

HIRSUTIZMUS

MUDr. Jana Heresová, CSc.¹, MUDr. Marie Vrzáňová²

¹Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF a FN Motol, Praha

²Interní klinika 2. LF a FN Motol, Praha

Hirsutizmus je patologický růst a distribuce ochlupení u žen způsobená androgenní stimulací pilosebaceosní jednotky. Příčina je multifaktoriální a závisí na etnickém nebo familiárním výskytu, hormonální poruše s nadprodukcí androgenů ve steroidogenní žláze (nadledviny, ovaria), paraendokrinní sekreci nádoru, iatrogenní příčině, genových abnormalitách aj. Výskyt zvýšené tvorby ochlupení u žen je mezi 5–10%. Autorky rozebírají nejčastější příčiny hirsutizmu a hypertrichózy u žen jako příznaku poruchy tvorby terminálního vlasu vlivem hormonální poruchy, enzymové distribuce, metabolických, nádorových a jiných stavů. Podávají přehled současných terapeutických postupů.

Klíčová slova: hirsutizmus, hypertrichóza, androgeny, enzymy, léčba.

Med. Pro Praxi 2007; 4: 165–168

Úvod

Vlasy jsou součástí lidského těla. Rostou po celém povrchu kůže, s výjimkou dlaní a plosek nohou. Kdysi sloužilo ochlupení jako důležitá ochrana proti nepříznivému klimatu. U nižších živočichů působí dosud srst jako ochrana před extrémními teplotami, plní však i jiné funkce, nezbytné pro jejich přežití. U člověka přebraly tyto úkoly jiné orgány. Vývojem lidstva a civilizačními vlivy ochlupení postupně ztrácelo význam, nenápadně mizelo.

Lidské vlasy a ochlupení mají rozmanitou barvu, délku, tvar i rychlost růstu danou především dědičnými vlivy, regionální odlišností a kombinací těchto genetických znaků u různých ras.

Pokud vlasy rostou na kterémkoliv místě tělesného povrchu hrubší, delší a hustší, než je pro věk, pohlaví a rasu jedince normální, mluvíme o nadměrném ochlupení. Pro nadměrné ochlupení používáme název **hypertrichóza** a **hirsutizmus**. Z fylogenetického hlediska je hirsutizmus definován jako růst hrubých terminálních vlasů u žen ve stejné distribuci, jaká je charakteristická pro pohlavně dospělého muže. Na vzniku hirsutizmu se uplatňuje vliv hormonů androgenů. Hypertrichóza je termín vymezený pro jinou formu a distribuci nadměrného ochlupení, která bývá různé geneze.

Růst vlasu (chlupu)

Růst vlasu probíhá u člověka ve vlnách, během života se mění, v seniu dochází k částečnému zániku vlasových folikulů. Na rozdíl od srsti zvířat je výměna vlasů či chloupků u člověka dynamický a souvislý proces, začínající již v době embryonálního vývoje. Vlasy po určitou dobu rostou, vypadávají a bývají nahrazeny další vlasovou generací. Tento cyklus probíhá ve třech fázích: anagenní (růstová), katagenní (klidová) a telogenní (trvání vlasu – vlas již neroste). Délka jednotlivých fází je i v období plného zdraví rozdílná. Trvání je závislé na typu vlasového folikulu a stáří člověka. Vlas přirůstá denně asi 0,2–3 mm. Životnost vlasů a chloupků je různě dlouhá,

řasy a obočí vypadají asi za 100 dnů, vlasy na hlavě za 2–6 let, chloupky na těle za 4–9 let. Denní výpad kolísá, pohybuje se kolem 40–90 vlasů za 24 hodin. Lidé s hustou kšticí ztrácejí poněkud více vlasů (chloupků) než jedinci s řidší pokrývkou kůže. Výpad je ovlivněn humorálními faktory ale i věkem. Praktické zkušenosti dermatologů ukazují, že i větší denní výpad vlasů nemusí mít žádnou chorobnou podstatu ani zásadní vliv na prořidnutí kštic. Světlé vlasy bývají jemnější a hustší než vlasy tmavé. Podle lokalizace a morfologických zvláštností mluvíme o vousech, chlupcích, řasách a nejjemnějším lanugu. Hustota kožního ochlupení je rozdílná podle místa, existují však i individuální rozdíly, rozdíly podle věku a rozdíly u mužů a žen.

