

Diagnostyka hormonalna łysienia kobiet

Małgorzata Sobstyl¹, Joanna Tkaczuk-Włach¹, Grzegorz Jakiel²

¹Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;

kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Lechośław Putowski

²Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2010; 1: 52–55

Streszczenie

Prawidłowa diagnostyka łysienia u kobiet umożliwia wdrożenie leczenia warunkującego sukces terapeutyczny. Łysienie androgenne wymaga oznaczenia stężenia androgenów (testosteronu, 3 α -androstendiolu, dehydroepiandrosteronu) oraz białka wiążącego hormony płciowe w surowicy. W diagnostyce różnicowej oprócz nadmiaru androgenów należy brać pod uwagę inne choroby ogólnoustrojowe: nadczynność bądź niedoczynność tarczycy, hiperinsulinemię, zespół policystycznych jajników lub hiperprolaktynemię. Dlatego przydatne wydaje się oznaczanie dodatkowo tyreotropiny, tyroksyny, prolaktyny, glikemii i insulinemii. W leczeniu łysienia androgennego największą rolę odgrywają antyandrogeny: spironolakton, octan cyproteronu, często w połączeniu z doustną tabletką antykoncepcyjną. Wykorzystywane są również inhibitory 5 α -reduktazy: finasteryd, duosteryd oraz stosowany miejscowo minoksydyl.

Słowa kluczowe: łysienie androgenne, testosteron, dehydroepiandrosteron, octan cyproteronu, flutamid

Wstęp

Włosy spełniają wiele ważnych funkcji w organizmie człowieka, m.in. chronią przed czynnikami zewnętrznymi oraz pełnią funkcję seksualną – odbierają i przekazują bodźce seksualne. Włosy na głowie są ważnym elementem wyglądu – zwłaszcza u kobiet mają ogromne znaczenie psychospołeczne. Wypadanie włosów należy do fizjologicznych reakcji. Ich dzienna utrata może być zmienna osobniczo, aczkolwiek nie powinna przekraczać 70–100 włosów. Problem pojawia się, gdy ubywa ich ponad 100 dziennie i trwa to dłużej niż kilka tygodni.

Wyróżnia się następujące rodzaje łysienia:

- łysienie bliznowaciejące,
- łysienie androgenne,
- łysienie plackowate.

Diagnostyka hormonalna odgrywa największą rolę w łysieniu typu androgennego i pozwala na rozpoczęcie ukierunkowanego leczenia [1, 2].

Budowa i cykl wzrostu włosa

Mieszki włosowe powstają ok. 8.–10. tyg. życia płodowego. Wykształcają się one ostatecznie do 22. tyg. i, co warto podkreślić, później nie wytworzy się żaden mieszek włosowy [1]. Włosy rosną w sposób cykliczny. Wyróżniamy tu fazy aktywności i spoczynku, które są naprzemienne.

Na cykl wzrostu włosa składają się:

- anagen – faza wzrostu,
- katagen – faza inwolucji,
- telogen – faza spoczynkowa.

Długość włosów uzależniona jest od czasu trwania fazy wzrostu (anagenu). Na głowie włosy występują długo w anagenie, a krótko w fazie spoczynku (telogenie). Dlatego mamy wrażenie, że ciągle rosną. Z kolei długi telogen, a krótki anagen powoduje, że włosy na przedramieniu są krótkie. Włosy na głowie rosną asynchronicznie – równocześnie występują różne fazy wzrostu włosów, dzięki czemu nie dochodzi do jednoczesnego wypadania wszystkich włosów.

Mieszki włosowe charakteryzują się obecnością enzymu 5 α -reduktazy. Jej miejscowa aktywność warunkuje wrażliwość mieszka włosowego na androgeny.

Podstawowe steroidy płciowe oddziałujące na wzrost włosa to [1]:

- androgeny, szczególnie testosteron, który inicjuje wzrost, zwiększa średnicę i pigmentację włosa, prawdopodobnie zwiększa też częstość mitoz w komórkach macierzy wszędzie poza skalpem,
- estrogeny, które działają przeciwnie do androgenów, opóźniając moment rozpoczęcia wzrostu i prowadząc do ścięnięcia i odbarwienia włosa,
- progestageny, które mają minimalny, bezpośredni wpływ na włosy.

Należy dodać, że ciąża (duże stężenia estrogenów i progesteronu) prowadzi do synchronicznego rozwoju włosów.

