

بررسی علل هیرسوتیسم

در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان خاتم الانبیاء زاهدان ۸۰ - ۱۳۸۲

*مهناز بنی هاشمی^۱ MD، سرورالزمان فامیلی^۲ MD، یلدا ناهیدی^۳ MD

^{۱،۲}استادیار، ^۳دستیار تخصصی

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۰/۲۳ - تاریخ پذیرش: ۸۶/۶/۵

خلاصه

مقدمه: هیرسوتیسم یک مشکل شایع است که با وجود موهای انتهایی (ضخیم) در زنان در یک الگوی مردانه و به علل مختلف ایجاد می شود، این مطالعه با هدف بررسی علل هیرسوتیسم در زنان مراجعه کننده به درمانگاه پوست انجام شده است.

روش کار: این مطالعه توصیفی مقطعی در بیمارستان خاتم الانبیاء زاهدان ایران، از مرداد ۱۳۸۰ لغایت شهریور ۱۳۸۲ در ۱۸۰ زن مبتلا به هیرسوتیسم که به درمانگاه پوست ارجاع شده بودند انجام شد. از کلیه بیماران بررسی کلینیکی و بررسی هورمونهای تستوسترون، دی هیدرواپی آندروستندین سولفات، ۱۷ هیدروکسی پروژسترون، پرولاکتین، هورمون محرک تیروئید، هورمون محرک فولیکول و هورمون لوتینیزه، پرولاکتین و سونوگرافی تخمدان به عمل آمد. نتایج آزمایشگاهی و سونوگرافی در پرسشنامه جمع آوری و با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی پردازش شد.

نتایج: ۷۰ بیمار (۳۹٪) افزایش یک یا بیش از یکی از آندروژنها را داشتند. تخمدان پلی کیستیک در ۹۶ بیمار (۵۳٪) تشخیص داده شد. ۸۰ بیمار (۴۴٪) قاعدگی های منظم و یافته های آزمایشگاهی و سونوگرافی طبیعی داشتند که هیرسوتیسم بدون علت داشتند، ۲۸ بیمار (۱۶٪) از بیماران با تخمدان پلی کیستیک، قاعدگی منظم داشتند. در ۴ بیمار (۲٪) تشخیص هیرپلازی ویروس آدرنال نتیجه کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز داده شد.

نتیجه گیری: هیرسوتیسم علل مختلفی دارد. نتایج مطالعه حاضر مشابه با بسیاری از مطالعات نشان داد که سندرم تخمدان پلی کیستیک شایعترین علت است و توصیه می شود در تمام بیماران با هیرسوتیسم آزمونهای آزمایشگاهی و سونوگرافی انجام شود، حتی در زنانی که قاعدگی های منظم دارند.

کلمات کلیدی: پرمویی طرح مردانه، تخمدان پلی کیستیک، تستوسترون، ۱۷ هیدروکسی پروژسترون

مقدمه

تخمدان پلی کیستیک است اما علل دیگر شامل نئوپلاسم های تخمدان هیرپلازی و تومورهای آدرنال، اختلالات هیپوفیزی، داروها، شکل بدون علت بیماری نیز در ایجاد آن دخالت دارد (۳-۴، ۶). در گذشته شایع ترین علت هیرسوتیسم را شکل بدون علت ذکر می کردند که در این شکل افزایش آندروژن در افراد هیرسوت مشاهده نمی شود (۳، ۴). مطالعات و پژوهش های جدید امروز نشان می دهد که سندروم تخمدان پلی کیستیک شایع ترین علت است (۴، ۷). در بعضی از مطالعات شیوع این بیماری را در بیماران هیرسوتیسم تا ۹۲٪ هم گزارش شده است (۸).

هیرسوتیسم افزایش رشد موهای انتهایی در الگوی مردانه در زنان می باشد که با توجه به نژاد و قومیت شدت های متفاوتی دارد (۱، ۲). زنان آسیایی هیرسوتیسم را کمتر را نشان می دهند چرا که تعداد کمتری فولیکول مو در واحد سطح پوست دارند (۳). هیرسوتیسم یک اختلال مو نیست بلکه آندروژن ها منجر به تحریک رشد مو می شوند که برای ایجاد آن یا آندروژن ها افزایش می یابد و یا پاسخ بافت های هدف به آندروژن ها تشدید می یابد که در بیش از ۸۰ درصد موارد علت افزایش آندروژن های خون می باشد. هیرسوتیسم در ۵ - ۱۵٪ زنان دیده می شود (۴، ۵). شایع ترین علت هیرسوتیسم سندروم

هیرسوتیسم ایدیوپاتیک به تدریج درصد کمی از بیماران را شامل می شود که در گزارش کارمینا^۱ ۶٪ کل موارد مورد مطالعه بوده است (۹). هر چند که مهم ترین قسمت جهت بررسی هیرسوتیسم تاریخچه مصرف دارو و معاینه فیزیکی بیماران است اما به نظر می رسد که آزمون های آزمایشگاهی و تصویربرداری هم در تمام بیماران جهت بررسی علت آن ضروری است. این مطالعه با هدف بررسی علل هیرسوتیسم در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان خاتم الانبیاء زاهدان انجام شد.

روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی بر روی ۱۸۰ زن که به علت هیرسوتیسم طی سالهای ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۲ به درمانگاههای پوست و غدد بیمارستان خاتم الانبیاء زاهدان مراجعه کرده بودند انجام شد. کلیه بیماران توسط یک متخصص پوست از نظر وجود آکنه، طاسی مردانه، گالاکتوره و نیز شدت هیرسوتیسم معاینه و بررسی شدند. شدت هیرسوتیسم بر اساس درجه بندی فریمن گالوی^۲ تغییر یافته در نه منطقه اناتومیک تعیین شد که نمره ۷-۰ به عنوان بدون هیرسوتیسم و نمره ۱۵-۸ به عنوان هیرسوتیسم خفیف و ۲۳-۱۶ هیرسوتیسم متوسط و اندکس بیش از ۲۴ به عنوان هیرسوتیسم شدید در نظر گرفته شد (۱۰). معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران حامله و کلیه بیمارانی که به هر دلیل تحت درمان دارویی بودند، بیماران با اختلالات تیروئیدی و استفاده از قرص های جلوگیری از بارداری خوراکی بود. ارزیابی هورمونی بیماران با استفاده از خون صبحگاهی شامل: تستوسترون، دی هیدرواپی آندروستندیون سولفات، ۱۷ هیدروکسی پروژسترون، پرولاکتین، هورمون محرک تیروئید، هورمون محرک فولیکول و هورمون لوتینیزه در فاز فولیکولر بیماران (روزهای ۵ تا ۹ قاعدگی) انجام شد. در صورتی که تستوسترون بیش از دو برابر طبیعی بود اقدامات و بررسی های لازم جهت رد نئوپلاسم انجام گرفت و اگر میزان دی هیدرواپی آندروستندیون سولفات بیش از ۸ میکروگرم در میلی لیتر بود جستجو جهت تومورهای آدرنال و کمبود های آنزیمی صورت گرفت (۳). جهت تشخیص کمبود نسبی آنزیم ۲۱ هیدروکسی نیز اگر میزان ۱۷ هیدروکسی پروژسترون در محدوده ۲۰۰ تا ۸۰۰ نانوگرم در دسی لیتر بود آزمون تحریکی با آدرنوکورتیکوتروپ هورمون صنایع انجام شد که اگر میزان

۱۷ هیدروکسی پروژسترون بعد از تحریک به بیش از ۱۲۰۰ نانوگرم در دسی لیتر می رسید بیمار به عنوان کمبود نسبی آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز در نظر گرفته شد (۱۱). در تمام بیماران سونوگرافی لگن از طریق شکم انجام شد در صورتی که بیمار ۱۰ عدد یا بیشتر کیست ۲ تا ۸ میلی متری در یک نمایش محیطی و یا کیست های متعدد کوچک ۲ تا ۴ میلی متری در یک نمایش منتشر به عنوان تخمدان پلی کیستیک در نظر گرفته می شد (۱۲، ۱۳). در صورتی که بیمار علائم کلینیکی یا بیوشیمیایی هیپراندرونیسم و یا اختلال قاعدگی همراه با تخمدان پلی کیستیک را داشت و محل دیگری که منجر به افزایش آندروژن در بیمار مشاهده نمی شد به عنوان سندروم تخمدان پلی کیستیک در نظر گرفته می شد (۱۲، ۱۴، ۱۵). مشخصات فردی، سابقه خانوادگی، اختلالات قاعدگی، وضعیت تاهل، ناباروری، وزن، قد و مدت ابتلا به هیرسوتیسم و نتایج آزمایشگاهی و درمان در پرسشنامه جمع آوری گردید اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی پردازش شد.