Množství a distribuce vlasů se během života mění, ale tyto změny mohou iniciovat i nemoc nebo zevní vlivy (toxické látky, ozáření, léky). K významným faktorům ovlivňujícím růst vlasů patří i psychické faktory, stresové situace, hormonální a metabolické vlivy, dostatek vitaminů a stopových prvků v potravě a jiné.

Počet vlasových folikulů je determinován dědičností (autozomální dědičnost) a je u obou pohlaví stejný. Fetus je vybaven jemným měkkým lanugem, které se však již in utero ztrácí a většinou se již neobnovuje. Děti postnatálně mají jemné vlasy, velus, které teprve vlivem sexuálních hormonů v pubertě přecházejí do tzv. terminálního vlasu. Jediným terminálním vlasem od narození jsou řasy. Pohlavní hormony současně ovlivňují mazovou žlázu v pilosebaceosní jednotce, podmiňují zvýšenou mastivost vlasu a kůže, zřetelně více u mužů než u žen. Ke zvýšenému promašťování vlasů přispívá nemalou měrou i psychický stav, pracovní přetížení a stres. Časté mytí vlasů šampóny však mazotok nepodporuje.

Vlastním orgánem, kde se vlas tvoří, je vlasový folikul, vlasový míšek, který spolu s mazovou žlázou tvoří funkční jednotku. Vzhled, barva a růst vlasů závisí na aktivitě pilosebaceosní jednotky. Nejvýznamnější období růstu, množení a diferenciací nových buněk potřebných pro výstavbu vlasu se nazývá **anagen**.

Následuje další fáze tzv. přechodná, **katagenní**, jež navazuje na období klidové – **telogen**. V tomto období je ve vlasovém míšku již vzrostlý vlas, který po určité době vypadne. Doba jednotlivých fází se v průběhu života prodlužuje nebo zkracuje v závislosti na síle hormonálních stimulů nebo jiných, většinou chorobných vlivů. Anagenní fázi zkracují androgeny, prodlužují estrogeny, kortizol zasahuje nepříznivě do katagenní fáze a zkracuje telogen.

Množství, síla a barva vlasů jsou vždy výsledkem dědičných vlivů. Ve stáří involučními pochody vlasové folikuly zanikají, dochází ke zpomalení růstu a snižuje se i funkce mazové žlázy.

Hypertrichóza

Jde o abnormální růst ochlupení na určitém ohraničeném okrsku kůže, může však pokrývat i větší plochu. Vzácná je forma **kongenitální univerzální lanuginózní hypertrichózy**. Většinou byla popsána v rodinách, předpokládá se autozomálně dominantní/recesivní typ dědičnosti. Lanugo přirozeně nevypadává, ale jemné dlouhé vlasy pokrývají celé tělo vyjma plosek nohy a dlaní. U některých forem se vyvíjí ochlupení až několik let po porodu, jakmile se hypertrichóza vytvoří, je již trvalá. Bývají přidruženy abnormality dentice, ušních boltců a jiné. Takové případy jsou v historii ojedinělé a dávají příčinu k představám o opičích nebo psích předcích.

Získaná lanuginózní hypertrichóza se vyvíjí většinou plíživě. Je průvodním jevem nějakého závažného onemocnění, nebo následuje po těžké nemoci.

Poměrně častější je **hypertrichosis universalis** – vlasy a ochlupení jsou normální, ale silnější, hrubší, hustější. Dědičnost je autozomálně dominantní.

Symptomatická hypertrichóza vzniká často drážděním dermálního vaziva a vlasové papily chemickými látkami, může mít i vztah k hormonálním změnám. Do této skupiny se řadí i **hereditární poruchy** s různými malformacemi, malým vzrůstem a hypertrichózou v obličeji, na zádech nebo na končetinách. Kůže bývá rovněž hrubší, vlasová hranice

na čele nízká. Jde o autozomálně recesivní dědičné stavy s poruchami metabolismu mukopolysachaidů, skeletu, mentální retardací (Hurlerův syndrom – gargoylizmus, Berardinelliho syndrom – lipodystrofie, diabetes mellitus, svalová hypertrofie a další).

