

Principles of management of women with hirsutism – a dermatologist's perspective

Zasady postępowania z pacjentkami z hirsutyzmem z punktu widzenia dermatologa

Dominik Mikiel¹, Barbara Olszewska², Adriana Polańska³, Zygmunt Adamski², Ryszard Żaba³, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska²

¹Department of Skin Diseases, Provincial Hospital, Poznan, Poland

²Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

³Department of Dermatology and Venerology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

¹Oddział Chorób Skóry, Szpital Wojewódzki w Poznaniu, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

³Zakład Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2020, 107, 424–440

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.101670>

ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. Barbara Olszewska
Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
tel.: +48 505 039 253
e-mail: b.olszewska@gumed.edu.pl

Hirsutism is a common clinical diagnosis defined by the presence of excess growth of terminal hair in androgen-sensitive areas. It affects 5–15% of women, often having a significant impact on their daily functioning. Hirsutism is mainly caused by ovarian or adrenal hyperandrogenism, although it can be idiopathic, drug induced or caused by other endocrinopathies. Severity of the disease can be assessed using a modified Ferriman-Gallwey visual scoring scale. Therapeutic options include hair removal using lasers or electrolysis, combined oral contraception, antiandrogens and topical eflornithine. This article presents a clinical scheme for diagnosis and management of hirsutism from a dermatological perspective.

STRESZCZENIE

Hirsutyzm to diagnoza często stawiana w praktyce klinicznej. Można go zdefiniować jako nadmierny wzrost włosów terminalnych w obszarach ciała zależnych od androgenów. Hirsutyzmem obciążone jest 5–15% żeńskiej populacji i często problem ten istotnie wpływa na codzienne funkcjonowanie dotkniętych nim kobiet. Główną przyczyną hirsutyzmu jest hiperandrogenizm pochodzenia jajnikowego lub nadnerczowego, chociaż może być on również idiopatyczny, a także spowodowany lekami lub innymi endokrynopatiami. Kliniczne nasilenie choroby ocenia się z użyciem skali wizualnej Ferrimana-Gallweya. Opcje terapeutyczne obejmują usuwanie zbędnego owłosienia z użyciem światła laserowego lub elektrolizy, dwuskładnikową antykoncepcję hormonalną, antyandrogeny oraz elfornitynę w postaci preparatu do stosowania miejscowego. W publikacji przedstawiono propozycję postępowania diagnostycznego i terapeutycznego z pacjentkami z hirsutyzmem z punktu widzenia dermatologa.

Key words: hirsutism, polycystic ovary syndrome, Ferriman-Gallwey score, laser therapy.

Słowa kluczowe: hirsutyzm, zespół policystycznych jajników, skala Ferrimana-Gallweya, laseroterapia.

INTRODUCTION

Hirsutism is a term derived from the Latin *hirsutus*, which means hairy, shaggy, whereas in medical terms it means the presence of excessive male type hair (terminal hair) in women or children [1, 2]. Hirsutism affects about 5–15% of women and is the most common clinical indicator of hyperandrogenism [3]. It is usually mild in nature, but nevertheless it significantly affects the quality of life of women [4]. A 2006 study of women suffering from excess facial hair showed that this problem has a significant impact on their daily functioning [4]. The appearance of thick, pigmented terminal hair in the place of vellus hair in androgen-dependent regions results from: 1) increased concentration of androgens in blood, 2) peripheral androgen metabolism, mainly testosterone conversion to a more active form, dihydrotestosterone, by the enzyme 5 α -reductase and 3) increased sensitivity of hair and pilosebaceous units to androgens [5]. 5 α -Reductase occurs in two isoforms, both being important in the pathogenesis of hirsutism: type 1 is located in the skin outside genitals, epidermis, hair follicles and sebaceous and perspiratory glands, while type 2 dominates in the skin of genitals, prostate, hair follicles and excretory ducts of sebaceous glands [6].

In over 80% of cases, hirsutism is associated with an androgen excess, most frequently occurring in the course of polycystic ovary syndrome (PCOS), and patients with this syndrome constitute over 70% of women with hirsutism. The second most common cause is idiopathic hirsutism, found in 5–20% of cases [7–9]. This form of disease refers to situations in which properly menstruating women with hirsutism do not show other symptoms of hyperandrogenism or elevated levels of androgens in the blood and it basically is a diagnosis of exclusion. The mechanism of idiopathic hirsutism remains unclear; however, the role of topical follicular 5 α -reductase activity is most often suggested, and some authors use the term skin hyperandrogenism for this form of disease [10]. It is estimated that among women with mild hirsutism about half of the cases are idiopathic hirsutism [11]. Some authors distinguish an additional type of so-called non-androgenic hirsutism caused by the use of medications (e.g. danazol or anabolic steroids) [12].

The aim of this publication is to present a clinical scheme for dealing with a patient with hirsutism in everyday dermatological practice.

MEDICAL HISTORY

The mild origin of hirsutism is most often associated with early onset of the first symptoms (around puberty), slow progression, and family history of hy-

WPROWADZENIE

Hirsutyzm to termin wywodzący się od łacińskiego słowa *hirsutus* – „owłosiony”, „włochaty”. W medycynie hirsutyzm określa występowanie u kobiet lub dzieci nadmiernego owłosienia typu męskiego (włosów terminalnych) [1, 2]. Hirsutyzm występuje u ok. 5–15% kobiet i jest najczęstszym objawem klinicznym hiperandrogenizmu [3]. Zaburzenie ma zazwyczaj łagodny charakter, niemniej znacząco wpływa na jakość życia kobiet [4]. W badaniu przeprowadzonym w 2006 r. u kobiet z nadmiernym owłosieniem twarzy wykazano, że problem ten ma istotny wpływ na ich codzienne funkcjonowanie [4]. Pojawienie się grubych, pigmentowanych włosów terminalnych w miejscu włosów meszkowych (włosów typu *vellus*) w okolicach ciała zależnych od androgenów może mieć następujące przyczyny: 1) podwyższone stężenie androgenów we krwi, 2) obwodowa przemiana androgenów, głównie przekształcanie testosteronu w postać bardziej aktywną – dihydrotestosteron – przez enzym 5 α -reduktazę oraz 3) wzmożona wrażliwość włosów i jednostek włosowo-łojowych na działanie androgenów [5]. 5 α -Reduktaza występuje w dwóch izoformach. Obie odgrywają rolę w patogenezie hirsutyizmu: 5 α -reduktaza typu 1 występuje w skórze poza obszarem narządów płciowych, w naskórku, mieszkach włosowych oraz gruczołach łojowych i potowych, natomiast typ 2 przeważa w skórze narządów płciowych i prostaty, w mieszkach włosowych i przewodach wyprowadzających gruczołów łojowych [6].

W ponad 80% przypadków hirsutyzm ma związek z nadmiarem androgenów, który występuje najczęściej w przebiegu zespołu policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS). Pacjentki z tym zespołem stanowią ponad 70% kobiet z hirsutyzmem. Drugą co do częstości występowania postacią zaburzenia jest hirsutyzm idiopatyczny, stwierdzany w 5–20% przypadków [7–9]. Dotyczy on sytuacji, w których u prawidłowo miesiączkujących kobiet z hirsutyzmem nie występują inne objawy hiperandrogenizmu ani podwyższonego stężenia androgenów we krwi. Zasadniczo jest to więc rozpoznanie przez wykluczenie. Mechanizm hirsutyizmu idiopatycznego jest niewyjaśniony, jednak najczęściej wskazuje się na rolę miejscowej aktywności 5 α -reduktazy w mieszkach włosowych, a niektórzy autorzy określają tę postać choroby jako hiperandrogenizm skórny [10]. Szacuje się, że wśród kobiet z łagodnym hirsutyzmem około połowy przypadków stanowi hirsutyzm idiopatyczny [11]. Niektórzy autorzy wyróżniają dodatkowy typ, tzw. hirsutyzm pochodzenia nieandrogenowego, który wywołany jest przyjmowanymi przez pacjentki lekami (np. danazolem czy steroidami anabolicznymi) [12].

Celem pracy jest przedstawienie schematu postępowania klinicznego u pacjentek z hirsutyzmem w codziennej praktyce dermatologicznej.

Table 1. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome according to the Rotterdam consensus**Tabela 1.** Kryteria diagnostyczne zespołu policystycznych jajników zgodnie z konsensusem z Rotterdamu

Two of the following criteria are required/Wymagane jest spełnienie dwóch spośród następujących kryteriów:
1. Oligo or anovulation/Rzadkie lub nieregularne owulacje lub brak owulacji
2. Hyperandrogenism (clinical or biochemical)/Hiperandrogenizm (kliniczny lub biochemiczny)
3. Polycystic ovaries on ultrasound/Policystyczne jajniki (potwierdzone w badaniu USG)
Other possible causes of hyperandrogenism such as nonclassic congenital adrenal hyperplasia, androgen secreting tumors, medications or other endocrinopathies should be excluded/Należy wykluczyć inne możliwe przyczyny hiperandrogenizmu, takie jak postać nieklasyczna wrodzonego przerostu nadnerczy, obecność guzów wydzielających androgeny, przyjmowane leki lub inne endokrynopatie

perandrogenization, while symptoms of virilization, such as clitoromegaly, deepening of the voice and increased muscle mass occur sporadically [13]. The sudden onset of rapidly progressive hirsutism in an adult woman with concomitant symptoms of virilization may suggest the presence of androgen-secreting tumors within the ovary or adrenal glands [14, 15].

The most common form of hirsutism – androgenic hirsutism – results from increased production of androgens by the ovaries or adrenals [16]. Symptoms are directly related to hyperandrogenism and, apart from hirsutism, most often present clinically as menstrual irregularity [17]. Other signs of hyperandrogenization often associated with hirsutism include therapy-resistant acne and oily skin [18]. Patients with hyperandrogenism can also report thinning of the hair and male pattern baldness.