نتایج

محدوده سنی بیماران ۱۶ تا ۴۰ سال بود (میانگین سنی $28/65 \pm 9/6$) و مدت زمان ایجاد هیرسوتیسم از ۶ ماه تا ۱۰ سال (میانگین زمانی $5/98 \pm 4/79$) متغیر بود. ۱۲۶ نفر (۷۰٪) بیماران متاهل بودند. سابقه خانوادگی هیرسوتیسم در ۷۵ بیمار (۴۱/۸٪) وجود داشت. توزیع فراوانی شدت هیرسوتیسم در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱ - توزیع فراوانی شدت هیرسوتیسم در بیماران بر اساس

نمره فریمن گالوی ۸۲ - ۱۳۸۰

شدت هیرسوتیسم	تعداد	درصد
خفیف	۹۵	۵۲/۸
متوسط	۸۱	۴۵
شدید	۴	۲/۲
جمع	۱۸۰	۱۰۰

در ۷۰ بیمار (۳۹٪) افزایش یکی یا بیشتر از آندروژن ها دیده شد که در تمام آنها سطح تستوسترون توتال کمتر از ۲۰۰ نانوگرم در دسی لیتر بود. در معاینه هیچ کدام از بیماران گالاکتوره نداشتند و سطح پرولاکتین و هورمون محرک تیروئید در تمام بیماران در محدوده طبیعی بود. ۹۶ بیمار (۵۳/۳٪) سندروم تخمدان پلی کیستیک داشتند که در ۲۸ نفر از این گروه (۲۹/۲٪) اختلال قاعدگی نداشتند. در ۴ بیمار (۲/۲٪) سطح ۱۷ هیدروکسی پروژسترون بالاتر از ۲۰۰

¹ Carmina

² Ferriman-Gallwey

پلی کیستیک است (۸، ۲۱) در مطالعه گاتی ۹۱٪ و در مطالعه آدامس ۹۲٪ بیماران تخمدان پلی کیستیک داشتند در حالی که در مطالعه حاضر ۵۳/۳٪ که این شیوع کمتر می تواند مربوط به اختلاف در روش سونوگرافی باشد چرا که در این مطالعه سونوگرافی لگنی از طریق شکم انجام شد در حالی که در مطالعات مشابه سونوگرافی از طریق مهبل انجام شده است که در این حالت تخمدان ها با دقت بیشتری مورد ارزیابی قرار می گیرند و شانس تشخیص تخمدان پلی کیستیک بیشتر است به همین دلیل هم امروزه شناخت تخمدان پلی کیستیک بیشتر شده است (۲، ۳). هیرپلازی دیررس آدرنال با کمبود نسبی ۲۱ هیدروکسیلاز هم در ۲/۲٪ بیماران با تشخیص شد که تقریباً مشابه مشاهدات آریز و راماکورا است که حدود ۱ تا ۵٪ گزارش کرده اند (۱۸، ۱۹). نشانه مشخص این بیماران افزایش سطح ۱۷ هیدروکسی پروژسترون بعد از تحریک با آدرنوکورتیکوتروپ صناعی است. هر چند که قبل از آن هم نسبت به افراد طبیعی سطح ۱۷ هیدروکسی پروژسترون افزایش نشان می دهد (۲۱). در مطالعه گاتی شیوع هیرپلازی دیررس ۸٪ گزارش شده که نسبت به این مطالعه شیوع بیشتری دارد (۲۰). شیوع هیرسوتیسم بدون علت در مطالعه فوق ۴۴/۸٪ است که در مقایسه با سایر مطالعات بیشتر است (۷-۹). این اختلاف می تواند ناشی از نوع اندازه گیری در تستوسترون باشد که تستوسترون تام اندازه گیری شده حال آن که نقش اصلی در هیرسوتیسم و سایر علائم هیرپلازی است به عهده تستوسترون آزاد است. از طرفی تستوسترون تام می تواند در زنان با هیرسوتیسم در طیف طبیعی باشد چرا که درصد باند نشده و فعال تستوسترون معمولاً در این ها افزایش می یابد و در واقع قسمت آزاد از میزان ۱ به ۲٪ می رسد و دو برابر می شود (۲، ۲۳). علت دیگری که می تواند در این اختلاف نظر داشته باشد حساسیت عضو نهایی است که فعالیت ۵ آلفا رودکتاز که تستوسترون را به دی هیدروکستوسترون بدل می کند تحت اثر ژنتیک و نژاد در ایجاد هیرسوتیسم نقش دارد و متابولیت دی هیدروکستوسترون در نسوج محیطی و شکل گلوکروئید آن (۳ آلفا آندرستندیول گلوکروئید) می تواند میزان فعالیت ۵ آلفا رودکتاز را نشان دهد (۲۴). افزایش ۳ آلفا آندرستندیول گلوکروئید در حضور طبیعی بودن سایر نشانه های آزمایشگاهی نشان دهنده یک افزایش فعالیت ۵ آلفا رودکتاز در اجزاء محیطی می تواند باشد که می تواند توجه کننده افزایش شیوع هیرسوتیسم ایدیوپاتیک در بیماران مورد مطالعه باشد (۳) هر چند که ارزیابی آن جهت بررسی کلینیکی زنان هیرسوتیسم توصیه

