

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ
ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

ΚΩΤΣΙΟΠΟΥΛΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

(Α. Μ. 250006267768)

ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΣ – ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ Α. ΡΑΛΛΗΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2023

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ
ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

ΚΩΤΣΙΟΠΟΥΛΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ
(Α. Μ. 250006267768)
ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΣ – ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ Α. ΡΑΛΛΗΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ Α. ΡΑΛΛΗΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΚΑΤΟΥΛΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ
ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2023

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί το τελευταίο μέρος των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Σύγχρονη Διαγνωστική στη Δερματολογία και την Αλλεργιολογία» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας μου θα ήθελα να ευχαριστήσω για την πολύτιμη καθοδήγηση και βοήθεια τον επιβλέποντα μου κύριο Ευστάθιο Ράλλη Αναπλ. Καθηγητή Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, ο οποίος όποτε χρειάστηκε ήταν παρών, παρέχοντας εποικοδομητικές συμβουλές. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τη μητέρα μου Ελένη Τούντα για την ψυχολογική και οικονομική της στήριξη καθόλη τη διάρκεια των σπουδών μου σε αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα.

Ακόμα, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην αδερφή μου, Αναστασία Κωτσιοπούλου, για την ψυχολογική και πρακτική βοήθειά της όλο αυτό το διάστημα.

Τέλος, ευχαριστώ πολύ τον αδερφό μου και τους φίλους μου για την υποστήριξη τους σε αυτό το μακρύ δρόμο του μεταπτυχιακού προγράμματος, τον οποίο είμαι ευγνώμων που έζησα παρά τις δυσκολίες που αντιμετώπισα, καθώς μου άνοιξε ορίζοντες, έζησα όμορφες στιγμές, γνώρισα όμορφους ανθρώπους και έμαθα ότι οι δυσκολίες μας κάνουν καλύτερους σε όλα τα επίπεδα.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω, σε μια τόσο σημαντική για μένα στιγμή, να πω ένα μεγάλο «ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ» που οι λέξεις δεν αρκούν για να το περιγράψουν, στον πολύ αγαπημένο μου πατέρα Ιωάννη Κωτσιοπούλο, ο οποίος δεν βρίσκεται στη ζωή, για τα εφόδια και τα μαθήματα που μου προσέφερε με την αγάπη του σε όλη τη διάρκεια της ζωής μου, ώστε να γίνω σήμερα ο άνθρωπος που είμαι και να μάθω να αγωνίζομαι και να προοδεύω.

Με ευγνωμοσύνη,

Κωνσταντίνα Κωτσιοπούλου

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα: Κωνσταντίνα

Επώνυμο: Κωτσιοπούλου

Ημερομηνία γέννησης: 05/07/1997

Τόπος διαμονής: Μύλοι Αργολίδος, 21200, Ελλάδα

Υπηκοότητα: Ελληνική

Τηλέφωνο: 6940898787

E-mail: kotskons@gmail.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2021-2023: Μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Σύγχρονη Διαγνωστική στη Δερματολογία και την Αλλεργιολογία» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

2015-2019: Απόφοιτη *Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών* με κατεύθυνση Αισθητική και Κοσμητολογία, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής με βαθμό πτυχίου 8,3. (Πρώην Τμήμα Αισθητικής και Κοσμητολογίας, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας)

2012-2015: 2^ο Γενικό Λύκειο Άργους, βαθμός απολυτηρίου 17,7.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

2016- 2019: *Ισπανική γλώσσα, επίπεδο B2, Κρατικό Πιστοποιητικό Γλωσσομάθειας (ΚΠΓ).*

2012: *Αγγλική γλώσσα, level C2, Test of Interactive English (TIE).*

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

2016: Παρουσίαση Αναρτημένης Ανακοίνωσης στο 6ο Συνέδριο Βιοχημείας & Φυσιολογίας της Άσκησης: «Σωματική σύσταση και διατροφικές συνήθειες φοιτητριών σε σχέση με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας: Μια πιλοτική μελέτη». Χατζημαρκάκη Μ.,

Μαρτζούκου Μ., Κωτσιοπούλου Κ., Νικολακάκη Α., Κίντζιου Ε., Νικολαΐδης Π.Θ.
Τμήμα Αισθητικής και Κοσμητολογίας, Σ.Ε.Υ.Π., Τ.Ε.Ι. Αθήνας.

2016: Παρουσίαση Αναρτημένης Ανακοίνωσης στο 6ο Συνέδριο Βιοχημείας & Φυσιολογίας της Άσκησης: «Σχέση της σωματικής σύστασης φοιτητριών με τη λήψη πρωινού και τον αριθμό ημερήσιων γευμάτων». Νικολακάκη Α., Κωτσιοπούλου Κ., Μαρτζούκου Μ., Χατζημαρκάκη Μ., Κίντζιου Ε., Νικολαΐδης Π.Θ. Τμήμα Αισθητικής και Κοσμητολογίας, Σ.Ε.Υ.Π., Τ.Ε.Ι. Αθήνας.

ΣΥΝΕΛΡΙΑ

2023: Σεμινάριο επιχειρηματικότητας προγράμματος STARTAB

2022: Cosmoestetica – Πανελλήνιο Συνέδριο Αισθητικής & Κοσμητολογίας

2022: Καινοτομίες στη Δερματολογία – Αφροδισιολογία. Από την έρευνα στην κλινική πράξη.

2020: Πανελλήνιο Συνέδριο Συλλόγου Επαγγελματιών Αισθητικών Ελλάδος.

2018-2019: Παρακολούθηση δια ζώσης προγράμματος επιμόρφωσης «Ψυχολογία, Συμβουλευτική και Προπονητική Ζωής» του Πανεπιστημίου Αιγαίου.

2018: Σεμινάριο με θέμα “Digital Marketing”.

2018: Πανελλήνιο Συνέδριο Συλλόγου Επαγγελματιών Αισθητικών Ελλάδος.

2017: Παρουσίαση πειράματος επίδειξης με θέμα "Ποιος είναι αυτός ο SPF;" με ομάδα φοιτητριών του τμήματος Αισθητικής και Κοσμητολογίας του Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Αθήνας στο Athens Science Festival.

2017: Ημερίδα με θέμα "Υγεία και ασφάλεια στα εργαστήρια του ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ".

2016: 6ο Συνέδριο Βιοχημείας & Φυσιολογίας της Άσκησης.

2016: Συστατικά προϊόντων που χρησιμοποιούνται στη δερματοστιξία (τατουάζ), Τμήμα Αισθητικής και Κοσμητολογίας, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας.

2015: 11^{ος} Δεκάλογος για τις λοιμώξεις, Άλφα Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Επιστημών.

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

Αύγουστος 2020 – Δεκέμβριος 2021: Εργασία στο ιατρείο πλαστικής χειρουργικής “*Koutsouris Plastic Surgery*” στο Ναύπλιο και στην Τρίπολη ως αισθητικός και βοηθός ιατρού.

Μάιος 2019 – Ιούλιος 2020: Εργασία στο δερματολογικό ιατρείο “*Υgeia – Derma*” στο Χαϊδάρι ως αισθητικός και βοηθός ιατρού.

2017 και 2018 (καλοκαιρινή περίοδος): Εργασία σε ινστιτούτο αισθητικής στο Ναύπλιο ως αισθητικός.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ/ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

17-OHP: 17-Hydroxyprogesterone = 17-υδροξυπρογεστερόνη

ACTH: Adrenocorticotropic Hormone = Αδρενοκορτικοτρόπος ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη

CAH: Congenital adrenal hyperplasia = Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων

C-CAH: Classical congenital adrenal hyperplasia = Κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων

NC-CAH: Non classical congenital adrenal hyperplasia = Μη κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων

CT: Computed tomography = Αξονική τομογραφία

DHEA: Dehydroepiandrosterone = Δεϋδροεπιανδροστερόνη

DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate = Θεϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη

FSH: Follicle Stimulating Hormone = Θυλακιοτρόπος ορμόνη

GnRH: Gonadotropin - Releasing Hormone = Εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών

HAIR-AN: Hyperandrogenism (HA), insulin resistance (IR), and acanthosis nigricans (AN)

LCT: Leydig cell tumour = Όγκος κυττάρων Leydig

LH: Luteinizing hormone = Ωχρινοτρόπος ορμόνη

MRI: Magnetic resonance imaging = Μαγνητική τομογραφία

ng/dL: Nanogram per deciliter = Νανογραμμάριο ανά δεκατόλιτρο

PCOS: Polycystic ovary syndrome = Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

SAHA: Seborrhoea, Acne, Hirsutism and Alopecia = Σμηγματόρροια, ακμή, δασυτριχισμός και αλωπεκία

SHBG: Sex hormone-binding globulin = Σφαιρίνη δεσμεύουσα τις φυλετικές ορμόνες

TSH: Thyroid stimulating hormone = Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη

ΣΠΩ: Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ / ΣΧΗΜΑΤΩΝ	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	12
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	13
ABSTRACT	13
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	14
2. ΤΡΙΧΟΦΥΙΑ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	16
3. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΤΡΙΧΑΣ.....	17
4. ΟΡΙΣΜΟΙ.....	21
4.1 ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ.....	21
4.2 ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΣΗ.....	21
4.3 ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ - ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΙΣΜΟΣ.....	21
4.4 ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ.....	22
4.5 ΥΠΕΡΤΡΙΧΩΣΗ.....	22
5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	23
6. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	25
7. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ	26
ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ.....	28
8. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	29
8.1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	31
8.1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ PCOS	33
8.1.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ PCOS.....	33
8.1.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ PCOS	33
8.1.4. ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ PCOS	34
8.2 ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ.....	34
8.2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	35
8.2.2. ΚΛΑΣΙΚΗ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ.....	35
8.2.3. ΜΗ ΚΛΑΣΙΚΗ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ	36
8.3. ΟΓΚΟΙ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	36
8.4. ΟΓΚΟΙ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ.....	37
8.5. ΝΟΣΟΣ του CUSHING	37
8.6. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	38
8.7. ΥΠΕΡΘΗΚΩΣΗ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	38

8.8.	ΦΑΡΜΑΚΑ.....	39
8.9.	ΑΛΛΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΦΥΣΗ.....	39
8.10.	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ.....	40
8.11.	ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΣ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ.....	41
9.	ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	44
9.1.	ΙΣΤΟΡΙΚΟ.....	45
9.2.	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ.....	47
9.3.	ΚΛΙΜΑΚΑ ΤΩΝ FERRIMAN - GALLWEY.....	48
9.4.	ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	50
9.5.	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ.....	50
9.6.	ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	51
10.	ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	54
10.1.	ΑΝΤΙΑΝΔΡΟΓΟΝΑ.....	54
10.1.1.	ΣΠΙΡΟΝΟΛΑΚΤΟΝΗ.....	54
10.1.2.	ΦΛΟΥΤΑΜΙΔΗ.....	55
10.1.3.	ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ.....	55
10.1.4.	ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ – ΠΡΟΓΕΣΤΙΝΗ ΚΑΙ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ GNRH.....	55
10.2.	ΑΠΟΤΡΙΧΩΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ LASER.....	58
10.3.	ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....	59
11.	GUIDELINES 2018.....	60
12.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	61

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ / ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1. Εκδήλωση PCOS.....	32
------------------------------	----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Αιτίες υπερπαραγωγής ανδρογόνων	30
Πίνακας 2. Στοιχεία ιστορικού	46
Πίνακας 3. Φυσική εξέταση	47
Πίνακας 4. Αξιολόγηση βαθμού δασυτριχισμού.....	49
Πίνακας 5. Εργαστηριακά κριτήρια δασυτριχισμού. (3)	53
Πίνακας 6. Τα χαρακτηριστικά και η χρήση των ανδρογόνων στη θεραπεία του δασυτριχισμού.....	57

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα «Ανασκόπηση της αιτιοπαθογένειας του δασυτριχισμού», αναφέρεται στο πρόβλημα του δασυτριχισμού, ο οποίος αποτελεί μια ενδοκρινική, συνήθως, διαταραχή της τριχοφυΐας στις γυναίκες, με σημαντική ψυχική επιβάρυνση. Στην εργασία αρχικά, αναφέρονται οι σημαντικές ανατομικές δομές των τριχών, αλλά και ο κύκλος ζωής αυτών. Γίνεται ορισμός και αποσαφήνιση όρων οι οποίοι είναι απαραίτητοι, προκειμένου να καταστούν εννοιολογικά σαφείς από οποιοδήποτε άτομο ανεξαρτήτως επιστημονικής κατάρτισης ή επαγγελματικής ενασχόλησης. Στη συνέχεια, ο δασυτριχισμός εξετάζεται ως προς την επιδημιολογία, την ταξινόμηση, την κλινική εικόνα, την παθογένεια και τη αιτιολογία του. Σε επόμενο στάδιο, περιγράφεται η διάγνωση του με την φυσική εξέταση, την χρήση της κλίμακας Ferriman – Gallwey και τον εργαστηριακό έλεγχο, ενώ γίνεται αναφορά στη διαφορική του διάγνωση. Τέλος, παρουσιάζεται συνοπτικά η θεραπεία του δασυτριχισμού με τη χρήση φαρμάκων και αποτελεσματικών μεθόδων αποτρίχωσης.

ABSTRACT

The present thesis on "Review of the etiopathogenesis of hirsutism" refers to the problem of hirsutism, which is usually an endocrine disorder of hair growth in female, significantly affecting the quality of their lives. In this review firstly, are reported the important anatomical structures of the hair, as well as the stages of hair growth. Correlated medical terms are defined and clarified, to make it capable of being understood by people of any specialty. Also, hirsutism is reviewed in terms of its epidemiology, classification, clinical presentation, pathogenesis, and etiology. Furthermore, its diagnosis is described with the physical examination, the use of the Ferriman-Gallwey scale and the laboratory tests, while reference is made on its differential diagnosis. Finally, medical treatment of hirsutism and the efficacy of hair removal methods are discussed.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο δασυτριχισμός αποτελεί ένα συχνό νόσημα, συνήθως, ενδοκρινικής αιτιολογίας. Το δέρμα των ανθρώπων έχει τριχικούς θυλάκους σε όλα τα σημεία του σώματος εκτός από τα χείλη, τις παλάμες, τα πέλματα, τη ραχιαία επιφάνεια των ονυχοφόρων φαλάγγων των δακτύλων, την καμπτική επιφάνεια των δακτύλων και την περιοχή των γεννητικών οργάνων (πέος, μικρά χείλη αιδοίου και έσω επιφάνεια των μεγάλων χειλέων του αιδοίου).