Nie wszystkie choroby mające w spektrum objawów m.in. łysienie charakteryzują się zwiększonym, bezpośrednim wypadaniem włosów. W typowym łysieniu androgenowym dochodzi do miniaturyzacji mieszków włosowych, przez co włosy stają się coraz cieńsze i krótsze. Natomiast nie ma okresów gwałtownego wypadania włosów telogenowych.

Rola androgenów i łysienie androgenne

Skóra wraz z jej przydatkami, mając kompletny mechanizm enzymatyczny niezbędny do syntezy wysoko aktywnych androgenów z biologicznie słabych lub nieefektywnych prekursorów androgenów, jest miejscem ich działania. W warunkach prawidłowych dobowe wytwarzanie testosteronu u kobiet wynosi 0,2–0,3 mg [1]. Zależnie od pochodzenia androgeny dzieli się na jajnikowe, nadnerczowe oraz przekształcane w tkankach obwodowych. Testosteron jest aktywny zarówno w mózgu, jak i mięśniach, natomiast w skórze ulega najpierw przemianie do dihydrotestosteronu (DHT). W procesie tym bierze udział 5 α -reduktaza. W ogólnej puli testosteronu 25% wytwarzane jest przez jajniki, natomiast u kobiet z objawami hiperandrogenizmu odsetek ten może być większy. Dalej 25% testosteronu jest produkowane w nadnerczach, w których syntetyzowane jest również 90% dehydroepiandrosteronu (DHEA) i 100% siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) (dlatego uzyskanie potwierdzenia obecności tych hormonów w surowicy świadczy o pracy nadnerczy). Pozostałe 50% testosteronu wytwarzane jest na drodze konwersji obwodowej głównie z androstendiolu produkowanego w jajnikach. Silnie działającymi, obecnymi we krwi kobiet androgenami są zatem testosteron i DHT. Ten ostatni charakteryzuje się 2,5-krotnie silniejszym działaniem od testosteronu. Około 1–2% testosteronu występuje we krwi w postaci wolnej. Pozostały testosteron w 80% jest związany z globuliną wiążącą hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG), w 19% z albuminami. Białko wiążące hormony płciowe jest glikoproteiną produkowaną głównie w wątrobie. Biologicznie aktywna jest ta część puli testosteronu, która nie jest związana z globuliną. Głównym metabolitem DHT jest glukuronian 3 α -androstendiolu, którego stężenie pozwala ocenić aktywność androgenów w skórze [2].

Utrata włosów może być związana ze zmianami zachodzącymi w mieszkach włosowych lub z utratą synchronicznego rytmu rozwoju sąsiadujących włosów. Włosy podzielono na zależne od płci (odpowiadające wzrostem na działanie steroidów płciowych) oraz pozostałe (nieodpowiadające na działanie steroidów). Długa faza wzrostu (anagenu) i asynchroniczny rozwój sąsiadujących włosów są charakterystyczne dla skóry głowy. Krótka faza anagenu a długa telogenu odpowiada włosom charakterystycznym dla płci.

Łysienie androgenne u mężczyzn jest ściśle powiązane z czynnikami genetycznymi i hormonalnymi.

W patogenezie najważniejszą rolę odgrywa metabolit tkankowy testosteronu – DHT. W mieszkach włosowych występuje miejscowo aktywny enzym – 5 α -reduktaza typu 2, który jest odpowiedzialny za przekształcenie testosteronu w DHT. W przypadku łysienia u kobiet znaczącą rolę odgrywa czynnik genetyczny, natomiast stężenie androgenów w surowicy nie zawsze jest zwiększone i często oscyluje wokół górnej granicy normy lub jest nieznacznie zwiększone [3]. Różnice między typem męskim a żeńskim wynikają głównie z fizjologicznie mniejszego stężenia androgenów i 5 α -reduktazy oraz zwiększonej aktywności aromatazy u kobiet [4]. Liczne badania potwierdziły mniejsze stężenie SHBG w surowicy pacjentek z łysieniem androgenowym korelujące z większymi stężeniami wolnych androgenów [2]. W przypadku prawidłowych stężeń androgenów u kobiet w patogenezie łysienia rolę odgrywa zwiększona wrażliwość mieszków włosowych na androgeny [5]. Niektórzy autorzy sugerują zwiększoną produkcję androgenów nadnerczowych, głównie 3 α -androstendiolu [6]. Łysienie androgenowe u kobiet może być spowodowane chorobami ogólnoustrojowymi przebiegającymi ze zwiększonym stężeniem androgenów. Należy tu wymienić: choroby przysadki mózgowej, zespół policystycznych jajników, guzy produkujące androgeny (androblastoma, guz komórek zatokowych, otoczkowiak, luteoma), otyłość, hiperandrogenizm idiopatyczny.

