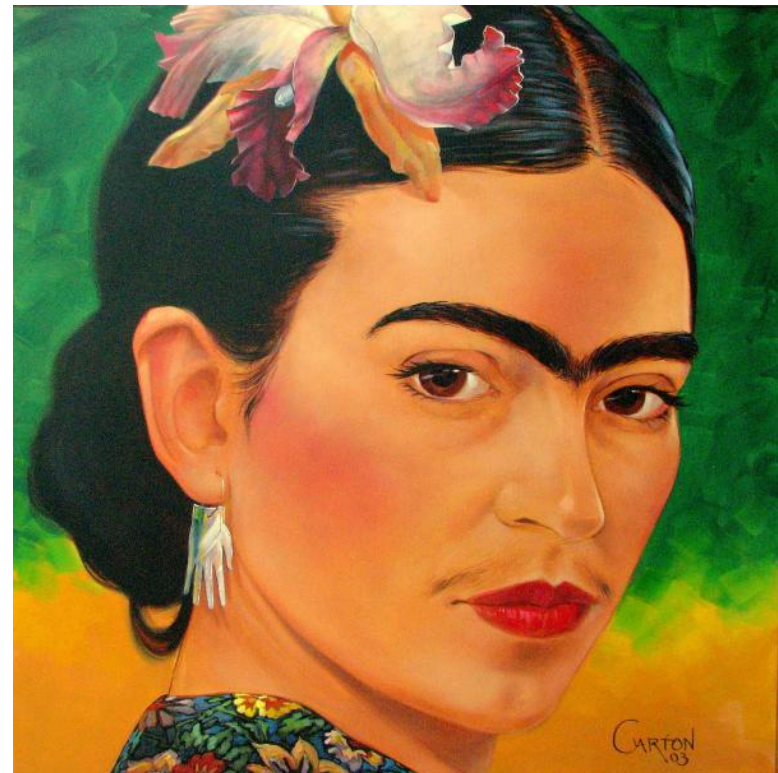


Hirsutismi, akne, PCOS

Pirkko Peuranpää

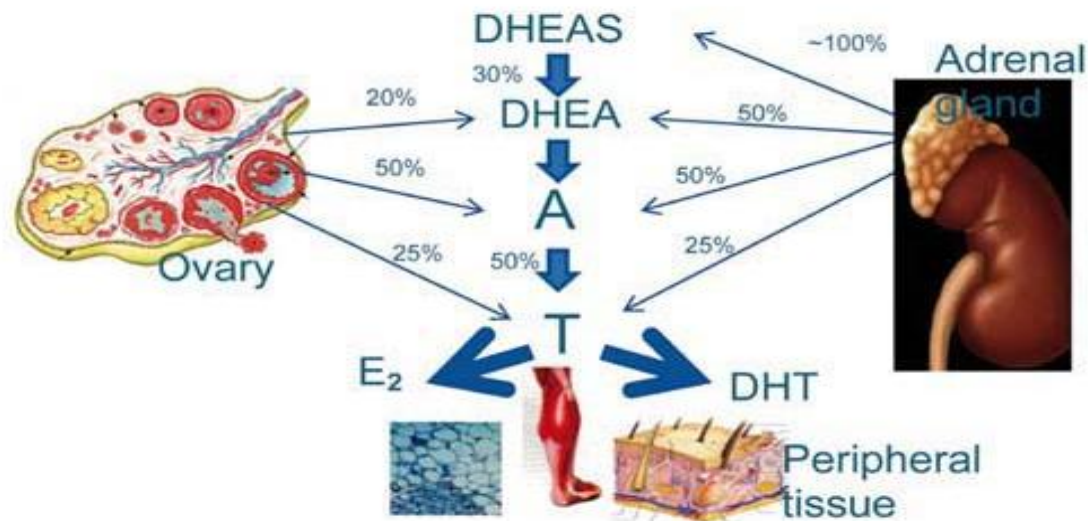
Nkl 20.5.2011



Hyperandrogenismin ilmentymät naisella

- Hirsutismi
- Akne ja ihon rasvoittuminen
- Kuukautishäiriöt
- Infertiliteetti
- Maskulinisaatio / virilisaatio
 - Klitorishypertrofia
 - Ohimokaljuus, hiustenlähtö
 - Äänen madaltuminen
 - Lihasmassan lisääntyminen
 - Maskuliininen ruumiinrakenne