Οι τριχικοί θύλακες ή αλλιώς τριχοθυλάκια παράγουν και περιέχουν τρίχες, οι οποίες διακρίνονται σε χνοώδεις (vellus) και τελικές τρίχες (terminal, coarse). Ο αριθμός των τριχικών θυλάκων που περιέχουν τρίχες σε κάθε δεδομένη στιγμή αλλά και η φύση αυτών των τριχών δεν είναι σταθεροί. Το γεγονός αυτό με την ύπαρξη, παράλληλα, κατάλληλων συνθηκών μπορεί να προκαλέσει διάφορες νόσους, όπως είναι η αλωπεκία, ο δασυτριχισμός και η υπερτρίχωση. Αναφέρονται, μάλιστα, περιπτώσεις ενδοκρινολογικά υγιών γυναικών οι οποίες παρουσίασαν δασυτριχισμό. (1)

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Ο δασυτριχισμός είναι αποτέλεσμα της υπερβολικής παραγωγής των ανδρογόνων, συνήθως από τις ωοθήκες ή τα επινεφρίδια. Πολύ συχνά το PCOS, μπορεί να είναι ιδιοπαθές ή να οφείλεται σε φαρμακευτικές ουσίες.(2)

Στη σύγχρονη εποχή, σημαντικός είναι ο ρόλος του προτύπου κατανομής της τριχοφυΐας, όπως αυτό έχει διαμορφωθεί. Για παράδειγμα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) σύμφωνα με το πρότυπο αυτό, οι τελικές τρίχες απουσιάζουν από όλο το σώμα εκτός από το τριχωτό της κεφαλής, τα φρύδια, τις βλεφαρίδες και το εφήβαιο (1). Η κατανομή των τριχών με αυτόν τον τρόπο, προβαλλόμενη μέσω των μέσων μαζικής επικοινωνίας και κοινωνικής δικτύωσης, φαίνεται πως λειτουργεί ως παγκόσμιο πρότυπο. Η σύγχρονη αυτή αντίληψη κατανομής των τριχών, όμως, λειτουργώντας δεσμευτικά ως πρότυπο, επηρεάζει τα συναισθήματα που βιώνουν οι άνθρωποι παρατηρώντας την κατανομή των τριχών τους. Μάλιστα, πολλές γυναίκες εκλαμβάνουν την τριχοφυΐα τους ως υπερβολική, συγχέοντας πολλές φορές το δασυτριχισμό με την υπερτρίχωση. (2)

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ

Ο δασυτριχισμός μπορεί να αποτελέσει πηγή κοινωνικής αμηχανίας και να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα ζωής του ατόμου προκαλώντας σημαντική ψυχολογική και συναισθηματική επιβάρυνση. Σε μια μελέτη με 393 ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κλίμακα των Ferriman-Gallwey, φάνηκε πως η παχυσαρκία είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της ποιότητας ζωής με τον δασυτριχισμό να είναι ο δεύτερος. (3)

Φαίνεται ότι ο δασυτριχισμός είναι ένα συχνό πρόβλημα που παρουσιάζεται στους επαγγελματίες υγείας, συμπεριλαμβανομένων των δερματολόγων, καθώς οι γυναίκες αναζητούν αισθητικές και ιατρικές λύσεις για την αντιμετώπιση της «ανεπιθύμητης» τριχοφυΐας. (2)

2. ΤΡΙΧΟΦΥΪΑ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- ❖ Το 1922 οι Danforth και Trotter ήταν οι πρώτοι, οι οποίοι αναφέρθηκαν στην τριχοφυΐα στο ανδρικό και γυναικείο φύλο. (5)
- ❖ Το 1945 οι Dupertuis, Atkinson και Elrman σκέφτηκαν να ταξινομήσουν τη τριχοφυΐα σε διάφορα σημεία του σώματος, ανάλογα με την πυκνότητα και την αντίστοιχη περιοχή. (6)
- ❖ Το 1951 ο Garn ανέπτυξε αυτή την ιδέα με το άρθρο του «Types and distribution of the hair in man». (7)
- ❖ Ήταν και είναι απαραίτητη μία μέθοδος, η οποία να είναι ικανή να αξιολογεί, ποσοτικά και ποιοτικά, την τριχοφυΐα, και η οποία να είναι ταυτόχρονα, κατάλληλη και για κλινική χρήση.
- ❖ Οι αντικειμενικές μέθοδοι όπως, η ζύγιση ή η καταμέτρηση των τριχών, ήταν κλινικά μη πρακτικές, ειδικά εάν αφορούσε την αξιολόγηση πολλών περιοχών.
- ❖ Το 1961 οι Ferriman D και Gallwey JD εισήγαγαν μία μέθοδο αξιολόγησης της τριχοφυΐας, η οποία ήταν συγκριτικά ακριβής και θεωρείται η καλύτερη μέθοδος, που έχει σχεδιαστεί μέχρι σήμερα για κλινική χρήση. (4)
- ❖ Σε αυτή την μέθοδο η τριχοφυΐα υπολογίζεται από το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών που καταγράφονται σε κάθε περιοχή του σώματος.
- ❖ Σε μία μελέτη που έγινε το 1961 στο Λονδίνο από τους Ferriman και Gallwey, σε 430 γυναίκες, ηλικίας 15-74 ετών, οι οποίες ταξινομήθηκαν σε ηλικιακές ομάδες ανά δεκαετία διαπιστώθηκε ότι(4):
 1. Στην ηλικιακή περίοδο 45-54, οι τρίχες τείνουν να αυξάνονται στο πρόσωπο και να μειώνονται στα υπόλοιπα σημεία του ανθρώπινου σώματος.
 2. Η εφηβεία είναι μία περίοδος αυξανόμενης τριχοφυΐας. (4)

3. ANATOMIA ΤΗΣ ΤΡΙΧΑΣ

Οι τριχικοί θύλακοι βρίσκονται υπό γωνία στο επίπεδο του δέρματος με το βολβό τους (ή διαφορετικά το βλαστικό τμήμα τους) να βρίσκεται βαθιά στο χόριο, στο όριο ή μέσα στο υποδόριο λίπος. Ο βολβός αποτελείται από κύτταρα, τα οποία διαιρούνται και διαφοροποιούνται για να σχηματίσουν το πρώιμο στέλεχος της τρίχας.

Η τρίχα αποτελείται ανατομικά, από δύο μέρη: τη ρίζα και το στέλεχος.

Η ρίζα της τρίχας βρίσκεται στο εσωτερικό του τριχοθυλακίου. Το κατώτερο σημείο του τριχοθυλακίου λέγεται βολβός, μέσα στον οποίο υπάρχουν αιμοφόρα αγγεία, από τα οποία εξασφαλίζεται η οξυγόνωση και η θρέψη του. Στον βολβό αναπτύσσονται επίσης κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή κερατίνης και μελανίνης. Η κερατίνη είναι καθοριστική για τη δομή της τρίχας, ενώ η μελανίνη για το χρώμα της. Η παρουσία ενός ή περισσοτέρων σμηγματογόνων αδένων που εκβάλλουν στον τριχικό θύλακο εξασφαλίζει στην τρίχα την απαραίτητη ενυδάτωση και ελαστικότητα μέσω του σμήγματος που παράγει. Γύρω από το τριχοθυλάκιο υπάρχει ο ανελκτήρας ή ορθωτήρας μύς της τρίχας, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την ανόρθωση της τρίχας. (8)

Ως στέλεχος της τρίχας ορίζεται το μέρος της τρίχας, το οποίο είναι ορατό και εκβάλλει πάνω από την επιφάνεια της επιδερμίδας. Στο κέντρο του στελέχους της τρίχας υπάρχει ο μυελός της τρίχας, ο οποίος απαρτίζεται από κύτταρα σε σχήμα κύβου μεταξύ των οποίων παρεμβάλλονται μικρές ποσότητες αέρα. Γύρω από το στέλεχος υπάρχουν λεπτά και επίπεδα κύτταρα που μοιάζουν με λέπια, τα οποία αποτελούν το περιτρίχιο. Βασικό συστατικό τους είναι η κερατίνη. Το περιτρίχιο καλύπτει και προστατεύει τις δύο εσωτερικές στιβάδες του στελέχους της τρίχας. Ο φλοιός βρίσκεται εξωτερικά του περιτρίχιου και είναι καθοριστικός για το χρώμα και την κίνηση των τριχών. (8)

Ο κύκλος ανάπτυξης της τρίχας περιλαμβάνει τρεις σημαντικές φάσεις, οι οποίες δεν είναι παράλληλα συγχρονισμένες για όλες τις τρίχες.

1. Την αναγεννή φάση
2. Την καταγεννή φάση
3. Την τελογενή φάση

- 1) Στην αναγεννή φάση, η τρίχα βρίσκεται σε πλήρη ανάπτυξη. Η διάρκεια της φάσης αυτής είναι περίπου 3 χρόνια για τις τρίχες του τριχωτού της κεφαλής.
- 2) Στην καταγεννή ή μεταβατική φάση, η τρίχα συρρικνώνεται και διαρκεί περίπου 3 εβδομάδες για τις τρίχες του τριχωτού της κεφαλής.
- 3) Στην τελογενή φάση ή φάση ανάπαυσης, η τρίχα αποπίπτει από το θύλακο. Η διάρκεια της φάσης αυτής είναι 3 μήνες περίπου, για τις τρίχες του τριχωτού της κεφαλής. (8)

ΚΥΚΛΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΡΙΧΩΝ

Ο ρυθμός ανάπτυξης της τρίχας σε ένα τριχοθυλάκιο και η διάρκεια της αναγεννούς φάσης για αυτό τον τριχικό θύλακα θα καθορίσει το τελικό μήκος της τρίχας σε μια δεδομένη περιοχή. Βάσει αυτών, το μεγαλύτερο μήκος τρίχας στο ανθρώπινο δέρμα είναι αυτό του τριχωτού της κεφαλής επειδή εκεί παρατηρείται η μεγαλύτερη διάρκεια της αναγεννούς φάσης. Η προσπάθεια απόσπασης μιας αναγεννούς τρίχας είναι επώδυνη. Οι αναγενείς τρίχες, όταν αποσπώνται, έχουν μια λευκή γυαλιστερή ρίζα. Αξίζει να αναφερθεί ότι η διάρκεια τόσο της αναγεννούς όσο και της καταγενούς και τελογενούς διαφέρουν ανάλογα με την έντριχη περιοχή του δέρματος.

Το καταγενές στάδιο έπεται του αναγενούς. Πρόκειται για μια περίοδο κατά την οποία, οι τρίχες παραμένουν στο τριχοθυλάκιο, αλλά δεν αναπτύσσονται πλέον. Η προσπάθεια απόσπασης μιας τελογενούς τρίχας απαιτεί λίγη δύναμη και δεν είναι επώδυνη. Η ρίζα της αναγεννούς τρίχας αντικαθίσταται από έναν μικρό, σκούρο βολβό, γνωστό ως «club hair». Η διάρκεια της καταγενούς φάσης επηρεάζει το πάχος της τρίχας και το ποσοστό των τριχοθυλακίων που καταλαμβάνονται σε μια δεδομένη χρονική στιγμή και σε μια συγκεκριμένη περιοχή. Με το πέρασμα των χρόνων, οι καταγενείς τρίχες τείνουν να μειώνονται.

Τελογενής ονομάζεται η φάση κατά την οποία, η τρίχα ωθείται έξω από το θύλακα. Μετά την τελογενή φάση ακολουθεί η πρώιμη αναγενής.

Αυτές οι φάσεις στον κύκλο της τριχοφυΐας διαδέχονται η μία την άλλη και μπορεί να είναι εποχιακές, όπως στη γνωστή απόρριψη του χειμερινού τριχώματος από πολλά θηλαστικά, ιδιαίτερα τα οπληφόρα. Εποχικότητα στην τριχοφυΐα έχει παρατηρηθεί και στους

ανθρώπους. Οι επιπτώσεις των ορμονών στην αναγενή φάση έχουν τεκμηριωθεί στην εγκυμοσύνη και στην επακόλουθη «τελογενή τριχόπτωση». (1)

Η κατανόηση του κύκλου των τριχών είναι σημαντική για την εφαρμογή και την αποτελεσματικότητα θεραπειών, όπως της ηλεκτρόλυσης, κατά την οποία πρέπει να θεραπεύονται μόνο οι αναγενείς τρίχες. (1)

ΕΙΔΗ ΤΡΙΧΩΝ

Τα τριχοθυλάκια κατά την αναπαραγωγική ζωή των ανθρώπων περιέχουν είτε χνούδι είτε τελικές τρίχες. (9)

1. Οι χνούδεις τρίχες είναι μικρές σε μέγεθος, απαλές χωρίς μυελό και ελαφρώς χρωματισμένες, π.χ. σε αυτές ανήκουν χούδεις τρίχες που εμφανίζονται στο πρόσωπο κατά την παιδική ηλικία.
2. Οι τελικές τρίχες είναι μακριές, άκαμπτες, χρωματισμένες και έχουν μυελό, π.χ. τελικές είναι οι τρίχες του τριχωτού της κεφαλής. (1)

ΤΡΙΧΟΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΟΣ ΜΟΝΑΔΑ

Η τριχοσμηγματογόνο μονάδα αποτελείται από τον σμηγματογόνο αδένα, τον ανελκτήρα μυ της τρίχας και το τριχοθυλάκιο από το οποίο προκύπτει το στέλεχος της τρίχας. (3,9)

ΧΡΩΜΑ ΤΡΙΧΩΝ

Το χρώμα των τριχών είναι αποτέλεσμα της χρωματισμένης με μελανίνη κερατίνης στο μυελό του στελέχους της τρίχας. (1)

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΡΙΧΩΝ

Στο ανδρικό φύλο, η κατανομή των τελικών τριχών περιλαμβάνει τις περιοχές των γενιών, των ώμων, του στήθους και του άνω μέρους της κοιλίας, ενώ απουσιάζει η περιοχή των κροτάφων.

Στο γυναικείο φύλο, η κατανομή των τελικών τριχών περιορίζεται στο άνω χείλος και το πηγούνι. Οι ώμοι, το στήθος και το άνω μέρος του κορμού είναι περιοχές που απουσιάζουν οι τελικές τρίχες σε γυναίκες, οι οποίες δεν έχουν ενδοκρινολογικές διαταραχές. (1)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΡΙΧΩΝ (λόγω ορμονών)

Asexual hair: δεν σχετίζεται με το φύλο (τριχωτό κεφαλής, φρύδια, βλεφαρίδες, άνω και κάτω άκρα).

Ambisexual hair: αναπτύσσεται στην εφηβεία και στα δύο φύλα (εφήβαιο, μασχάλη, άκρες χείρες, άκρα πόδια, υπογάστριο)

Sexual hair: τρίχωμα ανδρικού τύπου (γένειο, άνω χείλος, ρώθωνες, αυτιά, στήθος, μηροί, πλάτη)(10)

ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΡΙΧΟΘΥΛΑΚΙΩΝ

Οι διαταραχές τριχοφυΐας, στους ανθρώπους οφείλονται, κατά κύριο λόγο, σε ανεπιθύμητες αλλαγές στον κύκλο ζωής της τρίχας. Στην περίπτωση του δασυτριχισμού πρόκειται για αύξηση της διάρκειας της αναγεννούσας φάσης και μετατροπή των χνοωδών τριχών σε τελικές τρίχες. (11)

4. ΟΡΙΣΜΟΙ

4.1 ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ

Ως *δασυτριχισμός* (hirsutism) ορίζεται η υπέρμετρη ανάπτυξη τελικών τριχών σε ανδρογονοεξαρτώμενες περιοχές του γυναικείου σώματος, όπως το πρόσωπο, το στήθος, η κοιλιά, το κάτω μέρος της πλάτης, οι άνω βραχίονες και οι μηροί. Επηρεάζει το 5 - 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και συνδέεται συνήθως με ακμή και λιπαρό δέρμα. (3,4,9,12)

4.2 ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΣΗ

Η *αρρενοποίηση* των θηλέων είναι η ανάπτυξη δευτερογενών ανδρικών φυλετικών χαρακτηριστικών σε μια γυναίκα.

Η αρρενοποίηση στις γυναίκες εκδηλώνεται κλινικά με έντονο δασυτριχισμό, ανδρογενετικού τύπου αλωπεκία, βαθιά φωνή, αυξημένο μυϊκό όγκο, αμηνόρροια, μεταβολές στη σεξουαλική διάθεση (libido), κλειτοριδομεγαλία (διάμετρος κλειτορίδας >4 mm) και ακμή. (1,3,9)

Η αρρενοποίηση αποτελεί κλινική εκδήλωση υψηλής και συχνά ταχείας παραγωγής ανδρογόνων σε υψηλότερα επίπεδα από τα φυσιολογικά, υποδηλώνοντας εμμέσως την παρουσία όγκου που εκκρίνει ανδρογόνα. (1,3,9)

4.3 ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ - ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΙΣΜΟΣ

Η *υπερανδρογοναιμία* χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυξημένων ποσών ανδρογόνων στο αίμα της γυναίκας.