Considering that the most common cause of hirsutism is PCOS, clinicians should check all hirsute women for its presence. It affects 6–13% of women in reproductive age [19, 20]. Polycystic ovary syndrome is often associated with irregular menses, infertility, central obesity and acanthosis nigricans [21]. Women with PCOS are at increased risk of hypertension, hyperlipidemia, type 2 diabetes and coronary artery disease [22]. Hyperinsulinemia can be found in over 50% of women with PCOS [23]. The criteria for diagnosing PCOS are shown in table 1.

The most common cause of adrenal hyperandrogenism is nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH). The symptoms reported by a patient with NCCAH are very similar to those found in PCOS. Common symptoms of adrenal hyperplasia are: hirsutism (59%), oligomenorrhea (54%), acne (33%), infertility (13%), and male pattern alopecia (8%) [24]. Increased androgen concentration results from a deficiency of 21-hydroxylase enzyme involved in the synthesis of adrenal steroid hormones and leads to increased concentration of 17-hydroxyprogesterone. Symptoms of this disorder do not occur before puberty [25].

Other endocrinopathies are much less likely to cause hirsutism. Constipation, dry skin, low temperature intolerance, feeling cold, weakness, and

WYWIAD LEKARSKI

Łagodna postać hirsutyizmu najczęściej wiąże się z wczesnym wystąpieniem pierwszych objawów (około okresu dojrzewania), powolną progresją i obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku hiperandrogenizacji. Objawy wirylizacji, takie jak przerost lechtaczki, pogłębienie głosu i zwiększenie masy mięśniowej, występują sporadycznie [13]. Natomiast nagle pojawienie się i szybki rozwój hirsutyizmu u kobiet dojrzałych z towarzyszącymi objawami wirylizacji może wskazywać na obecność guzów wydzielających androgeny w obrębie jajnika lub nadnerczy [14, 15].

Najczęstsza postać hirsutyizmu – hirsutyizm androgeny – jest skutkiem nasilonego wytwarzania androgenów przez jajniki lub nadnercza [16]. Objawy kliniczne są bezpośrednio związane z hiperandrogenizmem i oprócz hirsutyizmu obejmują nieregularne miesiączkowanie [17]. Wśród innych oznak hiperandrogenizacji często współistniejących z hirsutyizmem należy wymienić trądzik oporny na leczenie oraz łojotok [18]. Hiperandrogenizm może się również objawiać łysieniem typu męskiego.

Ze względu na to, że najczęstszą przyczyną hirsutyizmu jest PCOS, klinicytom zaleca się prowadzenie diagnostyki w kierunku tego schorzenia u wszystkich kobiet z hirsutyizmem. Zespół policystycznych jajników występuje u 6–13% kobiet w wieku reprodukcyjnym [19, 20] i często powiązany jest z nieregularnym miesiączkowaniem, niepłodnością, otyłością brzusznią i rogowaceniem ciemnym (*acanthosis nigricans*) [21]. Kobiety z PCOS są narażone na podwyższone ryzyko wystąpienia nadciśnienia, hiperlipidemii, cukrzycy typu 2 i choroby wieńcowej [22]. U ponad 50% kobiet z PCOS stwierdza się hiperinsulinemię [23]. Kryteria diagnostyczne PCOS przedstawiono w tabeli 1.

Najczęstszą przyczyną hiperandrogenizmu nadnerczowego jest postać nieklasyczna wrodzonego przerostu nadnerczy (*nonclassic congenital adrenal hyperplasia* – NCCAH). Objawy zgłaszane przez pacjentki z NCCAH są bardzo podobne do występujących w przebiegu PCOS. Do typowych objawów przerostu nadnerczy należą: hirsutyizm (59%), skąpe miesiączkowanie (54%), trądzik (33%), niepłodność (13%) oraz łysienie

impaired concentration can indicate hypothyroidism, while galactorrhoea, infertility, and amenorrhea suggest hyperprolactinemia. In Cushing's syndrome, apart from abdominal obesity, we often observe thinning of the skin, the occurrence of purple stretch marks on the breasts, arms, stomach and thighs, and acne. The volume of fat increases on the face, which becomes rounded ("moon faces") and on the nape of the neck, while the limbs remain disproportionately slim. Cushing's syndrome may also be accompanied by fatigue, muscle weakness (difficulty in rising from a sitting position is a characteristic symptom), bone loss, hypertension, headaches and impaired glucose tolerance [5]. Significant growth, enlargement of hands and feet, prominent, large mandible, excessive sweating, lowered voice together with hirsutism lead to the diagnosis of acromegaly [26].

Clinicians should also consider rare cases of pharmacologically induced hyperandrogenemia. Hirsutism can be provoked by anabolic steroids used by athletes or bodybuilders, androgens in the form of topical preparations (e.g. testosterone in cream, gel) and used systemically (e.g. dehydroepiandrosterone) to treat sexual dysfunction or in the treatment of endometriosis (e.g. danazol). Valproic acid is the only anticonvulsant with hyperandrogenic activity [27, 28].

Positive family history of hirsutism is of particular importance when PCOS or NCCAH is suspected. It has been shown that women whose first-degree relatives (mothers, sisters) had PCOS are at significantly higher risk of disease development (20–40%) than the general population [29]. NCCAH, on the other hand, is one of the most common autosomal recessive diseases.

The most important issues on which the interview with a patient suffering from hirsutism should focus, and the resulting tips on the probable cause of the ailment, are presented in table 2.

PHYSICAL EXAMINATION

When clinically assessing a patient with excessive hair problems, hypertrichosis should be excluded and the degree of hirsutism in androgen-dependent body areas should be determined. Hypertrichosis is generalized, excessive hair growth, which can be genetically determined or secondary to the drugs used, such as minoxidil, cyclosporin A or phenytoin. It does not present a characteristic distribution, but most often affects the skin of the forearms and lower legs [30]. When assessing a patient, the possibility of co-occurrence of hirsutism and hypertrichosis should also be taken into consideration [31].

In clinical practice, the modified Ferriman-Gallwey scale is most often used to assess the severity

typu męskiego (8%) [24]. Podwyższone stężenie androgenów wynika z niedoboru enzymu 21-hydroksylazy, który bierze udział w syntezie hormonów steroidowych nadnerczy i prowadzi do wzrostu stężenia 17-hydroksyprogesteronu. Objawy tego przerostu nadnerczy nie występują przed okresem dojrzewania [25].

Inne endokrynopatie znacznie rzadziej wywołują hirsutyzm. Zaparcia, suchość skóry, nietolerancja niskich temperatur, uczucie zimna, osłabienie i zaburzenia koncentracji mogą wskazywać na niedoczynność tarczycy, natomiast mlekotok, niepłodność i brak miesiączkowania świadczą o hiperprolaktynemii. W zespole Cushinga, oprócz otyłości brzusznej, często obserwuje się ścieńczenie skóry, purpurowe rozstępy na piersiach, ramionach, brzuchu i udach, a także trądzik. W obrębie twarzy zwiększa się objętość tłuszczu, co nadaje jej okrągły kształt („twarz księżycowata”). Podobny objaw obserwuje się na karku, natomiast kończyny są nieproporcjonalnie szczupłe. Zespołowi Cushinga może również towarzyszyć zmęczenie, osłabienie mięśni (charakterystycznym objawem jest trudność przy wstawaniu z pozycji siedzącej), utrata masy kostnej, nadciśnienie tętnicze, bóle głowy oraz upośledzona tolerancja glukozy [5]. Na podstawie takich cech, jak wzmożony wzrost, powiększenie dłoni i stóp, przerost żuchwy, nadmierna potliwość, obniżony głos i hirsutyzm, rozpoznaje się z kolei akromegalię [26].

W praktyce diagnostycznej klinicyści powinni również uwzględnić rzadką możliwość hiperandrogenemii wywołanej farmakologicznie. Hirsutyzm może być skutkiem działania steroidów anabolicznych stosowanych przez sportowców i kulturystów, a także androgenów w postaci preparatów do stosowania miejscowego (np. kremów czy żeli z testosteronem) i ogólnoustrojowego (np. dehydroepiandrosteronu) w leczeniu dysfunkcji seksualnych lub endometriozy (danazol). Jedynym lekiem przeciwdrgawkowym o działaniu hiperandrogennym jest kwas walproinowy [27, 28].

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku hirsutyizmu ma szczególne znaczenie w przypadku podejrzenia PCOS lub NCCAH. Wykazano, że kobiety, których krewne pierwszego stopnia (matki i siostry) chorowały na PCOS, są znacznie bardziej narażone na rozwój choroby (20–40%) niż populacja ogólna [29]. Natomiast NCCAH jest jedną z najczęściej występujących chorób dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny.

Najważniejsze cechy, na których należy się koncentrować przy zbieraniu wywiadu medycznego u pacjentek z hirsutyзмом, a także wynikające z nich wskazówki dotyczące prawdopodobnej przyczyny hirsutyizmu przedstawiono w tabeli 2.

BADANIE PRZEDMIOTOWE

Podczas oceny klinicznej stanu pacjentki zgłaszającej się z nadmiernym owłosieniem należy wykluczyć hiper-

Table 2. Helpful diagnostic clues for determining the cause of hirsutism**Tabela 2.** Wskazówki diagnostyczne przydatne przy określaniu przyczyny hirsutyizmu

Start of excess hair growth/Początek nadmiernego wzrostu owłosienia	Early – can suggest benign hirsutism/Wczesny – może wskazywać na łagodny hirsutyizm Late – can suggest virilizing tumors or NCCAH/Późny – może sugerować obecność guzów wiryliżujących lub NCCAH
Disease progression/Progresja choroby	Slow progression – typical for benign hirsutism/Powolna progresja – typowa dla łagodnego hirsutyizmu Rapid progression – characteristic for virilizing tumors/Szybka progresja – charakterystyczna dla guzów wiryliżujących
Menstrual bleeding/Cykl miesięczkowy	Regular – idiopathic hirsutism/Regularny – hirsutyizm idiopatyczny Irregular – hirsutism with hyperandrogenization/Nieregularny – hirsutyizm z hiperandrogenizacją
Family history/Wywiad rodzinny	Positive – more frequent in benign hirsutism, PCOS, NCCAH/Dodatni – częściej w łagodnym hirsutyizmie, PCOS, NCCAH
Drugs/Leki	Drugs that can cause hirsutism, include: anabolic steroids, topical and systemic androgenic drugs, danazol, valproic acid/Do leków, które mogą wywoływać hirsutyizm, należą: steroidy anaboliczne, miejscowe i ogólnoustrojowe leki androgenne, danazol, kwas walproinowy
Comorbidities/Choroby współistniejące	Metabolic syndrome – can indicate PCOS/Zespół metaboliczny – może wskazywać na PCOS Hyperinsulinemia – can indicate PCOS/Hiperinsulinemia – może wskazywać na PCOS Galactorrhoea – can suggest hyperprolactinaemia/Mlekokot – może wskazywać na hiperprolaktynemię Abdominal mass – can indicate ovarian tumor/Masa guzowa w jamie brzusznej – może wskazywać na guz jajnika

NCCAH – nonclassic congenital adrenal hyperplasia, PCOS – polycystic ovary syndrome.