Těžké generalizované hypertrichózy, přechodné nebo i trvalé, byly popsány u strádajících dětí po infekcích, encefalitidě, TBC, po traumatech – zvláště hlavy, po šoku, malabsorpčních stavech, **malnutrici**. Přesná etiopatogeneze není jasná, ale podíl stresových metabolických změn a účinek kortizolu na kožní adnexa by mohl být promočním faktorem zvýšené pilární růstové aktivity. Akcentaci ochlupení pozorujeme i u pacientek s **mentální anorexií**. Kortizol je kontraregulačním faktorem hypoglykemie a při delším trvání malnutrice dojde k typickým kožním změnám.

Iatrogenní hypertrichóza vzniká účinkem nějaké chemické látky nebo nejčastěji léku. Bývá na trupu, končetinách, vzácně i obličeji. Je reverzibilní, po vynechání medikace dojde k redukci ochlupení spontánně do 6–12 měsíců. Nejčastějšími léky indukujícími sekundární ochlupení jsou u epileptiků antikonvulziva (difenyhydantoin, valproát). Hypertrichóza je popsána u pacientů, kteří užívají cyklosporiny, diazoxid, minoxidil (využívá se nyní i v terapii alopecie), cytotoxické léky, některá psychofarmaka. Velké množství léků nebo chemických substancí interferuje s vlasovým růstovým cyklem a může buď přerušit mitózy v anagenu (cyklosporin A), nebo naopak některé léky s antiandrogenním účinkem mohou zprostitkovat prodloužení anagenu (minoxidil, finasterid). Telogenní fázi zkracují například cytotoxické látky. Stimulačně na růst ochlupení působí glukokortikoidy a ACTH. Apoptózu buněk ve vlasovém folikulu indukovanou například chemoterapeutiky by mohla preventivně redukovat kalcitriolová analoga, výsledky však nejsou jednoznačné, zdá se, že účinky derivátů vitamínu D se příznivě uplatňují u autoimunních kožních onemocnění např. psoriázy. Ohraničené hypertrichózy nacházíme například na „mateřských znaménkách“, „névech“, ušních boltčích, v lumbosakrální oblasti. Cirkumskriptní hypertrichózy ale vznikají i v oblasti kožního zánětu při hyperemii, jizvení nebo dráždění kůže. Růst chloupků se může indukovat i po hyperemizujících lékařských nebo kosmetických výkonech (léčba akné), léčebně se využívá hyperemie v léčbě alopecie.

Hirsutizmus a androgenní alopecie

Hirsutizmus je růst ochlupení u žen s typicky mužskou distribucí. Rozsah postižení je dán mnoha činiteli. Zásadní vliv na vývoj a růst tzv. terminálního vlasu mají androgeny. Hormon testosteron (T) je ve tkáních konvertován enzymem 5-alfa reduktázou na silný androgen dihydrotestosteron (DHT), ten mohutně působí na růst vousů v obličeji, vývoj sekundárních pohlavních znaků a virilizaci u mužů.

Pokud však dědičně nebo za patologických stavů u žen dojde ke zvýšení tvorby androgenů a jejich derivátů, může se indukovat ochlupení ve stejné distribuci a intenzitě jako u mužů. Schopnost vlasových folikulů reagovat na hormonální stimuly je určena geneticky. Klinické vyjádření hyperandrogenního stavu je ovlivněno širokou genetickou variabilitou od mírného hirsutizmu po virilizaci.

Základ vlasových folikulů je dán embryonálně, u obou pohlaví je založen zhruba stejný počet. 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 obličeji, na trupu a končetinách, kde fyziologicky je u žen pouze velusový typ ochlupení.

