Hirsutismin tutkimukset

Niina Matikainen
Sisätautien ja endokrinologian el, LT
HUS, Endokrinologian klinikka

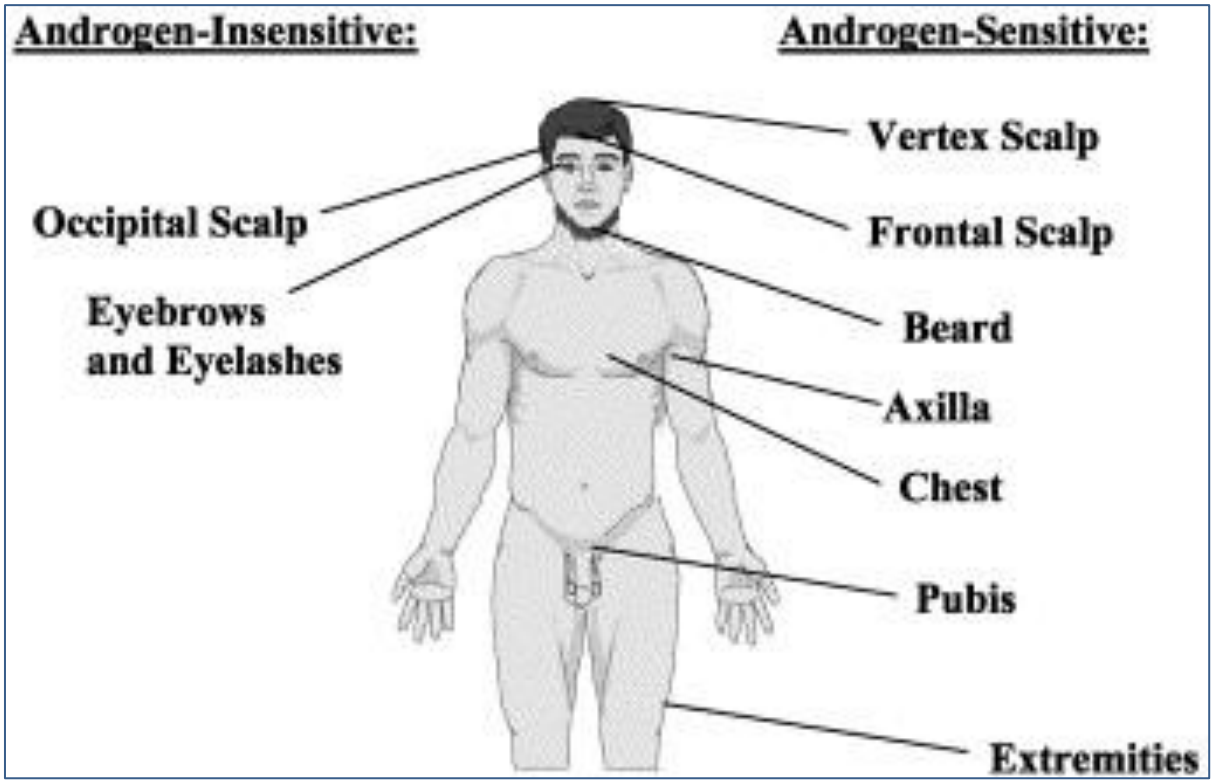
8.2.2013

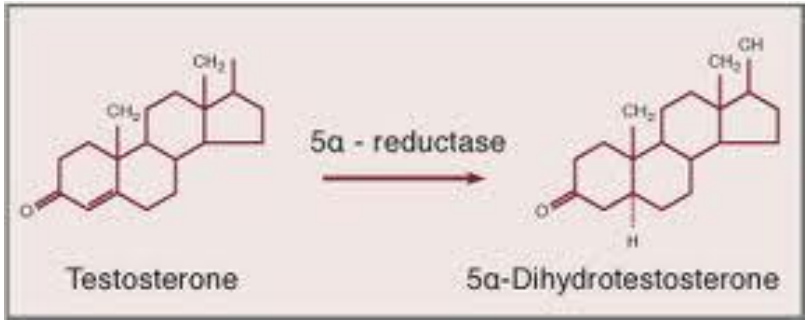
NM Sidonnaisuudet

- LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erityispätevyys

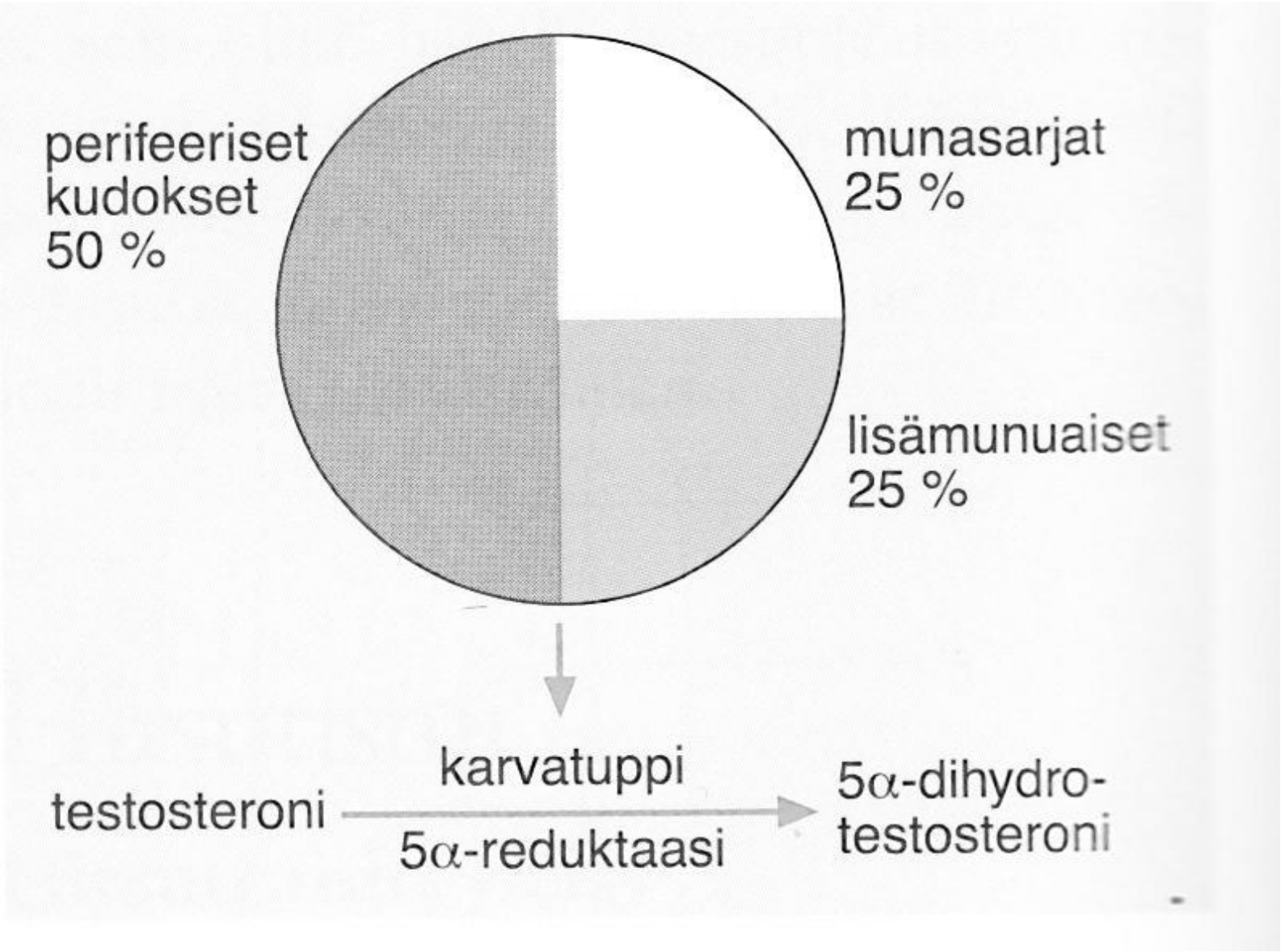
- **Päätoimi**
  - HUS endokrinologian erikoislääkäri
- **Sivutoimet**
  - Yksityislääkäri Lääkärikeskus Aava
- **Muut sidonnaisuudet**
  - Luentoja eri lääkealan yritysten koulutuksissa (Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Novartis)
  - Asiantuntijana eri lääkealan yrityksissä (Novo Nordisk, Novartis, Sanofi Aventis)

