

Súčasná možnosť liečby hirsutizmu

MUDr. Janette Baloghová, PhD.

Klinika dermatovenerológie LF UPJŠ a UNLP Košice

Hirsutizmus je charakterizovaný ako nadmerné ochlpenie u žien v androgén senzitivných lokalizáciách. Príčiny sú rôzne a najčastejšie je spúšťačom hyperandrogenémia. Hirsutizmus výrazne ovplyvňuje psychiku ženy a kvalitu jej života, preto je dôležité pátrať po príčine a čím skôr začať liečbu. Liečba zahŕňa farmakoterapiu kombinovanú s fyzikálnou liečbou a kozmetickými procedúrami zameranými na odstránenie ochlpenia.

Kľúčové slová: hirsutizmus, hyperandrogenizmus, PCOS, androgény, antiandrogény

Current treatment options of hirsutism

Hirsutism is characterized as excess hair growth in androgen-dependent areas of the body in women. The causes are various but the most common trigger is hyperandrogenaemia. Hirsutism has a great impact on woman's quality of life. For this reason it is important to make a diagnosis and to start appropriate treatment. Pharmacotherapy is combined with physical therapy and cosmetic procedures focused on hair removal.

Key words: hirsutism, hyperandrogenism, polycystic ovarian syndrome, androgens, antiandrogens

Dermatol. prax, 2017, 11(4): 136–138

Úvod

Nadmerné ochlpenie znamená pre ženu viac ako len kozmetický problém. Prejavuje sa ako hirsutizmus alebo ako hypertrichóza. Pod pojmom **hypertrichóza** myslíme nadmerný rast ochlpenia či terminálnych vlasov v menších ohraničených oblastiach, prípadne aj na väčších plochách, zvyčajne bez hormonálnej poruchy. **Hirsutizmus** je charakterizovaný ako ochlpenie mužského typu u žien, teda nadmerný rast terminálnych vlasov u žien v lokalizácii typickej pre mužov.

Prevalencia hirsutizmu sa uvádza 5 – 15 %. Ženy kaukazskej rasy z oblasti Stredomoria majú vyššiu incidenciu hirsutizmu ako ženy zo severských oblastí. V Ázii majú ženy najnižšiu incidenciu hirsutizmu. Okrem etnického pozadia veľký význam má aj familiárny výskyt hirsutizmu (1, 7).

Príčiny hirsutizmu sú rôzne, ale kľúčovým spúšťačom je hyperandrogenémia. Môže vzniknúť následkom zvýšenej tvorby androgénov v hypofýze, nadobličkách a ováriách. Najčastejšou príčinou hirsutizmu je funkčný ovariálny hyperandrogenizmus (FOH, známy aj ako syndróm polycystických ovárií PCOS) a kongenitálna adrenálna hyperplázia. Príčinou zvýšenej tvorby androgénov môžu byť Cushingov syndróm, hypotyreoidizmus, akromegália, inzulinorezistencia súvisiaca s obezitou, hypogonadotropný hypogonadizmus a tumory produkujúce androgény, benígne prolaktinómy, virilizujúce teratómy a androblastómy. V prípade, ak je príčinou hirsutizmu neoplázia, prejavy vznikajú mimo puberty, náhle s rýchlou progresiou, súčasne sú prítomné klinické prejavy

Cushingovho syndrómu a známky virilizácie (1). Rozlišujeme aj idiopatický hirsutizmus, pri ktorom majú vlasové folikuly zvýšenú citlivosť na normálnu hladinu cirkulujúcich androgénov. Typickými znakmi sú: vznik hirsutizmu počas puberty, postupná progresia, pozitívna rodinná anamnéza hirsutizmu a pravidelný menštruačný cyklus bez prejavov virilizácie (6, 13).

Hirsutizmus môže byť provokovaný liekmi (danazol, testosteron, anaboliká, orálne kontraceptíva s progestínom) podobne ako hypertrichóza (acetazolamid, kortikotropín, cyklosporín A, diazoxid, glukokortikoidy, ťažké kovy, metoklopramid, metyldopa, minoxidil, penicilamín, fenotiazíny, fenytoin, rezerpín) (1).

Rastový cyklus vlasov tvoria tri fázy – 1. rastová, anagénna fáza, 2. involučná, katagénna fáza a 3. pokojová, telogénna fáza. Dĺžka anagénnej fázy ovplyvňuje dĺžku a hrúbku vlasu. Androgény sú zodpovedné za predĺženie anagénnej fázy, stimuláciu transformácie velusového vlasu na terminálny v určitých oblastiach kožného povrchu a miniaturizáciu vlasových folikulov kapilícia. Hirsutizmus vzniká dôsledkom predĺženej anagénnej fázy s abnormálnym zväčšením vlasových folikulov. Závažnosť hirsutizmu nekoreluje s hladinou androgénov, pretože citlivosť jednotlivých vlasových folikulov na androgény je rozdielná nielen medzi ženami, ale aj u ženy samotnej (1).

