

ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ

Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου, MD, PhD
Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Αθηνών Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερανδρογοναιμία χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυξημένων ποσών ανδρογόνων στο αίμα της γυναίκας. Είναι σχετικά συχνή κατάσταση που μπορεί να οφείλεται σε σχετικά συχνά και αθώα αίτια, αλλά μπορεί να οφείλεται και σε σοβαρές παθολογικές καταστάσεις. Για την εκτίμηση των αιτίων της υπερανδρογοναιμίας πρέπει να γίνεται λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση και εργαστηριακός έλεγχος. Η απότομη έναρξη, η βραχεία διάρκεια και η προοδευτική επιδείνωση της υπερτρίχωσης και των άλλων συμπτωμάτων της υπερανδρογοναιμίας, η εισβολή κατά ή μετά την 3η δεκαετία της ζωής, τα συμπτώματα ή σημεία αρρενοποίησης και η μέτρια αύξηση των ανδρογόνων του ορού σε νέα γυναίκα είναι ευρήματα που υποδηλώνουν μια από τις σπάνιες αιτίες υπερανδρογοναιμίας. Γυναίκες με από μακρού ήπια υπερτρίχωση που δε διαφέρει από αυτή του οικογενειακού περιβάλλοντος και τακτικούς εμμηνορρυσιακούς κύκλους δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε εργαστηριακό έλεγχο. Γυναίκες με μέτρια υπερτρίχωση θα πρέπει να εκτιμώνται με τη μέτρηση της ολικής τεστοστερόνης και της προλακτίνης. Τα επίπεδα της θεικής δεϋδροεπιανδροστερόνης θα πρέπει να μετρώνται σε ασθενείς με προοδευτικά αυξανόμενη υπερτρίχωση, μη τακτική έμμηνο ρύση και σημεία υπερανδρογοναιμίας. Η θεραπεία της υπερανδρογοναιμίας είναι ανάλογη με το υποκείμενο αίτιο.

Λέξεις ευρετηρίου: ανδρογόνα, υπερτρίχωση, ακμή, αλωπεκία, τεστοστερόνη

Εισαγωγή

Υπερανδρογοναιμία είναι η κατάσταση κατά την οποία ανδρογόνα ανιχνεύονται σε αυξημένα ποσά στο αίμα της γυναίκας. Μπορεί να συνοδεύεται από υπερτρίχωση, ακμή, βραχή φωνή, αλωπεκία και αλλαγή των σωματικών αναλογιών. Η αναζήτηση των αιτίων της υπερανδρογοναιμίας είναι σημαντική, καθώς είναι μια συχνή κατάσταση που στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε συχνά και σχετικά αθώα αίτια, όπως είναι οι πολυκυστικές ωοθήκες και η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, ενώ σπάνια μπορεί να είναι εκδήλωση μιας σοβαρής υποκείμενης παθολογικής κατάστασης.

Η βασική εκτίμηση της ασθενούς με υπερανδρογοναιμία συνίσταται στην επιβεβαίωση του βαθμού της υπερανδρογοναιμίας και τον αποκλεισμό σοβαρών αλλά σπανίων αιτίων όπως είναι η υπερπρολακτιναιμία που οφείλεται σε υποφυσιακούς ή υποθαλαμικούς όγκους και οι όγκοι ωοθήκης και επινεφριδίου.

Υπάρχουν ορισμένα κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν μια από τις σπάνιες αιτίες υπερανδρογοναιμίας. Τα κλινικά αυτά ευρήματα είναι:

- 1) Η απότομη έναρξη, η βραχεία διάρκεια (λιγότερο από 1 έτος) και η προοδευτική επιδείνωση της υπερτρίχωσης και των άλλων συμπτωμάτων της υπερανδρογοναιμίας.
- 2) Η εισβολή κατά την 3η δεκαετία της ζωής ή αργότερα και όχι κοντά στην εφηβεία.
- 3) Τα συμπτώματα ή σημεία αρρενοποίησης, όπως η μετωπιαία αλωπεκία, η ακμή, η κλειτορομεγαλία, η αυξημένη μυϊκή μάζα και η αλλαγή της φωνής. Πιο βαριά υπερτρίχωση και αρρενοποίηση τυπικά παρατηρούνται στην ωοθηκική υπερθήκωση.
- 4) Η μέτρια αύξηση των ανδρογόνων του ορού, ήτοι, επίπεδα τεστοστερόνης του ορού $> 150 \text{ ng/dl}$, επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης του ορού $> 2 \text{ ng/dl}$ και επίπεδα θεικής δεϋδροεπιανδροστερόνης $> 500 \text{ μg/dl}$ σε νέα γυναίκα.

Σε κάθε ασθενή που εμφανίζεται με υπερανδρογοναιμία πρέπει να γίνεται λήψη λεπτομερούς ιστορικού, φυσική εξέταση και εργαστηρική εκτίμηση, καθώς έτσι μπορεί να προκύψουν σημαντικά στοιχεία σχετικά με τη σοβαρότητα της υπερανδρογοναιμίας και την παρουσία ειδικών αιτίων της.

Ιστορικό

Από το ιστορικό θα πρέπει να ληφθούν οι πληροφορίες σχετικά με την ηλικία της εμμηναρχής, την τακτικότητα της εμμήνου ρύσεως, τις κυήσεις, τη χρήση αντισυλληπτικών (γιατί, για πόσο διάστημα, ποια χάπια, απάντηση στη χρήση) και την παρουσία συμπτωμάτων ωορρηξίας ή

προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου. Οι πληροφορίες αυτές είναι σημαντικές καθώς γυναίκες με τακτικούς και κανονικούς κύκλους και συμπτώματα ωορρήξιάς δεν είναι πιθανό να έχουν σοβαρή υπερανδρογοναιμία. Γυναίκες με μη κανονικούς κύκλους θα πρέπει να ελεγχθούν για την παρουσία υπερπρολακτιναιμίας.

Προηγούμενη χρήση αντισυλληπτικών μπορεί να καλύψει ή να καθυστερήσει την αναγνώριση διαταραχών της εμμήνου ρύσεως ή συμπτωμάτων υπερανδρογοναιμίας.

Οι δερματικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας είναι η υπερτρίχωση, η μετωπιαία αλωπεκία και η ακμή.

Η χρονική πορεία των συμπτωμάτων, ήτοι η ηλικία εισβολής, ο ρυθμός προόδου των και τυχόν αλλαγή με τη θεραπεία ή τη μεταβολή του βάρους θα πρέπει να χαρακτηρισθούν. Η προοδευτική επιδείνωση της υπερτρίχωσης, η μεγαλύτερη ηλικία εισβολής, η ταχεία πρόοδος των συμπτωμάτων υποδηλούν την πιθανότητα νεοπτλάσματος της ωοθήκης ή του επινεφριδίου. Ωστόσο, μπορεί να οφείλονται και σε θεραπευτική παρέμβαση ή μεταβολή του βάρους.

Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν αυξημένη παραγωγή και κάθαρση των ανδρογόνων. Εποιητικές με αυξανόμενο βάρος έχουν επιδείνωση της υπερτρίχωσης και αυξημένη πιθανότητα διαταραχής της εμμήνου ρύσεως, ειδικά όταν συνυπάρχουν πολυκυστικές ωοθήκες.

Θα πρέπει να αναζητηθεί τυχόν λήψη φαρμάκων που μπορεί να έχουν αρρενοποιητικές ιδιότητες.