Ως *υπερανδρογονισμός* (Hyperandrogenism) ορίζεται η κλινική εικόνα των χαρακτηριστικών που προκύπτουν από την αυξημένη παραγωγή ή και τη δράση των ανδρογόνων. (13)

4.4 ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ

Ιδιοπαθής δασυτριχισμός ονομάζεται ο δασυτριχισμός, ο οποίος δεν σχετίζεται με την υπερανδρογοναιμία ή άλλα συμπτώματα ενδοκρινικών διαταραχών ή αυξημένης παραγωγής ή δράσης ανδρογόνων.(13)

4.5.ΥΠΕΡΤΡΙΧΩΣΗ

Η υπερτρίχωση ορίζεται ως η υπερβολική τριχοφυΐα, τελική ή χνοώδης, σε μη ανδρογονοεξαρτώμενες περιοχές του σώματος.

Η υπερτρίχωση μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη και αφορά και τα 2 φύλα. (2)

5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση του δασυτριχισμού υπολογίζεται στο 5 - 10% των γυναικών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. (2)

Η μελέτη των παραγόντων οι οποίοι διαμορφώνουν το είδος και την ποσότητα της τριχοφυΐας των ατόμων έχει αναδείξει τον ρόλο της φυλής και της εθνικότητας. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τους Liu, Motan και Claman η φυλή και η εθνικότητα επηρεάζουν σημαντικά την τελική τριχοφυΐα των ανθρώπων. (3)

Οι Καυκάσιοι έχουν υψηλότερη πυκνότητα τριχικών θυλάκων, όπως προκύπτει από βιοψίες του τριχωτού της κεφαλής, από τα άτομα της μαύρης φυλής, οι οποίοι έχουν περισσότερα τριχοθυλάκια από τους Ασιάτες. (3)

Παράλληλα, σύμφωνα με τους William, James, Berger και Elston γυναίκες με κληρονομικότητα από την νοτιοδυτική Ασία, την νότια και ανατολική Ευρώπη συχνά παρουσιάζουν τρίχες στο πρόσωπο, τους μηρούς και την κοιλιακή χώρα. Αντίθετα στις ασθενείς που προέρχονται από την Ασία και τη Ινδία η ανάπτυξη τελικών τριχών σε αυτές τις περιοχές είναι μικρή. (9)

ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΙΝΔΙΑΣ

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 233 Ινδούς ασθενείς (γυναίκες) που διαγνώστηκαν με δασυτριχισμό από το 2014 - 2019, ηλικίας 14-45 ετών, αξιολογήθηκαν τα προφίλ τους. Το 32% αυτών ήταν σε εφηβική ηλικία και το 50% είχε ηλικία 21 - 30 ετών. Το 29,5% των ασθενών είχε σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Το 16,4% είχε αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό του αίματος. Στο 9,8% υπήρχαν συνοδά κλινικά σημεία υπεραδروγοναιμίας (ακμή, διαταραχές εμμήνου ρύσεως, μελανίζουσα ακάνθωση και παχυσαρκία). Το 13% παρουσίασε οικογενή δασυτριχισμό, ενώ ιδιοπαθή το 10,7%.

Προκύπτει λοιπόν ως συμπέρασμα ότι ο δασυτριχισμός στην Ινδία είναι συχνά ιδιοπαθής ή συνοδεύεται από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Ακόμα, διαπιστώθηκε ότι η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, αλλά και οι διαταραχές του θυρεοειδούς αδένος σπάνια αποτελούν αιτία δασυτριχισμού. Τέλος, οι έφηβες και οι νέες, άγαμες ασθενείς της μελέτης παρουσίασαν μεγαλύτερη ανησυχία για την τριχοφυΐα του προσώπου, ενώ η βαθμολογία τους στην κλίμακα Ferriman – Gallwey ήταν <8-16. (14)

ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΑ ΑΙΤΙΑ ΤΟΥ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ

Σε μία μελέτη με 873 ασθενείς, γυναίκες, με έντονο δασυτριχισμό, το 82% είχε σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Το 4,7% είχε ιδιοπαθή δασυτριχισμό, ενώ το 6,75% είχε αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό του αίματος και φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία.
(9)

6. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Επιτροπής Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας και Υπογονιμότητας του Καναδά, το 2017, αναφέρεται ότι ο δασυτριχισμός μπορεί να ταξινομηθεί σε 3 κατηγορίες με βάση την αιτιολογία(3):

- Δασυτριχισμός με υπερανδρογοναιμία (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών ή των όγκων που εκκρίνουν ανδρογόνα)
- Μη ανδρογόνο - εξαρτώμενος δασυτριχισμός (συμπεριλαμβανομένου του δασυτριχισμού που προκαλείται από φάρμακα)
- Ιδιοπαθής δασυτριχισμός.

Ακόμα, ο δασυτριχισμός μπορεί να ταξινομηθεί σε πρωτοπαθή ή ιδιοπαθή και σε δευτεροπαθή ή αληθή.

Ο πρωτοπαθής δασυτριχισμός προέρχεται από αυξημένη ευαισθησία του βολβού της τρίχας στα ανδρογόνα. Τα επίπεδα των ανδρογόνων στον ορό είναι φυσιολογικά. Συνήθως ξεκινά στην εφηβεία και διαρκεί μέχρι την τρίτη δεκαετία της ζωής, στην οποία σταθεροποιείται. (3)

Ο δευτεροπαθής δασυτριχισμός αποτελεί επίπτωση αυξημένης παραγωγής ανδρογόνων από τα επινεφρίδια και τις ωοθήκες. Συνήθως ξεκινά πριν ή μετά την εφηβεία λόγω ενδοκρινικής διαταραχής, η οποία προκαλεί αύξηση των επιπέδων των ανδρογόνων. (10)

7. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ

Ο δασυτριχισμός προκύπτει από:(3,6)

1. Την επίδραση των αυξημένων ανδρογόνων στην τριχοσηγηματογόνο μονάδα.
2. Τον περιφερικό μεταβολισμό των ανδρογόνων.
3. Την αυξημένη ευαισθησία της τριχοσηγηματογόνου μονάδας στα ανδρογόνα.

Στις γυναίκες, τα ανδρογόνα παράγονται από τα επινεφρίδια και τις ωοθήκες. Οι ωοθήκες εκκρίνουν την τεστοστερόνη και την ανδροστενδιόνη, η οποία είναι πρόδρομη των ανδρογόνων. Τα επινεφρίδια παράγουν την DHEA, τη DHEA - S, και την ανδροστενδιόνη, οι οποίες είναι προανδρογόνα, τα οποία μετατρέπονται σε τεστοστερόνη στο δέρμα και στο ήπαρ.

Η διυδροτεστοστερόνη επηρεάζει την ανάπτυξη των τριχών στο θύλακα της τρίχας μέσω της 5α αναγωγής, ένζυμο το οποίο μετατρέπει την τεστοστερόνη σε διυδροτεστοστερόνη.

Τα μόρια των υποδοχέων στο τελικό όργανο (την τρίχα) είναι υπεύθυνα για τη σύνδεση και τη δράση των ανδρογόνων σε εκείνο το επίπεδο. Επειδή το 99% της τεστοστερόνης είναι συνδεδεμένο φυσιολογικά με πρωτεΐνες φορείς στο πλάσμα και είναι η αδέσμευτη τεστοστερόνη είναι αυτή η οποία είναι ενεργή, τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης είναι που σχετίζονται με τις κλινικές εκδηλώσεις του υπερανδρογονισμού. (9)

Τα ανδρογόνα μπορεί να εκκρίνονται σε υψηλότερα επίπεδα από το φυσιολογικό, από τις ωοθήκες ή τα επινεφρίδια και να δημιουργούν δασυτριχισμό. Η υπερβολική παραγωγή ανδρογόνων μπορεί να οφείλεται είτε σε υπερβολική λειτουργία των οργάνων (ωοθήκες, επινεφρίδια) είτε σε νεοπλάσματα. Οι λόγιοι που σχετίζονται με τις ωοθήκες και προκαλούν υπερβολική παραγωγή ανδρογόνων είναι: (9)

- Το PCOS
- Το σύνδρομο Stein - Leventhal
- Οι όγκοι ωοθηκών (καλοήθεις / κακοήθεις)

Οι λόγοι που σχετίζονται με τα επινεφρίδια και την υπερπαραγωγή ανδρογόνων από αυτά, είναι: (9)

- ο Η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων
- ο Οι όγκοι των επινεφριδίων (αδενώματα / καρκινώματα)

Η παρουσία του δασυτριχισμού ως μόνη εκδήλωση, σπάνια αποτελεί ένδειξη υποκείμενης νεοπλασίας. Όμως, όταν αποτελεί κλινική εκδήλωση της αρρενοποίησης και ειδικά όταν εξελίσσεται με γρήγορο ρυθμό μπορεί να είναι ένδειξη υποκείμενου καρκίνου. (9)

Η παρουσία ή μη, ανδρογόνων, επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη της τρίχας. Τα τριχοθυλάκια στις ανδρογονοεξαρτώμενες περιοχές που περιέχουν χνοώδεις τρίχες διεγείρονται από τα ανδρογόνα, ώστε αυτές να μετατραπούν σε τελικές, οι οποίες είναι μεγαλύτερες σε διάμετρο και πιο έντονα χρωματισμένες. Οι τρίχες δεν είναι συγχρονισμένες μεταξύ τους και η αναγενής φάση ποικίλλει ανάλογα με την περιοχή του σώματος. Για παράδειγμα διαρκεί 4 μήνες για την περιοχή του προσώπου. Για την ανταπόκριση σε ορμονική θεραπεία χρειάζονται 6 μήνες και για να γίνουν μέγιστα αυτά τα αποτελέσματα απαιτούνται 9 μήνες, καθώς ο κύκλος ανάπτυξης των τριχών έχει μεγάλη διάρκεια.

Αυτό που παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση του δασυτριχισμού είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ των ανδρογόνων του πλάσματος και της ευαισθησίας του θύλακα της τρίχας στα ανδρογόνα.

Ο τοπικός μεταβολισμός των ανδρογόνων και συγκεκριμένα η μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη από το ένζυμο 5α ρεδουκτάση και η σύνδεση αυτών των μορίων στον υποδοχέα των ανδρογόνων καθορίζουν την ευαισθησία του τριχοθυλακίου.

Αν και η υπερπαραγωγή ανδρογόνων υποκρύπτει συνήθως δασυτριχισμό, η βαθμολογία του δασυτριχισμού συσχετίζεται εμμέσως με το επίπεδο ανδρογόνων, επειδή η ανδρογονοεξαρτώμενη απόκριση του τριχοθυλακίου της σμηγματογόνου μονάδας στα ανδρογόνα ποικίλλει σημαντικά. (2,13,15)

ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Η ανάπτυξη των τριχών επηρεάζεται από τοπικούς και συστηματικούς παράγοντες, αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες και στεροειδή του φύλου. (2) Ο θυρεοειδής αδένας και οι αυξητικές ορμόνες έχει αποδειχθεί ότι διαφοροποιούν το μοτίβο της τριχοφυΐας. Τα στεροειδή, και ιδιαίτερα τα ανδρογόνα, είναι καθοριστικά για τον τύπο των τριχών που σχηματίζονται (τελικές ή χνοώδεις) καθώς, και για την κατανομή αυτών στο ανθρώπινο σώμα.

Κατά την εφηβεία, στην οποία αυξάνονται τα επίπεδα των ανδρογόνων, οι χνοώδεις τρίχες από τριχικούς θύλακες σε συγκεκριμένες περιοχές του σώματος εξελίσσονται σε τελικές τρίχες. (2) Ακόμα, τα ανδρογόνα μέσω διέγερσης των σμηγματογόνων αδένων αυξάνουν την έκκριση του σμήγματος και, κατά συνέπεια, την λιπαρότητα του δέρματος και των τριχών. Επιπλέον, παρατείνουν την αναγεννή φάση των τριχών του σώματος και μειώνουν την διάρκεια της αναγεννούς φάσης των τριχών του τριχωτού της κεφαλής. (2)

Ο δασυτριχισμός προκύπτει από μια αλληλεπίδραση μεταξύ των επιπέδων των ανδρογόνων και της ευαισθησίας του θύλακα της τρίχας στα ανδρογόνα. (2)

Το επίπεδο καθώς και η διάρκεια της έκθεσης στα ανδρογόνα, η τοπική δραστηριότητα της 5α ρεδουκτάσης και η εγγενής ευαισθησία του θύλακα της τρίχας στη δράση των ανδρογόνων καθορίζουν εάν οι χνοώδεις τρίχες θα μετατραπούν σε τελικές τρίχες. (2)

Τα υπερβολικά αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων οδηγούν σε αυξημένη ανάπτυξη τελικών τριχών στα περισσότερα σημεία του σώματος που είναι ευαίσθητα στα ανδρογόνα όπως το άνω χείλος, το πηγούνι, το στήθος, η πλάτη, και η άνω κοιλιακή χώρα. (15)

8. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με τους Κουμαντάκη – Μαθιουδάκη και Ράλλη, ο δασυτριχισμός στην έγκυο γυναίκα οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα ωοθηκικών και πλακουντιακών ανδρογόνων στη τριχοσηγηματογόνο μονάδα.(12)

Τα αίτια του δασυτριχισμού, γενικά, μπορεί να είναι είτε ορμονικά είτε φαρμακευτικά (Πίνακας 1). Στα ορμονικά αίτια ανήκουν η νόσος Cushing, η έκτοπη παραγωγή ACTH, η συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, τα νεοπλάσματα επινεφριδίων με παραγωγή ανδρογόνων, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, οι όγκοι ωοθηκών, η αντίσταση στην ινσουλίνη και συνεπώς η παχυσαρκία, το σύνδρομο SAHA, η εγκυμοσύνη, η υπερπρολακτιναιμία, η δυσγενεσία γονάδων και μπορεί να είναι και ιδιοπαθής. (12)

Τα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν δασυτριχισμό συνήθως είναι, τα αντισυλληπτικά, τα στεροειδή και τα ανδρογόνα. (12)

Ο βαθμός του δασυτριχισμού μπορεί να ποικίλλει από το φυσιολογικό μοτίβο τριχοφυΐας μέχρι την πρώτη κλινική εκδήλωση υπερπαραγωγής ανδρογόνων από αδενοκαρκίνωμα επινεφριδίων.(1)

Η πλειονότητα του δασυτριχισμού προκαλείται από περίσσεια ανδρογόνων σε ποσοστό περίπου 80%, ενώ στην πλειοψηφία των γυναικών με δασυτριχισμό, το 70 - 80% έχει σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. (13)

Ο δασυτριχισμός δεν μπορεί να θεωρηθεί συνώνυμος με τον όρο «κλινικά στοιχεία υπερανδρογοναιμίας» εάν η ολική ή/και η ελεύθερη τεστοστερόνη του ορού είναι φυσιολογικές. Ωστόσο, υπάρχει η πιθανότητα τα «φυσιολογικά» επίπεδα ανδρογόνων που κυκλοφορούν να παίζουν ρόλο στον ιδιοπαθή δασυτριχισμό.