Androgeenien vaikutus karvankasvuun





Androgeenien tuotanto

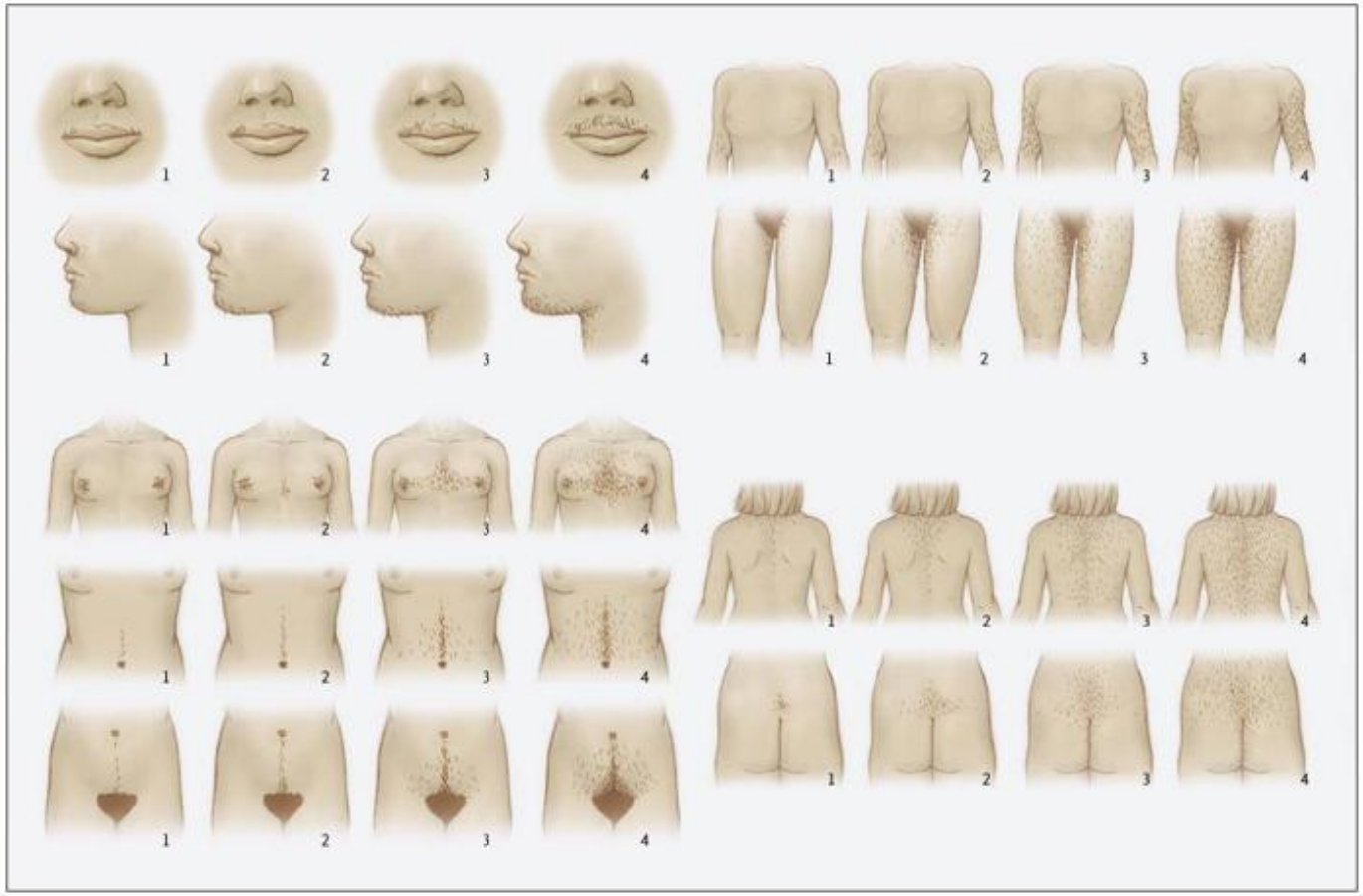


Hirsutismi on yleensä merkki karvatupen liiallisesta androgeenivaikutuksesta

Hirsutismin aste korreloi huonosti androgeeniylimäärän kanssa

- Paikallinen adrogeenimetabolia
- Karvatupen androgeenireseptorin herkkyys
- Muu hormonaalinen tasapaino, insuliiniherkkyys
- Androgeenien mittausmenetelmien ongelmat