Wzór łysienia androgenowego typu kobiecego został opisany przez Ludwiga w 1977 r. Przerzedzenie włosów zaczyna się od czubka głowy z pozostawieniem grzywki [7]. Wyróżnia się:

- stadium I – początkowo pojawia się prześwit na wierzchołku głowy,
- stadium II – prześwit stopniowo się rozszerza,
- stadium III – widoczna jest skóra głowy.

W diagnostyce hormonalnej celowe wydaje się oznaczenie w surowicy testosteronu – w celu oceny aktywności gonadalnej i nadnerczowej, DHEA – w celu oceny aktywności nadnerczowej, SHBG – w celu oceny aktywnego testosteronu, glukuronianu 3 α -androstendiolu – w celu oceny tkankowego metabolitu DHT.

Wszystkie włosy związane z płcią i niezwiązane z płcią mogą być podatne na zaburzenia endokrynologiczne. Receptor androgenowy należy do rodziny jądrowych receptorów tyroidowych, dlatego też istnieje możliwość wpływu osi podwzgórze–przysadka–tarczyca na rozwój włosów. W diagnostyce łysienia powinno oznaczać się stężenie tyreksyny, tyreotropiny i opcjonalnie wykonywać test z tyreoliberyną (*thyrotropin-releasing hormone* – TRH). Ponadto zmniejszone stężenie ferrytyny może mieć wpływ na rozwój łysienia [8–10].

Prolaktyna promuje produkcję nadnerczowych androgenów i kortyzolu; może być stymulowana zwiększonym wyrzutem TRH. Stężenie DHEAS we krwi pacjentek z hiperprolaktynemią jest zwiększone i powraca do normy po leczeniu agonistami dopaminy [1]. Często

stwierdza się u nich zwiększenie stężenia wolnego testosteronu w związku ze spadkiem SHBG. Przydatne wydaje się więc pojedyncze oznaczenie prolaktyny, a także jej ocena w teście z TRH.

Insulina – hiperinsulinemia może w sposób bezpośredni zwiększać wytwarzanie androgenów w jajnikach, a także poprzez hamowanie syntezy SHBG w wątrobie i białka typu 1 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostowy (*insulin-like growth factor* – IGF-I) [1]. Insulina obecna w mieszkach włosowych wpływa bezpośrednio na wzrost włosa oraz na regulację metabolizmu androgenów [11]. Zwiększenie stężenia DHT w mieszkach włosowych powoduje ich miniaturyzację [12]. Sama insulina i konsekwencje oporności na nią powodują obkurczanie i zaburzenie krążenia w naczyniach odżywiających skórę głowy, doprowadzając do miejscowego niedotlenienia. Redukcja krążenia może odgrywać znaczącą rolę w patogenezie łysienia [13]. Niektórzy autorzy wysunęli hipotezę, że wczesne łysienie androgenne może być klinicznym markerem oporności na insulinę [14]. Badania Platza i LinksHirso potwierdziły powiązanie oporności na insulinę, dużego stężenia IGF-1, niewydolności krążenia i hipercholesterolemii u mężczyzn z łysieniem androgenym, lecz nie potwierdziły tej zależności u kobiet [13, 15]. Wpływ insuliny i oporności na nią wymaga dalszych badań. W świetle dotychczasowych analiz celowe wydaje się wykonanie dwugodzinnej krzywej oceny glikemii i insulinemii po obciążeniu 75 g glukozy.

Leczenie

W leczeniu łysienia androgennego stosuje się antyandrogeny oraz inhibitory 5 α -reduktazy [16]. Leczenie tego schorzenia u kobiet może jednak nie przynosić oczekiwanych rezultatów [17]. Klasyczne terapie antyandrogenowe często są mało skuteczne w przeciwieństwie do leczenia innych objawów hiperandrogenizacji, takich jak trądzik czy łojotok.

