

Hirsutisme og androgenisering

Jan Mellembakken

Trude Hansen Folkestad

Nargiza Svanadze

Oddrun Kleggetveit

Anbefalinger

- Bruk Ferriman-Gallwey score til vurdering (anbefalt)
- Finn diagnosen, gi adekvat behandling og se pasienten igjen etter 2-3 år (foreslår)
- Ved andre lidelser enn PCOS, insulinresistens og NCAH, henvis til endokrinolog (anbefalt)

Søkestrategi

- PubMed
- Cochrane

Definisjon

Gradering av hirsutisme

- Ferriman-Gallwey score. Gi fra 0 til 4 poeng i ni områder, totalt 0 til 36 poeng.
- Se figur. Gjengitt fra Rosenfield, R.L. NEJM, 2005, 353:2578-88; med tillatelse.
 - Verdi ≥ 5 indikerer hirsutisme hos kvinner fra Øst-Asia.
 - Verdi ≥ 8 indikerer hirsutisme hos kvinner fra Europa, Midt-Østen og India.

Hirsutisme uten hyperandrogenemi og omvendt er vanlig fordi graden av hirsutisme ikke korrelerer godt med nivået av testosteron. Noen har normal androgen indeks, men hirsutisme og omvendt. Sensitivitet = antall reseptorer for androgener og graden av enzymatisk omdannelse av T til dihydrotestosteron har betydning.

Men når T nivået blir 2 ganger høyere enn normalt, får de fleste hirsutisme¹.

Forekomst

- Hirsutisme forekommer hos 5-15 % av kvinner i reproduktiv alder.
- Androgener gir vekst av hår, øke diameter, pigmentering og veksthastighet.
- Østrogen hemmer start av vekst og pigmentering av hår. Øker SHBG produksjonen i lever og reduserer biotilgjengeligheten av androgener i hårfollikler og annet vev.
- Hårvekst som er etablert, forsvinner i begrenset grad selv om androgennivået senkes. Ofte er det nødvendig med laserbehandling samtidig med anti-androgen behandling.
- I puerperiet synkroniseres hvilefase i mange hårfollikler, telogen effluvium (TE) og pasienten opplever diffust hårfall på hodet. Dette restitueres innen ett år post partum. Også stress og andre hormonelle forandringer kan gi TE.

Tre typer hår

- Lanugohår, dunhår i fosterlivet, hos voksne ved alvorlig anorexia nervosa og malignitet
- Vellus hår kommer i barnealder. De er tynne, myke, lyse, oftest < 2mm lange, ikke forbundet med fettkjertler, dekker hele kroppen, bortsett fra lepper, håndflater og fotsålene
- Terminal hår er lange, tykke, stive og pigmenterte. De finnes på hodet, i ansiktet, under armene og i pubesregionen. Hos menn også på trunkus og ekstremiteter

Etiologi/patogenese

Oftest uttrykk for androgen overskudd og/eller økt sensitivitet for androgener.

Lav SHBG bidrar til økt virksam/fri testosteron del. Det vises ved androgen indeks.

- Ovarier
 - PCOS er hyppigste årsak². Ca 15 % av den kvinnelige befolkning har PCOS etter Rotterdam kriteriene. 10 % etter AE-PCOS kriteriene og 5-8 % etter NIH kriteriene³
 - Androgenproduserende tumor er sjeldent
- Binyrer
 - 30 % av PCOS pasienter har økt androgenproduksjon fra binyrene. Ukjent årsak⁴
 - Ca 1 % har CAH eller NCAH (non-classical congenital adrenal hyperplasi)
 - Cushing's syndrom. Sjeldent
- Hypofyse. Det er mulig hyperprolaktinemi kan stimulere binyrene. Meget sjeldent.
- Medikamenter med androgen effekt eller androgene bivirkninger: anabole steroider, kortikosteroider, fenytoin, levonorgestrel, norgestrel, metyldopa, minoxidil.