Η ολική τεστοστερόνη του ορού συσχετίζεται καλά με την βιοδραστικότητα των ανδρογόνων του ορού σε νέες γυναίκες με ή χωρίς PCOS. Η εξέταση των υπολοίπων στεροειδών ανδρογόνων εκτός της τεστοστερόνης έχει αποδειχθεί ότι έχει περισσότερη διαγνωστική αξία στους περισσότερους πληθυσμούς. (13)

Η ένδειξη για την περαιτέρω εξέταση ενός ασθενούς με ευμηνόρροια για ήπιο δασυτριχισμό και φυσιολογική ολική τεστοστερόνη ορού υπάρχει μόνο εάν υπάρχουν και

άλλες κλινικές εκδηλώσεις που να υποδηλώνουν πιθανή ενδοκρινική διαταραχή υπερανδρογοναιμίας.

Στο 50% των γυναικών με ήπιο δασυτριχισμό και στις περισσότερες γυναίκες με σοβαρό δασυτριχισμό παρατηρείται ότι, η ολική ή και η ελεύθερη τεστοστερόνη είναι αυξημένη, ενώ στο υπόλοιπο 50% ο δασυτριχισμός είναι ιδιοπαθής. (13)

Η αύξηση στο διπλάσιο ή και περισσότερο, των φυσιολογικών επιπέδων των ανδρογόνων του ορού συνυπάρχει στην πλειοψηφία των γυναικών με βαθμό δασυτριχισμού ή με κάποια άλλη εκδήλωση υπερλειτουργίας της τριχοσηγηματογόνου μονάδας όπως, η υπερβολική κοινή ακμή, η σημηματόρροια ή η ανδρογενετικού τύπου αλωπεκία.

Οι υπόλοιπες αιτίες υπερπαραγωγής ανδρογόνων πέραν του PCOS είναι πιο σπάνιες (Πίνακας 1).

ΑΙΤΙΕΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ
1. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
2. Συγγενής υπερπλασία των Επινεφριδίων (κλασική & μη κλασική)
3. Όγκοι ωοθηκών
4. Όγκοι επινεφριδίων
5. Σύνδρομο Cushing
6. Ακρομεγαλία
7. Υποθυρεοειδισμός
8. Υπερπρολακτιναιμία
9. Φάρμακα (αντισυλληπτικά, στεροειδή, ανδρογόνα κα)

Πίνακας 1. Αιτίες υπερπαραγωγής ανδρογόνων

Η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, είναι η πιο κοινή από αυτές τις διαταραχές (πλην του PCOS), καθώς υπάρχει στο 4,2% των γυναικών με υπερανδρογοναιμία παγκοσμίως, αν και σε κάποιες εθνικότητες η επίπτωση είναι μικρότερη. (13)

Οι όγκοι που εκκρίνουν ανδρογόνα συναντώνται στο 0,2% των γυναικών με υπερανδρογοναιμία και σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% αυτών, είναι κακοήθεις. (13)

Ο δασυτριχισμός συνήθως είναι συνέπεια μιας καλοήθους κατάστασης. Ωστόσο, είναι σημαντικός ο προσδιορισμός της αιτιολογίας του, καθώς μπορεί να αποτελέσει το πρώτο

σύμπτωμα μιας σοβαρής ενδοκρινικής διαταραχής. Οι αιτίες του δασυτριχισμού συνοπτικά είναι:

1. Δασυτριχισμός με υπεραδρογοναιμία (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, όγκοι που εκκρίνουν ανδρογόνα)

Αποτελεί την πιο συχνή μορφή δασυτριχισμού και συνήθως είναι αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής ανδρογόνων, από τις ωοθήκες ή τα επινεφρίδια.

Τα αυξημένα επίπεδα της DHEA-S είναι σχεδόν πάντα επινεφριδιακής προέλευσης, ενώ τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί να έχουν προέλευση από τις ωοθήκες ή τα επινεφρίδια. Οι γυναίκες με υπεραδρογονισμό έχουν συχνά ακανόνιστη έμμηνο ρύση, ανωορρηξία, υπογονιμότητα και κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου ή νεοπλασίας λόγω υπερπαραγωγής οιστρογόνων και υπερινσουλιναιμίας. (3)

Στις καλοήθειες μορφές δασυτριχισμού ανήκουν, η υπερθήκωση των ωοθηκών, η μη κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων και η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία αντίσταση στην ινσουλίνη, οι οποίες τείνουν να ξεκινούν κατά την εφηβεία. Ο δασυτριχισμός που παρουσιάζεται πριν ή μετά την εφηβεία οφείλεται συνήθως σε ωοθηκικά ή επινεφριδιακά νεοπλάσματα ή σχετίζεται με φαρμακευτική αγωγή. (1)

2. Δασυτριχισμός χωρίς υπεραδρογοναιμία (μεσολαβούμενος από φάρμακα ή αναβολικά στεροειδή)
3. Ιδιοπαθής δασυτριχισμός.

8.1.ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Το PCOS αποτελεί την πιο κοινή αιτία δασυτριχισμού στις γυναίκες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2017. (3)

Ο δασυτριχισμός συνήθως αναπτύσσεται στην εφηβεία. Στα συμπτώματα του PCOS ανήκουν οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως ή υπογονιμότητα, η αντίσταση στην ινσουλίνη (με τη μορφή διαβήτη ή μεταβολικού συνδρόμου), τα κλινικά σημεία υπερπαραγωγής ανδρογόνων (συμπεριλαμβανομένης της ακμής και του δασυτριχισμού) και η βιοχημική εικόνα της υπερανδρογοναιμίας.

Θεωρείται ότι το PCOS είναι πιθανόν το αποτέλεσμα πολλών παραγόντων και όχι μιας μεμονωμένης αιτίας. Η εκδήλωση του PCOS συμβαίνει, όταν οι ωθήκες διεγείρονται για να παράγουν υπερβολική ποσότητα ανδρογόνων. Την υπερβολική αυτή παραγωγή ανδρογόνων μπορεί να τροφοδοτήσει η υπερβολική απελευθέρωση LH ή η υπερινσουλιναϊμία.

Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης οδηγούν σε αύξηση της απελευθέρωσης GnRH, αύξηση της LH, η οποία υπερισχύει της ωθυλακιοτρόπου ορμόνης και της αύξησης της παραγωγής ανδρογόνων με παράλληλη μείωση της SHBG.(2)

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών, η υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τις ωθήκες, η οποία εξαρτάται από τη γοναδοτροπίνη, είναι η αιτία υπερανδρογοναιμίας. Υπάρχει βέβαια πιθανότητα να συνοδεύεται από μία σχετικά ήπια αύξηση των ανδρογόνων από τα επινεφρίδια, η οποία σε λίγες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί μεμονωμένα.

Φυσικά το PCOS μπορεί να συσχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο οφείλεται σε αντίσταση στην ινσουλίνη ή σε παχυσαρκία και το οποίο εξετάζεται διαφορετικά από το δασυτριχισμό. Η παχυσαρκία δύναται να επιδεινωθεί ή να προκαλέσει τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του PCOS. (13) Παρακάτω γίνεται σχηματική απεικόνιση της εκδήλωσης του PCOS. (Βλ. Εικόνα 1)



Εικόνα 1. Εκδήλωση PCOS

8.1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ PCOS

Ο επιπολασμός του PCOS στις Η.Π.Α. είναι 8% για τις γυναίκες της μαύρης φυλής και 4,8% για τις γυναίκες της λευκής φυλής. (9)

Οι Azziz et al. σε μελέτη τους ανέφεραν ότι το 74% των γυναικών με δασυτριχισμό είχαν PCOS και το 76% των γυναικών που είχαν διαγνωστεί με PCOS είχαν δασυτριχισμό. Αυτή η διαπίστωση ήταν ανεξάρτητη από την εθνικότητα. (3) Αν και υπάρχουν διαφορετικά κριτήρια για τη διάγνωση του PCOS, τα πλέον αποδεκτά είναι τα κριτήρια του Ρότερνταμ. (3)

8.1.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ PCOS

Η διάγνωση του PCOS βάση των κριτηρίων του Ρότερνταμ απαιτεί τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα 3 κριτήρια:

- 1) Ολιγο-ανωοθυλακιορρηξία δηλαδή, λιγότεροι από 9 κύκλοι εμμήνου ρύσεως ανά έτος ή καταμήνιοι κύκλοι σε απόσταση μεγαλύτερη των 40 ημερών, ο ένας από τον άλλον. (9)
- 2) Κλινικά ή και βιοχημικά ευρήματα υπερανδρογοναιμίας, και
- 3) Πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών στο υπερηχογράφημα και αποκλεισμός άλλων αιτιών της υπερανδρογοναιμίας και ανωορρηξίας. (3,13)

Η παρουσία κύστεων στις ωοθήκες δεν είναι απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση, καθώς ούτε και οι εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις, μόνο, για να τεθεί η διάγνωση. (2,9)

8.1.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ PCOS

Το PCOS μπορεί να εκδηλώνεται κλινικά με ακανόνιστη έμμηνο ρύση, ενδομήτρια υπερπλασία, υπογονιμότητα, παχυσαρκία του κεντρικού τμήματος του σώματος και μελανίζουσα ακάνθωση.

Η υπερανδρογοναιμία μπορεί να προκληθεί από αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία, οι οποίες διεγείρουν τα επινεφρίδια και τις ωοθήκες για την αύξηση της παραγωγής ανδρογόνων. Η υπερινσουλιναιμία αναστέλλει επίσης την ηπατική σύνθεση της SHBG, αυξάνοντας τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης στον ορό του αίματος.

Το σύνδρομο HAIR-AN αποτελεί μια σοβαρή παραλλαγή του PCOS που χαρακτηρίζεται από, υπερανδρογοναιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και μελανίζουσα ακάνθωση. Η εμφάνιση ακμής, δασυτριχισμού και ακανόνιστου καταμήνιου κύκλου συμβαίνει συχνά κατά την εμμηναρχή και η θεραπεία της περιλαμβάνει συνδυασμένα αντισυλληπτικά από του στόματος κατά την εφηβεία, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Όταν γίνει διακοπή των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών είναι πιθανό να ακολουθήσει έντονη υποτροπή των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της περίσσειας ανδρογόνων.

Οι γυναίκες με PCOS διατρέχουν κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, διαβήτη τύπου 2 και στεφανιαία καρδιακή νόσο. (3)

Η διάγνωση του PCOS στις γυναίκες κατά την εφηβεία είναι αμφιλεγόμενη, λόγω της ομοιότητας των διαγνωστικών χαρακτηριστικών του με τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά της περιόδου αυτής. (3)

8.1.4. ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ PCOS

Μια συστηματική ανασκόπηση σε γυναίκες με PCOS ανέφερε τις ευεργετικές επιδράσεις των παρεμβάσεων της άσκησης στη μείωση του βάρους, τη δυσλιπιδαιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο, την μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και τον διαβήτη. (3)

Σε μια άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με PCOS που έκαναν συνήθως σωματική δραστηριότητα (π.χ. περπάτημα για μεταφορά, ψώνια ή μέτρια κίνηση χωρίς ένταση) είχαν καλύτερο ανθρωπομετρικό και μεταβολικό προφίλ από ό,τι είχαν οι γυναίκες με PCOS και καθιστική ζωή. (3)

8.2 ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων ή το επινεφριδιακογεννητικό σύνδρομο (CAH)(9) είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή με επιπολασμό περίπου 1:10.000 που προκαλείται από αυτοσωμικές υπολειπόμενες μεταλλάξεις του γονιδίου CYP21A2, εξαιτίας των οποίων, τα επινεφρίδια χάνουν τη λειτουργία τους. (16)

Πρόκειται για μία διαταραχή που επηρεάζει τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα να παράγουν κορτιζόλη. (9) Το γονίδιο CYP21A2 κωδικοποιεί την 21-υδροξυλάση. Η διαταραχή στη λειτουργία της 21-υδροξυλάσης, η οποία καταλύει τη μετατροπή της 17-OHP σε 11-

δεοξυκορτιζόλη στα επινεφρίδια, μειώνει την παραγωγή γλυκοκορτικοειδών και αυξάνει τα επίπεδα των ανδρογόνων.

Ανάλογα με το μέγεθος αυτής της αλλαγής υπάρχουν δύο κλινικοί φαινότυποι. Αυτοί διακρίνονται στην κλασική συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων (C-CAH), με έναρξη πριν από τη γέννηση, ασάφεια των γεννητικών οργάνων κατά τη γέννηση ή νωρίς στην παιδική ηλικία, με ή χωρίς αρρενοποίηση, περίσσεια ανδρογόνων και ανεπάρκεια κορτιζόλης.

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει την μη κλασική συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων (NC-CAH) της οποίας η εκδήλωση συμβαίνει στην εφηβεία ή στην πρώιμη ενήλικη ζωή με δασυτριχισμό, πρόωρη εμμηναρχή, ακμή, ακανόνιστο εμμηνορροϊκό κύκλο ή υπογονιμότητα. (16)

Η NC-CAH εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα από την C-CAH, η οποία γενικά θεωρείται σπάνια.

8.2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η μη κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων CAH έχει επιπολασμό 0,1% στους Καυκάσιους και 3,7% σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, δηλαδή, Εβραίους Ασκενάζι, Ισπανόφωνους και άτομα με καταγωγή από την Ανατολική Ευρώπη. Μόλις το 2 - 4% των ασθενών με δασυτριχισμό οφείλεται σε CAH. Η μη κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων είναι η συχνότερη αιτία υπερανδρογονισμού προερχόμενου από τα επινεφρίδια και προκύπτει από μερική έλλειψη του ενζύμου 21-υδροξυλάση. (3)

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 αναφέρεται ότι συχνά, η μη κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων εκδηλώνεται με δασυτριχισμό και ότι η κλινική της εικόνα είναι παρόμοια με αυτή του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Βέβαια, ο επιπολασμός της μη κλασικής συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων είναι πολύ χαμηλός εκτός από συγκεκριμένες εθνικότητες, οι οποίες είναι υψηλού κινδύνου. (3)

8.2.2. ΚΛΑΣΙΚΗ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Η κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων παρουσιάζεται με τρεις μορφές:

- ανεπάρκεια 21υδροξυλάσης

- ανεπάρκεια 11β υδροξυλάσης
- ανεπάρκεια 3β υδροξυστεροειδούς αφυδρογονάσης

Η ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης είναι η πιο κοινή από αυτές (1). Οι διαταραχές αυτές που συνήθως εμφανίζονται από τη γέννηση ή την πρώιμη βρεφική ηλικία, τείνουν να παρουσιάζονται με περίσσεια ανδρογόνων και ανεπάρκεια κορτιζόλης στον εργαστηριακό έλεγχο, και κλινικά με δασυτριχισμό και ασάφεια στο σχηματισμό των γεννητικών οργάνων, (2) πρόωρη ανάπτυξη και αρρενοποίηση. (9)

8.2.3. ΜΗ ΚΛΑΣΙΚΗ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Η μη κλασική ή όψιμης έναρξης συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων είναι πιο ήπια, κλινικά. Παραμένει ασυμπτωματική μέχρι την εφηβεία (3), ενώ αρχίζει να αναπτύσσεται προς το τέλος της παιδικής ηλικίας ή στην αρχή της ενήλικης ζωής.