NCCAH – postać nieklasyczna wrodzonego przerostu nadnerczy, PCOS – zespół policystycznych jajników.

of hirsutism, in which 9 androgen-dependent body regions (upper lip, chin, breasts, upper back, buttocks, midline abdomen, pubic mound, arms and thighs) are assessed visually. From 0 to 4 points are scored for each area depending on the severity of hair growth. A maximum score of 36 is possible (9 areas, 4 points for each area). Because hair density differs between various populations, ethnic factors should also be taken into consideration. For Caucasian women, a score of 8 points or more typically indicates hirsutism. Mild (8–15 points), moderate (16–25 points) and severe (> 25 points) forms are distinguished [32, 33]. The degree of hirsutism does not correlate with serum androgen levels. Visual scale of Ferriman-Gallwey is depicted in figure 1.

It should be noted that the Ferriman-Gallwey scale is subjective and the accuracy of the result depends on the experience of the assessor. Factors such as prior depilation of the assessed area may prevent the assessor from making a correct assessment. To minimize the risk of inappropriate visual evaluation on the Ferriman-Gallwey scale, ensure that it is done by the same doctor on subsequent visits and ask the patient to refrain from hair removal by laser or electrolysis for at least 3 months, with wax or tweezers for at least 4 weeks and with a razor for at least 5 days before the examination [34, 35].

The occurrence of acne, hair thinning, seborrhea and acanthosis nigricans may suggest hyperan-

trichozę oraz określić stopień hirsutyizmu w obszarach skóry zależnych od androgenów. Hipertrichoza oznacza uogólniony nadmierny wzrost włosów, który może być uwarunkowany genetycznie albo wywołany przyjmowanymi lekami, np. minoksydylem, cyklosporyną A lub fenytoiną. Owłosienie nie ma charakterystycznego rozmieszczenia, choć najczęściej obejmuje skórę przedramion i podudzi [30]. Oceniając stan pacjentki, należy również wziąć pod uwagę możliwość współwystępowania hirsutyizmu oraz hipertrichozę [31].

W praktyce klinicznej przy określaniu nasilenia hirsutyizmu najczęściej stosuje się zmodyfikowaną skalę Ferrimana-Gallweya. W skali tej ocenia się wizualnie intensywność owłosienia w 9 androgenozależnych okolicach (górna warga, broda, piersi, górna część pleców, pośladki, środkowa część brzucha, podbrzusze, ramiona oraz uda). Nasilenie owłosienia w poszczególnych okolicach jest oceniane w skali od 0 do 4 punktów. Maksymalny wynik wynosi 36 (9 obszarów, maksymalnie 4 punkty za każdy obszar). Ponieważ gęstość owłosienia różni się w zależności od populacji, należy również uwzględnić czynnik etniczny. W przypadku kobiet rasy kaukaskiej na hirsutyizm wskazuje wynik co najmniej 8 punktów. Wyróżnia się postać łagodną (8–15 punktów), umiarkowaną (16–25 punktów) oraz ciężką (> 25 punktów) [32, 33]. Nasilenie hirsutyizmu nie wykazuje korelacji ze stężeniem androgenów w surowicy. Wizualną skalę Ferrimana-Gallweya przedstawiono na rycinie 1.

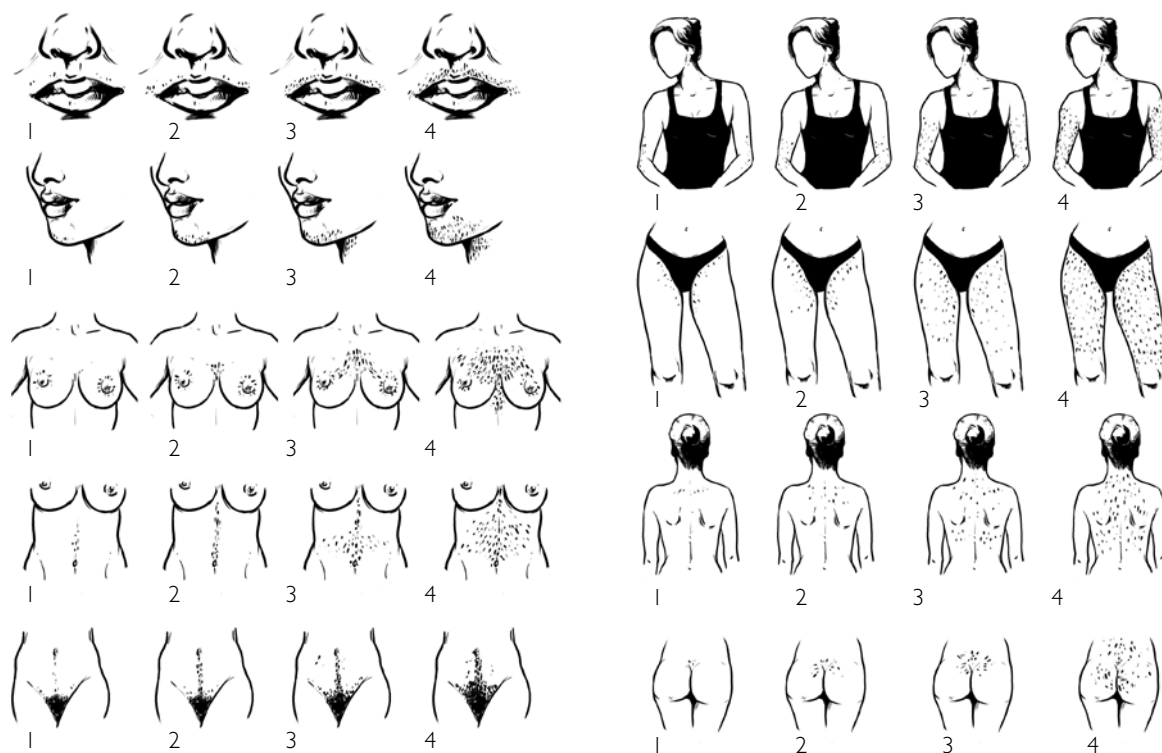


Figure 1. Ferriman-Gallwey visual hirsutism scoring system. Nine body areas most sensitive to androgen are scored from 0 (no hair) to 4 (extensive terminal hair growth). Separate scores are added up to provide a total score. Result equal to or greater than 8 confirms diagnosis of hirsutism in European population. Score between 8 and 15 points indicates mild, between 16 and 25 moderate, and more than 25 severe hirsutism

Rycina 1. Wzrokowa skala oceny nasilenia hirsutyizmu Ferrimana-Gallweya. Intensywność owłosienia oceniana jest w 9 androgenozależnych okolicach ciała w skali od 0 (brak owłosienia) do 4 (rozległy wzrost włosów terminalnych). Wyniki cząstkowe są sumowane, aby uzyskać wynik całkowity. W populacji europejskiej wynik 8 punktów lub wyższy wskazuje na rozpoznanie hirsutyizmu. Wynik 8–15 punktów oznacza hirsutyizm łagodny, 16–25 umiarkowany, a powyżej 25 – ciężki

drogenism, while deepening of the voice, overdeveloped muscles, male pattern baldness, and clitoromegaly may indicate virilization. In addition, if during the abdominal and pelvic examination a pathological mass is palpable, a tumor that secretes androgens should be suspected. When assessing a patient with hirsutism, we also pay attention to the neck and the possible presence of a thyroid goiter.

Table 3 lists the most common symptoms of hyperandrogenism.

DIAGNOSTIC TESTS

Although hirsutism is a diagnosis based on clinical examination and its treatment is largely independent of etiology, its presence may indicate the coexistence of endocrine, gynecological or neoplastic diseases, which undiagnosed and untreated may lead to complications. Laboratory diagnostics of hirsutism should focus primarily on determining whether it coexists with hyperandrogenemia, and then on investigating its causes. The guidelines of the American Endocrine Society of 2018 recommend that the total

Table 3. Clinical signs of hyperandrogenism

Tabela 3. Kliniczne objawy hiperandrogenizmu

Systemic/ Układowe	Central obesity/Otyłość brzuszna Oligo or amenorrhea/Zaburzenia lub brak miesiączkowania Infertility/Nieplodność Galactorrhea/Mlekotok Clitoromegaly/Przerost łechtaczki Increasing muscularity/Zwiększona muskulatura Deepening of the voice/Pogłębienie głosu Breast atrophy/Zanik piersi
Dermatological/ Dermatologiczne	Hirsutism/Hirsutyizm Acne/Trądzik Seborrhea/Łojotok Male pattern androgenic alopecia/Łysienie androgenowe typu męskiego

Należy zaznaczyć, że skala Ferrimana-Gallweya ma charakter subiektywny, a jakość wyniku zależy od doświadczenia lekarza. Niektóre czynniki, takie jak wcześniejsza depilacja analizowanego obszaru skóry, mogą uniemożliwiać lekarzowi dokonanie prawidłowej oceny. Aby zminimalizować ryzyko błędnej oceny wzrokowej w skali Ferrimana-Gallweya, powinien ją wyko-

serum testosterone level of each patient who is diagnosed with hirsutism, regardless of its degree, should be determined first. If the result is normal and the patient presents clinical signs of hyperandrogenization (such as menstrual irregularity or progression of the disease despite treatment) and/or medium to severe hirsutism, it is additionally advisable to measure early morning serum free testosterone [26]. However, routine testing of testosterone levels is not recommended in women seeking counseling for excessive body hair who do not meet the clinical criteria for hirsutism. A dermatological patient who has been diagnosed with hyperandrogenemia during the diagnostic procedure should be referred to an endocrinological outpatient clinic to broaden the diagnostics, and in justified cases it seems advisable to also determine the concentration of free testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG), glucose and thyroid stimulating hormone (TSH). If Cushing's syndrome is suspected, it is advisable to refer the patient to an endocrinologist without attempting to extend the diagnostics at a dermatological clinic, because in this case diagnosis requires specialized diagnostics, which in Polish conditions is most often available in the endocrinology department [36]. Women with suspected PCOS or virilizing tumors should also be referred for ultrasound of the abdomen and transvaginal ultrasound. It is not clear, however, whether transvaginal ultrasound should be performed in women whose hirsutism is an isolated phenomenon.