Το οικογενειακό ιστορικό και ειδικότερα η υπερτρίχωση, η ακμή, η διαταραχή της εμμήνου ρύσης, η υπογονιμότητα, η πρώιμη καρδιαγγειακή νόσος και η παχύσαρκία είναι ενδείξεις οικογενειούς προδιάθεσης για την εμφάνιση πολυκυστικών ωοθηκών. Εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό γνωστής ή ύποπτης συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων θα πρέπει να γίνει δοκιμασία Synacthen. Η τάση μιας γυναίκας να ασχολείται με την υπερτρίχωση εξαρτάται από ότι βλέπει στα συγγενικά της πρόσωπα και ιδιαίτερα στη μητέρα της.

Φυσική εξέταση

Η φυσική εξέταση παρέχει πληροφορίες σχετικά με την έκταση της υπερτρίχωσης και μερικές φορές σχετικά με την αιτία της. Η παρουσία αύξησης της ανδρογονοεξαρτώμενης τελικής τρίχωσης στο χείλος, στον πώγωνα, στο στήθος, στην κοιλία και στη ράχη, περιοχές όπου δεν υπάρχουν τελικές ή καθόλου τρίχες στις φυσιολογικές γυναίκες, καλείται hirsutism. Η αύξηση της ολικής τρίχωσης

του σώματος, καλείται hypertrichosis, είναι σπάνια κατάσταση και αντικατοπτρίζει μια ανεπιθύμητη ενέργεια κάποιου φαρμάκου, όπως της φαινυτοΐνης, της πενικιλαμίνης, της διαζοξείδης, της μινοξιδιλης ή της κυκλοσπορίνης. Παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με συστηματικές νόσους όπως ο υποθυρεοειδισμός, η νευρική ανορεξία, η υποθρεψία, η πορφυρία και η δερματομοστίδια.

Η θέση και η ποσότητα τελικών τρίχων σε ορισμένες περιοχές μπορεί να εκτιψηθούν με τή χρήση κλίμακος. Θα πρέπει να αναζητηθούν η ακμή, η σμηγματόρροια, η αλωπεκία, η μελανίζουσα ακάνθωση, το λεπτό δέρμα και οι ραβδώσεις. Οι ραβδώσεις, το λεπτό δέρμα μπορεί να υποδηλούν σύνδρομο Cushing, ενώ η μελανίζουσα ακάνθωση υπερινσουλιναιμία.

Η παρουσία και η κατανομή του λίπους στο σώμα (κεντρική παχυσαρκία, buffalo hump, υπερκλειδιο λίπος) μπορεί να υποδηλούν σύνδρομο Cushing.

Η ακμή, η αύξηση του βάθους της φωνής, η αλωπεκία, η αύξηση της μυϊκής μάζας, και η κλειτορομεγαλία μπορεί να υποδηλούν παρουσία περίσσειας ανδρογόνων. Η αύξηση του μεγέθους της κλειτορίδας μπορεί να εκτιψηθεί είτε με βάση το μήκος που πρέπει να είναι <10 mm είτε με βάση δείκτη που πρέπει να είναι $<35 \text{ mm}^2$.

Η παρουσία εκκρίματος των μαστών, αυτόματου ή προκλητού υποδεικνύει την παρουσία υπερπρολακτιναιμίας.

Η εξέταση της κοιλίας και της πυέλου μπορεί να αποκαλύψει νεοπλάσματα που υπερεκκρίνουν ανδρογόνα.

Εργαστηριακός έλεγχος

Στις γυναίκες με ενδείξεις υπερανδρογοναιμίας πρέπει να μετρώνται η τεστοστερόνη, η προλακτίνη και η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη του ορού. Η μέτρηση της τεστοστερόνης του ορού είτε ολικής είτε ελεύθερης παρέχει την καλύτερη εκτίμηση της παραγωγής των ανδρογόνων και είναι η καλύτερη μέτρηση για την εκτίμηση της υπερανδρογοναιμίας. Μπορεί επίσης να μετράται και η FSH και η LH.

