

HIRSUTIZMUS

MUDr. Jana Heresová, CSc.

Endokrinologický ústav, Praha

KNM 2. LF UK a FN Motol, Praha

Hirsutizmus – patologická tvorba a distribuce ochlupení u žen – je spojen nejčastěji s nadprodukcí androgenů, ale jsou ženy s normálním profilem androgenů, u kterých je hirsutizmus přítomen a je klasifikován jako idiopatický. Často jsou přítomny anovulační cykly, ale ani ty nejsou pravidlem. Příčinu zvýšené citlivosti androgenního receptoru v kůži můžeme u postižených žen hledat v závislosti na etnickém nebo familiárním výskytu, hormonální poruše, iatrogení příčině atd. Odpověď na androgeny je přímo ve vlasovém folikulu – androgeny jsou metabolizovány především v dermální části vlasu (tedy ve vlasové papile), jejíž buňky na rozdíl od vlasového bulbu obsahují androgenní receptory. Výskyt zvýšené tvorby ochlupení u žen je asi mezi 5–10%. Autorka rozebírá příčiny *hirsutizmu* a *androgenní alopecie* u žen jako symptomu poruchy regulace růstu terminálního vlasu vlivem poruchy hormonální sekrece, enzymové distribuce, metabolických, nádorových a jiných stavů.

Klíčová slova: hirsutizmus, androgeny, enzymopatie, nádory, léčba.

HIRSUTISM

Hirsutism – pathologic formation and distribution of hair in women is mostly connected with androgens overproduction. But women with normal androgen profile exist, where hirsutism is present being classified as idiopathic. Anovulation cycles are often present, but even these are not a rule. The reason for increased sensitivity of androgen receptor in the skin can be searched in ethnic or familiar background, hormonal disorder, iatrogenic reason etc. Answer to androgens is present right in the hair follicle – androgens are metabolised predominantly in dermal part of a hair (hair papilla), where cells apart from hair bulbus contain androgen receptors. Increased hair formation incidence in women is about 5–10%. Author discusses reasons of hirsutism and androgenic alopecia in women as a symptom of terminal hair growth regulation disorder based on hormonal secretion, enzyme distribution, metabolic, tumorous or other disorders.

Key words: hirsutism, androgens, enzymopathy, tumours, treatment.

Úvod

Vlasový folikul je orgán se zdánlivě jednoduchou funkcí. Existuje řada geneticky podmíněných variací určujících distribuci, množství vlasů, pigmentaci a typ vlasů v závislosti na pohlaví či etnické skupině. Ochlupení a tvorbu vlasů zkoumá *trichologie* z pohledu pilární funkce po stránce genetické, endokrinní a metabolické. Makroskopické odchylky např. hustoty, distribuce vlasů, jejich struktury, pigmentace, vznikají v důsledku složitých vnitřních příčin, vlivem patologických procesů nebo genetickými vlivy. Steroidní hormony, zejména sexuální steroidy, mají významný vliv na kůži. V pubertě vedou k tvorbě sekundárních pohlavních znaků, tj. k tvorbě ochlupení axilárního, pubického, na trupu, k tvorbě vousů a tvorbě terminálního vlasu s charakteristickou sexuální distribucí.

Dědičnost

Základ vlasových folikulů, distribuce i počet je u obou pohlaví stejný, spolu s mazovou žlázou tvoří funkční jednotku. Aktivace sexageny v pubertě je patrna zejména u mužů, kde je aktivováno 90% folikulů. U žen je aktivních jen asi 35%, pouze za patologických okolností se i u žen vyskytuje terminální ochlupení v typicky mužských místech: v oblčejí, na trupu a končetinách, kde fyziologicky je u žen pouze *velusový typ* ochlupení. K tomu, aby se hormonální androgenní vliv manifestoval, je nutná *genetická dispozice*. Ve vývoji hirsutizmu a androgenní alopecie se u obou pohlaví uplatňuje *autozomálně dominantní dědičnost*.