Tento rozdíl u obou pohlaví je dán vedle hormonální stimulace i aktivitou enzymů zasahujících do tvorby steroidů. **Enzymopatie** mohou vznikat ve žláze samotné (vrozené bloky enzymů nadledvinové steroidogeneze), kde je potom porušena tvorba hormonů s výslednou nadprodukcí androgenů (testosteron), nebo jejich prekurzorů (DHEA, androstendion). Pokud je v kůži vyšší aktivita enzymu 5-alfa reduktázy vedoucí k redukci testosteronu na aktivní androgen dihydrotestosteron (DHT), akceleruje se vývoj ochlupení.

Ve vlasaté části kůže je u žen aktivnější enzym cytochrom P 450 aromatáza, který mění androgeny (testosteron a androstendion) na estrogény, které stimulují růst vlasů. U mužů je distribuce tohoto enzymu nepravidelná, je nalézán v okcipitální krajině kapilici, ve frontální oblasti proto bývá častěji defluviu. Vývoj **androgenní alopecie** je podmíněn dědičnými vlivy, a to i u žen. Trvá-li déle, bývá nevratná. Asi po 10 letech vlasové folikuly atrofují.

Stres, chemoterapie, radiační zátěž, léky a další faktory zevního prostředí mohou snižovat růstové (anagenní) aktivity vlasu. Vlasy předčasně vypadávají, pomalu se obnovují. Tento stav se prohlubuje u žen po menopauze. Vlivem úbytku estrogenů, relativně vyšší hladinou androgenů může dojít k defluidu v oblasti kšice a hirsutizmu v obličeji, na trupu a končetinách. K fyziologickému zániku folikulů dochází až po 80. roce života. Vývoj difuzního defluvia je individuální, plíživý.

Při zkoumání hirsutických žen bylo z velké části zjištěno familiární postižení. Z těchto skutečností – převážná většina žen měla hyperandrogenemii jak ovariálního, tak nadledvinového původu – byl vyvozen závěr, že **genetické pozadí hirsutizmu je multifaktoriální**. U mnohých žen, které byly dříve klasifikovány jako „idiopatický“ hirsutizmus, je dnes při zlepšené laboratorní diagnostice možné zjistit odchylky hormonálních hladin nebo transportních globulinů v plasmě (SHBG), odchylky v citlivosti hormonálních receptorů

nebo genetické abnormality (např. CYP 11a u PCOS) vedoucí k excesivní androgenní sekreci.

Vedle hyperandrogenemie vzniklé ve steroidogenní žláze (nadledviny, ovaria) může být zdrojem androgenů **neoplasma** s hormonální nebo paraendokrinní hormonální aktivitou, nádor CNS či hypofýzy s vlivem na zvýšení sekreční aktivity hypotalamo-hypofýzo-adrenální nebo gonadální osy.

Nadledvinové syndromy

Zdrojem androgenů je kůra nadledvin, sekreční aktivita žlázy je regulována hypofyzárním ACTH (adrenokortikotropin), který reguluje výdej kortizolu v zona fasciculata. Zona reticularis je zdrojem nadledvinových C-19-steroidů: dehydroepiandrosteronu (DHEA), jeho sulfátu a androstendionu, působí jako slabé androgeny. Za patologických stavů však může dojít ke zvýšení nadledvinových androgenů v cirkulaci. Steroidní sekrece sleduje diurnální rytmus s maximem v časných ranních hodinách. Vazbou na transportní globuliny je regulována biologická dostupnost hormonů v cirkulaci. Při zvýšení **ACTH** (neoplázie, adenom hypofýzy, paraendokrinní sekrece u maligních tumorů) dochází k vystupňování steroidogeneze a hladiny hormonů v cirkulaci stoupnou, cirkadiální rytmus hormonální produkce se však ztrácí. Prvním projevem bývá u žen sklon k hirsutizmu, obezita s typickou distribucí tuku (Morbus Cushing event. syndrom). Glukokortikoidy se mohou rovněž podílet na zvýšení růstu ochlupení.

Nejvýznamnější patologií nadledvin jsou **vrozené kompletní nebo částečné bloky enzymů steroidní kaskády** v kůře nadledvin a z toho vyplývající hormonální poruchy spojené s hyperplázií nadledvin, nedostatečnou tvorbou kortizolu a zvýšením ACTH. Čím je blok blíže prvním krokům steroidogeneze, tím je závažnější.