Naisen elimistön androgeenit ja niiden lähteet



DHEAS=Dehydroepianrosteronisulfaatti

DHEA=Dehydroepiandrosteroni

A=Androsteenidioni

T=Testosteroni

DHT=dihydrotestesteroni

SHBG ja vapaa testosteroni

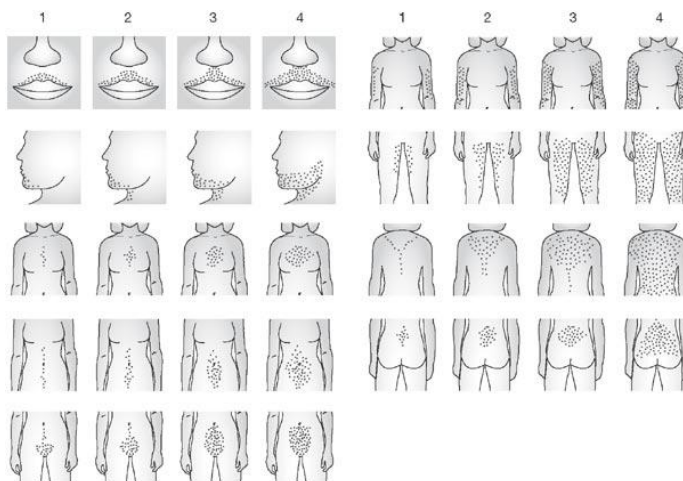
- 99% testosteronista sitoutuneena valkuaisiin
 - SHBG 80%
 - Albumiini 19%
- SHBG-pitoisuutta suurentavat
 - Estrogeenien käyttö (e-pillerit)
 - Hypertyreoosi
 - Perinnölliset tekijät
- SHBG-pitoisuutta pienentävät
 - Androgeenien käyttö
 - Insuliiniresistenssi
 - Perinnölliset tekijät

Hirsutismin määritelmä

- Naisen liiallinen karvankasvu miestyypisillä alueilla
- Hypertrikoosi = vaalea karvoitus koko keholla, ei andogeeneista riippuvainen

Hirsutismin vaikeusasteen luokittelu

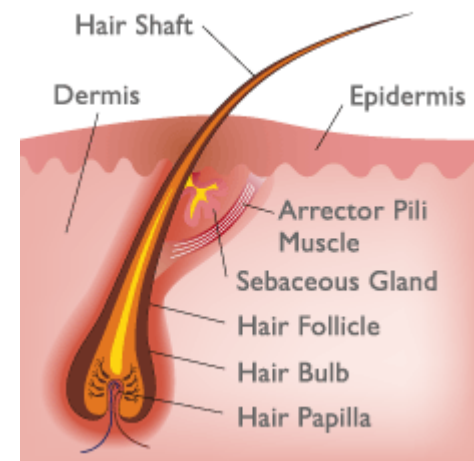
Figure 2 The modified Ferriman–Gallwey scoring system for hirsutism



Yildiz BO (2008) Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism
Nat Clin Pract Endocrinol Metab doi:10.1038/ncpendmet0789

Karvoituksen kehitys

- Karvafollikkelien määrä
- Untuvakarvoitus
(velluskarvoitus)
- Päätekarvoitus
(terminaalikarvoitus)
- Karvan kasvusykli:
 - Kasvuvaihe
 - Lepovaihe



Hormonien vaikutus karvoitukseen

- Kasvuhormoni:
 - Hiukset, kulmakarvat, silmäripset
- Androgeenit
 - Ylä- ja alahuuli
 - Leuka, posket
 - Rintojen väli
 - Lapaluiden väli
 - Alaselkä, alavatsa
 - Reidet

Hirsutismin syyt

- Hirsutismi voi johtua lisääntyneestä androgeenituotannosta tai karvatupen herkistymisestä androgeeneille, vaikka niiden pitoisuus veressä on normaali