Enzymy

Rozdíl u obou pohlaví je dán vedle hormonální stimulace i aktivitou enzymů zasahujících do tvorby steroidů. *Enzy-*

mopatie mohou vznikat v endokrinní žláze samotné (blok 21-hydroxylázy, 11 β -hydroxylázy, 3 β -steroid dehydrogenázy v kůře nadledvin atd.), kde je potom porušena tvorba hormonů s výslednou nadprodukcí androgenů (testosteronu), nebo jejich prekurzorů (dehydroepiandrosteronu, androstendionu). Prominentní roli má aktivita enzymu 5 α -reduktázy vedoucí k redukci testosteronu na aktivní androgen dihydrotestosteron (DHT). Vyskytuje se ve dvou izoformách: genitální a kožní. Kutánní typ je v sebocytech, epidermálních a folikulárních keratinocytech. Pokud je v kůži vyšší enzymová aktivita, vývoj ochlupení akceleruje. Zásadní význam pro rozvoj terminálního vlasu má puberta. V 1. fázi dochází pod tlakem nadledvinových androgenů k růstu pubického a axilárního ochlupení. Citlivost cílové tkáně k androgenům je dána množstvím *receptorů pro androgeny*. Ženy mají receptorů pro androgeny méně nežli muži. U žen je celkové množství enzymu 5 α -reduktázy 3 $\times$ nižší než u mužů. To vysvětluje i menší tkáňovou citlivost k androgenům. Naopak u žen je silněji zastoupen enzym cytochrom P 450 aromatáza, jehož obsah je například ve frontální oblasti kštiny 6 $\times$ vyšší ve srovnání s muži. V okcipitální oblasti je přítomna u obou pohlaví. Hlavním úkolem tohoto enzymu je konverze androgenů na estrogény. Rozdíl v hladině androgenního receptoru a steroidy *konvertujících enzymů* v pilární jednotce mají tedy klíčovou roli v patogenezi hirsutizmu či androgenní alopecie. Význam mají tak zvané *biologické modulatory*, které kontrolují nespecificky bazální mechanismy vlasových folikulů.

Hormonální vlivy

Silné androgeny (testosteron, dihydrotestosteron) mají vliv zejména na růst terminálního vlasu na bradě, prsou

a v kšici. Pubické a axilární ochlupení reaguje na slabé androgeny. Citlivost cílových tkání k androgenům je regulována dále vazbou hormonů na transportní proteiny, vztahem k inzulinu, resp. hyperinzulinemii, kde, jak se zdá, je přímý účinek na vlasový folikul. Hyperinzulinemie u obézních pacientů koreluje významně s nižšími hladinami transportních globulinů, hirsutizmem a syndromem polycystických ovarii (sy PCO). Zdrojem C19 steroidů, resp. androgenů s produkcí hlavního metabolitu – prohormonu testosteronu – jsou u ženy ovaria a nadledviny. Slabý androgen dehydroepiandrosteron (DHA) je hlavním zdrojem androgenů v kůži, kde se konvertuje na androstendion a jiné steroidy. Kortizol zvyšuje ochlupení u žen difuzně, zejména po dlouhotrvajícím stresu nebo iatrogeně při léčbě. Cushingova choroba je provázena hirsutizmem spíše důsledkem vyšší hladiny testosteronu nadledvinového původu, nežli kortizolem samotným.

Hypertrichózy různé geneze

Hypertrichóza lanuginóza je kongenitální (autozomálně dominantní dědičnost) – vytvořená hypertrichóza je trvalá, charakterizovaná jemnými vlasy. Může být i získaná *hypertrichóza symptomatická*, zejména u dětí, po encefalitidě, po traumatickém šoku za 4–12 týdnů po zranění. Známý je vliv hypoglykemie u chronické anorexie a malnutrice (kontraregulační faktor hypoglykemie – kortizol) na tvorbu hypertrichózy, iatrogení vlivy: kortizon, difenylhydantoiny, streptomycin, penicilamin aj.