Liečba

Liečba závisí od vyvolávajúcej príčiny a od miery nežiaduceho ochlpenia, ktorú určuje tzv. Ferrimanovo-Gallweyho skóre, od roku 1981 upravené Hatchom na modifikovaný

Ferrimanov-Gallweyho skórovací systém (mFG skóre). Tento skórovací systém hodnotí stupeň nadmerného ochlpenia od 1 do 4 v deviatich androgén senzitivných lokalizáciách. Okrem výberu správnej liečby slúži na hodnotenie efektu príslušnej liečby. Veľakrát sa ženy najprv samy snažia o odstránenie nadmerného ochlpenia, čo sťažuje vyhodnotenie mFG skóre a pokračujú v kozmetických procedúrach aj po začatí farmakoterapie (1, 17).

Liečba závisí od viacerých faktorov: rozsah postihnutia, miera progresie hirsutizmu, vek pacientky, fertilita, preferencie pacientky – či chce otehotnieť alebo je nutné liečiť nepravidelný menštruačný cyklus, prípadne iné ochorenia ako porucha funkcie štítnej žľazy.

Cieľom liečby je odstrániť vlasové folikuly natrvalo, prípadne spomaliť alebo zastaviť nadmerný rast ochlpenia. Ak nie je možné dosiahnuť kompletnú deštrukciu vlasových folikulov, liečbou by sa mala dosiahnuť miniaturizácia vlasov či ochlpenia na kozmeticky akceptovateľný kaliber, čím by sa zlepšila kvalita života pacientky (1).

Liečba hirsutizmu zahŕňa farmakoterapiu, ktorá má pomalý nástup, preto na dosiahnutie želaného efektu by mala byť kombinovaná s fyzikálnymi metódami liečby a kozmetickými procedúrami.

Farmakoterapia

Cieľom farmakoterapie je redukcia nadmerného ochlpenia znížením alebo blokovaním tvorby hormónov priamo v žľaze alebo kompetitívnou inhibíciou receptorov pre androgény

blokovaním a zamedzením vplyvu hormónov na cieľové tkanivo (4). Správny výber farmakoterapie závisí od etiológie, závažnosti hirsutizmu a komorbidít.

Hormonálna antikoncepcia je veľmi často liekom prvej voľby hirsutizmu v predklimakterickom období u žien, ktoré už nechcú otehotnieť. Zabraňujú biosyntéze ovariálnych androgénov, zvyšujú hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny a znižujú hladinu voľných androgénov v sére. Ide o kontraceptíva, ktoré sú kombináciou estrogénov (etinylestradiol) a gestagénov. Sú liekom voľby v liečbe hirsutizmu u žien, ktoré nechcú otehotnieť. Pri voľbe tejto terapie je však dôležitá anamnéza pacientky pre výskyt trombotických ochorení, migrény, rakoviny prsníka a maternice či fajčenia (1, 14).

Cyproteronacetát je steroidný antiandrogén, ktorý blokuje účinok testosterónu a dihydrotestosterónu. Je osvedčeným liekom voľby v liečbe hirsutizmu, vplyva na hypofýzo-gonadálnu os a vedie k stabilizácii hormonálneho prostredia (16). V malých dávkach má progesterónovú aktivitu. Vo vysokých dávkach by sa mal podávať súčasne s estrogénmi ako prevencia otehotnenia pri liečbe antiandrogénmi, na zabezpečenie menštruácie a za účelom blokovania ovariálnej funkcie (4, 8, 14). Odporúča sa podávať etinylestradiol tri týždne (5. – 25. deň menštruačného cyklu) v dávke 20 – 50 µg denne a cyproteronacetát 10 dní (5. – 15. deň) v dávke 50 – 100 mg denne po dosiahnutí maximálneho efektu, potom znížiť na udržiavaciu dávku 5 mg denne (14).

Drospirenon – gestagén s veľmi slabou antiandrogénnou aktivitou, súčasť perorálnych kontraceptív. Kontraceptíva s 3 mg drospirenonu sú rovnako účinné ako tie, ktoré obsahujú 2 mg cyproteronacetátu (14).