Hirsutismin syyt

- Androgeenien liikatuotanto
 - Munasarjaperäinen
 - PCOS (70-90% hirsutismista)
 - Hypertekoosi
 - Androgeeneja tuottava kasvain (alle 1%)
 - Lisämunuaisperäinen
 - Androgeeneja tuottava kasvain
 - Cushingin oireyhtymä
 - Myöhäsyntyinen lisämunuaishyperplasia

Hirsutismin syyt

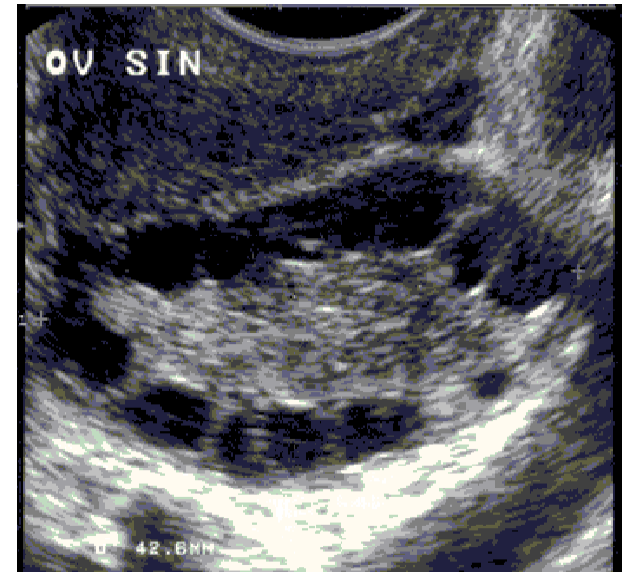
- Normaali androgeenituotanto
 - Insuliiniresistenssi, ylipaino
 - Akromegalia
 - Hyperprolactinemia
 - Hypotyreoosi
 - Raskaus
 - Menopausi
 - Lääkkeet: testosteroni, anaboliset steroidit, fenytoiini, glukokortikoidit, hydantoiini, syklosporiini, minoksidiili
 - Idiopaattinen hirsutismi (5-15%)

PCOS

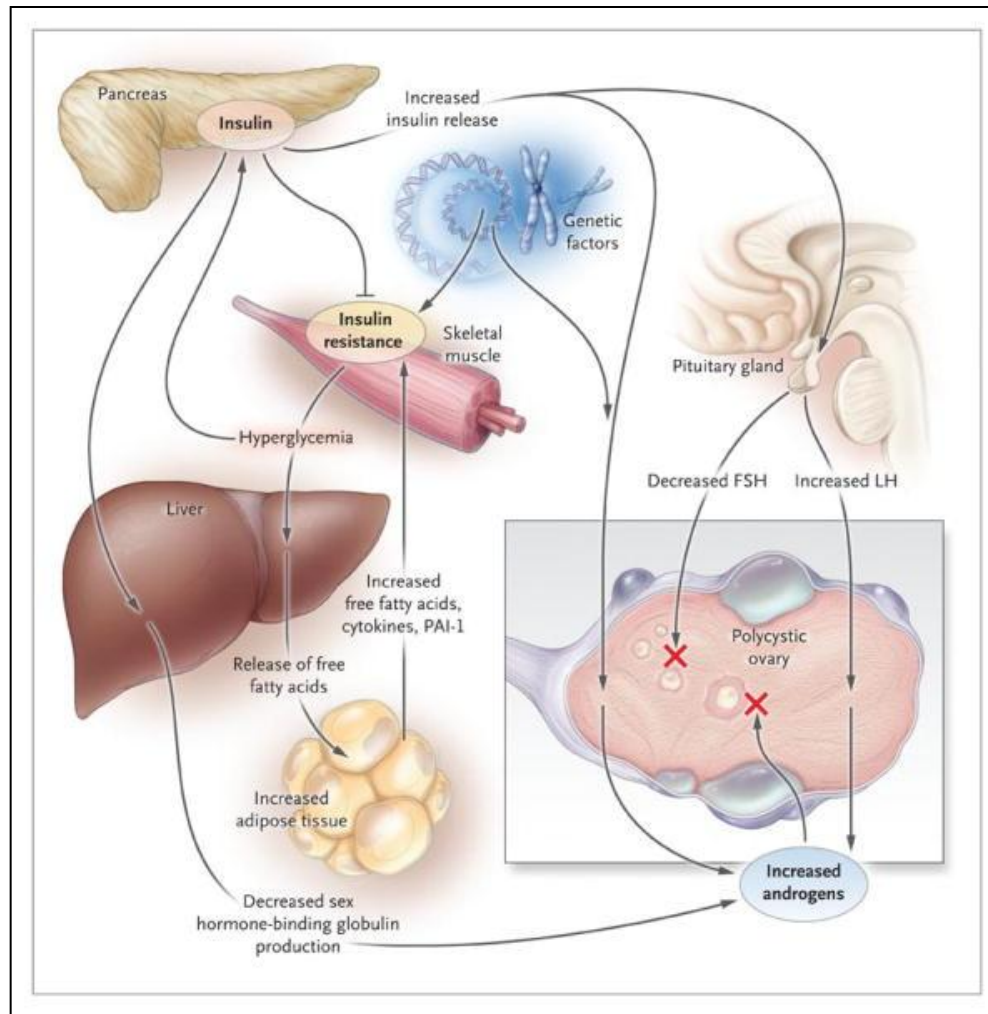
- 5-10%:lla fertiili-ikäisistä naisista
- Kliininen kuva:
 - Polykystiset munasarjat (PCO) Huom! 10-20%lla oireettomista naisista PCO-löydös uä:ssä
 - Pidentynyt tai puuttuva kuukautiskierto
 - Hirsutismi, akne, alopecia
 - Infertiliteetti
 - Ylipaino (n.50%), keskivartalolohavuus
 - Insuliiniresistenssi, glukoosiainenvaihdunnan häiriöt
- Valporoaattilääkitys voi aiheuttaa PCOS: n kaltaisen tilanteen