U bloku **3-beta steroidní dehydrogenázy a 4-5 izomerázy** vážne přeměna pregnenolonu na progesteron a DHEA na androstendion. Projevuje se hyperplázií nadledvin, klinicky u dívek hirsutizmem, hypertrofií klitoris až ženským hermafroditizmem (syndrom Bongiovanni II).

Až 70 % všech vrozených hyperplázií nadledvin (CAH) tvoří **blok 21-hydroxylázy**. Klinický obraz adrenogenitálního syndromu s virilizací a se solnou poruchou je asi v 1/4 postižených. Lehčí formy, neklasický blok (NCAH), se manifestují podle stupně poruchy různým stupněm virilizace u dívek, hirsutizmem, defluidem, akné event. maskulinními somatickými znaky, amenoreou, které se objeví až v období puberty. Asi 3 % těchto poruch tvoří **blok 11-beta hydroxylázy**, který je rovněž spojen s hirsutizmem, různým stupněm virilizace a s hypertenzí.

Výraznou nadprodukcí androgenů, odpovídající klinické symptomy s hirsutizmem až virilizací, nacházíme obvykle u karcinomů nadledvin. Rychlý nástup

a průběh klinických změn obvykle na nádor upozorní. Typické jsou vysoké hladiny DHEA-S v krvi.

Ovariální hyperandrogenismus

Fyziologicky dochází v první fázi puberty k aktivní účasti nadledvin, které se sekretoricky podílí na stimulaci hypotalamických center a indukují pulzní sekreci GnRH (gonadoliberinu). Tato fáze adrenarché je pravděpodobně důležitá i v dalším vývoji ovariální činnosti. Právě vyšší hladina androgenů rozhodujícím způsobem utváří, nebo se podílí na citlivosti zpětné vazby hypotalamo-hypofyzárního systému. Pokud je expozice těchto struktur androgenům předčasná nebo nepřiměřená, způsobuje rozvoj symptomatologie charakteristické pro **syndrom polycystických ovaríí** (PCOS). Vzniká rezistence k malým koncentracím estradiolu a progesteronu zabraňuje fyziologickému snížení pulzatilní sekrece GnRH, které je v průběhu puberty nutné k indukci ovulačních cyklů. Důsledkem v experimentu byla zvýšená produkce androgenů stimulovala LH a anovulační cykly.

Obezita a hyperinzulinémie jsou rizikovými faktory pro rozvoj PCOS. Anovulace a nepravidelné menstruační cykly jsou obvyklým nálezem u dospívajících dívek po menarché. Průkaz hyperandrogenismu má proto v tomto věkovém období větší význam než morfologické změny na ováriích nebo anovulační cykly. Vazba mezi předčasnou adrenarché a ovariálním hyperandrogenismem spočívá zřejmě ve stimulaci adrenální i ovariální aktivity enzymu cytochrom P 450 c17 (enzym významný pro tvorbu androgenů) hyperinzulinemií. Hyperandrogenní ovariální syndrom bývá provázen akné a hirsutizmem. Stupeň klinické manifestace nekoreluje vždy s hladinou androgenů. Pro kožní projevy hyperandrogenemie je zásadní citlivost cílových orgánů tj. pilosebaceózní jednotky. Pro stanovení celkové produkce androgenů je nutné vyšetřit celé spektrum (T, DHEA, DHEA-S, androstendion), ale i hladiny resp. kapacity SHBG, která je spolehlivým parametrem v predikci inzulinové senzitivity zejména u štíhlých žen. U syndromu PCOS nacházíme vyšší hladiny LH proti FSH, někdy vyšší hladiny prolaktinu (PRL). Prolaktin působí synergicky s ACTH na stimulaci DHEA a DHEA-S v nadledvině, ne však na výdej kortizolu a androstendionu.