Trichoscopy can be a helpful tool in diagnosing patients with hirsutism to diagnose androgenic hair loss, which is one of the symptoms of hyperandrogenism. Using a hand dermoscope or videodermoscope, the scalp should be assessed by comparing the frontoparietal area with the occipital area. Finding significant variation in shaft thickness, an increase in the percentage of vellus hair (> 10%), hair units with single shafts and a decrease in the number of units with three shafts, especially in the frontoparietal region, will be helpful in diagnosing androgenic alopecia [37, 38].

TREATMENT

Treatment of hirsutism is not always necessary. In cases where excessive hair does not bother the patient and we do not have grounds to suspect systemic hormonal disorders, therapeutic intervention can be refrained from. However, in the dermatological office we more often face the opposite situation, in which patients expect medical help because of the fact that excessive male type of hair, even of a slight intensity, causes psychological discomfort in them. In this case, the likelihood of side effects of the treatment method

nywać ten sam lekarz podczas kolejnych wizyt. Należy również poprosić pacjentkę, aby zrezygnowała z usuwania włosów laserowo lub metodą elektrolizy przez co najmniej 3 miesiące, za pomocą wosku lub pincety przez co najmniej 4 tygodnie, a za pomocą maszynki do golenia minimum 5 dni przed badaniem [34, 35].

Trądzik, przerzedzenie włosów, łojotok i rogowacenie ciemne mogą świadczyć o hiperandrogenizmie, natomiast pogłębienie głosu, przerost mięśni, łysienie typu męskiego i przerost lechtaczki o wirylizacji. Jeśli podczas badania jamy brzusznej i miednicy wyczuwalna jest patologiczna masa guzowata, należy podejrzewać obecność guza wydzielającego androgeny. W badaniu pacjentek z hirsutyzmem należy również zwracać uwagę na ewentualną obecność wola tarczycowego.

Najczęstsze objawy hiperandrogenizmu wymieniono w tabeli 3.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Rozpoznanie hirsutyizmu opiera się na badaniu klinicznym, a leczenie jest w dużej mierze niezależne od etiologii, jednak hirsutyizm może świadczyć o współwystępowaniu chorób endokrynologicznych, ginekologicznych albo nowotworowych. W diagnostyce laboratoryjnej hirsutyizmu należy przede wszystkim ustalić, czy hirsutyizm współwystępuje z hiperandrogenemią, a następnie określić przyczyny. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego z 2018 r. zawierają zalecenie, aby w pierwszej kolejności oznaczać całkowite stężenie testosteronu w surowicy każdej pacjentki, u której rozpoznano hirsutyizm, niezależnie od jego nasilenia. Jeśli wynik jest prawidłowy, a u pacjentki występują kliniczne objawy hiperandrogenizacji (np. nieregularne miesiączkowanie lub progresja zaburzenia pomimo stosowanego leczenia) i/lub hirsutyizm o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia, dodatkowo wskazany jest pomiar stężenia wolnego testosteronu w surowicy we wczesnych godzinach porannych [26]. Rutynowe oznaczanie stężenia testosteronu nie jest jednak zalecane u kobiet zgłaszających się z powodu nadmiernego owłosienia ciała, które nie spełniają klinicznych kryteriów hirsutyizmu. Pacjentki leczone dermatologicznie, u których w procesie diagnostycznym rozpoznano hiperandrogenemię, powinny być kierowane do poradni endokrynologicznej w celu poszerzenia diagnostyki. W uzasadnionych przypadkach należy również oznaczać u nich stężenie wolnego testosteronu, globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), glukozy i hormonu tyreotropowego (TSH). W przypadku podejrzenia zespołu Cushinga wskazane jest kierowanie pacjentek do endokrynologa bez próby poszerzenia diagnostyki w poradni dermatologicznej, ponieważ w tym przypadku rozpoznanie wymaga specjali-

should be carefully considered and, if possible, lower risk procedures should be advised.

Before starting the treatment, the patient should be informed that hirsutism is a chronic disease and in most cases discontinuation of treatment will lead to recurrence of symptoms. The patient should also be aware that due to the natural hair growth cycle, the effects of pharmacological treatment should be expected after several months [39]. The treatment of hirsutism is most often directed at reducing the effect of circulating androgens on the hair follicle or mechanical removal of unnecessary hair. There is also one drug available on the European market registered in the topical therapy of hirsutism in women – eflornithine, sold in the form of a cream (the drug is not available in Poland). A scheme for evaluation and treatment of hirsutism is depicted on figure 2.

Treatment aimed at reducing androgen activity in the hair follicle

Combined oral contraceptive pills

The first-line medications in systemic hirsutism therapy are combined oral estrogen-progestin contraceptive pills. They reduce the level of circulating testosterone in blood by suppressing luteinizing hormone (LH) and folliculotropic hormone (FSH), reducing the production of androgens by the ovaries and increasing liver synthesis of SHBG. The American Endocrine Society does not recommend the use of specific formulations for the treatment of hirsutism over others, although it stresses that newer contraceptive pills containing 17 β -estradiol or estradiol valerate combined with strong progestagens may not have an effect on the treatment of hyperandrogenization symptoms, as the dose of estrogens in them is too low to inhibit the synthesis of ovarian androgens. Potentially more effective progestagens for the treatment of hirsutism are progestagens with low androgenic activity (e.g. norethisterone, desogestrel, gestodene, norgestimate) or antiandrogenic activity (e.g. cyproterone acetate, drospirenone) [40]. However, it should be remembered that their use carries a higher risk of thromboembolic complications than use of progestogens with high androgenic activity, such as levonorgestrel and norethindrone [41]. Due to the increased risk of thromboembolism in patients with PCOS, in this group of patients it is suggested to start the therapy with a combined pill containing the lowest possible dose of ethylene estradiol and a progestin with low prothrombotic potential [42]. Oral progestin-only contraceptives (also called mini-pills) are not effective in the treatment of hirsutism [26]. It should be emphasized that the appropriate contraception for a given patient should be selected by a gynecologist

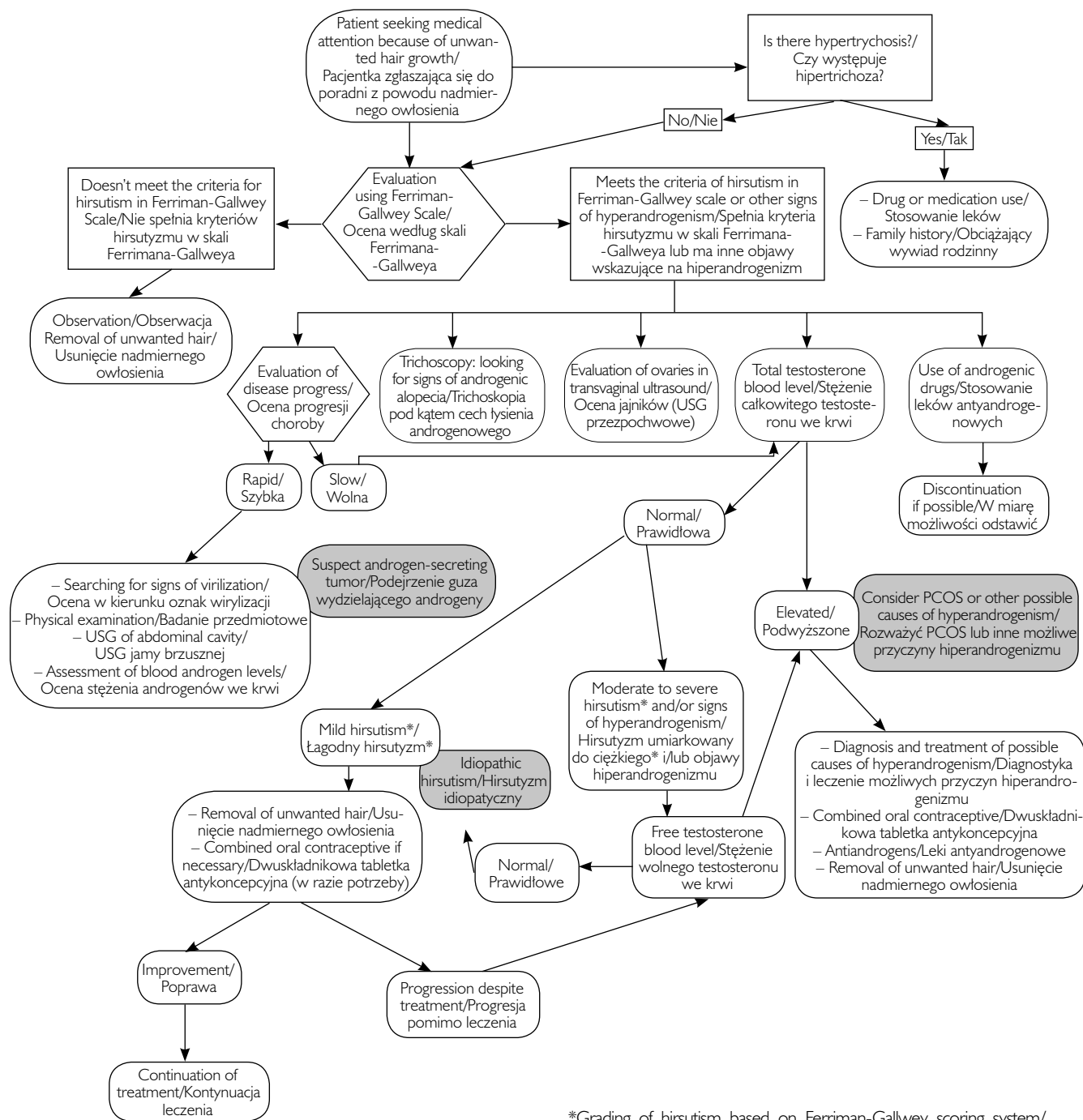
stycznych metod diagnostycznych, które w polskich warunkach są najczęściej dostępne na oddziale endokrynologicznym [36]. Kobiety z podejrzeniem PCOS lub guzów wydzielających androgeny (tzw. guzów wirylizujących) powinny być również kierowane na badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej oraz USG przezpochwowe. Nie jest natomiast jasne, czy USG przezpochwowe powinno być wykonywane u kobiet, u których hirsutyzm jest zjawiskiem izolowanym.

