0,05% (Clobesol® pomata) sia in monoterapia che in associazione con triamcinolone acetone (Kenacort-A Ret®) somministrato per via sistemica. Il trattamento monoterapico consisteva nella somministrazione del clobetasolo propionato 6 sere alla settimana, applicando 2,5 grammi di pomata su tutto il cuoio capelluto, per 12 ore, con metodo occlusivo, mediante una pellicola trasparente tipo quelle per alimenti, per aumentarne la penetrazione e l'assorbimento. Nei pazienti trattati con la terapia combinata con i due farmaci, è stata inoltre prescritta l'iniezione di 40 mg di triamcinolone acetone, per via intramuscolare, ogni 4 settimane. Abbiamo pertanto individuato 4 gruppi di pazienti sulla base del quadro clinico di partenza (AT/AU o ACM) e del trattamento scelto (steroidi topici in monoterapia o associato allo steroidi sistemici).

La valutazione d'efficacia dei trattamenti è stata impostata mediante l'esame clinico dei pazienti ai vari controlli e classificando la risposta individuale alla terapia in 4 gradi:

- 1) Ricrescita assente (non responders);
- 2) Ricrescita inferiore al 50% del c.c.;
- 3) Ricrescita compresa tra il 50% e il 75% del c.c.;
- 4) Ricrescita superiore al 75% del c.c.(esteticamente accettabile).

### **3.2 Materiali e metodi**

Nel suddetto studio sono stati presi in esame 120 pazienti, , 44 maschi e 76 femmine (età media 28 anni) e sono stati assegnati a 4 gruppi diversi in base alla gravità della malattia (AT/AU o ACM) e del trattamento scelto (steroidi topico in monoterapia o associato allo steroidi sistemico).

Il **1° gruppo** era composto da 30 pazienti affetti da Alopecia Areata con variante AT/AU trattati con applicazione topica occlusiva di clobetasolo propionato allo 0,05% (Clobesol® pomata). Questo gruppo era costituito da 14 maschi (46%) e 16 femmine (54%), di età media di circa 20 anni; 16 (53%) di questi soggetti erano affetti da Alopecia Totale mentre i restanti 14 (47%) da Alopecia Universale. La durata della malattia andava da pochi mesi ad un massimo di 27 anni con una media di 10,9 anni; in 18 casi (60% del totale) si era manifestata prima dei 10 anni.

Nel **2° gruppo** sono stati studiati 43 pazienti affetti da Alopecia Areata con variante AT/AU trattati con applicazione topica occlusiva di clobetasolo propionato allo 0,05% (Clobesol® pomata) in associazione con triamcinolone acetone (Kenacort-A Ret®) somministrato per via sistemica. Il gruppo si costituiva di 13 maschi (30%) e 30 femmine (70%), di età media di circa 28 anni; 22 (51%) di questi soggetti erano affetti da Alopecia Totale mentre i restanti 21 (49%) da Alopecia Universale. All'anamnesi la durata totale della malattia andava da pochi mesi ad un massimo di 32 anni (media di 13

anni) e l'esordio del quadro clinico in 19 casi (44% del totale) risaliva a prima dei 10 anni di età.

Il 3° **gruppo** era composto da 25 pazienti con ACM trattati con applicazione topica occlusiva di clobetasolo propionato allo 0,05% (Clobesol® pomata). Questo gruppo era costituito da 11 maschi (44%) e 14 femmine (56%), di età compresa tra i 7 e i 56 anni (media 30 anni). La durata della malattia andava da un minimo di un anno ad un massimo di 26 anni, con una media di 10 anni, e in 9 casi (36% del totale) si era manifestata prima dei 10 anni.