Spirolakton – antagonist aldosterónu, znižuje tvorbu a blokuje účinok androgénov na celulárnej úrovni, inhibuje aktivitu 5-alfa reduktázy. Je viac účinný v liečbe hirsutizmu v kombinácii s antikoncepciou. Najefektívnejší je v prípade PCOS a idiopatického hirsutizmu. V jednotlivých štúdiách sa udáva denná dávka 50 – 400 mg/d, hoci všeobecne sa za najefektívnejšiu považuje dávka 100 mg/d. Spirolakton by nemali užívať ženy s renálnou insuficienciou a hyperkaliémiou, ženy vo fertilnom veku by mali užívať účinnú antikoncepciu pre možné riziko feminizácie mužského plodu (1, 2).

Finasterid – inhibitor 5-alfa reduktázy inhibuje premenu testosterónu na dihydrotestosterón, čím znižuje množstvo androgénov viažucich androgénne receptory. Odporúčaná dávka

je 2,5 – 5 mg denne. Nemá vplyv na funkciu hypofýzy a nadobličiek, má menej nežiaducich účinkov, hoci liečba finasteridom musí byť dlhšia. Ženy vo fertilnom veku by nemali užívať tento druh liečby bez dostatočnej antikoncepcie pre riziko hermafroditizmu mužského plodu. Je liekom voľby u žien, ktoré majú nulovú možnosť otehotnieť (1, 14).

Flutamid – nesteroidný antiandrogén, ktorý nemá glukokortikoidnú, gestagénnu, estrogénnu a antigonadotropnú aktivitu. Pri odporúčanej dávke 250 – 750 mg denne môže byť hepatotoxický, čo nebýva pravidlom pri dávke 62,5 – 250 mg (14).

Okrem kontraceptív sekréciu ovariálnych androgénov znižujú aj **analógy gonadoliberínu (GnRh analógy)**. Keďže významne vedú k redukcii sekrécie estrogénov, mali by byť v prípade liečby hirsutizmu zvolené len vo vybraných prípadoch (10).

Glukokortikoidy sa využívajú v liečbe hirsutizmu u žien s adrenálnou hyperpláziou, ktoré slabo reagujú na kontraceptíva a antiandrogény, alebo ich netolerujú, alebo si vyžadujú indukciu ovárií (2). Sú dôležité na udržanie normálneho ovulačného cyklu. Nízkymi dávkami nedochádza k signifikantnému potlačeniu sekrécie kortizolu. Dávka 0,5 – 1 mg dexametazónu pred spaním je dostatočná na redukcii sekrécie ACTH a tým adrenálnej produkcie androgénov. V prípade Cushingoidných prejavov je možné dávku znížiť na 0,25 mg (8, 14).

Liečba inzulinorezistencie je takisto súčasťou liečby hirsutizmu, ktorého príčinou je PCOS. Hyperinzulinémia zvyšuje účinok luteinizačného hormónu (LH) na tvorbu ovariálnych androgénov produkovaných tekálnymi bunkami a znižuje hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG). V liečbe sa využívajú inzulínové stabilizátory – metformín a rosiglitazón.

Metformín – znižuje hladinu inzulínu, tvorbu androgénov a zvyšuje hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny (1). Odporúčaná dávka je 1,5 – 2,5 g denne, pričom liečba je účinnejšia u obežných žien s poruchou menštruačného cyklu (5, 14).

V liečbe hirsutizmu je možné **kombinovať** cyproteronacetát a etinylestradiol so spironolaktonom, s finasteridom a flutamidom. Tiež je možná kombinácia spironolaktonu s finasteridom (15).

Z hľadiska manažmentu systémovej terapie hirsutizmu liekom prvej voľby sú kontraceptíva. Ak po 6 mesiacoch sa prejavy nemenia, odporúča sa pridať cyproteronacetát. Za efektívnu sa považuje kombinácia kontraceptív, flutami-

du a spironolaktonu. Významné zlepšenie mFG skóre sa dosiahne aj kombináciou metformínu a kontraceptív s úpravou životného štýlu (8, 18).

Lokálna terapia

V lokálnej liečbe sa využíva eflornitín – ireverzibilný inhibitor ornitín dekarboxylázy, ktorý blokuje tvorbu polyamínov, čím znižuje rýchlosť rastu vlasov. Dostupný je ako krém 11,5 % eflornitínu vo forme monohydrátu hydrochloridu na lokálnu liečbu hirsutizmu na tvári. Nevýhodou je kontinuálna aplikácia dvakrát denne. Viditeľné výsledky sa dosiahnu po 6 – 8 týždňoch liečby. Ak sa liečba preruší, do 8 týždňov je ochlpenie v takom stave ako pred liečbou. Vedľajším účinkom liečby je pruritus a suchá pokožka (1, 7).