Pomocnym narzędziem w diagnostyce pacjentek z hirsutyзмом może być trichoskopia, która umożliwia rozpoznanie łysienia androgenowego stanowiącego jeden z objawów hiperandrogenizmu. Za pomocą dermatoskopu ręcznego lub wideodermoskopu należy ocenić stan owłosionej skóry głowy, porównując obszar czołowo-ciemieniowy z okolicą potyliczną. W diagnostyce łysienia androgenowego pomocne jest potwierdzenie znamienych różnic w grubości łodyg włosów, wzrostu liczby włosów meszkowych (włosów typu *vellus*) (> 10%), jednostek włosowych z pojedynczą łodygą, a także zmniejszenie liczby jednostek włosowych z trzema łodygami – zwłaszcza w okolicy czołowo-ciemieniowej [37, 38].

LECZENIE

Jeżeli nadmierne owłosienie nie stanowi dyskomfortu dla pacjentki i nie ma podstaw, aby podejrzewać ogólnoustrojowe zaburzenia hormonalne, można odstąpić od interwencji terapeutycznych. W gabinecie dermatologicznym częściej jednak mamy do czynienia z sytuacją odwrotną – pacjentki oczekują pomocy lekarskiej, ponieważ nadmierne owłosienie typu męskiego, nawet o niewielkim nasileniu, wywołuje u nich dyskomfort psychiczny. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych poszczególnych metod leczenia i jeśli to możliwe, wybrać postępowanie związane z mniejszym ryzykiem.

Przed rozpoczęciem terapii należy poinformować pacjentkę, że hirsutyzm ma charakter przewlekły, a w większości przypadków przerwanie leczenia wywoła nawrót objawów. Pacjentka powinna mieć również świadomość, że ze względu na naturalny cykl wzrostu włosów efektów leczenia farmakologicznego należy się spodziewać dopiero po kilku miesiącach [39]. Leczenie hirsutyizmu jest najczęściej ukierunkowane na ograniczenie oddziaływania krążących androgenów na mieszki włosowe lub mechaniczne usunięcie zbędnego owłosienia. Na rynku europejskim dostępny jest również jeden lek zarejestrowany we wskazaniu do miejscowego leczenia hirsutyizmu. Jest to eflornityna w postaci kremu (lek nie jest dostępny w Polsce). Schemat diagnostyki i leczenia hirsutyizmu przedstawiono na rycinie 2.



*Grading of hirsutism based on Ferriman-Gallwey scoring system/
 *Nasilenie hirsutyizmu według skali Ferrimana-Gallweya

Mild/Łagodne	8–15 points/8–15 punktów
Moderate/Umiarkowane	16–25 points/16–25 punktów
Severe/Ciężkie	> 25 points/> 25 punktów

Figure 2. Evaluation and treatment of hirsutism
 Rycina 2. Ocena i leczenie hirsutyizmu

after a gynecological examination and an interview regarding individual risk of thromboembolic disease.

Antiandrogens

If treatment with a combined oral contraceptive pill is not sufficient and in women who are permanently infertile or who use effective methods of pregnancy prevention, antiandrogenic therapy may be considered. Antiandrogens are not recommended in monotherapy in reproductive women who do not use effective contraception because of the risk of feminization of male fetuses [43]. One of the older drugs in this group is spironolactone. It competitively inhibits the androgen receptor as well as 5 α -reductase activity, subsequently lowering blood androgen levels. The drug is most often taken orally at a dose of 50–200 mg/day [44]. It is usually well tolerated and possible side effects are mainly dose-dependent. Therapy with doses exceeding 100 mg/day is associated with a higher risk of hypokalemia, especially in the case of coexistence of kidney or circulatory diseases [45]. Therefore, the patient's serum electrolytes should be monitored during treatment. Other side effects that may occur during spironolactone therapy are menstrual irregularity, breast tenderness, polyuria and orthostatic hypotonia, which can occur in patients with baseline low blood pressure [46].

Another antiandrogen used in the treatment of hirsutism is cyproterone acetate, which is most commonly prescribed in Poland as one of the components of a combined oral contraceptive pill. Cyproterone acetate is a progestin with antiandrogenic activity resulting from the reduction of 5 α -reductase activity and androgen receptor inhibition [47]. In the literature, a combined contraceptive pill consisting of 2 mg of cyproterone acetate and 35 μ g of ethyl estradiol is described as effective in the treatment of light and moderate hirsutism. Clinical improvement can be expected to begin about 6–12 months after the start of the therapy. The average reduction in the severity of hirsutism measured on the Ferriman-Gallwey scale after 12 months of use in various studies was between 26.4% and 54% [48]. It should be noted that the use of cyproterone acetate contraceptive tablets may be associated with an increased risk of thromboembolism [49].

Finasteride is used to treat androgenetic alopecia in women, because at a dose of 5 mg/day it inhibits 5 α -reductase type 2. It appears to be less effective in the treatment of hirsutism than other antiandrogens, perhaps because it only acts on one of two subtypes of 5 α -reductase [26]. Finasteride is well tolerated and can be used with combined oral contraceptive pills to improve treatment results [50]. Like the other antiandrogenic medications, finasteride has a teratogenic effect and its use in young women requires effective methods of contraception. Finas-

Leczenie zmniejszające aktywność androgenów w mieszkach włosowych

Doustne dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne

Lekami pierwszego wyboru w ogólnoustrojowej terapii hirsutyizmu są doustne dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne zawierające estrogen i progestagen. Redukują one stężenie krążącego testosteronu we krwi poprzez hamowanie hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH), zmniejszając wytwarzanie androgenów przez jajniki i nasilając syntezę SHBG w wątrobie. Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologiczne nie zaleca stosowania konkretnych preparatów w leczeniu hirsutyizmu, choć podkreśla, że nowsze tabletki antykoncepcyjne, zawierające 17 β -estradiol lub walerianian estradiolu w połączeniu z silnie działającymi progestagenami, mogą nie być skuteczne w leczeniu objawów hiperandrogenizacji, ponieważ zawarta w nich dawka estrogenów jest zbyt mała, aby hamować syntezę androgenów w jajnikach. Potencjalnie skuteczniejszymi progestagenami w leczeniu hirsutyizmu są progestageny o niskiej aktywności androgennej (np. noretysteron, dezogestrel, gestoden, norgestymat) lub właściwościach antyandrogennych (np. octan cyproteronu, drospirenon) [40]. Należy jednak zaznaczyć, że ich stosowanie niesie ze sobą większe ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych niż leczenie progestagenami o wysokiej aktywności androgennej, takimi jak lewonorgestrel i noretyndron [41]. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek z PCOS w tej grupie sugeruje się rozpoczęcie terapii od dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej najmniejszą możliwą dawkę etynyloestradiolu i progestyny, o niskim potencjale prozakrzepowym [42]. Doustne środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestynę (tzw. minipigułki) nie są skuteczne w leczeniu hirsutyizmu [26]. Środki antykoncepcyjne odpowiednie dla danej pacjentki dobiera lekarz specjalista po badaniu ginekologicznym i wywiadzie w kierunku indywidualnego ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej.

Leki antyandrogenne

W przypadku nieskuteczności leczenia doustną dwuskładnikową tabletką antykoncepcyjną, a także u kobiet trwale nieplodnych lub stosujących skuteczne metody zapobiegania ciąży, można rozważyć terapię antyandrogenową. Leki antyandrogenne nie są zalecane w monoterapii kobietom w wieku reprodukcyjnym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji, ze względu na ryzyko feminizacji płodów płci męskiej [43]. Jednym ze starszych leków z tej grupy jest spironolakton. Hamuje konkurencyjnie aktywność receptora androgenowego oraz 5 α -reduktazy, obniżając stężenie androgenów we krwi. Najczęściej stosuje się go doustnie w dawce 50–200 mg/dobę [44]. Zazwyczaj jest dobrze tolerowany,

teride is registered only for treatment of men, so its use in the female population is considered off-label treatment recommended by Polish Dermatological Society [51]. Dutasteride is a drug of similar chemical structure but inhibiting both subtypes of this enzyme; however, there are no clinical studies confirming its effectiveness in the treatment of hirsutism.

Flutamide is the first registered non-steroid antiandrogenic drug with no other hormonal activity. It shows antiandrogenic activity at a dose of 250 to 500 mg daily [51]. In Poland, this drug is registered for the treatment of advanced prostate cancer in men, so treatment in women can only be conducted off-label. It is, though, rarely used in the treatment of hirsutism due to its hepatotoxicity. Flutamide, even at doses not exceeding 250 mg/day, can cause various degrees of liver damage, including acute liver failure requiring a transplant [52]. For this reason, the American Endocrinological Society does not recommend its use in the treatment of hirsutism [26].