Modifioitu Ferriman-Gallwey: 9 aluetta, 0-4 pistettä



0 = ei terminaalista karvaa
1 = vähäistä terminaalista karvaa
2 = vähemmän kuin miehellä
3 = kuten vähäkarvainen mies
4 = kuten karvainen mies

Visuaalinen pisteytys
Valokuvaus
(punnitus, biopsia)

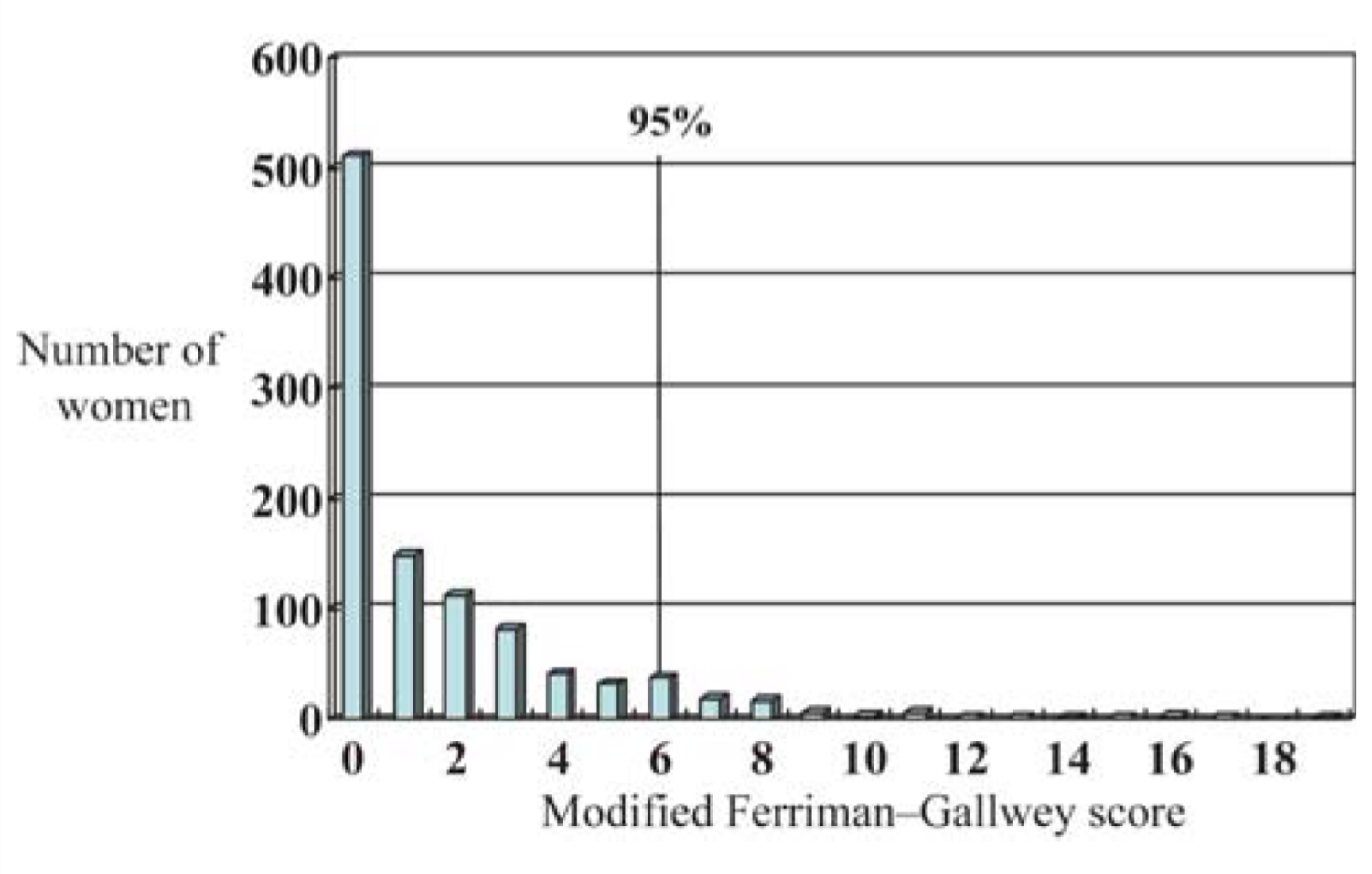
Lievä hirsutismi ≥ 8 pistettä
Vaikea hirsutismi ≥ 15 pistettä

> 10 pistettä n 1-2% naisista

Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;**21**:1440–1447.