Nel 4° **gruppo** sono stati studiati 41 pazienti affetti da ACM trattati con applicazione topica occlusiva di clobetasolo propionato allo 0,05% (Clobesol® pomata) in associazione con triamcinolone acetone (Kenacort-A Ret®) somministrato per via sistemica. Il gruppo si costituiva di 15 maschi (37%) e 26 femmine (63%), di età compresa tra un minimo di 10 e un massimo di 56 anni (media di circa 28 anni). All'anamnesi la durata totale della malattia andava da un minimo di qualche mese fino ad un massimo di 36 anni (media di 6.8 anni) e l'esordio del quadro clinico in 7 casi (17% del totale) risaliva a prima dei 10 anni di età. Di questi, 14 si trovavano in una fase acuta della malattia quando sono stati valutati presso il nostro ambulatorio, perciò si è resa necessaria dall'inizio l'associazione con il corticosteroide sistemico.

A tutti i pazienti sono stati prescritti dosaggi periodici di ACTH, cortisolo e glicemia più il monitoraggio della pressione arteriosa.

### **3.3 Risultati**

Nel 1° **gruppo** di 30 pazienti affetti da una forma grave di alopecia areata (AT/AU) e sottoposti a trattamento topico occlusivo con clobetasolo propionato allo 0,05% 11 soggetti (37%) hanno presentato una ricrescita superiore al 75% dopo un periodo medio di trattamento di 15 mesi. In 3 pazienti si è avuta tuttavia una recidiva importante della malattia (Tab. 4).

Nel **2° gruppo** di 43 pazienti affetti da una forma grave di alopecia (AT/AU) e trattati mediante applicazione topica occlusiva di clobetasolo propionato allo 0,05% in associazione con triamcinolone acetone somministrato per via sistemica 20 soggetti (48%) hanno manifestato una ricrescita superiore al 75% dopo un periodo medio di trattamento di 9 mesi con 3 soli casi di recidiva (Tab. 5).

Nel **3° gruppo** di 25 pazienti affetti da alopecia in chiazze multiple (ACM) e sottoposti a trattamento topico occlusivo con clobetasolo propionato allo 0,05% 17 soggetti (68%) hanno presentato una ricrescita superiore al 75% dopo un periodo medio di trattamento di 10 mesi. Si sono palesate 3 recidive, di cui 2 superiori al 75% (Tab. 6).

Nel **4° gruppo** di 41 pazienti (15 maschi e 26 femmine, età media 32 anni) affetti da alopecia in chiazze multiple (ACM) e trattati mediante applicazione topica occlusiva di clobetasolo propionato allo 0,05% in associazione con triamcinolone acetone somministrato per via sistemica 25 soggetti (61%) hanno manifestato una ricrescita superiore al 75% dopo un periodo medio di trattamento di 7 mesi. 3 i casi di recidiva manifestatisi (Tab. 7).

Nel complesso le terapie sono state ben tollerate. A parte pochi casi di follicolite da steroide topico, risoltisi con la sospensione del clobetasolo per 7-10 giorni, sono stati segnalati tra i pazienti sottoposti a corticoterapia sistemica 2 casi di ipertricosi del volto, una reazione acneiforme e la comparsa di strie rubre in una paziente e un caso di atrofia a livello della sede di iniezione.

### **3.4 Discussione**

Finora l'utilità degli steroidi topici nell'alopecia areata è stata oggetto di dubbio essendo spesso considerati alla stregua di trattamenti placebo. Indubbiamente la loro efficacia è influenzata dalla potenza e dalla capacità di penetrazione transdermica del farmaco. Su questa base l'utilizzo in occlusione del clobetasolo propionato, appartenente al gruppo dei corticosteroidi molto attivi (gruppo IV), rappresenta

certamente l'*optimum*, come tra l'altro confermato da altri studi simili in cui veniva applicata la tecnica della mezza testa (applicazione solo su metà cuoio capelluto per evidenziare l'effetto locale e non sistemico del farmaco) con risultati positivi variabili dal 28 al 50%.

La valutazione dell'efficacia di questo trattamento è stata studiata su due tipologie di pazienti, un gruppo con forma alopecica grave (AT/AU) e l'altro con quadro clinico di gravità intermedia (ACM).