PCOS: Diagnostiset kriteerit

- Rotterdam kriteerit
- Vähintään 2 seuraavista:
- Monirakkulainen munasarjojen rakenne kaikututkimuksessa
 - ≥ 12 rakkulaa (2-9mm) /munasarja ja/tai lisääntynyt munasarjatilavuus $> 10\text{ml}$
- Hyperandrogenismi
 - Kliininen
 - Ja/tai S-Testo koholla
- Oligomenorrea tai amenorrea



PCOS:n patofysiologiaa



Nestler, John

Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome.

New England Journal of Medicine. 358(1):47-54, January 3, 2008.

Figure 1 . Pathophysiological Characteristics of the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Insulin resistance results in a compensatory hyperinsulinemia, which stimulates ovarian androgen production in an ovary genetically predisposed to PCOS. Arrest of follicular development (red "X") and anovulation could be caused by the abnormal secretion of gonadotropins such as follicle-stimulating hormone (FSH) or luteinizing hormone (LH) (perhaps induced by hyperinsulinemia), intraovarian androgen excess, direct effects of insulin, or a combination of these factors. Insulin resistance, in concert with genetic factors, may also lead to hyperglycemia and an adverse profile of cardiovascular risk factors. PAI-1 denotes plasminogen-activator inhibitor type 1 .