Ferriman and Gallwey (1961)	1961	430 Women attending a general medical outpatient clinic (15–74 years) from England	Five grades (0–4), zero being no terminal hair 11 Body regions: lip, chin, chest, upper back, sacro-iliac region, upper and lower abdomen, arm, back of the forearm, thigh, leg	Significant hair growth in forearm and leg in most women of 20–40 years Hormonal score on 9 regions in 161 women of 18–38 years: >5–9.9% >7–4.3% >10–1.2%
McKnight (1964)	1964	400 university students from the UK	Absence/presence of terminal hair (>0.5 cm) Seven body regions: face, abdomen, chest, upper arm/leg, lower arm/leg, lumbosacral region, upper back	36/400 (9%) 'particularly hairy-hirsute' Presence of terminal hairs: Face 26% Abdomen 35% Chest 17% Upper arm/leg 70% Lower arm/leg 84% Lumbosacral region 16% Upper back 3%
Moncada-Lorenzo (1970)	1970	300 Women (15–45y) from the USA	Terminal hairs (>0.5 cm) Five grades (0–4), zero being no terminal hair Five unusual body regions: chin, upper lip, chest, abdomen, thigh	Total score >5 to define hirsutism
Lunde and Grottum (1984)	1984	213 Women (16–44 years, 100 normal and 113 with complaints of excessive hair) from Norway	Terminal hairs (>0.5 cm) Four grades (0–3) 19 Body regions: eyebrow, lip, chin, cheek, upper back, upper arm, lower arm, hand, nipple, breast area, sternal, upper abdomen, lower abdomen, pubic area, lower back, thigh, leg, foot and scalp	The median score of 7 (0–15) in normal women A score of 16 or more to define hirsutism
Derksen *et al.* (1993)	1993	81 Healthy women (18–43 years) and 71 hirsute women from the Netherlands	Grading (0–4) according to Garn (Garn 1951) and Ferriman and Gallwey (1961) 12 Body regions (11 areas surveyed by FG with the addition of sideburns)	Sum of the scores for the upper lip, chin, lower abdomen and thigh provides best discrimination between normal and hirsute women (score ≥6 in all hirsute women and none of the controls

FG-score Korealaisessa väestötutkimuksessa



Human Reproduction, Vol.26, No.1 pp. 214–220, 2011

Hirsutismin raja-arvot

Author, year	Year	Country	Race	Ethnicity	Sample size	Suggested mFG cut-off[a]
Tellez and Frenkel (1995)	1995	Chile	White	Hispanic	236	≥6
Asuncion *et al.* (2000)	2000	Spain	White	Mediterranean	154	≥8
Sagsoz *et al.* (2004)	2004	Turkey	White	Middle Eastern	204	≥9
Cheewadhanaraks *et al.* (2004)	2004	Thailand	Asian	Thai and Chinese	531	≥3
DeUgarte *et al.* (2006)	2006	USA	White	Caucasian and Hispanic	283	≥8
			Black	African-American	350	≥8
Zhao *et al.* (2007)	2007	China	Asian	Chinese Han	623	≥2
Api *et al.* (2009)	2009	Turkey	White	Middle Eastern	121	≥11
Moran *et al.* (2010)	2010	Mexico	White	Hispanic	150	≥10
Noorbala and Kefaie (2010)	2010	Iran	White	Middle Eastern	900	≥10
Kim *et al.* (2011)	2011	Korea	Asian	Chinese	1010	≥6
Gambineri (2011, personal communication)	2011	Italy	White	Mediterranean	200	≥9
Escobar-Morreale (2011, personal communication)	2011	Spain	White	Mediterranean	291	≥10

[a]As defined by the 95th percentile of an unselected population of premenopausal women.

Suurimmalla osalla fertiili-ikäisistä FG-score < 3

Poikkeava: FG-score > 7 (aasialainen rotu > 2-3)

Hirsutismin syyt

Kuukautishäiriö vai ei???

Vellus

- Etninen tausta
- Lääkitys
- Anoreksia

Terminaalinen hius

- Oma-läheisten käsitys, deluusio, geneettinen tausta, idiopaattinen
- Lääkitys
- Obesiteetti/insuliiniresistenssi
- Lisämunuainen: hyperkortisolismi, kuorikerroksen entsyymidefekti , androgeenejä tuottava kasvain
- Ovario: androgeenejä kasvain, PCO, familiaalinen ovarioperäinen hyperandrogenismi, hypertekoosi, persistent corpus lutem of pregnancy, menopaussi
- Sairaus: akromegalia, insuliiniresistenssi, hyperprolaktinemia, kilpirauhassairaus, paraneoplastinen