Τεστοστερόνη $<150 \text{ ng/dl}$ (5.2 nmol/l) αποκλείουν βασικά την παρουσία νεοπλασμάτων της ωοθήκης ή των επινεφριδίων, καθώς και υπερθήκωση της ωοθήκης. Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών τείνουν να έχουν τεστοστερόνη $<150 \text{ ng/dl}$ και οι τιμές μπορεί να είναι φυσιολογικές. Γυναίκες με ιδιοπαθή υπερτρίχωση τείνουν ακόμη περισσότερο να έχουν φυσιολογικές τιμές.

Στις γυναίκες με περίσσεια ανδρογόνων τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης του ορού τείνουν να είναι δυσανάλογα υψηλά λόγω ελάττωσης της SHBG. Η περίσσεια ανδρογόνων τείνει να ελαττώνει την ηπατική παραγωγή της SHBG όπως και η υπερινσουλιναμία. Τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης του ορού είναι ευαίσθητος δείκτης της περίσσειας ανδρογόνων. Δεν ενδείκνυνται σαν μέτρηση ρουτίνας γιατί η ολική τεστοστερόνη αναγνωρίζει εύκολα τις γυναίκες με υπερανδρογοναμία.

Η προλακτίνη του ορού πρέπει να μετράται και γιατί μπορεί να βρεθεί λίγο υψηλή στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αλλά και γιατί μπορεί να αναγνωρίσει νεόπλασμα της υπόφυσης.

Τα επίπεδα της θεικής δεϋδροεπιανδροστερόνης του ορού πρέπει να μετρώνται σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη υπερτρίχωση και σε αυτές που έχουν σημεία έντονης και ταχείας αρρενοποίησης για την ανίχνευση επινεφριδιακού όγκου. Τα επίπεδα είναι αυξημένα σε όλες τις ασθενείς με υπερανδρογοναμία. Ωστόσο, τιμές > 500 µg/dl υποδηλούν την παρουσία επινεφριδιακού όγκου. Η έκκριση της θεικής δεϋδροεπιανδροστερόνης τείνει να ελαττώνεται με την ηλικία.

Η 3-a-androstanediol glucuronide είναι παράγωγο της διϋδροτεστοστερόνης και η συγκέντρωση της αντανακλά την έκταση του μεταβολισμού των ανδρογόνων στα όργανα στόχους. Τα επίπεδά της στον ορό είναι συνήθως αυξημένα σε ασθενείς με υπερτρίχωση.

Ελεγχος για την ύπαρξη συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων πρέπει να γίνεται σε γυναίκες με πρώιμη εισβολή υπερτρίχωσης, πρώιμη αδρεναρχή, υπερκαλιαμία και οικογενειακό ιστορικό συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων. Θα πρέπει να γίνει μέτρηση της 17-OH-προγεστερόνης του ορού και δοκιμασία Synacthen.

Μπορεί να μετρηθεί η κορτιζόλη ούρων 24 ωρών για τον έλεγχο της ύπαρξης του συνδρόμου Cushing.

Συμπερασματικά: 1) Γυναίκες με από μακρού ήπια υπερτρίχωση που δε διαφέρει από αυτή του οικογενειακού περιβάλλοντος και τακτικούς εμμηνορρυσιακούς κύκλους δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε εργαστηριακό έλεγχο. 2) Γυναίκες με μέτρια υπερτρίχωση θα πρέπει να εκτιμώνται με τη μέτρηση της ολικής τεστοστερόνης. Τα επίπεδα της προλακτίνης θα πρέπει επίσης να μετρώνται αν η έμμηνος ρύση δεν είναι τακτική. 3) Τα επίπεδα της θεικής δεϋδροεπιανδροστερόνης θα πρέπει να μετρώνται σε ασθενείς με προοδευτικά αυδανόμενη υπερτρίχωση, μη τακτική έμμηνο ρύση και σημεία υπερανδρογοναμίας.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ έλεγχος

Γίνεται υπερηχογράφημα πυέλου για την ανακάλυψη νεοπλασμάτων της ωοθήκης. Υποπτα ευρήματα είναι μεγάλες κύστεις, στερρές μάζες, και σύμπλοκες κύστεις με πολλά στοιχεία. Μικροί όγκοι της πύλης μπορεί να μην αποκαλυφθούν. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την εκτίμηση των πολυκυστικών ωοθηκών.