Σύμφωνα με τους Liu K, Motan T, και Claman P, τα συμπτώματα αυτής της διαταραχής είναι συνήθως, με βάση τη μελέτη των Moran, Azziz και Carmina ο δασυτριχισμός (59%), η ολιγομηνόρροια (54%), η ακμή (33%), η υπογονιμότητα (13%), η αλωπεκία (8%) και η πρωτοπαθής αμηνόρροια (4%), αλλά απουσιάζει η ανεπάρκεια κορτιζόλης, εργαστηριακά. (3,15)

Πολλές φορές τα συμπτώματα της NC-CAH είναι όμοια με τα συμπτώματα του PCOS. Οι διαφορετικές εκδηλώσεις της NC-CAH εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της έλλειψης βιοσύνθεσης των ανδρογόνων. (3)

Η μη κλασική μορφή συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων οφείλεται σχεδόν πάντα σε ανεπάρκεια της 21 υδροξυλάσης, η οποία επιφέρει αύξηση της παραγωγής της 17-υδροξυπρογεστερόνης και της ανδροστενδιόνης. (2) Για το λόγο αυτό οι περισσότεροι ειδικοί υποστηρίζουν τον έλεγχο 17 - υδροξυπρογεστερόνης στον ορό σε γυναίκες με δασυτριχισμό λόγω υπερανδρογοναιμίας ή συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών με υπερανδρογοναιμία. (3)

8.3. ΟΓΚΟΙ ΩΟΘΗΚΩΝ

Οι όγκοι που εκκρίνουν ανδρογόνα αποτελούν μόλις το 5% του συνόλου των όγκων των ωοθηκών.

Οι όγκοι αυτοί, μπορούν να προκαλέσουν δασυτριχισμό, συνήθως σε μεγαλύτερες ηλικίες και τείνουν να εξελίσσονται πιο γρήγορα. Τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό είναι μεγαλύτερα από 150 - 200 ng/dL. (2) Αντίθετα με το PCOS, οι όγκοι αυτοί λειτουργούν αυτόνομα. (2)

Η LH και τα επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης συχνά μειώνονται, ενώ τα επίπεδα των ανδρογόνων που κυκλοφορούν συνήθως είναι διπλάσια του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ή υψηλότερα. Το 50% περίπου των όγκων των ωοθηκών που εκκρίνουν ανδρογόνα είναι κακοήθεις.

Σε τέτοιες περιπτώσεις τα συμπτώματα που εμφανίζουν οι ασθενείς είναι, ο δασυτριχισμός ταχείας έναρξης, η αρρενοποίηση, και η παρουσία κοιλιακής ή πυελικής μάζας. (3) Οι συνήθεις ηλικίες εμφάνισης τέτοιων όγκων είναι, τα 20- 40 έτη. (9)

Οι καλοήθεις όγκοι των ωοθηκών περιλαμβάνουν τα αρρενοβλαστώματα, τα οποία είναι ομόπλευρα μικροαδενώματα. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί δασυτριχισμός λόγω όγκων των κυττάρων Leydig, των κυττάρων των πυλών, των κοκκιωδών κυττάρων ή της κάψας, καθώς και των ωχρινομάτων. (9)

8.4. ΟΓΚΟΙ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Οι όγκοι των επινεφριδίων ανήκουν στις σπάνιες αιτίες υπερανδρογοναιμίας. Η πλειοψηφία αυτών είναι καρκινώματα των επινεφριδίων και τυπικά προκαλούν αύξηση της έκκρισης της κορτιζόλης και αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και συγκεκριμένα DHEA και DHEA-S.

Εξαιτίας αυτών, οι ασθενείς συχνά αναπτύσσουν ταχέως σύνδρομο Cushing και υπερανδρογονισμό.(2)

8.5. ΝΟΣΟΣ του CUSHING

Η νόσος του Cushing είναι μια σχετικά σπάνια ασθένεια, με ετήσια επίπτωση 0,2 - 5,0 ανά εκατομμύριο άτομα. (17) Συνήθως, είναι το αποτέλεσμα της ανάπτυξης αδενώματος του φλοιού των επινεφριδίων. Αυτό οδηγεί στην αύξηση της έκκρισης κορτιζόλης, αλλά και στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων από τα επινεφρίδια. (2)

Ο δασυτριχισμός αποτελεί ένα συχνό σύμπτωμα αυτής της νόσου και μπορεί να συνυπάρχει με, αύξηση του σωματικού βάρους, παχυσαρκία με κατανομή στον κορμό,

υπέρταση, στρογγυλοποίηση του προσώπου (πανσεληνοειδές προσωπίο), ραβδώσεις στην περιοχή της κοιλίας, ακανόνιστο καταμήνιο κύκλο, μυϊκή αδυναμία των εγγύς τμημάτων των άκρων και μεταβολικές διαταραχές. (2,3)

Σε κάποιους από τους ασθενείς με σύνδρομο Cushing μπορεί να συμβαίνουν περιοδικές και διαλείπουσες αυξήσεις στα επίπεδα της κορτιζόλης, γεγονός που προκαλεί επαναλαμβανόμενα επεισόδια κλινικής συμπτωματολογίας. Αυτό, ονομάζεται κυκλικό σύνδρομο Cushing. (17)

Το χρονικό διάστημα της έκκρισης της κορτιζόλης σε αυτούς τους ασθενείς δεν μπορεί να προβλεφθεί και συχνά παρατηρούνται «φυσιολογικά» αποτελέσματα κατά τον εργαστηριακό έλεγχο, τις περιόδους που δεν εκκρίνεται η αυξημένη κορτιζόλη. Κατά συνέπεια, τόσο η διάγνωση όσο και η θεραπεία του συνδρόμου Cushing, στις ημέρες μας, αποτελεί πρόκληση.

Σε πρόσφατη μελέτη φαίνεται ότι η παθογένεια του συνδρόμου Cushing είναι πιθανό να σχετίζεται με υποθαλαμικούς παράγοντες, μηχανισμούς ομοιόστασης και νέκρωσης όγκου. (17)

8.6.ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μια κατάσταση κατά την οποία τα κύτταρα δεν καταφέρνουν να ανταποκριθούν φυσιολογικά στην ινσουλίνη.

Η σοβαρή υπερινσουλιναιμία προκαλεί αυξημένη έκκριση GnRH, αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και μειωμένη SHBG, με αποτέλεσμα να υπάρχουν αυξημένα επίπεδα ελεύθερης ή ενεργής τεστοστερόνης στον ορό των ασθενών. (2)

Οι γυναίκες που έχουν σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη ή υπερινσουλιναιμία αναπτύσσουν συχνά δαυστριχισμό. (2)

8.7.ΥΠΕΡΘΗΚΩΣΗ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Η υπερθήκωση είναι μια σπάνια διαταραχή, αγνώστου αιτιολογίας, κατά την οποία η ωοθήκη περιέχει νησίδες υπερπλαστικών ωχρινοποιημένων κυττάρων οι οποίες βρίσκονται διάσπαρτα μέσα στο στρώμα.

Τα υπερπλαστικά αυτά κύτταρα έχουν την τάση να παράγουν αυξημένα ποσά τεστοστερόνης με αποτέλεσμα, κλινικά, την εμφάνιση δασυτριχισμού και ενδεχομένως αρρενοποίησης.

Η εικόνα των ωθηκών, κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο μοιάζει με αυτή του PCOS. (2)

8.8. ΦΑΡΜΑΚΑ

Η χρήση πολλών, διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών έχει συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με την ανάπτυξη του δασυτριχισμού. (2)

Τα πιο γνωστά φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για δασυτριχισμό είναι η δαναζόλη (αναβολικό στεροειδές που ενισχύει την απόδοση), η κυκλοσπορίνη (για την αντιμετώπιση ψωρίασης, ατοπικού εκζέματος, αρθρίτιδας, κα), η μινοξιδίλη (από του στόματος αντιυπερτασικό, ως τοπικό για την ανδρογενετική αλωπεκία), η διαζοξίδη (για υπογλυκαιμία, υπέρταση), η πενικιλλαμίνη, η ιντερφερόνη, η φαινυτοΐνη, η κετουξιμάμπη (cetuximab), τα γλυκοκορτικοστεροειδή, οι κρέμες ή τα επιθέματα ανδρογόνων, οι προγεστίνες και οι ανταγωνιστές οιστρογόνων (κλομιφαίνη, ταμοξιφαίνη). (3)

Η υπερτρίχωση είναι η αύξηση των μη ανδρογόνο-εξαρτώμενων τριχών του σώματος και αφορά και τα δύο φύλα. Η υπερτρίχωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα χρήσης των ακόλουθων φαρμάκων: φαινυτοΐνη, ακεταζολαμίδη, στρεπτομυκίνη, λατανοπρόστη, κυκλοσπορίνη, ψωραλένιο, διαζοξειδίο, μινοξιδίλη. (3)

Η υπερτρίχωση συνήθως εκδηλώνεται στα άκρα, τον κορμό, την πλάτη και περιστασιακά, στο πρόσωπο. Η αιτιολογία της δεν είναι ορμονική, μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη, ενώ απουσιάζει ένα συγκεκριμένο πρότυπο κατανομής της τριχοφυΐας. Η υπερτρίχωση φαρμακευτικής αιτιολογίας υποχωρεί μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής που ενοχοποιείται. (3)

8.9. ΑΛΛΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΦΥΣΗ

Οι ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με την υπόφυση δεν αποτελούν συνηθισμένη αιτία δασυτριχισμού. (3) Η διάγνωση τους γίνεται συνήθως από ποικίλες, άλλες, κλινικές εκδηλώσεις και συμπτώματα.

Ο υποθυρεοειδισμός και ο υπερθυρεοειδισμός σπάνια σχετίζονται με δασυτριχισμό, ως μεμονωμένη κλινική εκδήλωση. (3)

Η *υπερπρολακτιναιμία*, η οποία είναι η αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης του ορού, παρουσιάζεται με συμπτώματα όπως γαλακτόρροια, αμηνόρροια, υπογονιμότητα και σπάνια, δασυτριχισμό. (3)

Υπερπρολακτιναιμία εμφανίζεται ακόμα σε ασθενείς με PCOS, υποθυρεοειδισμό, πρόσληψη φαινοθειαζίνης και ηπατονεφρική ανεπάρκεια. Τα προλακτινώματα (αδενώματα της υπόφυσης με υπερέκκριση προλακτίνης) με κλινικές εκδηλώσεις δασυτριχισμού και ακμής συναντώνται σε συχνότητα 20%. (9)

Η *ακρομεγαλία* αποτελεί μια σπάνια αιτία δασυτριχισμού που συχνά εκδηλώνεται με προεκβολή του μετώπου, αύξηση μεγέθους των άκρων (χεριών και των ποδιών), διεύρυνση της κάτω γνάθου, υπεριδρωσία και βαθιά φωνή. (3)

8.10. ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ

Ο ιδιοπαθής δασυτριχισμός αποτελεί τη 2^η πιο συχνή αιτία δασυτριχισμού μετά το PCOS. (3)

Συχνά η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού. Οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με ιδιοπαθή δασυτριχισμό έχουν συνήθως φυσιολογικές συγκεντρώσεις ανδρογόνων στον ορό του αίματος, χωρίς διαταραχές στον καταμήνιο κύκλο. (2)

Ο όρος «ιδιοπαθής δασυτριχισμός» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον δασυτριχισμό που συμβαίνει σε συνδυασμό με φυσιολογικούς κύκλους ωορρηξίας, φυσιολογικές συγκεντρώσεις ανδρογόνων και φυσιολογική μορφολογία ωοθηκών. Παρουσιάζεται στο 5 - 15% όλων των γυναικών με δασυτριχισμό και στο 50% των γυναικών με ήπιο δασυτριχισμό (κλίμακα Ferriman-Gallwey, βαθμολογία 8-15).

Ο ιδιοπαθής δασυτριχισμός μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη ευαισθησία της τριχοσηγηματογόνου μονάδας στα φυσιολογικά επίπεδα των ανδρογόνων, σε μια αύξηση των γονιδίων στην περιφερική μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη από την 5α ρεδουκτάση ή σε μια αλλαγή στη λειτουργία του υποδοχέα των ανδρογόνων. Παράδειγμα αποτελεί ο οικογενής δασυτριχισμός που συχνά επηρεάζει γυναίκες της Μεσογείου ή της Ανατολικής Ινδίας. (3)

Επειδή σε ορισμένες καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχει με παρουσία πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών στον υπερηχογραφικό έλεγχο, προέκυψαν τα κριτήρια Ρότερνταμ.

Παραμένει ασαφές το ποσοστό των γυναικών με ιδιοπαθή δασυτριχισμό που εμπίπτουν στα κριτήρια του Ρότερνταμ για το «PCOS ωορρηξίας», καθώς απουσιάζουν προς το παρόν οι μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνουν διακολλικό υπερηχογράφημα και υψηλής ποιότητας τεχνολογίες προσδιορισμού ανδρογόνων. (13)

8.11. ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΣ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ

Ο μετεμμηνοπαυσιακός δασυτριχισμός μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες, όπως οι όγκοι ωοθηκών και επινεφριδίων, η υπερθήκωση ωοθηκών, τα εξωγενή ανδρογόνα και το σύνδρομο Cushing. (18)

Ο μετεμμηνοπαυσιακός υπερανδρογονισμός συμβαίνει κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση και οφείλεται σε υπερπαραγωγή ανδρογόνων από έναν όγκο ωοθηκών ή επινεφριδίων. Χρειάζεται ενδεδειγμένος έλεγχος για να προσδιοριστούν οι υποκείμενες αιτίες και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Η έναρξη, η εξέλιξη και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων είναι ενδεικτικά για περαιτέρω διερεύνηση.

Η μέτρηση της τεστοστερόνης ορού παρέχει σημαντικές πληροφορίες για το βαθμό της περίσσειας ανδρογόνων. Η τεστοστερόνη >5 nmol/L σχετίζεται με συμπτώματα αρρενοποίησης και θα πρέπει να οδηγήσει σε περαιτέρω διερεύνηση με απεικονιστικές μεθόδους για τον αποκλεισμό όγκου που παράγει ανδρογόνα. Δεν υπάρχει μέθοδος για τη διάκριση ενός όγκου που παράγει ορμόνες των ωοθηκών από την υπερθήκωση των ωοθηκών, αν και η τελευταία σχετίζεται με βραδύτερη ανάπτυξη αρρενοποιητικών συμπτωμάτων και αμφοτερόπλευρη αύξηση του μεγέθους των ωοθηκών.

Η χειρουργική επέμβαση κυρίως με αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή ή αφαίρεση όγκου των επινεφριδίων είναι η θεραπεία που προτείνεται, και ακολούθως ιστοπαθολογική τους εξέταση. Τα ανάλογα GnRH μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική θεραπεία της υπερθήκωσης των ωοθηκών.

Το PCOS είναι ίσως η πιο κοινή αιτία ήπιων έως μέτριων συμπτωμάτων υπερανδρογονισμού και τεστοστερόνης <5 nmol/L σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε

αυτή την περίπτωση, η προτεινόμενη θεραπεία περιλαμβάνει αντιανδρογόνα και συγκεκριμένα έναν αναστολέα του υποδοχέα των ανδρογόνων ή/και έναν αναστολέα της 5α αναγωγάσης. Η μη κλασσική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με παρόμοιο τρόπο ή με κορτιζόνη, ενώ το σύνδρομο Cushing αντιμετωπίζεται κυρίως με χειρουργική επέμβαση. (19)

Παρακάτω θα παρουσιαστούν δύο διαφορετικές περιπτώσεις μετεμμηνοπαυσιακού δασυτριχισμού.

Μια σπάνια αιτία μετεμμηνοπαυσιακού δασυτριχισμού παρουσιάστηκε σε μία γυναίκα 64 ετών με ιστορικό υπέρτασης, θυρεοτοξίκωσης και μη-ρυθμιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη με πολλαπλούς από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες, η οποία παρουσίασε σταδιακά προοδευτική, υπερβολική τριχοφυΐα χωρίς άλλες εκδηλώσεις αρρενοποίησης. Κατά την κλινική εξέταση, δεν είχε χαρακτηριστικά συνδρόμου Cushing ή κλειτοριδομεγαλία. Ο δασυτριχισμός της μετρήθηκε με την κλίμακα Ferriman-Gallwey και ήταν 9.