Interessante è il dato proveniente da entrambi i gruppi di pazienti trattati in monoterapia con il clobetasolo propionato allo 0,05% in occlusione dove in 11 (37%) fra gli AT/AU e 17 (68%) fra gli ACM hanno risposto con successo (ricrescita > del 75%) pur verificandosi in 3 di essi in ciascun gruppo una severa riacutizzazione della malattia con ritorno allo stato iniziale. Nella valutazione d'efficacia del farmaco nel nostro studio è importante puntualizzare come i pazienti trattati fossero tutti affetti da alopecia totale o universale o da ACM di lunga data (in media 10 anni), spesso scarsamente responsivi a vari trattamenti e pertanto gravati da fattori prognostici negativi. Sulla base di questi dati l'utilizzo del clobetasolo propionato in occlusione va di diritto inserito nell'elenco dei trattamenti efficaci per l'alopecia areata. Altrettanto valido è il risultato della terapia combinata con clobetasolo propionato allo 0,05% in occlusione associato a triamcinolone acetone somministrato per via sistemica. Nei 2 gruppi di pazienti trattati secondo questo schema (AT/AU e ACM) ben 20 (48%) fra gli AT/AU e 25 (61%) fra gli ACM hanno risposto con una ricrescita superiore al 75% del cuoio capelluto ed in un solo caso si è verificata una ricaduta importante della malattia. Ciò che emerge da questi dati è sicuramente, oltre all'ottima percentuale di risposta, la rapidità d'azione della terapia (il trattamento nel gruppo dei responders ha avuto una durata media di 7-9 mesi), caratteristica tipica dei corticosteroidi sistemici, a dispetto del fatto che si trattasse di pazienti con forme inveterate di alopecia areata. In considerazione poi dell'agevole gestione del paziente in terapia combinata (dosaggi

periodici dell'ACTH, cortisolo e glicemia più monitoraggio della pressione arteriosa) questa assurge indubbiamente a terapia di grande efficacia nel trattamento di forme gravi di alopecia areata.

Da notare che la durata media di trattamento con il solo corticosteroide topico è risultata essere più prolungata (media 10/15 mesi nei 2 gruppi) rispetto all'associazione con il corticosteroide sistemico nella stessa tipologia di pazienti. È quindi consigliabile far trascorrere un periodo sufficiente di mesi prima di interrompere la terapia topica o di passare ad altro trattamento dando così tempo al paziente di rispondere alla terapia stessa.

Dai dati ottenuti emerge una sostanziale sovrapposizione di efficacia tra l'applicazione topica occlusiva del clobetasolo propionato allo 0,05% (Clobesol® pomata) in monoterapia rispetto alla sua associazione con il triamcinolone acetone (Kenacort-A Ret®) somministrato per via sistemica. Possiamo pertanto affermare l'elevata efficacia terapeutica di uno steroide topico di elevata potenza (classe IV) in metodica occlusiva nel trattamento di forme croniche di alopecia areata. La terapia combinata avrebbe tuttavia il grosso vantaggio di riuscire a controllare, meglio del clobetasolo propionato in monoterapia, forme di alopecia areata in piena attività e di prevenire eventuali ricadute in caso di successo terapeutico della monoterapia steroidea in occlusione.

In conclusione possiamo dire che una revisione ed un adattamento delle strategie terapeutiche finora definite possono sicuramente offrire risultati incoraggianti nella gestione del paziente celsiano, almeno fino a che nuove terapie immunomodulatrici e biologiche aprano strade diverse da quelle finora battute.

**Tabella 1**

<b>Patologie associate all'alopecia areata</b>	
• Tiroidite di Hashimoto	• Gastrite cronica atrofica
• Morbo di Basedow	• Malattia celiaca
• Morbo di Addison	• Rettocolite ulcerosa
• Timoma	• Lupus eritematoso discoide
• Diabete mellito tipo I	• Lupus eritematoso sistemico
• Sindrome autoimmune ghiandolare	• Vitiligine
• Sclerosi multipla	• Pemfigo foliaceo
• Miastenia grave	• Lichen planus
• Polimialgia reumatica	• Lichen scleroatrofico
• Artrite reumatoide	• Sclerodermia
• Ipogammaglobulinemia	