Antyandrogeny

Octan cyproteronu

Wykorzystuje się jego właściwości antagonistyczne w stosunku do receptora androgenowego. Hamuje również aktywność 5 α -reduktazy w skórze. Octan cyproteronu zmniejsza także stężenie wolnego testosteronu przez pobudzanie enzymów wątrobowych i wzrost produkcji SHBG. Należy pamiętać, że w doustnych tabletkach antykoncepcyjnych (DTA) występuje 2 mg octanu cyproteronu, a najlepsze efekty lecznicze uzyskiwano przy dawce 50–100 mg/dzień [16]. Najczęstszymi objawami ubocznymi są: zmęczenie, obrzęki, zmniejszenie libido, wzrost masy ciała, ból piersiach. Właściwości hepatotoksyczne octanu cyproteronu powodują, że

powinien być stosowany z dużą ostrożnością. W wielu publikacjach opisywana jest znacząca poprawa gęstości i długości włosów po stosowaniu octanu cyproteronu [18, 19], jednak licznym badaczom nie udało się wykazać innego efektu niż zahamowanie łysienia bez klinicznej poprawy wyglądu włosów [3, 20].

Spirolakton

Jest to lek moczopędny o działaniu antyandrogenym, zmniejszający wytwarzanie androgenów w nadnerczach i jajnikach [21]. Jest również antagonistą receptorów dla DHT w gruczołach łojowych [6]. W leczeniu łysienia androgennego skuteczne są dawki 100–200 mg na dobę [10]. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: zaburzenia cyklu miesiączkowego, tkliwość piersi i hiperkaliemia [2, 10]. Ponieważ ma on potencjalnie teratogeny wpływ na płody płci męskiej, należy pamiętać o skutecznej formie antykoncepcji [1].

Sinclair i wsp. [16] porównywali działanie spironolaktonu i octanu cyproteronu. Spirolakton podawany był w dawce 200 mg/dzień, a octan cyproteronu w dawce 50 mg i 100 mg przez 10 dni w miesiącu. Po 12 mies. obserwacji autorzy badania nie stwierdzili istotnych różnic między tymi preparatami, aczkolwiek 88% kobiet w obu grupach wykazywało brak progresji choroby.

Doustne tabletki antykoncepcyjne

Działanie doustnych tabletek antykoncepcyjnych w leczeniu objawów adrogenizacji jest wielokierunkowe. Estrogeny zawarte w DTA obniżają stymulację gonadotropinową jajnika oraz zmniejszają produkcję jajnikowych i nadnerczowych androgenów. Kolejnym efektem działania DTA jest zwiększenie syntezy SHBG. Odgrywa ona ważną rolę w transporcie i prawdopodobnie w metabolizmie androgenów, regulując w ten sposób ich aktywne stężenie w surowicy [22]. Progestageny wykazujące małe właściwości androgenne wywierają również pozytywny wpływ na skórę.

Breitkopf i wsp. [23] przeprowadzili badania z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, którymi objęły kobiety z hiperandrogenizmem. Stosowali DTA zawierającą estrogen (EE)/desogesterel w jednej grupie i EE/lewonorgestrel w drugiej. Po 9 mies. stosowania stwierdzono w grupie z desogestrem statystycznie znaczące zwiększenie stężenia SHBG, średnie stężenie wolnego testosteronu oraz znacząco mniejsze stężenie glukuronianu 3 α -androstendiolu.

Flutamid

Jest niesteroidowym antyandrogenem, który działa na poziomie receptora androgenowego. Leczenie flutamidem należy łączyć ze stosowaniem antykoncepcji. W badaniach Carminy i Lobo [3] porównywano skuteczność flutamidu, finasterydu i octanu cyproteronu podawanych przez rok. Octan cyproteronu podawano w dawce 50 mg/dzień w połączeniu z EE, flutamid w dawce 250 mg/dzień i finasteryd w dawce

5 mg/dzień. Znaczący efekt uzyskano tylko w przypadku stosowania flutamidu. Octan cyproteronu wywierał niewielki wpływ, natomiast finasteryd nie przynosił żadnego efektu.

Finasteryd

Finasteryd hamuje aktywność wewnątrzkomórkowej 5 α -reduktazy typu 2. Związek ten działa poprzez hamowanie obwodowej konwersji testosteronu do DHT. Zapobiega to miniaturyzacji istniejących mieszków włosowych i powoduje zwiększenie liczby włosów, wstrzymuje wypadanie i korzystnie wpływa na ich wygląd. Jego wielką zaletą jest to, że prawie nie ma działań niepożądanych [3]. Ponieważ ma wpływ na rozwój męskich narządów płciowych, cewki moczowej i gruczołu krokowego, należy stosować go łącznie z antykoncepcją hormonalną u pacjentek w wieku rozrodczym. Istnieją również doniesienia o podawaniu podwójnego inhibitora enzymu 5 α -reduktazy typu 1 i 2 – dutasterydu, wykazujące jego pozytywny efekt.