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο ανιχνεύθηκαν αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης με φυσιολογικά DHEAS, ODST, 17-OHP και προλακτίνη. Το τεστ καταστολής χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνης δεν κατέστειλε την τεστοστερόνη περισσότερο από 40%. Η αξονική τομογραφία των επινεφριδίων και της πυέλου ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Το διακολπικό υπερηχογράφημα έδειξε αύξηση του μεγέθους των ωοθηκών, αμφοτερόπλευρα. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε λήψη αίματος από επινεφριδιακές και ωοθηκικές φλέβες για τον έλεγχο της πηγής περίσσειας ανδρογόνων, αλλά μόνο η αριστερή επινεφριδιακή φλέβα καθετηριάστηκε επιτυχώς και η οποία έδειξε μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης συγκριτικά με την περιφέρεια.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε ολική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπινγο-ωοθηκεκτομή. Τα επίπεδα τεστοστερόνης ομαλοποιήθηκαν μετεγχειρητικά. Ο γλυκαιμικός της έλεγχος βελτιώθηκε. Η βιοψία έδειξε στοιχεία αμφοτερόπλευρης διάχυτης υπερπλασίας των κυττάρων Leydig των ωοθηκών. (18)

Η αξιολόγηση του μετεμμηνοπαυσιακού δασυτριχισμού χρειάζεται προσεκτικό ιστορικό και κλινική εξέταση που ακολουθείται από εργαστηριακό έλεγχο και απεικονιστικές εξετάσεις. Η λήψη δειγμάτων αίματος από επινεφριδιακές και ωοθηκικές φλέβες μπορεί

να βοηθήσουν στη διάγνωση, αν και είναι μια τεχνικά δύσκολη διαδικασία με χαμηλά ποσοστά επιτυχίας. Η αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή είναι ίσως η πιο αποτελεσματική θεραπεία. Η επιτυχής θεραπεία του υπερανδρογονισμού μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Η αμφοτερόπλευρη διάχυτη υπερπλασία των κυττάρων Leydig είναι μια σπάνια αλλά σημαντική αιτία μετεμμηνοπαυσιακού δασυτριχισμού. (18)

Σε άλλη περίπτωση μία γυναίκα 61 ετών προσήλθε για αξιολόγηση του δασυτριχισμού. Η κλινική εξέταση αποκάλυψε φυσιολογικά ζωτικά σημεία και συμπτώματα αρρενοποίησης. Στον εργαστηριακό έλεγχο το επίπεδο αιμοσφαιρίνης ήταν 16,2 g/dL (αναφορά, 12,0-15,5 g/dL), το ολικό επίπεδο τεστοστερόνης ήταν 803 ng/dL (αναφορά, 3-41 ng/dL) και το επίπεδο ελεύθερης τεστοστερόνης ήταν 20,2 pg/mL (αναφορά, 0,0-4,2 pg/mL). Η μαγνητική τομογραφία της πυέλου έδειξε αμφοτερόπλευρη ομοιογενή πάχυνση των ωοθηκών. Με βάση τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας και την κλινική εικόνα, η ασθενής διαγνώστηκε με υπερθήκωση των ωοθηκών και υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή. Η ιστοπαθολογία επιβεβαίωσε όγκο κυττάρων Leydig (LCT) και στις δύο ωοθήκες. Έξι μήνες αργότερα, τα επίπεδα τεστοστερόνης ομαλοποιήθηκαν, με σημαντική βελτίωση στον δασυτριχισμό και τα συμπτώματα αρρενοποίησης. (20)

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να γνωρίζουν τους όγκους που εκκρίνουν ανδρογόνα, συμπεριλαμβανομένων των σπάνιων αμφοτερόπλευρων LCT σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που παρουσιάζουν προοδευτική υπερτρίχωση και αρρενοποίηση. Εντοπίζεται τυπικά έντονη υπερανδρογοναιμία με ολικό επίπεδο τεστοστερόνης >150 ng/dL (5,2 nmol/L) ή επίπεδο θεϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης ορού >700 μg/dL (21,7 nmol/L). Θα πρέπει να αναγνωριστεί ότι η διάχυτη στρωματική υπερπλασία των κυττάρων Leydig και τα μικρά LCT μπορεί να μην ανιχνευθούν κατά τον απεικονιστικό έλεγχο και σε ορισμένες περιπτώσεις μόνο η ιστοπαθολογική εξέταση μπορεί να επιβεβαιώσει το αποτέλεσμα. (20)

9. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι περισσότερες γυναίκες με δασυτριχισμό αναζητούν ιατρική βοήθεια λόγω της επιβάρυνσης της αισθητικής τους εικόνας από την ανεπιθύμητη τριχοφυΐα. Σε πολλές από αυτές τις ασθενείς μπορεί να υπάρχουν υποκείμενες καταστάσεις υπεραδρογοναιμίας. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να ληφθεί ένα λεπτομερές ιστορικό, και να πραγματοποιηθούν κλινική εξέταση και εργαστηριακός έλεγχος για τον εντοπισμό ενδοκρινικών διαταραχών, εφόσον υπάρχουν. (2)

Για την καλύτερη κατανόηση, ακολουθούν παραδείγματα περιπτώσεων ασθενών και ο τρόπος διάγνωσης και θεραπείας τους:

Μια ασθενής που προσήλθε λόγω ανεπιθύμητης τριχοφυΐας κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ότι εμφάνιζε χνοώδεις τρίχες. Πρακτικά, το κλινικό αυτό εύρημα αποκλείει παθογενετικά τη μεσολάβηση των ανδρογόνων. Στην περίπτωση αυτή είναι πιθανό η αιτιολογία του δασυτριχισμού να είναι φαρμακευτική. Τα κυριότερα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν δασυτριχισμό έχουν αναφερθεί παραπάνω. Η αντιμετώπιση σε αυτή την περίπτωση είναι η διακοπή του ένοχου φαρμάκου, όταν αυτό είναι εφικτό. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει ιστορικό λήψης φαρμάκων, οι χνοώδεις τρίχες μπορούν να αντιμετωπιστούν αισθητικά με διάφορους τρόπους. Το ενδεχόμενο ο δασυτριχισμός με χνοώδεις τρίχες να είναι στο πλαίσιο υποκείμενης κακοήθειας υφίσταται, αλλά σε αυτή την περίπτωση η ασθενής θα είχε συνοδή συμπτωματολογία και ταχύτερη εξέλιξη των κλινικών εκδηλώσεων.

Εάν οι τρίχες στις περιοχές με την ανεπιθύμητη τριχοφυΐα είναι τελικές, τότε το ιστορικό της συχνότητας του καταμήνιου κύκλου είναι το επόμενο που πρέπει να ληφθεί υπόψη. Ένα φυσιολογικό εμμηνορροϊκό μοτίβο σπάνια συνδέεται με δασυτριχισμό ο οποίος οφείλεται σε υπερανδρογοναιμία.

Ο φυσιολογικός καταμήνιος κύκλος ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Κατά την εφηβεία, ο κύκλος είναι 34 μέρες, κατά μέσο όρο. Στις γυναίκες, οι οποίες είναι μεγαλύτερης ηλικίας, είναι 28 μέρες. Ένα φυσιολογικό μοτίβο περιλαμβάνει περίπου 12 καταμήνιους κύκλους το χρόνο, με διαφορετική διάρκεια ο καθένας. Ο μεγαλύτερος κύκλος μείον τον μικρότερο κύκλο δεν πρέπει να είναι περισσότερο από 10 μέρες. (3)

Οι γυναίκες που έχουν φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο και κατανομή τελικών τριχών που εντοπίζεται στα χέρια, τα πόδια, το πηγούνι και το άνω χείλος μπορεί να χαρακτηριστούν ως, γυναίκες με δασυτριχισμό με φυσιολογικό κύκλο. Η κατάλληλη θεραπεία για αυτές τις γυναίκες είναι η εφαρμογή μεθόδων αποτρίχωσης. Σε κάποιες περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς δυσκολεύονται να αντιμετωπίσουν την ανεπιθύμητη τριχοφυΐα τους και επιθυμούν να αλλάξουν το φυσιολογικό αναπαραγωγικό και ορμονικό τους προφίλ με λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων όπως, οιστρογόνα, προγεστίνες ή αντιανδρογόνα.

Οι γυναίκες με φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο και κατανομή τελικών τριχών κατά το ανδρικό πρότυπο, είναι πολύ σπάνιες. Πιθανότατα η αιτία είναι η διαλείπουσα απελευθέρωση ανδρογόνων, που δεν είναι εφικτό να εντοπιστεί. Αυτή η κατάσταση συναντάται συχνά σε γυναίκες που ασχολούνται με την έντονη γυμναστική.

Στην σπάνια περίπτωση που η αιτία του δασυτριχισμού είναι η αυξημένη ευαισθησία των υποδοχέων στα ανδρογόνα, εάν βρεθεί κάποια υπεύθυνη φαρμακευτική ουσία, θα πρέπει να σταματήσει η χορήγησή της.

Σε γυναίκες με τελικές τρίχες και με ιστορικό ανώμαλου καταμήνιου κύκλου και ολιγοαμηνόρροια θα πρέπει να ελέγχεται η τεστοστερόνη του πλάσματος με πολλά δείγματα, ώστε τα αποτελέσματα να είναι έγκυρα. (3)

9.1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Τα σημαντικά στοιχεία κατά τη λήψη ενός ιστορικού περιλαμβάνουν την ηλικία έναρξης και το ιστορικό της εμμηνου ρύσεως. Ακόμα, καθοριστικά στοιχεία είναι η ηλικία έναρξης του δασυτριχισμού, η φύση του, σε ότι αφορά την παρουσία χνοωδών ή τελικών τριχών και ο ρυθμός της εξέλιξης του.

Το ιστορικό μιας ασθενούς για να είναι ολοκληρωμένο χρειάζεται να περιλαμβάνει τις διαγνώσεις και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν ακολουθηθεί στο παρελθόν. Η αποσαφήνιση των συναισθημάτων της ασθενούς για τον δασυτριχισμό και η άποψή της για την επίδραση του δασυτριχισμού στη ζωή της είναι καθοριστικά στοιχεία κατά τη λήψη του ιστορικού.

Στο οικογενειακό ιστορικό μεγάλη σημασία έχει το μοτίβο ανάπτυξης των τριχών σε άλλες γυναίκες της οικογένειας. Ένα φυσιολογικό γυναικείο μοτίβο τριχοφυΐας στο συγγενικό περιβάλλον είναι ένα σημαντικό στοιχείο για τη διάγνωση. (1)

Οι ερωτήσεις προς την ασθενή θα πρέπει να επικεντρώνονται στη διάρκεια των συμπτωμάτων, στην έναρξη, στην επιδείνωση του δασυτριχισμού, στην εμφάνιση του κατά την ενήλικη ή την εφηβική ηλικία. Η ανάπτυξη του δασυτριχισμού στην ενήλικη ζωή θα πρέπει να εγείρει υποψίες για όγκους που εκκρίνουν ανδρογόνα, με κλινικά σημεία αρρενοποίησης (βαθεία φωνή, ακμή, αυξημένη μυϊκή μάζα, ανδρογενετικού τύπου αλωπεκία και κλειτοριδομεγαλία).

Οι ασθενείς με PCOS συχνά παρουσιάζουν ακανόνιστο κύκλο εμμήνου ρύσεως. Οι γυναίκες με συχνή έμμηνο ρύση μπορεί να έχουν ιδιοπαθή δασυτριχισμό. Η εθνικότητα θα πρέπει επίσης να σημειώνεται κατά τη λήψη του ιστορικού. Οι γυναίκες μεσογειακής καταγωγής έχουν κατά μέσο όρο περισσότερες τρίχες σε σύγκριση με τις γυναίκες από την Ασία, που έχουν σχετικά μικρότερη τριχοφυΐα στο σώμα. (2) Τέλος, θα πρέπει να εξεταστεί το οικογενειακό ιστορικό δασυτριχισμού, υπογονιμότητας και παχυσαρκίας λόγω χρήσης φαρμάκων. (2,3) Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα βασικά στοιχεία που πρέπει να περιλαμβάνει το ιστορικό.

Στοιχεία που πρέπει να περιλαμβάνει το ιστορικό είναι:
• Έναρξη δασυτριχισμού
• Συμπτώματα αρρενοποίησης: κλειτοριδομεγαλία, βαθεία φωνή, ανδρογενετική αλωπεκία
• Ιστορικό εμμήνου ρύσεως
• Αύξηση βάρους
• Ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής
• Οικογενειακό ιστορικό υπερανδρογοναιμίας ή/και δασυτριχισμού

Πίνακας 2. Στοιχεία ιστορικού

9.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Κατά την κλινική εξέταση απαιτείται μια ενδελεχής αξιολόγηση των ανδρογονοεξαρτώμενων περιοχών του δέρματος της ασθενούς όπως, οι παρειές, οι ώμοι, το στήθος και το άνω μέρος της κοιλιάς. Η κλίμακα των Ferriman - Gallwey είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για αυτή την εκτίμηση.

Σημαντικά κλινικά στοιχεία αποτελούν επίσης, η παρουσία ακμής και σμηγματόρροιας. Το τριχωτό της κεφαλής θα πρέπει να εξεταστεί για ύπαρξη ανδρογενετικού τύπου αλωπεκίας.

Η κλινική εξέταση του θυροειδούς αδένα, των γεννητικών οργάνων και της πυέλου της ασθενούς, η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, και η αξιολόγηση της μάζας του μείζονος θωρακικού μύος είναι επίσης σημαντικές. (1)

Θα πρέπει επίσης να ελεγχθεί η παρουσία κλινικών εκδηλώσεων από αντίσταση στην ινσουλίνη όπως, η μελανίζουσα ακάνθωση και το σύνδρομο Cushing. (2) Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται συνοπτικά τα στοιχεία που περιλαμβάνει η φυσική εξέταση.

Στοιχεία που πρέπει να περιλαμβάνει η φυσική εξέταση είναι: (11)
• Βαρύτητα του δασυτριχισμού με τη κλίμακα Ferriman - Gallwey
• Κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας: ακμή, αραιώση μαλλιών, σμηγματόρροια, ανδρογενετική αλωπεκία
• Κλινικές εκδηλώσεις αρρενοποίησης: κλειτοριδομεγαλία, βαθιά φωνή, ανδρογενετική αλωπεκία
• Κλινικές εκδηλώσεις συνδρόμου Cushing: πανσεληνοειδές πρόσωπο, παχυσαρκία με κεντρική κατανομή, ακμή, ραβδώσεις, εγγύς μυϊκή αδυναμία, λεπτό δέρμα, βουβαλοειδής αυχένιας
• Εξέταση θυροειδούς αδένα

Πίνακας 3. Φυσική εξέταση

9.3. ΚΛΙΜΑΚΑ ΤΩΝ FERRIMAN - GALLWEY

Η τροποποιημένη κλίμακα των Ferriman-Gallwey επιλέγεται στις ημέρες μας για την αξιολόγηση του δασυτριχισμού και περιλαμβάνει εννέα (9) περιοχές: (3,9)

1. Άνω χείλος
2. Πηγούνι
3. Στήθος
4. Άνω μέρος της ράχης
5. Κάτω μέρος της ράχης
6. Άνω κοιλία
7. Κάτω κοιλία
8. Βραχίονες
9. Μηροί

Η κλίμακα αξιολόγησης του δασυτριχισμού όταν πρωτοδημοσιεύθηκε, το 1961, από τους Ferriman D και Gallwey JD, περιλάμβανε έντεκα (11) περιοχές, οι οποίες ήταν:(4)

1. Άνω χείλος
2. Πηγούνι
3. Ανώτερη ράχη
4. Κατώτερη ράχη
5. Στέρνο
6. Άνω κοιλία
7. Κάτω κοιλία
8. Βραχίονες
9. Μηροί
10. Αντιβράχια
11. Κνήμες

Μεταγενέστερα οι δύο τελευταίες περιοχές (αντιβράχια, κνήμες) αφαιρέθηκαν, οπότε τώρα περιλαμβάνει 9.