**Tabella 2**

<b>Fattori prognostici negativi</b>	
• Esordio in età pediatrica	• Familiarità positiva
• Alopecia totale o universale	• Sindrome di Down
• Ofiasi	• Scarsa risposta a precedenti terapie



**Tabella 3**

<b>Trattamenti placebo</b>		
• Ansiolitici	• Estratti timici	• Raggi ultravioletti
• Amminoacidi	• Ipnosi	• Rubefacenti
• Ciclosporina A topica	• Isoprinosina	• Timopentina
• Crioterapia	• Minoxidil topico	• Vitamine
• Dapsone	• Ormoni	• Zinco
• Estratti placentari	• Psicoterapia	

#### **Tabella 4**

Dati clinico-anamnestici e risultati dei 30 pazienti con AT/AU trattati con applicazione topica occlusiva di clobetasolo propionato allo 0,05% (Clobesol<sup>®</sup> pomata).

	<b>0</b>	<b>&lt;50%</b>	<b>50-75%</b>	<b>&gt;75%</b>	<b>totale pz.</b>
<b>N° di pazienti</b>	6 (20%)	8 (27%)	5 (16%)	11 (37%)	30
<b>Recidive</b>				3	
<b>Esordio in età pediatrica (&lt; 10aa)</b>	6	5	3	4	18
<b>Età media</b>	20	22	18	21	20.4
<b>Maschi/femmine</b>	3/3	6/2	3/2	2/9	14/16
<b>AT/AU</b>					16/14
<b>Durata malattia (anni)</b>	20	8	12	7	10.9
<b>Durata terapia (mesi)</b>	9	8	10	15	11.2
<b>Effetti collaterali</b>	2	1			3

### Tabella 5

Dati clinico-anamnestici e risultati dei 43 pazienti con AT/AU trattati con applicazione topica occlusiva di clobetasolo propionato allo 0,05% (Clobesol<sup>®</sup> pomata) in associazione con triamcinolone acetone (Kenacort-A Ret<sup>®</sup>) somministrato per via sistemica.

	<b>0</b>	<b>&lt;50%</b>	<b>50-75%</b>	<b>&gt;75%</b>	<b>totale pz.</b>
<b>N° di pazienti</b>	8 (18%)	8 (18%)	7 (16%)	20 (48%)	43
<b>Recidive</b>				3	
<b>Esordio in età pediatrica (&lt; 10aa)</b>	2	5	3	9	19
<b>Età media</b>	29	29	24	28	27.7
<b>Maschi/femmine</b>	4/5	1/8	2/5	6/12	13/30
<b>AT/AU</b>					22/21
<b>Durata malattia (anni)</b>	12	15	12	12	13
<b>Durata terapia (mesi)</b>	4	4	4	9	6.5
<b>Effetti collaterali</b>	0	1	1	1	3

## Tabella 6

Dati clinico-anamnestici e risultati dei 25 pazienti con ACM trattati con applicazione topica occlusiva di clobetasolo propionato allo 0,05% (Clobesol<sup>®</sup> pomata).

	0	<50%	50-75%	>75%	totale pz.
<b>N° di pazienti</b>	1 (4%)	0	7 (28%)	17 (68%)	25
<b>Recidive</b>			2	3	
<b>Esordio in età pediatrica (&lt; 10aa)</b>			5	4	9
<b>Età media</b>	44		15	35	30
<b>Maschi/femmine</b>	0/1		5/2	6/11	11/14
<b>Durata malattia (anni)</b>	4		4	13	10
<b>Durata terapia (mesi)</b>	7		5	10	9
<b>Effetti collaterali</b>					0
<b>Pazienti in fase acuta</b>	1			3	4

### Tabella 7

Dati clinico-anamnestici e risultati dei 41 pazienti con ACM trattati con applicazione topica occlusiva di clobetasolo propionato allo 0,05% (Clobesol<sup>®</sup> pomata) in associazione con triamcinolone acetone (Kenacort-A Ret<sup>®</sup>) somministrato per via sistemica.