Η αξονική ή μαγνητική τομογραφία κοιλίας ενδείκνυται σε ασθενείς με αύξηση της θεικής δεϋδροεπιανδροστερόνης.

Η λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία μπορεί να γίνει για την ανεύρεση νεοπλάσματος της ωοθήκης που δεν αντιχνεύεται με τις απεικονιστικές μεθόδους.

Θεραπεία

Η θεραπεία της υπερανδρογοναμίας διαφέρει ανάλογα με το αίτιο που την προκαλεί. Εποιητική θεραπεία προκαλούν υπερανδρογοναμία αυτά θα πρέπει να αφαιρεθούν. Σε περίπτωση υπερπρολακτινιμίας αυτή θα πρέπει να αντιμετωπισθεί ανάλογα. Σε περίπτωση συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Σε περίπτωση πολυκυστικών ωοθηκών η θεραπευτική αντιμετώπιση ποικίλει ανάλογα με τους στόχους τους οποίους θέτει ο θεράπων ιατρός μαζί με την ασθενή. Σε περίπτωση υπερτρίχωσης η θεραπεία μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τους στόχους και τις επιθυμίες της ασθενούς.

ABSTRACT

Hyperandrogenism

Ifigenia Kostoglou-Athanassiou, MD, PhD

Department of Endocrinology, Red Cross Hospital, Athens, Greece

Hyperandrogenism is characterized by the presence of high levels of androgens in a woman. It is a common situation which may be due to rather common and innocent causes, as well as rare serious causes. For the evaluation of the causes of hyperandrogenism history should be obtained, physical examination and laboratory evaluation should be performed. The abrupt onset, short duration and progressive worsening of hirsutism, the onset in or after the third decade of life, symptoms or signs of virilization and moderately elevated serum androgen concentrations are clinical findings which suggest one of the rare causes of hirsutism. Women with long-standing mild to moderate

hirsutism, not different from family members, and regular ovulatory menstrual cycles require no laboratory testing at all. Women with mild to moderate hirsutism should have measurements of serum testosterone and serum prolactin. Serum DHEA-S should be measured in addition to testosterone in women with progressive hirsutism, irregular menstrual cycles, and any signs of virilization. Therapy of hyperandrogenism depends on the underlying cause.

Key words: androgens, hirsutism, acne, alopecia, testosterone

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. O'Driscoll JB, Mamtoro H, Higginson J, et al. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol* 1994, 41: 231
2. Derkzen J, Nagesser SK, Meinders AE, et al. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994, 331: 968
3. McKenna TJ. Screening for sinister causes of hirsutism. *N Engl J Med* 1994, 331: 1015
4. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassical adrenal hyperplasia: Current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78: 810
5. Nagamani M, Osuampke C, Kelver ME. Increased bioactive luteinizing hormone levels and bio/immuno ratio in women with hyperthecosis of the ovaries: Possible role of hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:1685
6. Falsetti L, Gambera A, Platto C, et al. Management of hirsutism. *Am J Clin Dermatol* 2000, 1: 89
7. Hautarzt. Current treatment of hypertrichosis. 2001, 52: 993
8. Lanigan SW. Management of unwanted hair in females. *Clin Exp Dermatol* 2001, 26: 644
9. Losio FA, Toth S, Kocsis J, et al. Testosterone-secreting gonadotropin-responsive adrenal adenoma and its treatment with the antiandrogen flutamide. *J Endocrinol Invest* 2001, 24: 622
10. Venturoli S, Paradisi R, Bagnoli A, et al. Low-dose flutamide (125 mg/day) as maintenance therapy in the treatment of hirsutism. *Horm Res* 2001, 56: 25