Η τριχοφυΐα σε κάθε περιοχή βαθμολογείται από 0 (καθόλου) έως 4, με ένα συνολικό σκορ μεγαλύτερο του 8 (>8) να θεωρείται ενδεικτικό δασυτριχισμού. (12)

Το τελικό άθροισμα των βαθμολογιών των επιμέρους περιοχών, με την τροποποιημένη κλίμακα των Ferriman - Gallwey κυμαίνεται από 0 - 36. Πλήρης απουσία ανάπτυξης τελικών τριχών καταλήγει σε βαθμολογία 0. Ήπιος δασυτριχισμός έχει διαγνωσθεί σε γυναίκες με βαθμολογία 8 - 15, μέτριος δασυτριχισμός από 16 - 25 και σοβαρός δασυτριχισμό >25 (πίνακας 4).

Παρόλα αυτά, σε μελέτες έχει αναφερθεί βαθμολογία 3 σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που εμφάνιζαν τελικές τρίχες σε περιοχές του σώματος ή του προσώπου. (3,4,6)

Η αξιολόγηση του δασυτριχισμού με την κλίμακα των Ferriman – Gallwey θεωρείται ότι αποτελεί μια μερικώς αντικειμενική ποσοτικοποίηση της ανεπιθύμητης τριχοφυΐας σε σημεία του σώματος. Η πρωτογενής κλινική αξία της είναι η περιγραφή των περιοχών του δέρματος στις οποίες η ανάπτυξη τελικών τριχών εξαρτάται μερικώς ή πλήρως από τα ανδρογόνα σε φυσιολογικές αναπαραγωγικές γυναίκες. Έχει επίσης κλινική αξία για την εκτίμηση της ανταπόκρισης του δασυτριχισμού στις διάφορες θεραπευτικές μεθόδους. (1)

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2017(3), με βάση τη βαθμολογία της κλίμακας Ferriman – Gallwey, ο δασυτριχισμός κατατάσσεται στις εξής κατηγορίες όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	ΒΑΘΜΟΣ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ
<8	ΑΠΟΥΣΙΑ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ
8–15	ΗΠΙΟΣ
16–25	ΜΕΤΡΙΟΣ
>25	ΣΟΒΑΡΟΣ

Πίνακας 4. Αξιολόγηση βαθμού δασυτριχισμού

Παρά την ευρεία χρήση αυτού του κλινικού συστήματος αξιολόγησης υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί: (2)

1. Η βαθμολόγηση είναι «υποκειμενική»
2. Πολλοί ιατροί δεν είναι «εξοικειωμένοι» και δεν το χρησιμοποιούν
3. Αποτυχία αξιολόγησης μιας τοπικά αυξημένης τριχοφυΐας όταν δεν «ανεβάζει» το συνολικό score σε «παθολογικά επίπεδα»
4. Έλλειψη εκτίμησης άλλων ανδρογονοεξαρτώμενων περιοχών όπως, του τραχήλου, των πλαγίων περιοχών του προσώπου, του περινέου και των γλουτών
5. Οι κλίμακες αυτοαξιολόγησης από την ασθενή είναι χρήσιμες μόνο εάν συνοδεύεται και από αξιολόγηση από έμπειρο ιατρό
6. Η διακύμανση της τριχοφυΐας μεταξύ διαφορετικών εθνοτήτων
7. Το γεγονός ότι πολλές γυναίκες μπορεί να έχουν αφαιρέσει την υπερβολική τριχοφυΐα με μεθόδους όπως, χημική αποτρίχωση, ηλεκτρόλυση, αποτρίχωση με laser κ.λπ.

9.4.ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Είναι απαραίτητη η διαφορική διάγνωση του δασυτριχισμού και της υπερτρίχωσης. Η υπερτρίχωση χαρακτηρίζεται από γενικευμένη υπερβολική τριχοφυΐα, η οποία μπορεί να είναι κληρονομική ή να προκύπτει από ορισμένα φάρμακα (π.χ. φαινοτοΐνη, κυκλοσπορίνη).

Η υπερτρίχωση μπορεί να συμβεί και στα δύο φύλα με γενικευμένη κατανομή των τριχών (κυρίως στους πήχεις ή τα κάτω πόδια). Αν και δεν οφείλεται σε υπερπαραγωγή ανδρογόνων, μπορεί να επιδεινωθεί σε κατάσταση υπερανδρογοναιμίας. (13)

9.5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ

Τα εργαστηριακά κριτήρια για τη διάγνωση της ανεπάρκειας της 11β υδροξυλάσης και της ανεπάρκειας της 3β υδροξυστεροειδούς αφυδρογονάσης δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένα.(1) Η μέτρηση της αναλογίας της 11-δεοξυκορτιζόλης προς την κορτιζόλη και της αναλογίας της 17-υδροξυπρεγνενολόνης προς την 17-υδροξυπρογεστερόνη αποτελούν τα πιο συχνά εφαρμοζόμενα κριτήρια. Έτσι, οι μετρήσεις στεροειδών στα

δείγματα αίματος, οι οποίες έγιναν στα 30 και 60 λεπτά από τη διέγερση με ACTH εντόπισαν αυξημένη την κορτιζόλη, την 11-δεοξυκορτιζόλη, την 17-υδροξυπρεγνενολόνη και την 17-υδροξυπρογεστερόνη.

Οι ασθενείς με ασάφεια στο σχηματισμό των εξωτερικών γεννητικών οργάνων που δεν έχουν CAH θα πρέπει να παραπεμφθούν σε κλινική γενετικής ιατρικής. (1)

Σύμφωνα με τους Κουμαντάκη - Μαθιουδάκη και Ράλλη μετά τη διάγνωση του δασυτριχισμού μετρώνται ακόμα η ολική τεστοστερόνη, η DHEA-s, η προλακτίνη και η κρεατινίνη των ούρων 24ώρου.(12)

9.6. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Endocrine Society του 2018 (13) δεν προτείνουν την εκτίμηση των επιπέδων ανδρογόνων σε γυναίκες με ήπιο δασυτριχισμό αλλά, προτείνουν εργαστηριακό έλεγχο μόνο σε γυναίκες με μέτριο έως σοβαρό δασυτριχισμό, αιφνίδια έναρξη ή γρήγορη εξέλιξη. Συνιστούν επίσης περαιτέρω βιοχημικές εξετάσεις για την αξιολόγηση της δασυτριχισμού, ο οποίος σχετίζεται με υπογονιμότητα, ακανόνιστη έμμηνου ρύση, κεντρική παχυσαρκία ή μελανίζουσα ακάνθωση. (13)

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 προτείνεται να μην γίνεται έλεγχος για αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων σε γυναίκες με φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο και τοπική ανεπιθύμητη τριχοφυΐα δηλαδή, με απουσία παθολογικής βαθμολογίας κατά Ferriman–Gallwey. (13)

Η ολική τεστοστερόνη αποτελεί την πιο αξιόπιστη εξέταση για την εκτίμηση των επιπέδων των ανδρογόνων σε γυναίκες με τριχοφυΐα. Περαιτέρω διερεύνηση απαιτείται όταν τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης είναι υψηλότερα από 150 ng/dl, τιμές που υποδεικνύουν, υπερθήκωση των ωοθηκών ή όγκο από ωοθήκες ή επινεφρίδια.

Επίπεδα DHEA-S, υψηλότερα από 700 mcg/dl θέτουν την υποψία ανάπτυξης καρκινώματος του φλοιού των επινεφριδίων. Τα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης θα πρέπει να ελέγχονται σε γυναίκες με πιθανότητα συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων, δηλαδή γυναίκες με θετικό οικογενειακό ιστορικό ή εκείνες, οι οποίες ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου σε ότι αφορά την εθνικότητά τους (Ισπανίδες, Σλάβες, Εβραίες, Ασκενάζι).

Σε γυναίκες, οι οποίες αναφέρουν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου, το επίπεδο προλακτίνης θα πρέπει, επίσης, να αξιολογείται. Συστήνεται η 24ωρη συλλογή ούρων για μέτρηση κορτιζόλης σε γυναίκες με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ορού.

Το υπερηχογράφημα της πυέλου ενδείκνυται σε γυναίκες με υποψία όγκου ωοθηκών. Η αξονική τομογραφία των επινεφριδίων συστήνεται για γυναίκες με υποψία όγκου των επινεφριδίων. (2) Στον πίνακα 5 αναφέρονται συνοπτικά τα εργαστηριακά κριτήρια για τη διάγνωση του δασυτριχισμού.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 συστήνεται για τον έλεγχο γυναικών με πιθανή NCCAH λόγω ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης, η μέτρηση των επιπέδων της 17-υδροξυπρογεστερόνης νωρίς το πρωί στην πρόιμη εμμηνορροϊκή φάση ή μία τυχαία ημέρα, για όσες έχουν αμηνόρροια ή σπάνια, έμμηνο ρύση. Σε γυναίκες με δασυτριχισμό, οι οποίες μπορεί να έχουν μη κλασική συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων (θετικό οικογενειακό ιστορικό, μέλος φυλής υψηλού κινδύνου), προτείνεται προληπτικός έλεγχος ακόμα και αν η ολική και η ελεύθερη τεστοστερόνη του ορού είναι φυσιολογικές. (13)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
Ολική τεστοστερόνη	-
SHBG	-
DHEA-S	-
17-OHP	στην πρόιμη εμμηνορροϊκή φάση για να αποκλειστεί η CAH
TSH	-
Προλακτίνη	σε περίπτωση γαλακτόρροιας ή διαταραχής της εμμήνου ρύσεως
Υπερηχογράφημα πυέλου	εάν υπάρχει υποψία νεοπλασίας των ωοθηκών

Έλεγχος για σύνδρομο Cushing	μόνο εάν υπάρχουν σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου
-------------------------------------	---

Πίνακας 5. Εργαστηριακά κριτήρια δασυτριχισμού. (3)

10. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όπως αναφέρουν οι Κουμαντάκη – Μαθιουδάκη Ε. και Ράλλης Ε. (23) «...στα θεραπευτικά σχήματα του δασυτριχισμού ανήκουν τα συστηματικά χορηγούμενα αντισυλληπτικά και τα συνθετικά παράγωγα προγεστερόνης όπως η οξεϊκή κυπροτερόνη. Άλλες θεραπείες περιλαμβάνουν την σπιρονολακτόνη, την μετοφορμίνη, τους αναστολείς της 5α – ρεδουκτάσης (φιναστερίδη), την φλουταμίδα και τους αγωνιστές GnRH. Οι ουσίες που ανήκουν στην κατηγορία αναστολέων της 5α ρεδουκτάσης αποκλείονται από τη θεραπεία του δασυτριχισμού σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, λόγω αρρενοποίησης του εμβρύου που προκαλεί η χρήση τους». (12) Στον πίνακα 6 αναφέρονται συνοπτικά οι θεραπείες που ακολουθούνται σήμερα.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 (3) αναφέρεται ότι η πολύπλευρη και συνδυαστική θεραπεία μεθόδων αποτρίχωσης και φαρμακευτικής θεραπείας είναι η πιο αποτελεσματική επιλογή για την αντιμετώπιση δασυτριχισμού. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη φαρμακευτική αγωγή είναι τουλάχιστον 6 μήνες. Επίσης, στις ίδιες οδηγίες αναφέρεται ότι οι μόνες μέθοδοι αποτρίχωσης, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα για την μόνιμη μείωση των τριχών είναι η αποτρίχωση με laser και η ηλεκτρόλυση. Ωστόσο, η τριχοφυΐα τείνει να επανεμφανίζεται μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. (3)

10.1. ΑΝΤΙΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

10.1.1. ΣΠΙΡΟΝΟΛΑΚΤΟΝΗ

Η σπιρονολακτόνη αποτελεί το πλέον χορηγούμενο και διαθέσιμο αντιανδρογόνο για τη θεραπεία του δασυτριχισμού στις ΗΠΑ. Αρχικά, αναπτύχθηκε και χρησιμοποιήθηκε ως διουρητικό και αντιυπερτασικό. Κατά τη χρήση του με αυτές τις ενδείξεις εμφάνισε γυναικομαστία σε άνδρες ασθενείς. (1)

Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η σπιρονολακτόνη είναι ένα δυναμικό αντιανδρογόνο χωρίς να έχει δράση οιστρογόνου. Το γεγονός αυτό οδήγησε στη χρήση της σπιρονολακτόνης στην θεραπεία του δασυτριχισμού, σε ασθενείς με υπερανδρογοναιμία.

Σε μελέτες έχει φανεί ότι, η σπιρονολακτόνη επιφέρει μεγαλύτερη μείωση στη κλίμακα Ferriman - Gallwey και μεγαλύτερη υποκειμενική αίσθηση βελτίωσης του δασυτριχισμού σε σύγκριση με γυναίκες που έλαβαν placebo. (1)

Συνήθως χορηγείται σε δόσεις από 100 - 200 mg/ημέρα. Συστήνεται η χορήγησή της να γίνεται σε συνδυασμό με αντισυλληπτικά από το στόμα, καθώς τα αντιανδρογόνα μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων ενός εμβρύου.

Στις παρενέργειες της σπιρονολακτόνης περιλαμβάνονται, η ήπια διουρητική δράση και, σπάνια, η ορθοστατική υπόταση και η υπερκαλιαιμία. Ακόμα, χορηγείται μαζί με οιστρογόνα ή προγεστίνη λόγω της πιθανότητας να προκαλέσει ένα ανώμαλο εμμηνορροϊκό κύκλο.

10.1.2. ΦΛΟΥΤΑΜΙΔΗ

Η φλουταμίδη είναι ένα αντιανδρογόνο που, αλληλοεπιδρά ελάχιστα ή καθόλου με υποδοχείς άλλων στεροειδών ορμονών.

Δρα ως ανταγωνιστικός αναστολέας των υποδοχέων των ανδρογόνων. Σε πολλές μελέτες φαίνεται ότι η φλουταμίδη είναι εξίσου αποτελεσματική με τη σπιρονολακτόνη στη θεραπεία του δασυτριχισμού, ο οποίος οφείλεται σε υπερανδρογοναιμία. (1) Η δόση κυμαίνεται συνήθως από 250 -750 mg/ημέρα.

Παρόλα αυτά έχει αναφερθεί (σοβαρή) ηπατική τοξικότητα από το φάρμακο όπως και κάποιοι θάνατοι. Ως εκ τούτου, δεν χορηγείται συχνά. (1)

10.1.3. ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ

Η φιναστερίδη είναι ένας αναστολέας της 5^α αναγωγάσης τύπου II. Η αποτελεσματικότητά της είναι παρόμοια με αυτής, της φλουταμίδης και της σπιρονολακτόνης. Η δόση κυμαίνεται μεταξύ 5 - 7,5 mg/ημέρα.

Δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές με αυτή τη φαρμακευτική αγωγή στη θεραπεία του δασυτριχισμού. (1) Ακόμα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τη διάμετρο και τον αριθμό των τριχών στις ασθενείς με δασυτριχισμό. (9)

10.1.4. ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ – ΠΡΟΓΕΣΤΙΝΗ ΚΑΙ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ GNRH

Στην αναπαραγωγική ηλικία φυσιολογικών γυναικών το 50% της τεστοστερόνης παράγεται από τις ωοθήκες και το 50% από τα επινεφρίδια. Ως αποτέλεσμα, η καταστολή

των ωοθηκών μπορεί να αποτελέσει μια θεραπευτική επιλογή για τη μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης μέχρι την ώρα της εμμηνόπαυσης.

Η επαναλειτουργία των ωοθηκών μετά την καταστολή τους συνήθως διαρκεί 2-3 μήνες. Αντίθετα, η επαναλειτουργία των επινεφριδίων μετά την καταστολή τους με την μεσολάβηση των γλυκοκορτικοειδών απαιτεί 10-12 μήνες.

Για την καταστολή της έκκρισης των ανδρογόνων από τις ωοθήκες μπορούν να χρησιμοποιηθούν 2 τρόποι:

α) ο συνδυασμός οιστρογόνων και προγεστίνης για την καταστολή της γοναδοτροπίνης

β) η χρήση αγωνιστή GnRH μακράς δράσης για την καταστολή της γοναδοτροπίνης

Δεδομένου ότι, η έκκριση τεστοστερόνης από τις ωοθήκες στις γυναίκες δεν ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο και την υπόφυση, με τη χορήγηση αντισυλληπτικών, η ελεύθερη τεστοστερόνη θα μειωθεί αρχικά, ενώ η έκκριση SHBG θα αυξηθεί.

Στην καταστολή της παραγωγής ανδρογόνων από τις ωοθήκες χρησιμοποιούνται τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη. Ιδανικά, η δοσολογία της αντισυλληπτικής αγωγής θα πρέπει να είναι τέτοια, ώστε να καταστείλει πλήρως την LH και την FSH του πλάσματος. Τα μειονεκτήματα της συγκεκριμένης θεραπείας είναι ο κίνδυνος αυξημένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και ο καρκίνος του μαστού. Για το λόγο αυτό, πολλοί κλινικοί γιατροί επιλέγουν τα ασφαλέστερα, αλλά και λιγότερο αποτελεσματικά, χαμηλότερης δοσολογίας αντισυλληπτικά σκευάσματα, τα οποία μπορούν να μειώσουν την έκκριση των ανδρογόνων από τις ωοθήκες σε ορισμένες γυναίκες. Η μέτρηση της ελεύθερης τεστοστερόνης και της FSH του πλάσματος είναι χρήσιμες για τον έλεγχο της επιτυχούς καταστολής της γοναδοτροπίνης. (1)

Όλες οι συνθετικές προγεστίνες είναι αντιανδρογόνα. Η παρουσία δηλαδή, υψηλών συγκεντρώσεων τεστοστερόνης, δρα ως αντιανδρογόνο, ενώ η παρουσία χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης λειτουργεί ως ανδρογόνο. Θεωρείται ότι τα αντισυλληπτικά χάπια για τη θεραπεία του δαυστριχισμού πρέπει να περιέχουν προγεστίνη με χαμηλή

ανδρογόνο δράση, όταν είναι εφικτό. (1)

Αντιανδρογόνα	Τι είναι	Ημερήσια Δόση	Χορήγηση με	Παρενέργειες	Συχνότητα χορήγησης	Αποτελεσματικότητα θεραπείας
Σπιρονολακτόνη	Αντιανδρογόνο Δεν έχει δράση οιστρογόνων	100-200mg	Αντισυλληπτικά από το στόμα	-Ήπια διουρητική δράση -Ορθοστατική υπόταση -Υπερκαλιαιμία	Συχνή	Καλή
Φλουταμίδη	Αντιανδρογόνο	250-750 mg	-	- Ηπατοτοξικότητα (σοβαρή) -Θάνατος	Σπάνια	Καλή
Φιναστερίδη	Αναστολέας της 5-αναγωγής τύπου II	5-7,5 mg	-	Όχι σοβαρές	-	Καλή
Οιστρογόνα και προγεστίνη	Αντιανδρογόνα	Αρκετά μεγάλη	-	-Αυξημένη εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση -καρκίνος του μαστού.	Σπάνια	Καλή

Πίνακας 6. Τα χαρακτηριστικά και η χρήση των ανδρογόνων στη θεραπεία του δασυτριχισμού.

Η δροσπιρενόνη είναι ένα στεροειδές παρόμοιο σε δομή, και εξίσου αποτελεσματική με την οξική κυπροτερόνη. (1) Τα αντισυλληπτικά χάπια που περιέχουν δροσπιρενόνη έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας. Για το λόγο αυτό, οι αγωνιστές GnRH σπάνια χρησιμοποιούνται μόνοι τους για τη θεραπεία του δασυτριχισμού που σχετίζεται με τα ανδρογόνα των ωοθηκών. Ωστόσο, η χρησιμότητά

τους έγκειται στο να τεκμηριώσουν ή να απορρίψουν την επίδραση της γοναδοτροπίνης στην έκκριση ανδρογόνων. (1)

10.2. ΑΠΟΤΡΙΧΩΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ LASER

Υπάρχουν πολλά συστήματα φωτονικής που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του δασυτριχισμού. Σε αυτά ανήκουν τα εξής:

1. Ruby laser (694nm)
2. Alexandrite laser (755nm)
3. Diode laser (800nm)
4. Nd:YAG laser (1064nm)
5. Συνδυασμοί των 2,3,4
6. IPL (400-1200nm-πολυχρωματικό)

Λειτουργία συστημάτων φωτονικής στην αποτρίχωση

Η λειτουργία των συστημάτων φωτονικής και φυσικά των lasers βασίζεται στη επιλεκτική θέρμανση της μελανίνης της τρίχας και έχει ως αποτέλεσμα τον θερμικό τραυματισμό του τριχικού θυλάκου.

Το μακροχρόνιο αποτέλεσμα της αποτρίχωσης, είναι δυνατό να επιτευχθεί, αλλά εξαρτάται από το χρώμα του δέρματος και της τρίχας. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται σε σκουρόχρωμες τρίχες και ανοιχτό χρώμα δέρματος. Τα συστήματα laser για αποτρίχωση δεν έχουν ένδειξη σε ασθενείς με ξανθές, κόκκινες, γκρίζες ή λευκές τρίχες.

Οι συχνότερες επιπλοκές των μεθόδων αυτών περιλαμβάνουν την υπερμελάγχρωση, την υπομελάγχρωση, το περιθυλακικό οίδημα, τον πόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, την θυλακίτιδα, την επανενεργοποίηση του απλού έρπητα του δέρματος, και την παράδοση τριχοφυΐα (κυρίως στο πρόσωπο σκουρόχρωμων γυναικών με PCOS). (1) Το κόστος των φωτοθεραπειών για τον δασυτριχισμό συνήθως είναι περίπου 10-20% πιο ακριβό από αυτό της ηλεκτρόλυσης. (1)

10.3. ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Οι τριχικοί θύλακοι του ανθρώπου εκφράζουν μια ανοσοτροποποιητική γλυκοπρωτεΐνη, την οστεοποντίνη. Είναι πιθανό η οστεοποντίνη να συμμετέχει στην ανάπτυξη των τριχών.

Σε μελέτη, έγινε δοκιμασία *ex vivo* και *in vivo* με ένα νέο πεπτίδιο προερχόμενο από την οστεοποντίνη, το FOL - 005 σε ανθρώπινους τριχικούς θυλάκους που καλλιεργήθηκαν σε όργανα και σε μοσχεύματα ανθρώπινου τριχωτού κεφαλής σε ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια. Αυτό συνδέθηκε με το εξωτερικό περίβλημα της ρίζας του τριχοθυλακίου. Η θεραπεία με το FOL - 005 είχε σαν αποτέλεσμα την πρόωμη καταγενή φάση χωρίς να μειώνει τα βλαστικά κύτταρα της κερατίνης 15+ ή να παρουσιάζει τοξικότητα. (21)

Η *in vivo* ενδοδερμική ένεση με FOL - 005 είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της ανάπτυξης των τριχών. Επίσης, μέσω της ανοσοιστοχημείας βρέθηκε ότι το FOL - 005 μειώνει το mRNA και την έκφραση της πρωτεΐνης FGF7, η οποία προάγει την ανάπτυξη των τριχών. Η παράλληλη θεραπεία με FGF7 και FOL - 005 είχε ως αποτέλεσμα την κατάργηση σε ένα βαθμό της προαγωγής της καταγενούς φάσης από το πεπτίδιο FOL - 005. (21)

Συμπερασματικά, το πεπτίδιο αυτό προερχόμενο από την οστεοποντίνη σε υψηλές δόσεις στους τριχικούς θυλάκους αναστέλλει την ανάπτυξη της τριχοφυΐας στους ανθρώπους *ex vivo* και *in vivo* με τρόπο που εξαρτάται από την πρωτεΐνη FGF7. (21)

11. GUIDELINES 2018

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 προτείνεται στην περίπτωση του σημαντικού για την ασθενή δασυτριχισμό αρχικά η φαρμακευτική αγωγή και επιπλέον οι μέθοδοι αποτρίχωσης (ηλεκτρόλυση, φωτοαποτρίχωση), για όσες επιθυμούν καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα.

Στην περίπτωση ήπιου δασυτριχισμού και απουσία ενδείξεων ενδοκρινικών διαταραχών, προτείνεται είτε φαρμακευτική αγωγή είτε απευθείας εφαρμογή μεθόδων αποτρίχωσης.

Ως θεραπεία, προτείνεται από του στόματος συνδυασμένο αντισυλληπτικό με οιστρογόνο-προγεστίνη για την πλειοψηφία των γυναικών, προσθέτοντας ένα αντιανδρογόνο μετά από 6 μήνες εάν η απόκριση στη θεραπεία δεν είναι η επιθυμητή.

Δεν προτείνεται η μονοθεραπεία με αντιανδρογόνα εκτός εάν είναι χρησιμοποιείται επαρκής αντισύλληψη.

Προτείνεται η μη χρήση φαρμάκων που μειώνουν την ινσουλίνη. Για τις περισσότερες γυναίκες που επιλέγουν θεραπεία αποτρίχωσης, προτείνεται το laser ή η φωτοαποτρίχωση.

(13)

12.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Loriaux DL. An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 2957-2968. doi:10.1210/jc.2011-2744
2. Mihailidis J, Dermesropian R, Taxel P, Luthra P, Grant-Kels JM. Endocrine evaluation of hirsutism. *Int J Womens Dermatol.* 2015; 1(2): 90-94. doi: 10.1016/j.ijwd.2015.04.003.
3. Liu K, Motan T, Claman P. Hirsutism: Evaluation and Treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017; No. 350 39(11):1054-1068. doi:10.1016/j.jogc.2017.05.022
4. Ferriman D, Gallwey Jd. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961; 21: 1440-1447. doi:10.1210/jcem-21-11-1440
5. Danforth C.H., Trotter M. The distribution of body hair in white subjects. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1922; S:259. doi: 10.1002/ajpa.1330050318.
6. Dupertuis C. W., Atkinson W. B., Elftman, H. Sex differences in pubic hair distribution. *Hum. Biol.* 1945; 17:137.
7. Garn S. M., Types and distribution of the hair in man. *Ann N Y Acad Sci.* 1951; 53: 498-507. doi: 10.1111/j.1749-6632.1951.tb31952.x.
8. Ρηγόπουλος Δ., Στρατηγός Α., Κατούλης Α., Γρηγορίου Σ., Ράλλης Ε. Ανατομία του δέρματος. Σκανδαλάκης Π., Δεμέστιχα Θ., Λιάκου Α., Σόμολης Α. Εγχειρίδιο Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας. Γουδί: Ιατρικές εκδόσεις Νέον; 2021.17-32.
9. William D. James, Timothy G Berger, Dirk M. Elston. Κεφ. 33 Παθήσεις Εξαρτημάτων του Δέρματος. Κατούλης Α., Δεσινιώτη Κ., Κρανιδιώτη Ε., Γιαννόπουλος Α. Νοσήματα του Δέρματος. Αθήνα: Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης Α.Ε.; 2011. 923-976.
10. Γκρεκ Ιωάννα, Αισθητικά Προβλήματα από Ενδοκρινολογικά Νοσήματα, Β΄ Έκδοση, Αθήνα: ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ; 2005.
11. Stone RC, Aviv A, Paus R. Telomere Dynamics and Telomerase in the Biology of Hair Follicles and their Stem Cells as a Model for Aging Research. *J Invest Dermatol.* 2021; 141(4S): 1031-1040. doi:10.1016/j.jid.2020.12.006
12. Κουμαντάκη – Μαθιουδάκη Ε., Ράλλης Ε.. Φυσιολογικές μεταβολές του Δέρματος, Εξαρτημάτων και Βλεννογόνων στην Εγκυμοσύνη. Κουμαντάκη – Μαθιουδάκη Ε., Δελλήβης Δ. Δερματολογία & Εγκυμοσύνη. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωσταντάρης; 2014. 11-38.
13. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(4): 1233-1257. doi: 10.1210/jc.2018-00241.
14. Mahajan VK, Singh Chauhan P, Chandel M, et al. Clinico-investigative attributes of 122 patients with hirsutism: A 5-year retrospective study from India. *Int J Womens Dermatol.* 2020; 7(3): 237-242. doi:10.1016/j.ijwd.2020.11.007
15. Moran C, Azziz R, Carmina E, et al. 21-Hydroxylase-deficient non classic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multi center study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(6): 1468-1474. doi:10.1067/mob.2000.108020
16. Schernthaner-Reiter MH, Baumgartner-Parzer S, Egarter HC, et al. Influence of Genotype and Hyperandrogenism on Sexual Function in Women With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Sex Med.* 2019; 16(10): 1529-1540. doi:10.1016/j.jsxm.2019.07.009
17. Cai Y, Ren L, Tan S, et al. Mechanism, diagnosis, and treatment of cyclic Cushing's syndrome: A review. *Biomed Pharmacother.* 2022; 153:113301. doi:10.1016/j.biopha.2022.113301
18. Pathmanathan S, De Silva SDN, Sumanatilleke M, Lokuhetty D, Ranathunga UVV.

- Bilateral Leydig Cell Hyperplasia: A Rare Cause of Postmenopausal Hirsutism. Case Rep Endocrinol. 2022; 2022 : 8804856. doi:10.1155/2022/8804856
19. Hirschberg A. L. Approach to Investigation of Hyperandrogenism in a Postmenopausal Woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; 108(5): 1243–1253. doi:10.1210/clinem/dgac673
 20. Shakir MKM, Snitchler AN, Vietor NO, Mai VQ, Hoang TD. Bilateral Ovarian Leydig Cell Tumors in a Postmenopausal Woman Causing Hirsutism and Virilization. *AACE Clin Case Rep.* 2020; 7(1) : 26-28. doi:10.1016/j.aace.2020.11.004
 21. Alam M, Bertolini M, Gherardini J, et al. An osteopontin-derived peptide inhibits human hair growth at least in part by decreasing fibroblast growth factor-7 production in outer root sheath keratinocytes. *Br J Dermatol.* 2020; 182(6):1404-1414. doi:10.1111/bjd.18479
 22. Falhammar, H., Nordenström, A. Non classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine* 50, 2015; 32–50. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0656-0>
 23. Hawryluk EB, English JC 3rd. Female adolescent hair disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009; 22(4): 271-281. doi:10.1016/j.jpag.2009.03.007
 24. Kadowaki, H., & Kadowaki, T. *Nihon rinsho.* Nihon Rinsho. 1994; 52(10), 2648–2652.