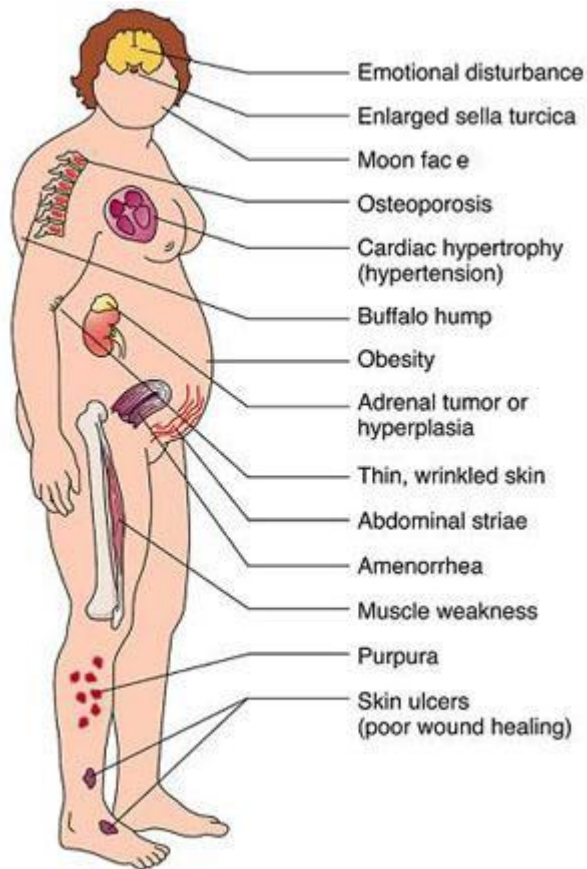
PCOS on terveystriski

- Endometriumien hyperplasian ja adenokarsinooman riski ↑
- Tyypin 2 diabeteksen riski 2-5 x
- Verenpainetaudin riski 2-3 x
- Metabolisen oireyhtymän riski 3-5x
- Raskausaikana
 - Lisääntynyt keskenmenoriski
 - Lisääntynyt hypertension ja gestatiidiabeteksen riski

Androgeeneja tuottavat munasarjakasvaimet

- Harvinaisia, kaikista munasarjakasvaimista <1%
- S-testo aina selvästi suurentunut >5nmol/l
- Oireena vaikea-asteinen hirsutismi, virilismi
- Premenopausaalisilla androbastooma yleisin
 - Peräisin Sertolin ja Leydigin soluista
 - Yleensä hyvänlaatuinen
 - Oireena hirsutismi ja virilismi sekä oligo- / amenorrea
- Postmenopausaalisilla lipoidisolukasvaimiin kuuluva Leydigin solu kasvain yleisin
 - Yleisimpänä oireena voimakas parrankasvu ja tukanlähtö