Nádorová onemocnění jako příčina hirsutizmu

Kožní příznaky v různé kombinaci s dalšími symptomy mohou být vyvolány zvýšenou sekrecí hormonů při různých neoplazmatech žláz s vnitřní sekrecí, nebo při paraendokrinní sekreci u nádorů z neendokrinní tkáně. Nádorová onemocnění žláz s vnitřní sekrecí vyvolávají typickou odezvu, podle postižené žlázy, hirsutizmus je přítomen u nádorů hypofýzy, nadledvin nebo gonád. Z endokrinních neoplazií jsou výrazné kožní projevy např. u karcinoidu, kde vedle flushe bývá přítomna pigmentace nebo zarudnutí až akneiformní rash, urtikaria pigmentosa. Karcinom plic produkuje někdy ACTH nebo jeho fragmenty se stimulací nadledvin. Rovněž může být hirsutizmus způsoben nádorem hilu ovarii.

Léčba

Cílem *farmakologických přístupů* je redukce ochlupení buď snížením, či bloádou tvorby hormonů ve žláze (např. bloádni léčba nadledvinové, ovariální sekrece), nebo kompetitivní inhibicí o receptor pro androgeny, jeho blokováním a zamezením následných hormonálních účinků v cílové tkáni (pilosebaceózní jednotce).

Spironolakton je syntetický steroid, antagonist aldosteronu, ale i androgenů. Působí přes kompetici s dihydrotestosteronem na receptorové úrovni. Snižuje tvorbu testosteronu, zvyšuje jeho clearance, ovlivňuje enzym cytochrom P 450 v biochemické steroidní kaskádě. Pro dosažení antiandrogenního účinku je však potřeba podávat vysoké dáv-

ky spironolaktonu (100–300 mg pro die). Současné názory hodnotí účinný, relativně bezpečný spironolakton v léčbě hirsutizmu pozitivně, nicméně v použitých dávkách je nutná kombinace s orálními kontraceptivy k prevenci poruch menstruačního cyklu a event. těhotenství.

Cyproteronacetát se řadí rovněž mezi účinné a bezpečné léky hirsutizmu. Jde o steroidní antiandrogen s účinkem na intracelulární receptor, kde blokuje účinek testosteronu a dihydrotestosteronu. Inhibuje uvolnění LH a vede ke snížení ovariální tvorby testosteronu. V malých dávkách má cyproteronacetát progestační aktivitu. Vysoké dávky je nutné podávat spolu s estrogyny k zajištění menstruace a k bloádě ovariální funkce k prevenci otěhotnění při léčbě antiandrogeny. Antiandrogenní účinek je u obou sledovaných preparátů srovnatelný, dávkově dependentní. V mnoha případech je tolerance léčby individuální. Různé klinické studie ukazují na přednosti spironolaktonu zejména u pacientek s normální hladinou androgenů, kde je zvýšena citlivost kožní jednotky na úrovni androgenního receptoru. Monoterapie je však pro nepravidelnosti v menstruačním krvácení méně vhodná. Cyproteronacetát je osvědčeným lékem volby u hirsutiček, zásahem do hypofýzo-gonadální osy vede často ke stabilizaci hormonálního prostředí. Oba preparáty však raději kombinujeme s bloádni léčbou estrogyny.

Estrogyny rovněž zprostředkují inhibici uvolňování gonadotropinů (LH) u žen se zvýšenou ovariální sekrecí androgenů (syndrom PCO). K bloádě enzymu 5 α -reduktázy se používá *finasterid*. Jeho cílem je spíše genitální izoenzym, nežli kutánní izoforma, nicméně při dlouhodobé léčbě se mohou projevit příznivé výsledky. Enzymy kořenových pochev se však neexprimují u všech lidí stejně, a tak teprve při aplikaci léku se ověří individuální odpověď. Biologické prostředky (modifikátory) růstu vlasu či ochlupení jsou aplikovány lokálně a doplňují spektrum. V závěru je nutné se zmínit o možnosti léčby hirsutizmu flutamidem.