Podsumowanie

W diagnostyce hormonalnej łysienia u kobiet należy zwrócić uwagę na wywiad: szybkość narastania objawów, regularność cyklu miesięczkowego, przyjmowanie leków, palenie tytoniu. Po wykonaniu badania ginekologicznego i ewentualnie badania ultrasonograficznego narządu rodowego oraz nadnerczy należy oznaczyć stężenie testosteronu, tyreotropiny, tyroksyny, prolaktyny, DHEA, SHBG, 3 α -androstendiolu. Można posłużyć się testami stymulującymi z hormonem adrenokortykotropowym i TRH oraz wykonać krzywą oceny glikemii i insulinemii po obciążeniu 75 g glukozy.

Piśmiennictwo

- Speroff L, Fritz Ma. Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i niepłodność. Medipage, Warszawa 2007.
- Birch MP, Lalla SC, Messenger AG. Female pattern hair loss. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 383-8.
- Carmina E, Lobo RA. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women. Fertil Steril 2003; 79: 91-5.
- Wcisło-Dziadecka D, Brzezińska-Wcisło L, Lis-Święty A i wsp. Co nowego w etiopatogenezie i leczeniu łysienia androgenowego? Lekarz 2005; 11: 17-24.
- Carmina E, Lobo RA. Hirsutizm, alopecia and acne. In: Becker KL (ed.). Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Lippincott, Philadelphia 2001; 991-1008.
- Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, et al. Role of androgens in female-pattern androgenetic alopecia, either alone or associated with other symptoms of hyperandrogenism. Arch Dermatol Res 2000; 292: 598-604.
- Yazdabadi A, Magee J, Harrison S. The Ludwig pattern of androgenetic alopecia is due to a hierarchy of androgen sensitivity within follicular units that leads to selective miniaturization and reduction in the number of terminal hairs per follicular unit. Br J Dermatol 2008; 159: 1200-302.
- Sinclair R. There is no clear association between low serum ferritin and chronic diffuse telogen hair loss. Br J Dermatol 2002; 147: 982-4.
- Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, et al. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. J Invest Dermatol 2003; 121: 985-8.
- Messenger AG. Thyroid hormone and hair growth. Br J Dermatol 2000; 142: 633-4.
- Matilainen VA, Keinänen-Kiukaanniemi SM. Hormone-induced aberration in electromagnetic adhesion signaling as a development factor of androgenetic alopecia. Med Hypotheses 2002; 58: 261-3.
- Nabaie L, Kavand S, Robati N, et al. Androgenic alopecia and insulin resistance: are they really related? Clin Exp Dermatol 2009; 34: 694-7.
- Platz EA, Pollak MN, Willett WC, et al. Vertex balding, plasma insulin-like growth factor 1, and insulin-like growth factor binding protein 3. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 1003-7.
- Matilainen VA, Koskela P, Keinänen S. Early androgenic alopecia as a marker of insulin resistance. Lancet 2000; 356: 1165-6.
- Links-Hirso P, Laakso M, Matilainen V, et al. Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. Cent Eur J Public Health 2006; 14: 78-81.
- Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. Br J Dermatol 2005; 152: 466-73.
- Meidan VM, Touitou E. Treatment for androgenetic alopecia and alopecia areata: current options and future prospects. Drugs 2001; 61: 53-69.
- Dawber RP, Sonnex T, Ralfs O. Oral antiandrogen treatment of common baldness in women. Br J Dermatol 1982; 107 (Suppl): 20.
- Mortimer CH, Rushton H, James KC. Effective medical treatment of common baldness in women. Clin Exp Dermatol 1984; 9: 342-50.
- Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, et al. Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial. Br J Dermatol 2002; 146: 992-9.
- Sinclair RD, Dawber RD. Androgenic alopecia in men and women. Clin Dermatol 2001; 19: 167-78.
- Kranzlin HT, Nap MA. The effect of phasic oral contraceptive containing desogestrel on seborrhea and acne. Eur J Contracep Reprod Health Care 2006; 11: 6-13.
- Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, et al. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. Contracep 2003; 67: 349-53.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego diagnostyki hormonalnej łysienia kobiet, zamieszczonego w numerze 6/2009 Przeglądu Menopauzalnego:

1 c, 2 a, 3 b, 4 d, 5 d, 6 c, 7 a, 8 d, 9 d, 10 a, 11 a, 12 d, 13 a, 14 c, 15 d, 16 a, 17 b.