	<b>0</b>	<b>&lt;50%</b>	<b>50-75%</b>	<b>&gt;75%</b>	<b>totale pz.</b>
<b>N° di pazienti</b>	5 (12%)	5 (12%)	6 (15%)	25 (61%)	41
<b>Recidive</b>				3	
<b>Esordio in età pediatrica (&lt; 10aa)</b>			2	5	7
<b>Età media</b>	42	33	30	29	32
<b>Maschi/femmine</b>	2/3	1/4	2/4	10/15	15/26
<b>Durata malattia (anni)</b>	1.8	11	9.5	6.4	6.8
<b>Durata terapia (mesi)</b>	4	5	4	7	6
<b>Effetti collaterali</b>				2	2
<b>Pazienti in fase acuta</b>	4	2	3	10	19

## BIBLIOGRAFIA

1. Shapiro Jerry, MD, FRCPC, and Shabnam Madani, MD: Alopecia Areata: diagnosis and management; *International Journal of Dermatology*, 38 (suppl.), 19-24; 1999.
2. Madani S, Shapiro J: Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol*. 2000 apr; 42 (4): 549-66.
3. PRICE VH: Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2003 Oct; 8(2):207-11.
4. Tosti A, Piraccini BM, Peluso A: Malattie dei capelli e del cuoio capelluto. Sintomi-diagnosi-terapia.
5. Schwartz RA, Janniger CK: Alopecia areata. *Cutis*. 1997; 59 (5): 238-41.
6. Freyschmid-Paul P, Happle R, McElwee KJ, Hoffmann R: Alopecia areata: treatment of today and tomorrow. *J Investig dermatol Symp Proc*. 2003; 8 (1): 12-7.
7. Meidan VM, Touiton E: Treatments for androgenetic alopecia and alopecia areata: current options and future prospects. *Drugs* 2001; 61 (1): 53-69.
8. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE: Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2003; 149 (4): 692-9.
9. Shapiro J: Practical Management of alopecia areata and outlook for the future. *Exp Dermatol*. 1999; 8 (4): 298.
10. MorenoJC, Ocana MS, Velez A: Cyclosporin A and alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16 (4): 417-8.
11. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V: Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: A clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36 (1): 114-7.
12. TOSTI A, PIRACCINI BM, PAZZAGLIA M, VINCENZI C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jul;49(1):96-8.
13. Keane FM, Munn SE, Taylor NF: Unregulated use of clobetasol propionate. *Br J Dermatol*. 2001 May; 144(5): 1095-6.
14. Katzung BG: *Farmacologia generale e clinica*. Terza edizione.

15. Firooz A, Tehranchi-Nia Z, Ahmed AR: Benefits and risks of intralesional corticosteroid injection in the treatment of dermatological diseases. *Clin Exp Dermatol*. 1995 sep; 20 (5): 363-70.
16. Alabdulkareem AS, Abahussein AA, Okoro A: Severe alopecia areata treated with systemic corticosteroids. *Int J Dermatol*. 1998 Aug; 37(8): 622-4.
17. Gilbertson EO, Spellman MC, Piacquadio DJ, Mulford MI: Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: clinical considerations. *J Am Acad Dermatol*. 1998 feb; 38 (2 Pt 2): 318-21.
18. Downs AM, Lear JT, Kennedy CT: Anaphylaxis to intradermal triamcinolone acetonide. *Arch Dermatol*. 1998 sep; 134 (9): 1163-4.
19. Ferrando J, Moreno-Arias GA: Multi-injection plate for intralesional corticosteroid treatment of patchy alopecia areata. *Dermatol Surg*. 2000 jul; 26 (7): 690-1.
20. Maloney JM, Morman MR, Stewart DM, Tharp MD, Brown JJ: Clobetasol propionate emollient 0,05% in the treatment of atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 1998 feb; 37 (2): 142-4.
21. Roberto Cortes Franco, MD, Editor: Alopecia areata totalis/universalis and systemic corticosteroids – Corrispondence. *International Journal of dermatology* 1999; 38: 947.
22. Mills CM, Marks R: Side effects of topical glucocorticoids. *Curr Prob dermatol*. 1993; vol 21: 122-31.