Fyzikálna liečba

Permanentné odstránenie ochlpenia je možné fotoepiláciou a elektrolyzou. Laseroterapia a terapia intenzívnym pulzným svetlom (IPL) pracujú na princípe fototermolýzy. Pred začatím týchto ošetrení je nutné absolvovať systémovú farmakoterapiu.

Fotoepilácia využíva lasery a fototerapiu s cieľom zničenia vlasových folikulov. Najlepšie reagujú na liečbu pacienti s fototypom I, II. Melanín absorbuje svetlo s vlnovou dĺžkou 600 – 1 100 nm. Selektívna fototermolýza cielene pôsobí na hnedú farbu pigmentu melanínu a je najúčinnnejšia, ak svetlo prechádza cez svetlo-pigmentovanú pokožku a je absorbované melanínom vo vlasovom folikule. Tepelná energia vychádzajúca zo svetelného lúča zničí germinatívne bunky vo vlasovom folikule (9).

Na epiláciu sa využívajú **lasery** s infračerveným svetelným lúčom – rubínový (694 nm), alexandritový (755 nm) a diódový (800 nm). Ako prvý sa začal používať rubínový laser, ale v súčasnosti sa uprednostňuje alexandritový a diódový laser. Alternatívnu liečbou môže byť lokálna aplikácia chromofóru, ktorý zlepšuje absorbciu svetelného lúča vlasovým folikulom. Q-switched neodýmium-ytriumaluminum garnet laser (Nd YAG laser, non-ablatívny laser – 1064nm) – má dlhšiu vlnovú dĺžku, penetruje hlbšie do dermis, preto sa využíva pri kožných fototypoch V – VI s tmavou pokožkou (3, 11).

Vedľajším účinkom liečby je možná porucha pigmentácie a jazvenie najmä u žien s tmavšou pokožkou. Čím častejšie sa liečba opakuje, tým sa predlžuje obdobie bez rastu vlasov. Väčšinou si liečba vyžaduje 5 – 7 opakovaní na tú istú plochu ošetrovanej pokožky, aspoň raz mesačne, pretože len vtedy je liečba účinná, ak zasiahne vlasový folikul v jeho rastovej, anagénnej

fáze. V prípade ak ide o rozsiahlejšie plochy, je nutných aspoň 12 opakovaní.

Intenzívne pulzné svetlo (IPL) (590 – 1 200 nm) využíva s cieľom epilácie vysokointenzívne polychromatické filtrované svetlo s využitím špecifickej vlnovej dĺžky (1).

IPL a alexandritový laser nepenetrujú do pokožky tak hlboko ako Nd:YAG laser, sú vhodnejšie na epiláciu svetlej pokožky s fototypom I až III. Odstránenie ochlpenia alexandritovým laserom je porovnateľne efektívne s diódovým laserom a IPL. Účinok Nd:YAG laseru a IPL bol porovnaný v štúdiu 39 žien s fototypom IV až VI pri odstraňovaní axilárneho ochlpenia. Po 6-mesačnom sledovaní bola zistená štatisticky signifikantne väčšia redukcia ochlpenia po ošetrení laserom (79,4 %) ako po ošetrení IPL (54,4 %). Napriek bolestivosti a zápalu ošetrenie Nd:YAG laserom vedie k vyššej redukcii ochlpenia a vyššej spokojnosti pacientov s výsledkom ošetrenia. Výhodou IPL je nižšia cena, kratší čas ošetrenia a veľkosť hlavice umožňuje odstránenie ochlpenia na väčšej ploche. Nevýhodou IPL je vyššia hmotnosť hlavice, čo sťažuje manipuláciu (3).

Kozmetické procedúry

Depilácia – odstránenie chlípka tesne nad kožným povrchom. K depilácii patrí odstránenie ochlpenia holením žiletkou a depilačnými krémami. Holenie žiletkou patrí k najčastejšej metóde odstraňovania ochlpenia. Nevýhodou je krátke trvanie efektu depilácie, časté holenie, a často vznik folikulitídy. Depilačné krémy rozpustia vlas zničením väzby disulfidov a peptidov na vlasový keratín po 5 – 15 minútach aplikácie krému.

Epilácia – odstránenie vlasového folikulu najčastejšie používaním voskov. Vosk sa používa buď zastudena, formou pásov, alebo zatepla, kedy sa vosk až po roztopení nanáša na pokožku špachtličkou. Pásiky sa aplikujú aj na roztopený vosk, strhávaním pásov sa odstraňuje

ochlpenie. Epilácia je možná aj pinzetou alebo epiláčnym strojčekom. Nevýhodou je možná porucha pigmentácie, folikulitída, zarastanie chlpkov či jazvenie.