Other therapeutic interventions

If congenital adrenal hypertrophy associated with 21-hydroxylase deficiency is found, low-dose glucocorticosteroids may be used chronically to suppress adrenal steroids. The efficacy of glucocorticosteroids in other types of hirsutism has not been clinically proven [53].

Oral insulin sensitizers (metformin, glitazones) are used to treat carbohydrate metabolism disorders in patients with PCOS, but their effectiveness in treating hirsutism is not significantly higher than that of placebo [54].

Drugs from the group of gonadotropin-releasing hormone agonists inhibit almost completely the secretion of ovarian androgens and their use usually results in a significant reduction in the hirsutism score [55]. Due to the side effects associated with hypogonadism and the risk of osteoporosis, these drugs are usually prescribed in combination with an estrogen or two-component contraceptive pill. Their use should be limited to cases of drug-resistant hyperandrogenemia associated with severe cases of ovarian hyperthecosis and ovarian virilizing tumors.

Treatment aimed at removing unwanted hair

Cosmetic interventions in the treatment of hirsutism can be divided into epilation methods, leading to the destruction of the hair matrix, and depilation when we remove only part of the hair shaft from the skin surface [56]. Hair removal by means of laser therapy or, less commonly used in Poland, electrolysis is recommended as a first-line treatment in hirsute patients due to its low invasiveness and low risk of side effects. Both these methods are considered to en-

a ewentualne skutki uboczne mają zazwyczaj charakter dawkozależny. Leczenie dawkami przekraczającymi 100 mg/dobę wiąże się natomiast z podwyższonym ryzykiem wystąpienia hipokaliemii, zwłaszcza w przypadku współistnienia chorób nerek lub układu krążenia [45]. W związku z tym podczas terapii należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy pacjentek. Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia spironolaktonem, to nieregularne miesiączkowanie, tkliwość piersi, wielomocz i hipotonia ortostatyczna, która może się pojawić u pacjentek z wyjściowym niskim ciśnieniem krwi [46].

Kolejnym antyandrogenem stosowanym w leczeniu hirsutyizmu jest octan cyproteronu, który w Polsce jest najczęściej przepisywany jako jeden ze składników doustnej dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej. Octan cyproteronu jest progestyną o działaniu antyandrogenym wynikającym ze zmniejszenia aktywności 5 α -reduktazy i hamowania receptorów androgenowych [47]. Doniesienia literaturowe wskazują na skuteczność dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających 2 mg octanu cyproteronu i 35 μ g etyloestradiolu w leczeniu lekkiego i umiarkowanego hirsutyizmu. Poprawy klinicznej można oczekiwać po ok. 6-12 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Średnie zmniejszenie nasilenia hirsutyizmu mierzone w skali Ferrimana-Gallweya po 12 miesiącach leczenia wynosiło od 26,4% do 54% w zależności od badania [48]. Należy zaznaczyć, że stosowanie tabletek antykoncepcyjnych zawierających octan cyproteronu może się wiązać z podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej [49].

Finasteryd jest wykorzystywany w leczeniu łysienia androgenowego u kobiet, ponieważ w dawce 5 mg/dobę hamuje enzym 5 α -reduktazę typu 2. Wydaje się jednak, że finasteryd jest mniej skuteczny w leczeniu hirsutyizmu niż inne leki z grupy antyandrogenów, być może dlatego, że oddziałuje tylko na jeden z dwóch podtypów 5 α -reduktazy [26]. Finasteryd jest dobrze tolerowany i może być stosowany w skojarzeniu z doustnymi dwuskładnikowymi tabletkami antykoncepcyjnymi w celu poprawy efektów leczenia [50]. Podobnie jak inne leki antyandrogenne finasteryd ma działanie teratogenne, a jego stosowanie u młodych kobiet wymaga wdrożenia skutecznych metod antykoncepcji. Finasteryd jest zarejestrowany wyłącznie w leczeniu mężczyzn, a jego wykorzystywanie w terapii kobiet jest uznawane za stosowanie pozarejestrowane rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne [51]. Dutasteryd jest lekiem o zbliżonej budowie chemicznej, który hamuje oba podtypy enzymu, jednak nie ma badań klinicznych potwierdzających jego skuteczność w leczeniu hirsutyizmu.

Flutamid jest pierwszym zarejestrowanym niesteroidowym lekiem o działaniu antyandrogenowym bez innej aktywności hormonalnej. Ma działanie antyandrogenne w dawce 250-500 mg/dobę [51]. W Polsce jest zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego raka pro-

able permanent hair reduction, defined by the Food and Drug Administration (FDA) as at least 30% reduction of terminal hair and its maintenance for more than one full hair growth cycle [23]. However, even with laser epilation or electrolysis methods, complete and permanent hair removal is usually impossible to achieve.

Electrolysis

Electrolysis is an epilation method using direct electrical current. A thin electrode is placed in the hair follicle, and the sodium chloride produced by electrolysis damages the hair matrix, causing the hair to fall out. In modern devices, this effect is potentialized by additional use of alternating current, which causes thermolysis of the hair follicle [57]. Electrolysis is a very time-consuming and painful method of epilation and for this reason its use is usually limited to small parts of the body such as the upper lip. Since its effectiveness is not dependent on hair pigmentation, it can be recommended in the removal of unwanted hair in patients with light and gray hair colour [26].

Photoepilation

The mechanism of hair reduction by photoepilation is called selective thermolysis, i.e. localized thermal damage to the structures of the hair follicle through selective absorption of light energy by melanin present in the hair follicle [58]. For this purpose, we can use laser light (ruby, alexandrite, diode and neodymium Nd:YAG laser) or intense pulsed light (IPL), emitting wavelengths between 500 and 1200 nm. On the market there is also a hair removal device operating simultaneously on the frequencies of alexandrite, diode and Nd:YAG lasers, sold under the brand of Trio laser device [59]. Laser photoepilation devices allow one to set the frequency and duration of one pulse and adjust it to the patient's skin phototype. Photoepilation hair removal is faster and less painful than electrolysis. Many modern laser devices have skin cooling systems in the form of frozen caps or a stream of cold air, which reduces pain experienced during the treatment.

The comparison of lasers used in photoepilation made by the method of meta-analysis of 24 prospective studies published between 1998 and 2003 did not show statistically significant differences in efficiency between different types of lasers. The average hair reduction 6 months after the last exposure was 57.5% for diode laser, 54.0% for alexandrite laser, 52.8% for ruby laser, 43.2% for Nd:YAG laser [60]. The effectiveness of laser therapy increases with the number of procedures performed, but complete hair reduction is rarely achieved. In a multicenter retrospective study involving 2,359 patients treated with the alex-

staty u mężczyzn, natomiast u kobiet jest to leczenie poza wskazaniami rejestracyjnymi, rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne [38]. Flutamid jest jednak rzadko stosowany w leczeniu hirsutyizmu ze względu na hepatotoksyczność. Nawet w dawkach nieprzekraczających 250 mg/dobę może wywoływać uszkodzenie wątroby o różnym nasileniu, w tym również ostrą niewydolność wątroby wymagającą przeszczepienia narządu [52]. Z tego względu Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologiczne nie zaleca jego stosowania w leczeniu hirsutyizmu [26].

Inne interwencje terapeutyczne

U kobiet z rozpoznaniem wrodzonym przerostem nadnerczy wynikającym z niedoboru 21-hydroksylazy można przewlekłe stosować niewielkie dawki glikokortykosteroidów, aby zahamować produkcję steroidów w nadnerczach. Skuteczność glikokortykosteroidów w innych postaciach hirsutyizmu nie została potwierdzona klinicznie [53].

Doustne leki uwrażliwiające na insulinę (metformina, glitazony) są stosowane w leczeniu zaburzeń metabolizmu węglowodanów u pacjentek z PCOS, jednak ich skuteczność w leczeniu hirsutyizmu nie jest znamienne wyższa niż placebo [54].

Leki z grupy agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę niemal całkowicie hamują wydzielanie androgenów jajnikowych, a ich stosowanie zazwyczaj powoduje znamienne obniżenie nasilenia hirsutyizmu [55]. Ze względu na działania niepożądane związane z hipostrogenizmem oraz ryzyko wystąpienia osteoporozy leki te są zwykle przepisywane w skojarzeniu z estrogenem lub dwuskładnikową tabletką antykoncepcyjną. Ich stosowanie powinno być ograniczone do przypadków lekoopornej hiperandrogenemii związanej z ciężkimi przypadkami hipertekozy i obecnością guzów wirylizujących jajnika.

Leczenie ukierunkowane na usuwanie nadmiernego owłosienia

Zabiegi kosmetyczne w leczeniu hirsutyizmu można podzielić na metody epilacyjne, w których zniszczeniu ulega macierz włosa, oraz metody depilacyjne, w których następuje usunięcie jedynie części łodygi włosa [56]. Usuwanie owłosienia przy wykorzystaniu laseroterapii lub rzadziej stosowanej w Polsce metody elektrolizy jest zalecane jako procedura pierwszego wyboru u pacjentek z hirsutyizmem ze względu na niską inwazyjność oraz niewielkie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Uznaje się, że obie te metody umożliwiają trwale zmniejszenie owłosienia określone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) jako ograniczenie liczby włosów terminalnych o co najmniej 30% i utrzymanie tego stanu przez więcej niż jeden cykl włosowy [26]. Nawet przy zastosowaniu metod epilacji lasero-

andrite laser, an average of 80% hair reduction was observed 6 months after the end of therapy, with the largest, 95% hair reduction, seen in the armpits, and the smallest, 75%, in the upper lip. On average, patients needed five sessions to achieve a satisfactory effect [61].

Eflornithine in topical therapy

Eflornithine (difluoromethylornithine) is an antiparasitic drug used intravenously to treat African trypanosomiasis [62]. It suppresses ornithine decarboxylase, one of the key enzymes for the synthesis of biogenic amines, which results in inhibition of cell division. It was observed that a side effect of general eflornithine treatment was hair loss [63]. It has also been proven that topical eflornithine has an inhibitory effect on DNA synthesis in human skin exposed to UVB radiation [64]. Further research has led to the development of a formula for a cream containing eflornithine, registered as the first topical drug in the treatment of hirsutism in women.