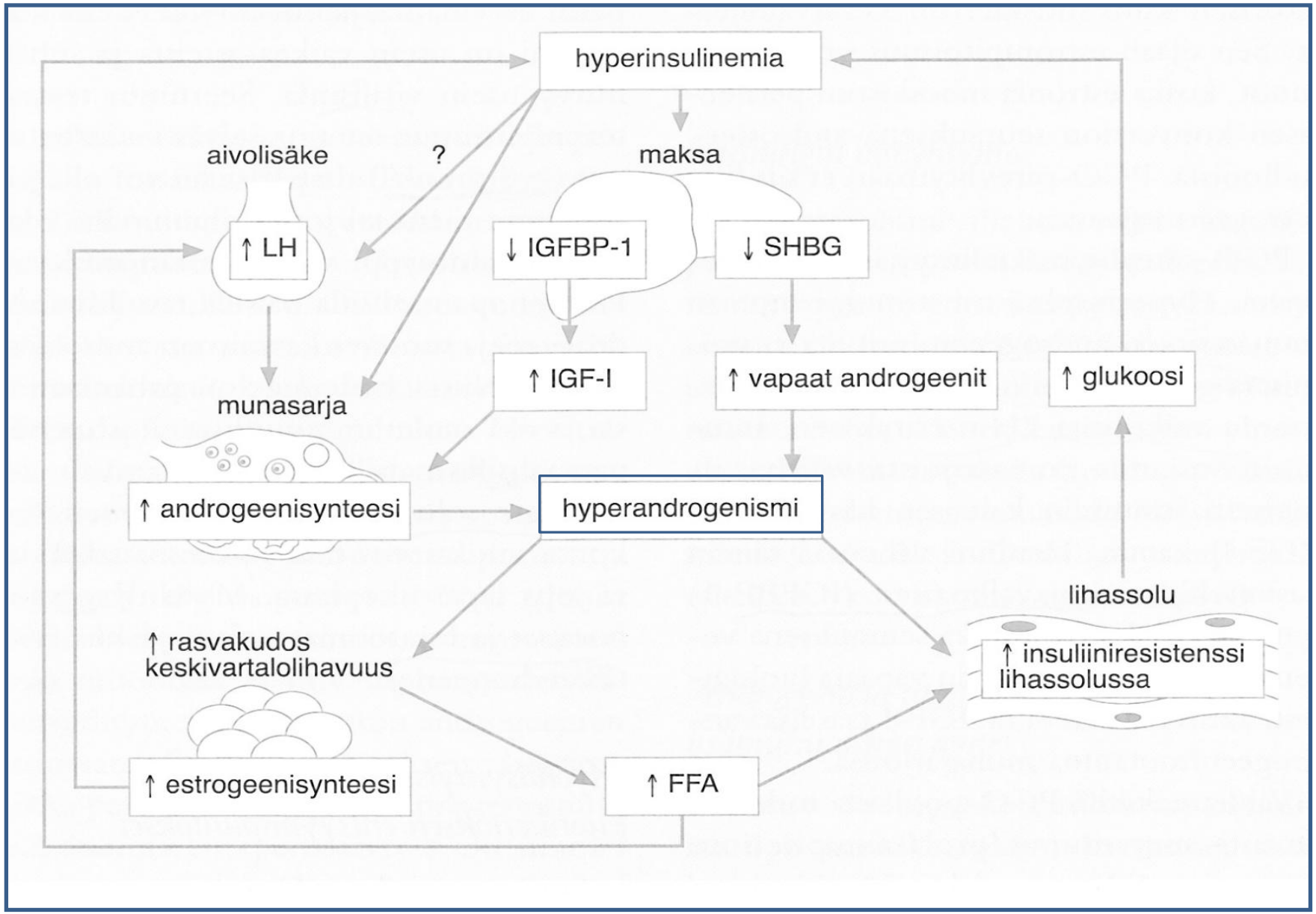
Loriaux DL: JCEM 2012:97:2957

Hirsutismin syyt: LÄÄKITYS

- Vellus
  - Siklosporiini
  - Minoksidiili
  - Diatsoksidi
  - Penisillamiini
  - Interferoni
  - Setuksimabi
- Terminaalinen hius
  - Siklosporiini
  - Minoksidiili
  - Diatsoksidi
  - Fenytoiini
  - Hydantoiini
  - Androgeenit
  - Progestiinit
  - Estrogeeniantagonistit

Loriaux DL: JCEM 2012:97:2957

PCO/insuliiniresistenssi lisää androgeenisynteesiä



Endokrinologia 2009

Hirsutismin syyt: OVARIOTUUMORIT

Androblastooma (= arrhenoblastooma)

1 % kaikista munasarjakasvaimista
peräisin Sertolin ja Leydigin soluista
erittää androgeeneja, joskus estrogeeneja
on yleensä (>80 %) hyvänlaatuinen
ilmenee 20–40 vuoden iässä

Granuloosasolutuumori

yleisin endokriinisesti aktiivinen munasarjakasvain
lähtöisin munasarjan granuloosasolukosta
erittää usein estrogeenia ja inhibiiniä
käyttäytyy usein pahanlaatuisen kasvaimen tavoin
estrogeenierityksen merkkinä siihen voi liittyä endometriumin hyperplasia

Teekasolukasvain

yleensä hyvänlaatuinen
postmenopausaalisella naisella
estrogeeneja erittävä

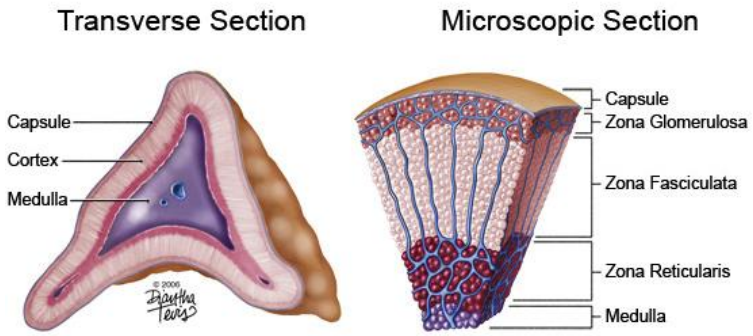
Lipoidisolukasvaimet

voidaan jakaa hilussolutyyppisiin (Leydigin solu -kasvaimet) tai lisämunuaistyyppisiin
erittävät androgeeneja
ovat yleensä hyvänlaatuisia