IGF I je rovněž stimulatorem nadledvinových androgenů, zprostředkovaný růstovým hormonem. Uplatňuje se např. v katabolické fázi při váhovém úbytku. Diferenciálně diagnosticky v období dospívání je nesnadné určit jednoznačně zdroje androgenů, protože jak nadledviny, tak ovaria jsou steroidogenní orgány. Vždy musíme vyloučit **tumory** produkující androgeny, ovariální tumory mívají převahu tvorby testosteronu, nadledvinové DHEA-S. V pubertě se může manifestovat neklasická forma kongenitální adrenální hyperplázie (je nutné stanovení 17-alfa hydroxypro-

gesteronu), nutno vyloučit Cushingův syndrom. Při zobrazení ovaríí je mnohdy citlivější metodou UZ vyšetření, pro zobrazení nadledvin je přesnější CT.

Familiární výskyt poruch PCOS vede k předpokladu účasti **genetických faktorů** v etiopatogeneze onemocnění. Předpokládá se autozomálně dominantní typ dědičnosti. Detailním rozбором postižených rodin se došlo k závěru, že jde o oligogenní poruchu, kde jsou postiženy geny účastné v glukózové homeostáze a steroidní biosyntéze (gen CYP 11A-P450 enzym štěpící postranní řetězec cholesterolu), dalším kandidátem je gen pro inzulin a inzulinový receptor, folistatin, geny ovlivňující energetickou rovnováhu a celkem 40 dalších zkoumaných genů, žádná majoritní mutace však nebyla dosud objevena.

Zvýšená hladina androgenů u žen fertillního věku může mít i původ ve zvýšené sekreci hormonů thekálními buňkami, ovariálním luteomem, arhenoblastomem.

V menopauze je hirsutismus důsledkem estrogenního deficitu se zvýšením gonadotropinů, snížením tvorby SHBG v játrech. Lutropin (LH) částečně může stimulovat sekreci nadledvinových steroidů, působících jako slabé androgeny, které nejsou dostatečně vázány na plasmatické globuliny a mohou stimulovat aktivitu pilosebaceózní jednotky. Vedle růstu ochlupení se mění i kvalita a hustota vlasů, nežádka pozorujeme frontálně významné prořidnutí křtice.

Iatrogenní příčiny hirsutizmu

Nejčastěji se setkáme se zvýšením ochlupení v typicky mužské distribuci při podání androgenů. Může jít o cílenou léčbu, například v programu přeměny pohlaví u transsexuálních žen (Female-Male). Androgeny jsou podávány v onkologii. Anabolické steroidy jsou vlastně deriváty androgenů, kde je chemicky upravena androgenní aktivita ve prospěch anabolického účinku. Jsou stavy, které vyžadují lékařské podání anabolik. Léčba by však neměla být dlouhá, abychom předešli druhotným nežádoucím účinkům. Zneužívání anabolik ve sportu je obecně známý problém a důsledkem takového postupu mohou být i změny ochlupení, hirsutismus, akné, anovulace a další komplikace, neposlední je poškození jater, vznik hepatomu. Androgenní vlastnosti mají i některé syntetické progestiny, deriváty 19-nortestosteronu (C-19 deriváty). Mohou se vázat kromě receptoru pro progesteron i na androgenní receptory. Mohou mírně podporovat hirsutismus. U disponovaných žen doporučujeme raději používat progestiny s antiandrogenní aktivitou.

Léčba

Režimová opatření

Obezita a hyperinzulinémie inverzně koreluje s hyperandrogenemií, hladinami SHBG a hirsu-

tizmem. Redukce hmotnosti o 5 kg zlepšuje skóre hirsutizmu o několik procent.

Biologické modulátory

Rozdíl v hladině androgenního receptoru a steroidy konvertujících enzymů v pilární jednotce mají klíčovou roli v patogeneze hirsutizmu či androgenní alopecie. Význam mají tzv. biologické modulátory, které nespecificky kontrolují bazální mechanismy vlasových folikulů.

Ve snaze o snížení hyperinzulinemie při stimulaci ovulace u pacientek s PCOS a zlepšení senzitivity ovaria na gonadotropiny využíváme inzulinové senzitivátory, především metformin. Výsledky jsou nejednotné, proto do rutinní terapie zatím nebyl zařazen.