The efficacy of eflornithine has been clinically proven in two multicenter, randomized, double-blind trials involving 594 women aged 18 to 83 years with clinically proven facial hirsutism. Patients used 13.9% eflornithine cream twice daily for 24 weeks, or the cream base only. Patients treated with eflornithine showed 26% hair thickness reduction and 23% hair length reduction in comparison to the control group. Both in the treated group and in the placebo group, local side effects were observed, which may have been associated with the treatment (46% of the patients in the treated group and 40% of the patients in the placebo group) – in the vast majority of patients these were mild acne, pseudofolliculitis barbae, itching and skin irritation. Burning sensation (14.2% vs. 5.0%) was the only one of these symptoms occurring significantly more frequently in the group of people treated with the active substance. Local tolerance of the drug was good and the treatment was discontinued by only 3 people [65]. It should be noted, however, that the drug effectiveness was tested with a 13.9% eflornithine formulation, while the commercially available formulation in Europe has a concentration of 11.5%. In the US, the drug is registered in a higher, i.e. 13.9%, concentration. The efficacy of the drug has not yet been clinically confirmed in the treatment of hirsutism involving areas of the skin other than the face.

The cream should be applied on the skin of the face twice a day. After the formulation dries, the patient can apply cosmetics, sunscreen creams or makeup. The first signs of clinical improvement can be seen about 8 weeks after the start of treatment, but it is recommended to continue it for at least 4 months – after this period, in the absence of clinical improve-

wej lub elektrolizy całkowite i trwałe usunięcie owłosienia jest zwykle niemożliwe.

Epilacja elektrolizą

Elektroliza jest metodą epilacji, w której wykorzystuje się stały prąd elektryczny. Cienką elektrodę umieszcza się w mieszkcu włosowym, a chlorek sodu wytwarzany w wyniku elektrolizy powoduje uszkodzenie macierzy włosa, co skutkuje wypadaniem włosów. W nowoczesnych urządzeniach efekt ten ulega wzmocnieniu poprzez dodatkowe stosowanie prądu przemiennego, który powoduje termolizę mieszkca włosowego [57]. Elektroliza jest bardzo czasochłonna i bolesną metodą epilacji, dlatego jej stosowanie ogranicza się zwykle do niewielkich obszarów skóry, takich jak górna warga. Ponieważ skuteczność zabiegu nie zależy od pigmentacji włosów, metoda może być zalecana przy usuwaniu niepożądanego owłosienia u pacjentek o jasnych i siwych włosach [26].

Fotoepilacja

Przy usuwaniu owłosienia metodą fotoepilacji wykorzystywany jest mechanizm selektywnej termolizy, czyli miejscowego termicznego niszczenia struktury mieszków włosowych poprzez selektywne pochłanianie energii świetlnej przez melanicę obecną w mieszkcu [58]. Do tego celu można wykorzystywać światło laserowe (laser rubinowy, aleksandrytowy, diodowy, neodymowo-yagowy) lub intensywne światło impulsowe (IPL) emitujące fale o długościach od 500 do 1200 nm. Na rynku dostępne jest również urządzenie do usuwania owłosienia działające jednocześnie na częstotliwościach lasera aleksandrytowego, diodowego i neodymowo-yagowego [59]. Laserowe urządzenia do fotoepilacji umożliwiają ustawienie częstotliwości i czasu trwania pojedynczego impulsu oraz jego regulację w zależności od fototypu skóry pacjenta. Fotoepilacja jest metodą szybszą i mniej bolesną niż elektroliza. Wiele nowoczesnych urządzeń laserowych jest wyposażonych w systemy chłodzenia skóry w postaci specjalnych nakładek lub strumienia zimnego powietrza. Pozwala to zmniejszyć ból odczuwany podczas zabiegu.

Porównanie laserów wykorzystywanych w fotoepilacji na podstawie metaanalizy obejmującej 24 prospektywne badania opublikowane w latach 1998–2003 nie wykazało statystycznie istotnych różnic w skuteczności poszczególnych typów laserów. Średnia redukcja owłosienia po 6 miesiącach od ostatniego zabiegu wyniosła 57,5% dla lasera diodowego, 54,0% dla lasera aleksandrytowego, 52,8% dla lasera rubinowego i 43,2% dla lasera neodymowo-yagowego [60]. Skuteczność laseroterapii wzrasta wraz z liczbą wykonywanych zabiegów, jednak rzadko udaje się osiągnąć całkowitą eliminację nadmiernego owłosienia. W wielośrodkowym badaniu retrospektywnym z udziałem 2359 pacjentek leczonych

ment, the drug use should be discontinued [66]. After discontinuation of treatment, the hair grows back. Eflornithine can also be used to enhance laser therapy. It has been shown that the combination of the action of the alexandrite laser with topical use of eflornithine is more effective and brings faster results compared to the laser alone [67].

SUMMARY

Hirsutism should be considered as an interdisciplinary problem, often requiring the cooperation of a dermatologist, endocrinologist and gynecologist. The commencement of appropriate and effective treatment should be preceded by a well-recognized history and, in selected cases, the necessary additional examinations to determine the origin of excess hair. Special attention should be paid to other symptoms associated with endocrine disorders and cases of rapid progression of hirsutism with concomitant symptoms of virilization, which may indicate the presence of adrenal or ovarian tumors and require urgent intervention. The scheme of management proposed by the authors draws attention to the most important issues related to hirsutism, indicates solutions to selected clinical situations, and facilitates the management of a patient reporting to the dermatological office with the problem of hirsutism.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

laserem aleksandrytowym po 6 miesiącach od zakończenia terapii obserwowano redukcję owłosienia o średnio 80%, przy czym największą skuteczność laseroterapii (95%) stwierdzono na skórze pach, a najmniejszą (75%) na górnej wardze. Pacjentki potrzebowały średnio pięciu sesji, aby osiągnąć zadowalający efekt [61].

Eflornityna w leczeniu miejscowym

Eflornityna (difluorometylornityna) jest lekiem przeciwpasożytniczym stosowanym dożylnie w leczeniu trypanosomatozy afrykańskiej [62]. Hamuje dekarboksylazę ornityny, jednego z enzymów, które odgrywają kluczową rolę w syntezie amin biogennych, ograniczając podziały komórkowe. Obserwowano, że skutkiem ubocznym ogólnoustrojowego leczenia eflornityną jest wypadanie włosów [63]. Wykazano również, że miejscowe stosowanie eflornityny działa hamująco na syntezę DNA w skórze ludzkiej narażonej na promieniowanie UVB [64]. Na podstawie dalszych badań opracowano recepturę kremu zawierającego eflornitynę, który został zarejestrowany jako pierwszy lek przeznaczony do miejscowej terapii hirsutyizmu u kobiet.

Skuteczność eflornityny została udowodniona klinicznie w dwóch wielośrodkowych badaniach z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 594 kobiet w wieku od 18 do 83 lat z klinicznie potwierdzonym hirsutyзмом na twarzy. Pacjentki stosowały krem z eflornityną w stężeniu 13,9% lub krem bazowy 2 razy dziennie przez 24 tygodnie. U kobiet leczonych eflornityną stwierdzono zmniejszenie grubości włosów o 26% oraz długości włosów o 23% w porównaniu z grupą kontrolną. Zarówno w grupie leczonej, jak i w grupie otrzymującej placebo wystąpiły miejscowe działania niepożądane, które mogły mieć związek z leczeniem (46% pacjentek w grupie leczonej i 40% pacjentek w grupie otrzymującej placebo). W większości przypadków obejmowały one: łagodny trądzik, rzekome zapalenie okołomieszkowe brody (*pseudofolliculitis barbae*), świąd oraz podrażnienie skóry. Spośród powyższych objawów tylko uczucie pieczenia występowało istotnie częściej w grupie leczonej substancją czynną (14,2% vs 5,0%). Miejscowa tolerancja leku była dobra, tylko 3 osoby przerwały leczenie [65]. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu analizowano skuteczność kremu z eflornityną w stężeniu 13,9%, natomiast stężenie substancji czynnej w preparacie dostępnym na rynku europejskim wynosi 11,5%. W USA lek jest zarejestrowany w wyższym stężeniu (13,9%). Skuteczność eflornityny nie została dotychczas potwierdzona klinicznie w leczeniu hirsutyizmu obejmującego obszary skóry inne niż twarz.

Krem należy aplikować na skórę twarzy 2 razy dziennie. Efekt kliniczny występuje po ok. 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, ale zaleca się kontynuowanie terapii przez co najmniej 4 miesiące. Po tym czasie w przypadku braku poprawy klinicznej należy przerwać

stosowanie leku [66]. Po zaprzestaniu leczenia włosy odrastają. Eflornitynę można również wykorzystywać jako środek wzmacniający efekt laseroterapii. Wykazano, że skojarzenie leczenia laserem aleksandrytowym z miejscowo stosowaną eflornityną jest bardziej skuteczne i przynosi szybsze efekty w porównaniu z laseroterapią [67].