Odfarbenie ochlpenia – používajú sa externá, ktoré obsahujú peroxid vodíka a sulfáty, najčastejšie na maskovanie ochlpenia v oblasti tváre. Vedľajším efektom procedúry je iritácia, pruritus a porucha sfarbenia pokožky. Je možné odfarbenie ochlpenia, kým dorastie na dĺžku vhodnú na epiláciu voskom (1, 12).

Úprava životného štýlu je neoddeliteľnou súčasťou liečby hirsutizmu najmä u obéznych žien, ktorým sa odporúča **redukcia telesnej hmotnosti**. Môže upraviť produkciu gonadotropínov a pohlavných hormónov, hyperinzulinémiu a inzulinorezistenciu. Tieto zmeny vedú k zlepšeniu menštruačného cyklu, k zmierneniu prejavov hirsutizmu a zlepšujú efekt farmakoterapie (9).

Akupunktúra je voľbou alternatívnej terapie. Podľa Oláha et al. (12) akupunktúra viedla k redukcii hustoty a dĺžky vlasov v prípade ektopickej hypertrichózy, k zníženiu hladiny testosterónu, 17-hydroxysteroidu a 17-hydroxysteroidu v sére. V súbore bolo 20 žien liečených dvoma cyklami terapie, každý cyklus trval 15 – 20 minút každý druhý deň. Hladina testosterónu v sére sa znížila o 70 %, táto metóda viedla k obnoveniu pravidelného menštruačného cyklu a ovulácie (12).

Záver

Hirsutizmus veľmi ovplyvňuje vnímanie ženskosti, preto je dôležité čím skôr nájsť príčinu, vylúčiť malignitu a začať príslušnú liečbu. Dôležitá je komunikácia s pacientkou, najmä v súvislosti jej očakávaní od liečby, ktorá je dlhodobá a niekedy aj celoživotná. Navyše stúpajúce riziko kardiovaskulárnych ochorení a diabetu najmä u obéznych žien si vyžaduje dlhodobý monitoring.

Literatúra

1. Brodell LA, Mercurio MG. Hirsutism: Diagnosis and Management. *Gender medicine*. 2010;7(2):79–87.
2. Dash K. Evaluation and treatment of hirsutism. *Apollomedicine*. 2013;10:138–145.
3. Gan SD, Graber EM. Laser hair removal: a review. *Dermatologic Surgery*. 2013;39(6):823–838.
4. Heresová J. Hirsutizmus. *Interná medicína pro praxi*. 2003;5(5):227–229.
5. laisha A, Dawber R. Hirsutism. *Women's Health Medicine*. 2006;3(3):134–138.
6. Jautová J. Hyperandrogenizmus u žien – otázka stále aktuálna. *DERMA 3. tisícročia*. 2003;2(2):28–30.
7. Kalu E, Gilling-Smith C. Hirsutism. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2008;18(5):115–119.
8. Lazúrová I. Hirsutizmus – klinický manažment z pohľadu endokrinológa. *Interná med*. 2017;17(2):45–47.
9. Mihailidis J, et al. Endocrine evaluation of hirsutism. *International Journal of Women's Dermatology*. 2017;3(1):S6–S10.
10. Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;20(2):221–234.
11. Mohamed EM, et al. Trichoscopic changes in hair during treatment of hirsutism with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2015;15(1):31–35.
12. Oláh KS. The modern management of hirsutism. *Reviews in Gynaecological Practice*. 2004;4:211–220.
13. Ostró A, Moščovič P, Jautová J, et al. Hirsutizmus a virilizácia ako častý interdisciplinárny klinický problém. *Slovenská gynekológia a pôrodnictvo*. 1996;3(1):16–24.
14. Payer J, Teliarová Z. Hirsutizmus, virilizácia – čo by mal vedieť internista. *Interná med*. 2011;11(6):284–288.
15. Sahin Y, Kelestimur F. Medical treatment regimens of hirsutism. *Reproductive BioMedicine Online*. 2004;8(5):538–546.
16. Strnová J, Urge O. Aktuálna problematika endokrinopatií v adolescencii. *Via pract*. 2007;4(3):117–119.
17. Yildiz BO, et al. Visually scoring hirsutism. *Human Reproduction Update*. 2010;16(1):51–64.
18. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for hirsutism excluding laser and photoepilation therapy alone: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):45–61.

MUDr. Janette Baloghová, PhD.

Klinika dermatovenerológie LF UPJŠ
a UNLP Košice
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
janette.baloghova@upjs.sk