Symptomatická léčba

Uplatňuje se při iatrogenním hirsutizmu, hyperandrogenemii jako příčině jiného onemocnění (nádory), hypertrichóze při malnutrici a dalších. Známe-li příčinu vyvolávající zvýšený růst ochlupení, snažíme se ji napravit, odstranit (přerušíme podávání nevhodného léku, léčíme dostupnými metodami nádory, zavedeme realimentaci...) nebo zahájíme odpovídající známou léčbu.

Farmakologická léčba s cílem redukce ochlupení:

- snížení či blokáda tvorby hormonů ve žláze
- kompetitivní inhibice o receptor pro androgeny
- blokáda androgenního receptoru a zamezení hormonálních změn v cílové tkáni (pilosebaceózní jednotce)
- regulace hladiny dihydrotestosteronu (blokáda 5-alfa reduktázy)
- suprese nadledvinových steroidů
- kosmetické přístupy

Spirolakton je syntetický steroid, antagonist aldosteronu, ale i androgenů. Působí přes kompetici s dihydrotestosteronem na receptorové úrovni. Sníží tvorbu testosteronu, ovlivňuje enzym cytochrom P 450 v biochemické steroidní kaskádě. Pro dosažení antiandrogenního účinku je však potřeba podávat vysoké dávky spiroolaktanu (100–300 mg pro die). Současné názory hodnotí účinný, relativně bezpečný spiroolakton 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 estrogény 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 spironolaktону 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 hirsutických, zásahem do hypofyzo-gonadální osy vede často ke stabilizaci hormonálního prostředí. Oba preparáty však raději kombinujeme s blokádou estrogenu.

Estrogeny rovněž zprostředkují inhibici uvolňování gonadotropinů (LH) u žen se zvýšenou ovariální sekrecí androgenů (syndrom PCO). K bloádě enzymu 5-alfa reduktázy se používá **finasterid**. Jeho cílem je spíše genitální izoenzym 5-alfa reduktázy (využívá se při léčbě hyperplázie prostaty), než 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 vlasů či ochlupení jsou aplikovány lokálně a doplňují léčebné spektrum.

Flutamid je rovněž blokátor 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. Komplikací léčby však může být i značná hepatotoxicita, která vede u některých pacientek až k nutnosti přerušení léčby.

Doba léčby musí být dostatečně dlouhá, nejmenší 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 estrogény k zachování pravidelného menstruačního cyklu. U fertilních žen blokují event. nežádoucí ovariální steroidogenezi, v menopauze naopak zajišťují hormonální substituci léčbu se všemi metabolickými účinky na kostní a lipidový metabolismus. Jaterní funkce u zdravých žen nejsou ovlivněny. V menopauze je možné použít 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 (dexametazon, prednison), která má za úkol noční vrchol hormonální sekrece snížit nebo potlačit bez poruchy diurnální variace sekrece kortizolu.

Kombinovaná orální kontraceptiva (OCC) mají za úkol blokovat ovulaci inhibicí uvolňování LH a FSH (blokádou léčba). Limitem jejich účinku při léčbě hirsutizmu je výběr vhodného progestinu. Podle své struktury se mohou progestiny vázat kromě receptoru pro progesteron i na jiné receptory: androgenní, glukokortikoidní nebo mineralokortikoidní. Odlišné vazebné kapacity vysvětlují rozdílné vlastnosti jednotlivých sloučenin. Deriváty C-19-nortestosteronu jsou mírně androgenní. Deriváty C-21 mají vlastnosti progesteronu, deriváty spironolaktónu významně ovlivňují například otoky. OCC volíme vždy s antiandrogenní aktivitou. U všech žen vždy respektujeme známé kontraindikace podávání hormonální antikoncepce, je nutné individuální rozhodování s přihlédnutím k rizikovým faktorům OCC a očekávanému benefitu léčby.

Závěr

Hirsutismus je růst terminálních vlasů u žen s typicky mužskou distribucí. Příčiny hirsutizmu jsou multifaktoriální. Nejčastější jsou v etiopatogeneze poruchy steroidogenních orgánů (nadledviny a ovária) a to především nádorová onemocnění či hyperfunkční nadledvinové syndromy spojené s hyperandrogenií. Zkoumané genetické mutace zejména u mladých žen s hyperandrogenií, hirsutizmem

a infertilitou ukazují na možnou oligogenní poruchu (syndrom PCOS).