Andre androgene symptomer

- *Akne skyldes at androgener også stimulerer til økt sebumproduksjon samt plugges utførselsgangen. At noen utvikler mest hirsutisme, noen mest akne kan skyldes ulik grad av omdannelse av T til dihydrotestosteron (DHT) i talgkjertel og hårfollikkel.
- *Androgen alopeci, mannlig hårtap på hodet. Kan oppstå ved høy T verdi.

Risikofaktorer

- *Hirsutisme kan være familiært (genetisk) og etnisk betinget.
 - *Øst Asiatiske kvinner har normalt lavere grad av kroppsbe håring.
 - *Indiske/pakistansk befolkning har økt grad av abdominalfett enn kaukasere på samme BMI og derfor oftere insulinresistens, metabolsk syndrom og diabetes.
 - *Midt-Østen er hirsutisme mest vanlig.
- *PCOS, overvekt, insulinresistens.

Diagnostikk

Anamnese

- *Når kom symptomene
 - *Utvikles gradvis etter puberteten.
 - *I pubertet kan hyperandrogenemi være bedre til diagnostikk av PCOS enn hirsutisme. Hyperandrogenemi er ofte stabil fra puberteten, mens hirsutisme kan utvikle seg gradvis først fra 20 årene⁵.
Bruk Rotterdam kriteriene for diagnose av PCOS.
 - *Overvekt? Insulinresistens? Insulin stimulerer ovariene til økt androgenproduksjon.
 - *Androgenproduserende tumor er sjeldent, 1 av 500 med hirsutisme.
 - *Hirsutisme er ryppstøtt og kom raskt (siste 1-2 år) sammen med høy T, ofte > 2 ganger øvre normalområde. Mål også DHEAS. Rekvirer CT binyrer og ultralyd ovarier. Dersom tumor ikke identifiseres, ta MR ovarier. Tumor kan likevel være vanskelig/umulig å visualisere. Hos postmenopausale kvinner kan man ta ut ovariene dersom tumor ikke identifiseres. Da skal T falle markert 1. døgn dersom tumor var i ovariene.
 - *Alternativt kan venekateterisering utføres ved endokrinologisk/radiologisk avdeling for å identifisere om binyre er affisert⁶. Å samle fra ovarialvene kan være risikofyllt.
 - *Symptomene kan være: Hirsutisme, økt libido, alopeci, dypere stemme, raskere sint.
 - *Tumor kan være malign, særlig hvis tumor er i binyrene⁷.
 - *Ved svært høye testosteron verdier og hårveksten ikke vart for lenge, kan betydelig reduksjon av hirsutisme forventes etter korrigering av hormonnivået
 - *Diffensialdiagnose: Svær PCOS med uttalt insulin-resistens.
- *Medikamenter.
- *Slektinger