WNIOSKI

Hirsutyzm należy uznać za problem wielodyscyplinarny, który często wymaga współpracy specjalistów w dziedzinie dermatologii, endokrynologii i ginekologii. Przed podjęciem odpowiedniej i skutecznej terapii należy zebrać dokładny wywiad medyczny, a w wybranych przypadkach także wykonać badania dodatkowe w celu ustalenia etiologii nadmiernego owłosienia. Szczególną uwagę powinno się zwrócić na inne objawy związane z zaburzeniami endokrynologicznymi oraz przypadki szybkiej progresji hirsutyizmu z towarzyszącymi objawami wirylizacji. Mogą one wskazywać na obecność guzów nadnerczy lub jajnika i wymagają pilnej interwencji medycznej. Zaproponowany przez autorów schemat postępowania obejmuje najważniejsze zagadnienia związane z hirsutyizmem. Wskazuje rozwiązania odpowiednie w określonych sytuacjach klinicznych oraz ułatwia postępowanie z pacjentką zgłaszającą się z tym zaburzeniem do gabinetu dermatologicznego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. **Holmes S.**: Hirsutism. *Lancet* 1997, 349, 651.
2. **Lucky A.W.**: Hormonal correlates of acne and hirsutism. *Am J Med* 1995, 98, 89-94.
3. **Yldiz B.O.**: Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006, 20, 167-176.
4. **Lipton M.G., Sherr L., Elford J., Rustin M.H., Clayton W.J.**: Women living with facial hair: the psychological and behavioral burden. *J Psychosom Res* 2006, 61, 161-168.
5. **Hohl A., Ronsoni M.F., Oliveira M.**: Hirsutism: diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014, 58, 97-107.
6. **Eicheler W., Dreher M., Hoffmann R., Happle R., Aumuller G.**: Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5 α -reductase isozymes in human skin. *Br J Dermatol* 1995, 133, 371-376.
7. **Ehrmann D.A., Rosenfield R.L., Barnes R.B., Brigell D.F., Sheikh Z.**: Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992, 327, 157-162.
8. **Azziz R., Carmina E., Sawaya M.E.**: Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000, 21, 347-362.
9. **Carmina E., Rosato F., Janni A., Rizzo M., Longo R.A.**: Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91, 2-6.
10. **Rosenfield R.L.**: Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005, 10, 205-208.
11. **Reingold S.B., Rosenfeld R.L.**: The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Arch Dermatol* 1987, 123, 209-212.
12. **Erem C.**: Update on idiopathic hirsutism: diagnosis and treatment. *Acta Clin Belg* 2013, 68, 268-74.
13. **Matheson E., Bain J.**: Hirsutism in women. *Am Fam Physican* 2019, 100, 168-175.
14. **McKenna T.J.**: Screening for sinister causes of hirsutism. *N Engl J Med* 1994, 331, 1015-1016.
15. **Derksen J., Nagesser S.K., Meinders A.E., Haak H.R., van de Velde C.J.**: Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994, 331, 968-973.
16. **Fritz M.A.**: Hirsutism. [In:] *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. M.A. Fritz, L. Speroff (eds.). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011, 533-565.

17. Claman P., Graves G.R., Kredentser J.V., Sagle M.A., Tan S., Tummon I., et al.: SOGC clinical practice guidelines. Hirsutism: evaluation and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2002, 24, 62-79.
18. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., Moran C., Lazenby J., Stephens K.C., et al.: Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 453-462.
19. Ehrmann D.A.: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005, 352, 1223-1236.
20. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H., Franks S., Gambineri A., et al.: The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014, 171, 1-29.
21. Teede H., Deeks A., Moran L.: Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010, 8, 41.
22. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E., et al.: American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1. *Endocr Pract* 2015, 21, 1291-1300.
23. Mihailidis J., Dermesropian R., Taxel P., Luthra P., Grant-Kells J.M.: Endocrine evaluation of hirsutism. *Int J Womens Dermatol* 2017, 3, 6-10.
24. Moran C., Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Fruzzetti F., Ibañez L.: 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183, 1468-1474.
25. New M.I., Speiser P.W.: Genetics of adrenal steroid 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 1986, 7, 331-349.
26. Martin K.A., Anderson R.R., Chang R.J., Ehrmann D.A., Lobo R.A., Murad M.H., et al.: Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103, 1233-1257.
27. De Ronde W.: Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies. *Hum Reprod* 2009, 24, 425-428.
28. Rahnama C.D., Crosnoe L.E., Kim E.D.: Designer steroids – over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an interesting problem. *Andrology* 2015, 3, 150-155.
29. Legro R.S., Driscoll D., Strauss J.F. 3rd, Fox J., Dunaif A.: Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95, 14956-14960.
30. Piraccini B.M., Iorizzo M., Rech G., Tosti A.: Drug-induced hair disorders. *Curr Drug Saf* 2006, 1, 51-64.
31. Yldiz B.O., Bolour S., Woods K., Moore A., Azziz R.: Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010, 16, 51-64.
32. Ferriman D., Gallwey J.D.: Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961, 21, 1440-1447.
33. Hatch R., Rosenfield R.L., Kim M.H., Tredway D.: Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981, 140, 815-830.
34. Wild R.A., Vesely S., Beebe L., Whitsett T., Owen W.: Ferriman-Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90, 4112-4114.
35. Sanchez L.A., Perez M., Azziz R.: Laser hair reduction in the hirsute patient: a critical assessment. *Hum Reprod Update* 2002, 8, 169-181.
36. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M., et al.: The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93, 1526-1540.
37. Harries M., Tosti A., Bergfeld W., Blume-Peytavi U., Shapiro J., Lutz G., et al.: Towards a consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss – the “Female Pattern Hair Loss Severity Index (FPHL-SI)”. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30, 667-676.
38. Brzezińska-Wcisła L., Rakowska A., Rudnicka L., Bergler-Czop R., Czuwara J., Maj J., et al.: Androgenetic alopecia. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatol Rev* 2018, 105, 1-18.
39. Escobar-Morreale H.F.: Diagnosis and management of hirsutism. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1205, 166-174.
40. Agrawal N.K.: Management of hirsutism. *Indian J Endocrinol Metab* 2013, 17, 77-82.
41. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J.: Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015, 350, h2135.
42. Escobar-Morreale H.F., Carmina E., Dewailly D., Gambineri A., Keleştimur F., Moghetti P., 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, 146-170.
43. Cumming D.C.: Use of spironolactone in treatment of hirsutism. *Cleve Clin J Med* 1990, 57, 285-287.
44. Cumming D.C., Yang J.C., Rebar R.W., Yen S.S.: Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* 1982, 247, 1295-1298.
45. Katsambas A., Dessinioti C.: Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010, 28, 17-23.
46. Loriaux D.L.: An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97, 2957-2968.
47. Angus L., Leemaqz S., Ooi O., Cundill P., Silberstein N., Locke P., et al.: Cyproterone acetate or spironolactone in lowering testosterone concentrations for transgender individuals receiving oestradiol therapy. *Endocr Connect* 2019, 8, 935-940.
48. Bitzer J., Römer T., Lopes da Silva Filho A.: The use of cyproterone acetate/ethinyl estradiol in hyperandrogenic skin symptoms – a review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017, 22, 172-182.
49. Dragoman M.V., Tepper N.K., Fu R., Curtis K.M., Chou R., Gaffield M.E.: A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 2018, 141, 287-294.
50. Swiglo B.A., Cosma M., Flynn D.N., Kurtz D.M., Labella M.L., Mullan R.J., et al.: Clinical review. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93, 1153-1160.
51. Müderris I., Bayram F., Sahin Y., Keleştimur F.: A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1997, 68, 644-647.
52. Brahm J., Brahm M., Segovia R., Latorre R., Zapata R., Poniachik J., et al.: Acute and fulminant hepatitis induced by flutamide: case series report and review of the literature. *Ann Hepatol* 2011, 10, 93-98.

53. **Carmina E., Lobo R.A.:** Peripheral androgen blockade versus glandular androgen suppression in the treatment of hirsutism. *Obstet Gynecol* 1991, 78, 845-849.
54. **Cosma M., Swiglo B.A., Flynn D.N., Kurtz D.M., Labella M.L., Mullan R.J., et al.:** Clinical review. Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 3, 1135-1142.
55. **Falsetti L., Pasinetti E.:** Treatment of moderate and severe hirsutism by gonadotropin-releasing hormone agonists in women with polycystic ovary syndrome and idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1994, 61, 817-822.
56. **Mandt N., Troilius A., Drosner M.:** Epilation today: physiology of the hair follicle and clinical photo-epilation. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005, 10, 271-274.
57. **Richards R.N., McKenzie M.A., Meharg G.E.:** Electroepilation (electrolysis) in hirsutism. 35,000 hours' experience on the face and neck. *J Am Acad Dermatol* 1986, 15, 693-697.
58. **Dierickx C.C.:** Hair removal by lasers and intense pulsed light sources. *Semin Cutan Med Surg* 2000, 19, 267-275.
59. **Bhat Y.J., Bashir S., Nabi N., Hassan I.:** Laser treatment in hirsutism: an update. *Dermatol Pract Concept* 2020, 10, e2020048.
60. **Sadighha A., Mohaghegh Zahed G.:** Meta-analysis of hair removal laser trials. *Lasers Med Sci* 2009, 24, 21-25.
61. **Kutlubay Z.:** Alexandrite laser hair removal results in 2359 patients: a Turkish experience. *J Cosmet Laser Ther* 2009, 11, 85-93.
62. **Coyne P.E. Jr.:** The eflornithine story. *J Am Acad Dermatol* 2001, 45, 784-786.
63. **Pepin J., Milord F., Guern C., Schechter P.J.:** Difluoromethylornithine for arseno-resistant *Trypanosoma brucei* gambiense sleeping sickness. *Lancet* 1987, 2, 1431-1433.
64. **Eshbaugh W.G. Jr., Forley B.G., Ritter E.F., Serafin D., Klitzman B.:** Stimulation of DNA synthesis in human epidermis by UVB radiation and its inhibition by difluoromethylornithine. *Plast Reconstr Surg* 1990, 85, 593-596.
65. **Wolf J.E. Jr., Shander D., Huber F., Jackson J., Lin C.S., Mathes B.M., et al.:** Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol* 2007, 46, 94-98.
66. **Prędoła A., Imko-Walczyk B.:** Eflornithine – new possibilities in treatment of hirsutism and hipertrychosis. *Dermatol Rev* 2012, 99, 701-706.
67. **Hamzavi I., Tan E., Shapiro J., Lui H.:** A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57, 54-59.

Received: 28.07.2020

Accepted: 14.08.2020

Otrzymano: 28.07.2020 r.

Zaakceptowano: 14.08.2020 r.

How to cite this article

Mikiel D., Olszewska B., Polańska A., Adamski Z., Żaba R., Dańczak-Pazdrowska A.: Principles of management of women with hirsutism – a dermatologist's perspective. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020, 107, 424-440.

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.101670>.