Cushingin oireyhtymä

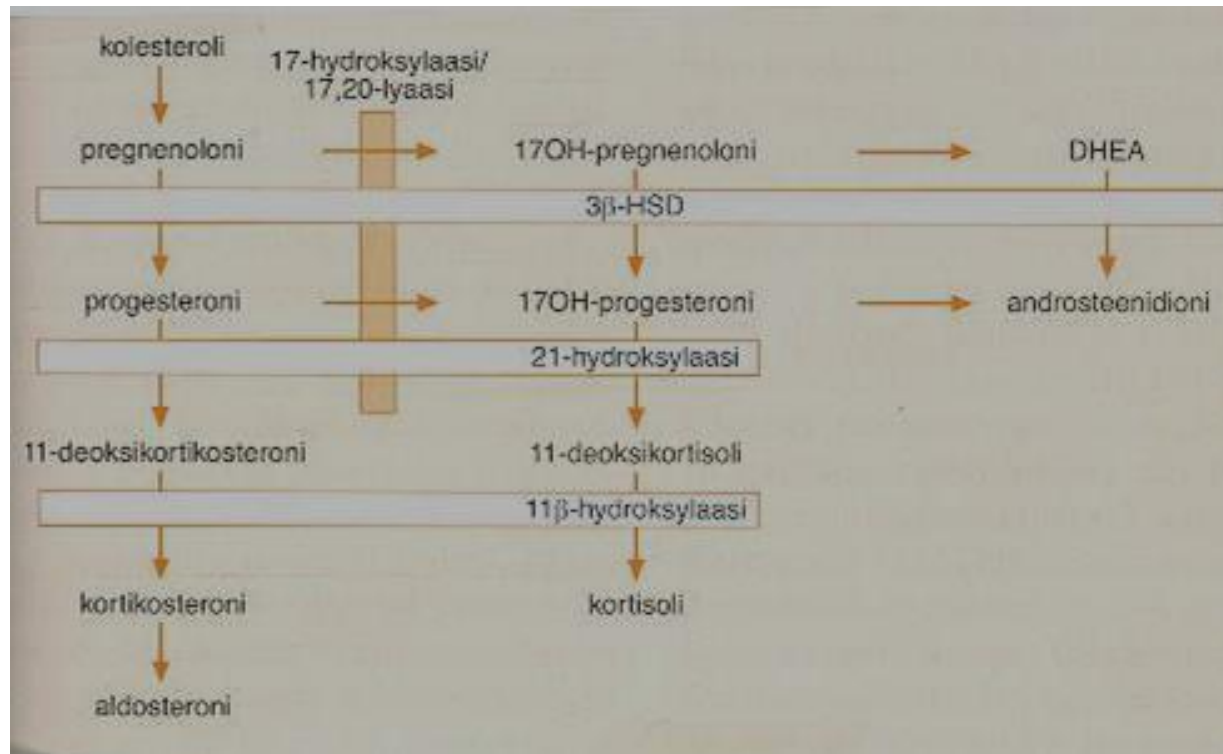


- Cushingin oireyhtymä diagnosoidaan Suomessa vuosittain n.30 henkilöllä
- 60-80%:lla lisämunuaisten androgeenierityksen aiheuttama hirsutismi

Myöhäsyntyinen lisämunuaishyperplasia

- Harvinainen hirsutismin syy
- Johtuu lisämunuaisen kuorikerroksen osittaisesta entsyymipuutoksesta
 - 21-hydroksylaasin puutos yleisin
- Steroidisynteesi ohjautuu androgeenien suuntaan
- Klassinen muoto diagnosoidaan yleensä heti syntymän jälkeen
- Osittainen entsyymipuutos ilmenee usein vasta puberteetin jälkeen

Lisämunuaisen kuorikerroksen steroidisynteesin entsyymipuutokset



Androgeeneja tuottavat lisämunuaiskasvaimet

- Harvinainen hirsutismin syy
- Voivat tuottaa testosteronia, DHEA:ta tai DHEAS:ää

Miten tutkin hirsutismipotilaan?

Esitiedot

- Karvoituksen kehitys
- Akne, hiustenlähtö
- Sukuanamneesi
- Kuukautiskierto
- Raskaustoiveet
- Ehkäisyntarve
- Lääkitys

Kliininen tutkimus

- Karvoituksen runsaus ja sijainti
- Virilisaation merkit
- Gyn. tutkimus + vaginaalinen kaikututkimus
- RR
- BMI, vyötärön ympärys

Milloin lisätutkimuksia ei tarvita

- Jos liikakarvoitus on lievää
- Paikantuu vähemmän androgeenisille alueille (sääret, käsivarret)
- Säännöllinen kuukautiskierto
- Samantyyppinen karvoitus lähisukulaisilla

Milloin tulee epäillä androgeeneja erittävää kasvainta?

- Nopeasti alkanut tai lisääntynyt runsas hirsutismi
- Virilisaatio
- Hyvin suuret testosteronipitoisuudet (S-testo > 5 nmol/l)

Jatkotutkimukset

- Peruslaboratoriokokeet
 - TestoVL (Testosteroni, SHBG)
 - Adioni, DHEAS
 - TSH, prolaktiini
- PCOS-epäily
 - FSH, LH (PD 3-5)
 - Paastoverensokeri, Insuliini, tarv. 2h sokerirasituskoe
- Entsyymipuutoksen epäily
 - 17-OH-progesteroni alkukierrossa
 - ACTH-rasitus, jos 17-OH-prog koholla
- Cushingin oireyhtymän epäily
 - Lyhyt deksametasonirasitus
 - dU-kortisoli
- Androgeenejä erittävän kasvaimen epäily
 - Lisämunuaisten TT

Hirsutismin hoito

- Lääkehoidon vaikutukset tulevat esiin hitaasti
- Mekaaninen karvanpoisto lääkehoidon lisänä / yksinään
- Jos ylipainoa, laihdutus

Painonhallinta

- Ylipainoisella PCO-potilaalla yli 5% painonpudotus vähentää insuliiniresistenssiä ja hyperandrogenismia
- Insuliiniresistenssi ↓, insuliini ↓
- SHBG ↑, vapaa testosteroni ↓
- Munasarjojen androgeenituotanto ↓
- Hirsutismi, akne vähenee
- Munasolun irtomishäiriö saattaa korjaantua
- Sepelvatimotaudin ja diabeteksen riski pienenee