Nesmíme zapomínat ani na iatrogenní příčiny zvýšeného ochlupení. Často jde o medikamentózně navozené podněty s růstovou pilární aktivitou. Léčba je komplexní. Zahnuje režimová opatření jako je redukce váhy, která přispívá ke zlepšení metabolického pozadí, snížení inzulinorezistence a změně citlivosti regulační hypotalamo-hypofyzo-glandulární osy k androgenním podnětům. U iatrogenně navozeného hirsutizmu nebo hypertrichózy musíme někdy přistoupit k přerušení léčby farmakem, které akcentaci ochlupení způsobilo. Vždy je nutné v diferenciální diagnostice pomýšlet na možnost androgenní sekrece při nádorovém onemocnění jinak neendokrinního orgánu (plic). Terapie je směřována na podávání antiandrogenně působících látek lokálně, celkově nebo v kombinaci s antiandrogenně působícími orálními kontraceptivy. Indikací je nutná ochrana plodu před antiandrogeny a současně je cílem blokáda steroidogeneze v ovariu jako mohutným zdroji androgenů. Nedílnou součástí léčebného programu je vedle farmakoterapie i mechanické odstranění patologického ochlupení (depilace, laser, vosky, kosmetické depilační prostředky).

Seznam zkratk:

T (testosteron), DHT (dihydrotestosteron), DHEA (dehydroepiandrosteron), DHEA-S (dehydroepiandrosteron-sulfát), SHBG (sex hormon binding globulin), PCOS (syndrom polycystických ovarií), ACTH (adrenokortikotropní hormon), GnRH (gonadoliberin, gonadotropin releasing hormon), OCC (orální kontraceptiva).

MUDr. Jana Heresová, CSc.

Klinika nukleární medicíny 2. LF a FN Motol
V úvalu 84, Praha 5, 150 06
e-mail: jana.heresova@fnmotol.cz

Literatura

1. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic Hirsutism. *Endocr. Rev.* 2000; 21: 347–362.
2. Bayram F, Muderris I, Guven M et al. Low-dose (2, 5 mg/day) finasteride treatment in hirsutism. *Gynecol. Endocrinol.* 2003;17(5): 419–422.
3. Cibula D, Stárka L, Vrbíková J a kol. Syndrom polycystických ovarií. Praha: Jessenius - Maxdorf 2004: 110.
4. Fait T. Klimakterická medicína. Praha: Jessenius-Maxdorf 2006: 103.
5. 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.
6. 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.
7. Hampel H, Kotter HU, Padberg F et al. Sever hirsutismus with psychofarmacological treatment in major depression. *World J. Biol. Psychiatry* 2001; 2(1): 48–49.
8. Kršek M, Hána V et al. Cushingův syndrom. Praha: Galén, 2006: 144.
9. Morrell MJ, Isojarvi J, Taylor AE et al. Higher androgens and weight gain with Valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2003; 54(2-3): 189–199.

10. Rosenfield RL. Hirsutism and variable response of the pilosebaceous units on androgen. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2005; 10(3): 205–208.
11. Schindler E. Antiandrogenic progestins for signs of androgenisation and hormonal contraception. *Clin. Endocr.* 2000; 52: 587–594.
12. Spritzer PM, Lisboa S, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Eur. J. Obst. Gynecol. Repr. Biol.* 2004; 112(2): 136–141.
13. Thorin-Savoure A., Kuhn JM. Hyperandrogenism and pregnancy. *Ann. Endocr.* 2002; 63(5): 443–451.
14. Tosi A, Miscali C, Piraccini BM et al. Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf.* 1994; 10(4): 310–317.
15. Van der Spuy ZM, Le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane database Syst. Rev.* 2003;(4): CD001125.
16. Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2003; 48(2): 161–179.
17. Zwimpfer J. Hirsutism. Polycystic ovaries with suspected metabolic syndrome. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 1999; 86(14): 1093–1095.