Gynandroblastooma

harvinainen stroomasolukasvain

Hirsutismin syyt: LISÄMUNUAINEN



Synnynnäinen entsyymipuutos

- 21-hydroksylaasi
- 11- hydroksylaasi

Androgeenejä tuottava kasvain

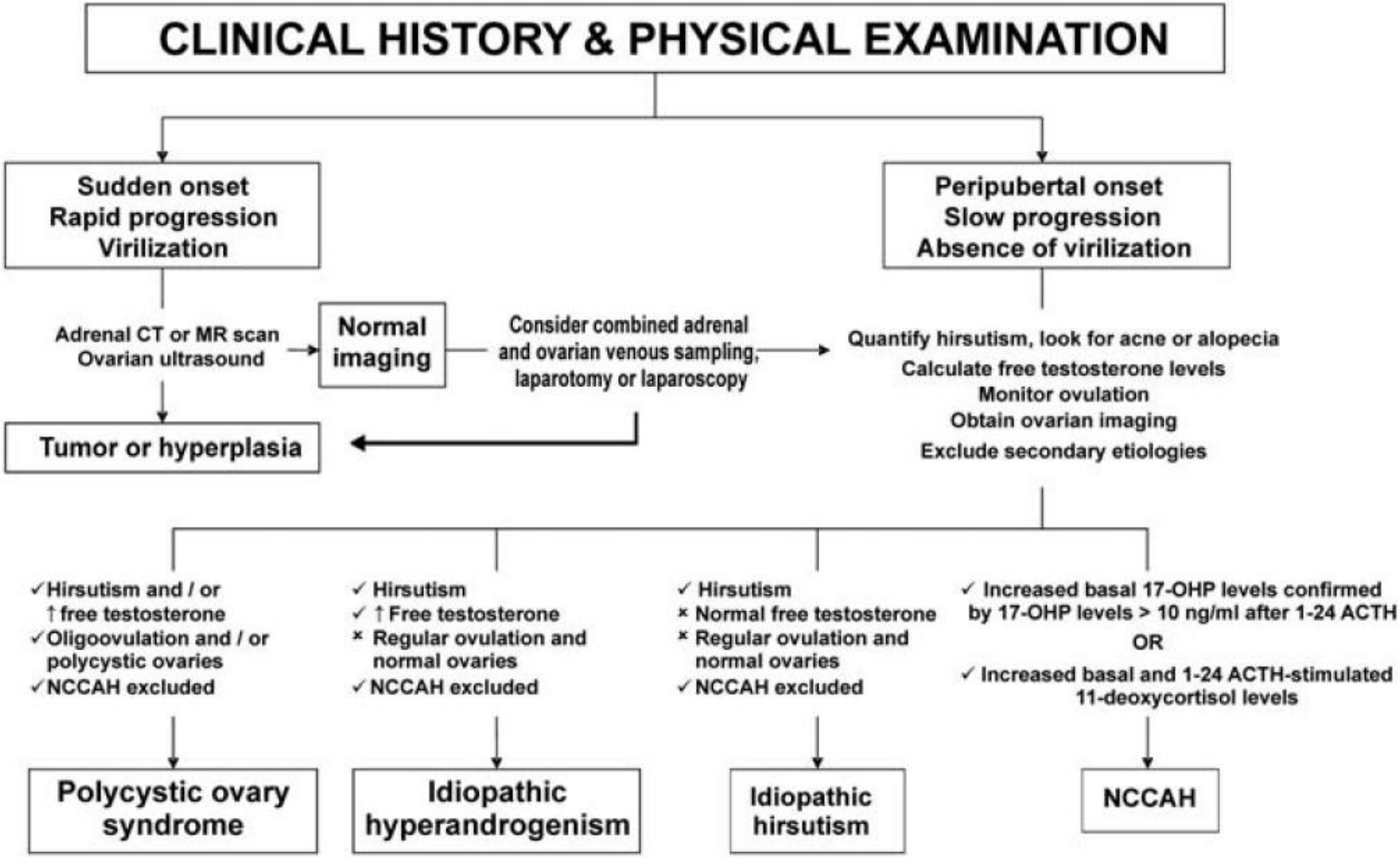
Kortisolia tuottava kasvain

ACTH-vaikutus

Tests suggested in the workup of hirsutism

CONDITION	CLINICAL PRESENTATION	TESTS
'Idiopathic' hirsutism	Hirsutism Regular menstrual cycle	Total and free testosterone levels
Polycystic ovary syndrome	Hirsutism Irregular menstrual cycle, infertility Weight gain Acanthosis nigricans Metabolic syndrome (obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, lipid abnormalities, cardiovascular disease)	Total and free testosterone levels Sex hormone-binding globulin Dehydroepiandrosterone sulfate Androstenedione Transvaginal ovarian ultrasonography Metabolic screen
HAIR-AN syndrome (hyperandrogenism, insulin resistance, acanthosis nigricans)	Hirsutism Irregular menstrual cycle, infertility Weight gain Acanthosis nigricans Metabolic syndrome (obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, lipid abnormalities, cardiovascular disease)	Total and free testosterone levels Sex hormone-binding globulin Dehydroepiandrosterone sulfate Androstenedione Transvaginal ovarian ultrasonography Metabolic screen
Nonclassical congenital adrenal hyperplasia	Hirsutism onset before puberty Menstrual irregularities or primary amenorrhea Premature pubarche	Total and free testosterone levels Sex hormone-binding globulin Dehydroepiandrosterone sulfate Androstenedione 17-hydroxyprogesterone level
Hyperprolactinemia	Hirsutism History of galactorrhea (spontaneous, expressible) Visual field defects if pituitary in origin	Serum prolactin
Acromegaly	Hirsutism Visual field defect, coarse facies, large hands and feet	Somatomedin C (insulin-like growth factor 1) level
Adrenal or ovarian tumor	Hirsutism (acute onset, severe, or progressive) Virilization (increased libido, deepened voice, clitoromegaly, increased muscle mass)	Total and free testosterone level Sex hormone-binding globulin Dehydroepiandrosterone sulfate Androstenedione Computed tomography or magnetic resonance imaging (abdomen or pelvis)
Thyroid dysfunction	Hirsutism Hot or cold intolerance Diffuse scalp hair loss Weight change Textural skin changes	Total and free testosterone level Sex hormone-binding globulin Dehydroepiandrosterone sulfate Androstenedione Thyroid-stimulating hormone, free T4 Thyroid autoantibodies
Cushing syndrome	Hirsutism Mood or sleep disturbance Striae, bruising, fragile skin Weight gain Fat redistibution, moon facies, supraclavicular fat pad Proximal weakness, fatigue Hypertension Insulin resistance	24-hour urinary free cortisol Dexamethasone suppression test