Flutamid je rovněž bloádor androgenního působení dihydrotestosteronu v periférii. Jeho účinek je však širší, po hydroxylaci na účinný metabolit kompetuje s vazbou androgenů na cytoplazmatické a jaderné receptory. Flutamid blokuje působení i dalších steroidů, především testosteronu a tzv. slabých androgenů na androgenním receptoru. Pozitivně je hodnocen malý zásah do regulačních mechanismů steroidogeneze s vlivem na úpravu menstruačního cyklu při redukci vlivu cirkulujících plazmatických androgenů na ovariální činnost. Nevýhodou je při dlouhodobé léčbě snížení aktivity mazových kožních žláz se suchostí kůže. Méně časté je snížení libida, bolesti hlavy. Komplikací léčby však může být i značná hepatotoxicita, která vede u některých pacientek až k nutnosti přerušení léčby. Využíváme i farmakologický vliv uvedených léků na regulaci a výdej gonadotropinů. Fyziologie růstu vlasu určuje rychlost odpovědi. Doba léčby musí být dostatečně dlouhá, nejméně 1–2 roky. Zkušenost ukazuje, že v kůži, kde růst ochlupení započal, pokračuje i po přerušení léčby. Léčba má být proto dlouhodobá, výhodná je kombinace antiandrogenů s estrogyny k zachování pravidelného menstruačního

cyklu. U fertálních žen blokují event. nežádoucí ovariální steroidogenezi, v menopauze naopak zajišťují hormonální substituční léčbu se všemi metabolickými účinky na kostní a lipidový metabolismus. Jaterní funkce u zdravých žen nejsou ovlivněny. V menopauze je možné použití samotného cyproteronacetátu v malé dávce v kontinuálním podávání. U pacientek s nadprodukcí nadledvinových steroidů je vhodné podávat ve večerních hodinách před spaním supresní dávku kortikoidů, která má za úkol noční vrchol hormonální sekrece snížit nebo potlačit bez suprese denní hladiny kortizolu.

Závěr

Není výjimkou, že kůže reaguje na příměsi hormonálně aktivních látek v potravě, hormonální prostředí podléhá i vlivům zevním – iatrogenním (sekundární hyperkortisolismus, akné po anabolikách atd.). Diferenciální diagnostika kožních změn u endokrinopatií je velmi široká a nesnadná. Nejčastější příčinou hirsutizmu jsou poruchy steroidogenních orgánů, genetická dispozice. Léčba je zaměřena na vyvolávající příčinu, v případě hirsutizmu, alopecie nebo akné je vhodně kombinována se symptomatickou terapií kožních lézí. Vždy je nutno vyloučit eventuální paraendokrinní hormonální sekreci při nádorovém onemocnění. Součástí léčby hirsutizmu jsou i *kosmetické přístupy*, nověji využití laseru v terapii jak hirsutizmu (epilace), tak při transplantaci vlasu u alopecie. Účinek léčebných metod bývá časově omezen. Po přerušení zavedené léčby se velmi často příznaky zvýšeného ochlupení nebo alopecie vrátí. Režimová opatření, jako je *redukce váhy*, přispívají ke zlepšení metabolické odezvy, snížení inzulinorezistence a citlivosti k androgenní stimulaci.

Literatura

1. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic Hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21: 347–362.
2. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G. Comparison of finasterid versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Europ J Endocr* 1999; 141: 361–367.
3. Frank-Raue K, Junga G, Vescei P, Ziegler R. Therapy of hirsutism in females with adrenal enzyme defects of steroid hormone biosynthesis: comparison of dexamethasone with cyproterone acetate. *Klin Wochenschr* 1990; 68(12): 597–601.
4. Spritzer PM, Lisboa S, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocr* 2000; 52: 587–594.
5. Zwimpfer J. Hirsutism. Polycystic ovaries with suspected metabolic syndrome. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998; 86(14): 1093–1095.