Yhdistelmäehkäisypillerit

- Ensisijainen lääkehoito hedelmällisessä iässä olevalle, jos ei raskaustoivetta eikä kontraindikaatioita e-pillereiden käytölle
- Kaikki yhdistelmäehkäisypillerit tehokkaita aknen ja hirsutismin hoidossa
- Teho paranee hoidon jatkuessa
- Paras teho antiandrogeenista progestiinia (syprosteroniasetaatti, drospirenoni) sisältävällä pillerillä

Yhdistelmäehkäisypillerit

- LH-eritys aivolisäkkeestä
↓, munasarjan
androgeenituotanto ↓
- SHBG-tuotanto ↑, vapaa
testosteroni ↓
- Ihon 5α-
reduktaasiaktiivisuus ↓
- Sopii erityisesti PCO-
potilaalle, varsinkin jos
epäsäännölliset vuodot
- Tehoavat myös
idiopaattisessa
hirsutismissa



Syprosteroniasetaatti

- Antiandrogeeni
- E-pillereissä 2mg syprosteroniasetaattia + 35µg etinyyliestradiolia
tai 1-2mg syprosteroniasetaattia
+ 1-2mg estradiolivaleraattia
- Vaikeassa hirsutismissa 50-100mg syprosteroniasetaatti ehkäisypillerin kanssa ensimmäisten 10 tbl rinnalle

Spironolaktoni

- Antiandrogeeni, aldosteroniantagonisti ja diureetti
- Vaikutusmekanismit
 - Kilpailee androgeenien kanssa reseptoriin sitoutumisesta
 - Estää androgeenisynteesiä lisämunuaisessa ja munasarjassa
 - Estää 5α -reduktaasin aktiivisuutta
- Annostus: 50-100mg/vrk
- Sivuoireet yleensä vähäisiä ja ohimeneviä
- Ylimääräisiä vuotoja voi vähentää syklisellä annostuksella (kierron 4.-21. päivä, syklisellä progestiinilla tai e-pillereillä)
- Kontraindikaatiot: hyperkalemia, hyponatremia, vaikea munuaisten vajaatoiminta, raskaus, diagnosoimaton vuotohäiriö

Muita lääkkeitä

- GnRH-agonisti
 - Lamaa hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin toiminnan
 - Yhdistetään estrogeeni-progestiinihoitoon
 - Harkiten vaikean munasarjaperäisen hirsutismin hoitoon
- Finasteridi
 - 5α -reduktaasin estäjä
- Flutamidi
 - Sitoutuu androgeenireseptoriin

Metformiini

- Varsinkin obeeseilla PCO-potilailla usein insuliiniresistenssi
- Metformiinin vaikutusmekanismit:
 - Vähentää maksan glukoosituotantoa
 - Parantaa insuliiniherkkyyttä
 - Hidastaa glukoosin imeytymistä suolistosta
 - → S-insuliini vähenee
 - → SHBG ↑, S-testosteroni ↓
 - Ovulaatiotiheys ↑, hirsutismi ↓
- Annostus PCOS:ssa 1,5-2,5g/vrk
- Voidaan käyttää PCOS-potilaalla, jolla ylipainoa, ovulaatiohäiriö ja merkkejä sokeriaineenvaihdunnan häiriöstä
- Käyttö muissa indikaatioissa?

Eflornitiinihydrokloridi voide

- Kasvojen hirsutismin hoitoon
- Estää ornitiini-dekarboksylaasia
- Levitetään kasvojen ongelmak-
alueille 2 kertaa päivässä
- Vähentää karvoitusta
lumeeseen verrattuna
 - Wolf et al 2007
- Vaikutus häviää 8 viikossa
hoidon lopettamisesta
- Haittavaikutukset: akne (10%),
lievät paikallisoireet
- Yhteishoito laserin kanssa



Mekaaninen ja kosmeettinen hoito

- Karvojen ajaminen
- Kemialliset karvanpoistoaineet
- Karvojen nyppiminen
- Laserhoito
 - Paras tulos tummiin karvoihin vaalealla iholla
 - Tehoaa kasvuvaiheen karvaan
 - Useita hoitokertoja tarvitaan
- Elektroepilaatio
 - Yksittäisille karvoille