Harrison S Clev Clin J Med 2010:77;388



Human Reproduction Update, Vol.18, No.2 pp. 146–170, 2012

Endokriininen sairaus hirsutismin syynä

Insuliiniresistenssi

Hyperprolaktinemia

Kilpirauhasen toimintahäiriö

Cushing

Akromegalia

Hyperprolaktinemia

Poissulje makroprolaktinemia: biologisesti aktiivinen prolaktiini

Lääkkeet

Galaktorrea

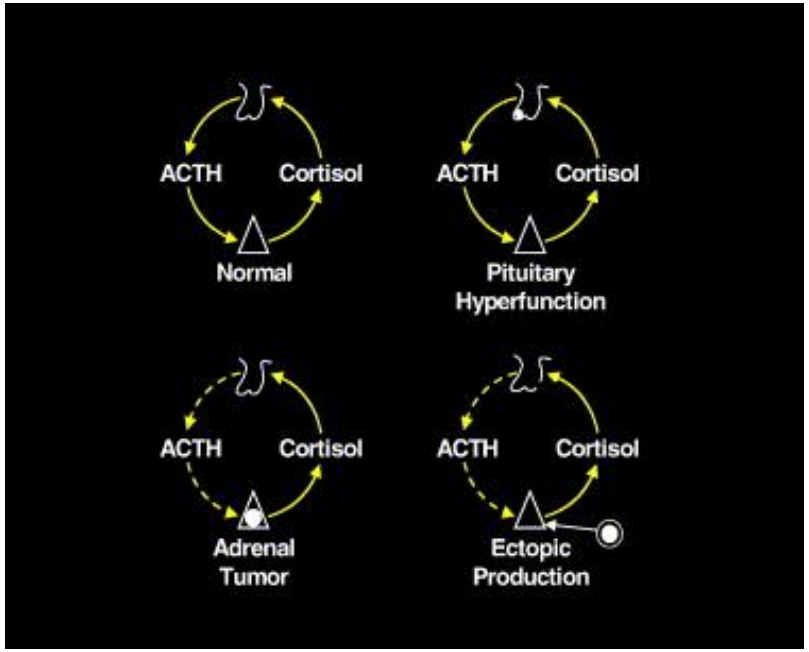
Hypogonadotroppinen hypogonadismi

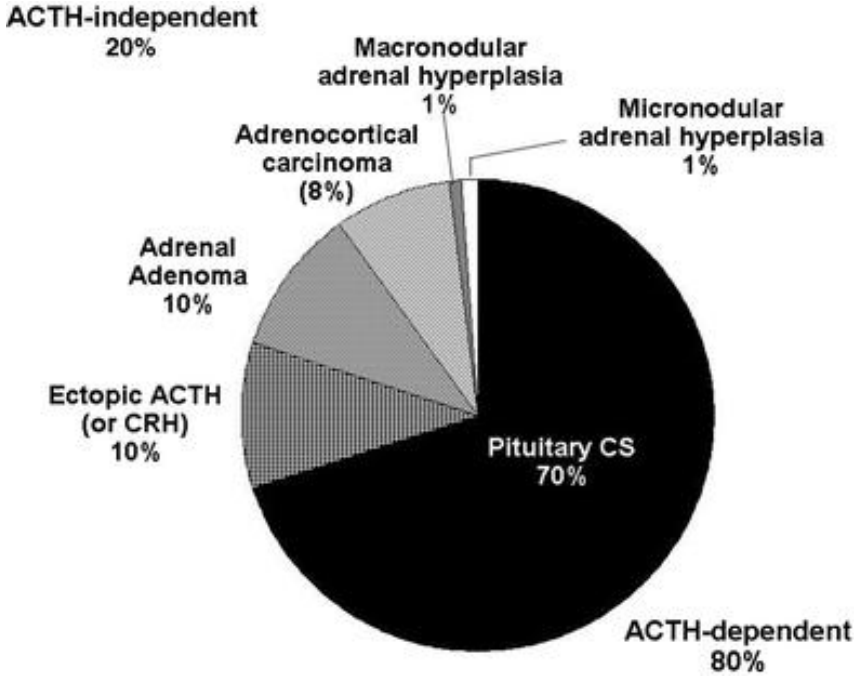
Muut aivolisäkehormonit: TSH, T4-v, Kortisoli (IFG-1, LH, FSH, estradioli)