Undersøkelser

- *Ferriman-Gallwey score. Se figur. For å få en god evaluering bør pas. ikke ha barbert seg siste 5 dager, ikke brukt voks siste 4 uker og ikke laser/elektrolyse siste 3 mnd, men det kan være vanskelig for pasienten å gjennomføre.
- *Gyn.us. Se etter clitorishypertrofi. Økt hvis glans er > 5x5 mm⁸. Stor clitoris som 1x1 cm tyder på langvarig, høy androgen påvirkning.
- *Vaginal ultralyd. Tell antall follikler i hvert ovarium. ≥ 25 i ett ovarium er ny definisjon på PCO⁹. AMH > ca 35 vil erstatte telling av follikler¹⁰. Nyttig hos pasienter som er virgo.
- *BMI. Blodtrykk.
- *C-peptid eller glukosebelastning. Ved glukosebelastning kan også insulin måles ved fastende 0 prøve og etter 2 timer. Insulin > 600 pmol/l etter 2 timer indikerer insulinresistens. Glukose > 7,8 etter 2 timer indikerer i tillegg glukoseintoleranse. Glukose > 11,1 etter 2 timer er diabetes type II.
- *Hormonanalyser: Testosteron, SHBG, AMH, 17-OH-progesteron, TSH, FT4, prolaktin.
- *T er høyest kl 06-08 og kan falle betydelig frem til kl 09^{11,12}.
- *Tas kl 08 dag 1-14 i syklus¹². Hvis > 3 mnd mellom mens, tas de en tilfeldig dag.
- *Total testosteron måles med ulike analysemetoder; (immunoassay og LC-MS/MS).
- *LC-MS/MS er mer spesifikk og gir lavere verdier. Bl.a. Hormonlaboratoriet, OUS-Aker sykehus har innført LC-MS/MS med øvre normalgrense 1,9 nmol/l og ny androgen indeks for kvinner > 18 år 0,3. Androgen indeks beregnes ved: $T \times 10 / \text{SHBG}$. Hver lab bør angi hva som er normalgrensen for sin androgen indeks.
- *Flere tidsskrift krever slik sensitiv metode for at de vil publisere manuskript til en artikkel.
- *NCAH og PCOS er klinisk like. Dersom det er klinisk relevant (hirsutisme og høy T) og 17-OH-progesteron, tatt i follikelfase, er høy kan Synacthen test utføres for å diagnostisere CAH og NCAH. Utføres om morgenen, 1. uke i menssyklus (hvis hun har > 3 mnd mellom mens, tas den hviken som helst dag, eller lag mens med Provera). Synacthen fås på reseptfritak. 0 prøve tas etter 20 minutter sengeleie for å unngå påvirkning av stress.
- *CAH kan være klinisk til stede ved fødsel og oppdages ved nyfødt screeningen. Ca 2 år.
- *Ved CAH/NCAH sitter lidelsen i binyrene og ovariene skal **ikke** drilles.
- *Ved klar klinisk mistanke om Cushing's syndrom : Mål spyttcortisol kl 23 x 2 og fritt cortisol i døgnurin x 2 og/eller enkel deksametason suppressjonstest. Prøveutstyr til spyttcortisol fås bl.a. ved hormonlaboratoriene ved OUS og Haukeland, og større klinisk kjemisk laboratorier.

Oppfølging/behandling uten barneønske

Permanent hårreduksjon

- *Laser. 3-4 behandlinger i løpet av ett år med diode eller alexandrite laser. 30-50 % hårreduksjon i opptil seks mnd. Deretter en til to vedlikeholdsbehandlinger i flere år. Ingen refusjon. Sjeldent gir et NAV-kontor individuell stønad, når det argumenteres med at det er samfunnsøkonomisk forsvarlig. F. eks. kvinne som isolerer seg, ikke går på skole/studier, ikke tørr ha partner, vurderer suicid. Be om 30.000 kr for 3 års behandling.
- *Henvi til psykiater/psykolog.
- *Elektrolyse: Effektiv i øvede hender. Krever gjentatte behandlinger første år, deretter en til to årlige vedlikehold behandling i flere år. Kan kun brukes i et avgrenset område. Gi erklæring på at behandling er fysisk og psykisk nødvendig som sendes NAV før behandlingen starter, for å få dekket 90 % av utgiftene utover frikort.

- *Medikamentell behandling, med start opptil seks mnd før, og deretter samtidig med elektrolyse eller laser behandling. Gunstig for å optimalisere behandlings effekten. Behandlingen kan fortsette noen få år etter stopp med laser.
- *Barbering, napping, tråd, voks og andre former for hår fjerning øker ikke hårveksten.