Näkökentät

Sellan MRI

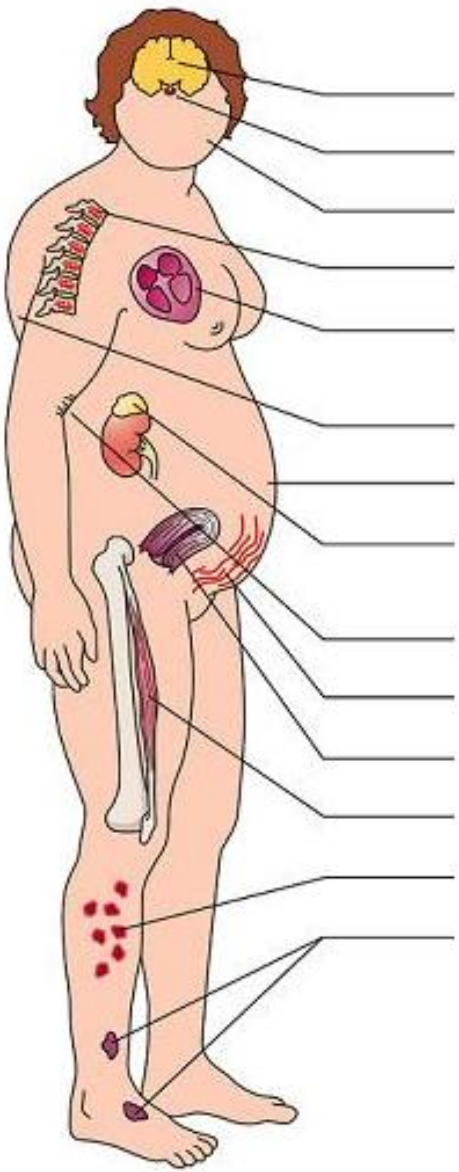
Cushingin oireyhtymän syyt





Eksogeenin glukokortikoidi

Cushingin oireita ja löydöksiä (vrt PCO)



Psyyken oireet
Gonadotropiinien lasku
Kuukasvot, akne, hirsutismi
Osteoporoosi
Hypertensio ja LVH
Niskan rasvapahka
Keskivartalolihavuus
Munuaiskivet
Ihoatrofia
Striat
Kiertohäiriöt
Lihasheikkous
Purpura, turvotus
Huonosti paranevat haavat

Hypokalemia, IGT, diabetes, rasvamaksa, TG ↑, HDL ↓

Cushingin seulontakokeet

- 1 – 1.5 mg deksametasonikoe
  < 50 mmol/l normaali
  50 – 100 nmol/l ”harmaa alue”
  > 100 nmol/l patologinen
  - Ei toimi: E-pillerit, raskaus, hormonikorvaushoito, entsyymi-induktori rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, alkoholismi
  - Väärä pos: depressio, anoreksia
- dU- kors-V
  Viite 30-144 nmol
  - Väärä neg: Epätäydellinen keräys, GFR < 30 ml/min
  - Väärä pos: karbamatsepiini, digoksiini
- Sa- kortisoli klo 23
  Viite < 3.2 nmol/l
  - Helppo tehdä kotona
  - Täydentävä tutkimus
- Keskiyön kortisoli
  < 50 nmol/l nukkuvalla
  < 200 nmol/l valveilla
  - Vain sairaalassa

Pseudo-Cushing

- Cushingin piirteitä
- Laboratoriotesteissä hyperkortisolismi

Alkoholismi, depressio, raskaus, sairaalloinen obesiteetti, huonossa tasapainossa oleva DM

- Paranee kun syy poistuu/hoidetaan

Akromegalia

Oireet:
Päänsärky, hikoilu, väsymys, sormusoire, kierron häiriöt, korkea verenpaine, nivelkivut, avopurenta, otsan prominointi, ihon rasvoittuminen, hermopinteet, makroglossia

Liitännäissairaudet:
Nivelrikko, uniapnea, hypertensio, diabetes, kardiomyopatia, colonin polyypit ja syöpä, struuma ja kilpirauhasen syöpä

IGF-1, kasvuhormoni

Kasvuhormoni glukoosirasituksen aikana (ei supressiota)

Kun lievä hirsutismi on ainoa ylipainoon liittyvä oire ja potilas on huolestunut hormoneista

Cushing

Väestössä 0.7-2.4 / milj: Lihasheikkous-iho-rasvan jakauma

Huonossa hoitotasapainossa olevilla diabeetikoilla 2 – 3 %

Diabeetikkojen suuntaamaton seulonta ei kannata:

171 peräkkäisestä diabetesklinikan potilaasta 3:lla biokemiallinen Cushing, näistä kaksi osoittautui alkoholin aiheuttamaksi pseudo-Cushingiksi (Newsome S. Int Med J., 2008)

Hypotyreoosi

Lähivuosina mitattu normaali TSH ja vuosia kestänyt ylipaino => ei tarvetta uusintamittaukselle

Akromegalia

Väestössä 4 / milj / vuosi: hikoilu, päänsärky, hypertensio

Hyperprolaktinemia

Kiertohäiriö-infertiliteetti-galaktorrhea

Yhteenveto: Hirsutismipotilaan tutkiminen

Etninen tausta, sukuhistoria

Hyperandrogenismi:

Hirsutismi vs. hypertrikoosi
Akne
Androgeninen alopesia
Klitoromegalia
Äänen madaltuminen
Lihasmassan kasvu
Rintarauhasen atrofia
Amenorrea –anovulatorinen kierto

Alku:
Puberteetti - Äkillinen

PCO, BMI, metabolinen oireyhtymä

Endokriinisen sairauden piirteet

FG > 7-14 kaikilta:
Testo ja SHBG tai Testo-vapaa

Tilanteen mukaan:

Raskaustesti
DHEAS
Androsteenidioni

Munasarjojen UÄ, lisämunuaisten TT

17-hydroksiprogesteroni (ACTH-rasituksen aikana)
11-deoksikortisoli

GHBA1C, 2h glukoosirasitus, lipidit

Prolaktiini (prol-biol), TSH, T4-v, (T3-v), 1 mg DXM-koe/DU-korsol, IGF-1