Medikamentell behandling

- *Har begrenset effekt og varer kun så lenge pasienten står på behandlingen. Hår vokser langsomt og effekten kommer først etter ca 6 mnd.
- *P-piller er førstevalg hos fertile, normalvektige kvinner. Øker SHBG, senker T. Generelt vil 1/3 vil etter seks mnd få avtagende vekst hastighet av eksisterende hår som også blir litt lysere og mykere. Etter seponering øker hårveksten i løpet av 6 mnd.
- **Cyproteronacetat* har samme kliniske effekt. Diane virker også som p-pille.
- **Spirolakton* er et anti-androgen. Hemmer androgen reseptor binding og testosteron produksjonen. Brukes i stedet for eller i tillegg til p-piller. Ved vekt < 50 kg, gi 50 mg x 1. Ved vekt 50-100 kg gi 100 mg x 1. Ved vekt > 100 kg, gi 100 mg x 2. Bør ikke bli gravid, men det er ikke grunn til å ta abort.
- **Finasterid*. Proscar 5 mg tbl. x 1. Kan gi mindre hirsutisme og økt hodehårvekst. Må IKKE bli gravid, guttefostre kan bli pseudohermafroditter. Gi p-pille i tillegg.
- **Flutamid*, antiandrogen, bør ikke brukes pga fare for fatal leversvikt.
- *Vektreduksjon hos overvektige er viktig for å senke insulinivået. Hirsutisme blir ikke vesentlig bedre av å slanke seg, men det hindrer forverring.
- *Ved NCAH kan man gi Prednisolon 2,5 mg x 2. Kan kombineres med p-piller eller Spirolakton.

Oppfølging/behandling ved barneønske

- *Medikamentell behandling mot hirsutisme opphører mens man forsøker å bli gravid, er gravid eller ammer, utenom ved CAH/NCAH. Se kapittel om PCOS.

Komplikasjoner

- *Elektrolyse og laser kan gi sår, arr. Forbigående hypo- eller hyperpigmentering hos 15 %.

Referanser

1. Reingold Sb, Rosenfield RI. The Relationship Of Mild Hirsutism Or Acne In Women To Androgens. Arch Dermatol 1987; 123(2):209-212.
2. Escobar-Morreale Hf, Carmina E, Dewailly D Et Al. Epidemiology, Diagnosis And Management Of Hirsutism: A Consensus Statement By The Androgen Excess And Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update 2012; 18(2):146-170.
3. Tehrani Fr, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The Prevalence Of Polycystic Ovary Syndrome In A Community Sample Of Iranian Population: Iranian Pcos Prevalence Study. Reprod Biol Endocrinol 2011; 9:39.
4. Goodarzi Mo, Carmina E, Azziz R. Dhea, Dheas And Pcos. J Steroid Biochem Mol Biol 2015; 145:213-225.
5. Blank Sk, Helm Kd, Mccartney Cr, Marshall Jc. Polycystic Ovary Syndrome In Adolescence. Ann N Y Acad Sci 2008; 1135:76-84.
6. Kaltsas Ga, Mukherjee Jj, Kola B Et Al. Is Ovarian And Adrenal Venous Catheterization And Sampling Helpful In The Investigation Of Hyperandrogenic Women? Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 59(1):34-43.
7. Kaltsas Ga, Isidori Am, Kola Bp Et Al. The Value Of The Low-Dose Dexamethasone Suppression Test In The Differential Diagnosis Of Hyperandrogenism In Women. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(6):2634-2643.
8. Verkauf Bs, Von Tj, o'brien Wf. Clitoral Size In Normal Women. Obstet Gynecol 1992; 80(1):41-44.
9. Dewailly D, Lujan Me, Carmina E Et Al. Definition And Significance Of Polycystic Ovarian Morphology: A Task Force Report From The Androgen Excess And Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update 2014; 20(3):334-352.
10. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E Et Al. Diagnosis Of Polycystic Ovary Syndrome (Pcos): Revisiting The Threshold Values Of Follicle Count On Ultrasound And Of The Serum Amh Level For The Definition Of Polycystic Ovaries. Hum Reprod 2011; 26(11):3123-3129.
11. Ankarberg C, Norjavaara E. Diurnal Rhythm Of Testosterone Secretion Before And Throughout Puberty In Healthy Girls: Correlation With 17beta-Estradiol And Dehydroepiandrosterone Sulfate. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(3):975-984.
12. Rosenfield RI. Plasma free androgen patterns in hirsute Women And Their Diagnostic Implications. Am J Med 1979; 66(3):417-421.