نانوگرم در دسی لیتر بود که پس از آن آزمون تحریکی با هورمون آدرنوکورتیکوتروپ صناعی تشخیص هیرپلازی دیررس آدرنال داده شد. ۲ نفر از این گروه اختلال قاعدگی داشتند. در ۸۰ بیمار (۴۴/۴٪) آزمایشات هورمونی و تصویربرداری تخمدان طبیعی گزارش شد که تمام این بیماران قاعدگی منظم هم داشتند و به عنوان هیرسوتیسم ایدیوپاتیک در نظر گرفته شد. توزیع فراوانی اختلالات همراه در بیماران هیرسوتیسم در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲ - توزیع فراوانی اختلالات همراه در بیماران هیرسوتیسم

مورد مطالعه ۸۲ - ۱۳۸۰

تعداد	درصد	
۷۰	۳۹	چاقی
۱۶	۱۲/۷	نازایی
۴۰	۲۵	آکنه متوسط و شدید
۳۵	۱۹/۴	طاسی فرم مردانه
۱۶۰	۱۰۰	جمع

بحث

منابع آندروژنی در خانمها توسط ترشح تخمدان و آدرنال و یا توسط متابولیسم پرو هورمونهای ترشحی در نسوج محیطی مثل جربی است. ۷۰ تا ۸۰ درصد بیماران با افزایش آندروژن ها هیرسوتیسم را نشان می دهند. اختلافات ژنتیکی و نژادی می تواند اثرات آندروژن ها را در پوست تغییر دهد. تستوسترون که آندروژن عمده در گردش است ۸۰٪ به بتاگلوبین متصل است و ۱۹٪ آن یک اتصال ضعیف به آلبومین دارد و تنها ۱٪ آن به صورت آزاد است که در واقع آندروژنیستی در خانمها عمدتاً به قسمت باند نشده و نیز قسمتی که اتصال ضعیف به آلبومین دارد بستگی دارد (۲، ۳). شایع ترین علت هیرسوتیسم سندروم تخمدان پلی کیستیک است (۱۶، ۱۷). علل آدرنال ناشایع است.

هیرپلازی کلاسیک آدرنال قبل از بلوغ معمولاً مشخص و درمان می شود. شکل غیر کلاسیک یا تاخیری هیرپلازی آدرنال معمولاً بعد از بلوغ ایجاد می شود در ۱ تا ۵٪ زنان با هیرپلازی آندروژنیسم دیده می شود (۱۸، ۱۹). شایع ترین علت هم کمبود آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز است هر چند که در کمبود آنزیم های دیگر هم دیده می شود. در زمانی که هیچ اختلال هورمونی در بیمار هیرسوتیسم مشاهده نشود هیرسوتیسم بدون علت در نظر گرفته می شود که می تواند نتیجه متابولیسم غیر طبیعی محیطی پروهورمونها باشد (۲۰). در مطالعه حاضر مشابه مطالعات آدامس و گاتی^۱ شایع ترین علت سندرم تخمدان

¹ Gatee & Adams

بیماران بدون توجه به منظم یا نامنظم بودن قاعدگی بهتر است در تمام بیماران انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از سرکار خانم دکتر حمیرا رشیدی متخصص غدد داخلی و جناب آقای دکتر سید ناصر حسینی متخصص پوست و همچنین خانم دکتر سیماسواد کوهی متخصص رادیولوژی که در گردآوری این مجموعه همکاری داشته اند تشکر می‌گردد.

نمی‌شود اما جهت بررسی انواع مطالعات توصیه به اندازه‌گیری آن می‌شود. قاعدگی منظم نمی‌تواند تخمدان پلی‌کیستیک و هیپرپلازی آدرنال را رد کند (۲۵، ۲۶) همچنان که در مطالعه گاتی ۲۵/۲٪ از بیماران در مطالعه فوق نیز ۲۹/۲٪ از بیماران با تخمدان پلی‌کیستیک قاعدگی منظم داشتند.

نتیجه‌گیری

لذا علی‌رغم این که شایع‌ترین علت هیرسوتیسم تخمدان پلی‌کیستیک است و هدف از بررسی هیرسوتیسم شناسایی بیماری‌هایی مهم و جدی به وجود آورنده آن است اما به نظر می‌رسد که بررسی



References:

- 1- Rosenfield RT. Hirsutism. N Engl J Med 2005; 353: 2578-88.
- 2- Berker D.A. R, Messenger A.G, Sinclair RD. Disorder of hair in: Burns T, Breathnach S, Cox N et al(eds). Text book of dermatology Rook .Oxford .Black well Science. 2004;(63) 98-107
- 3- Speroff L, Fritz M A. Hirsutism. In: Speroff L, Fritz M A(eds). Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility. 7th ed.Baltimore. Lippincot.William &Wilkins. 2005: 501-527.
- 4- Azziz R. The evaluation and management of hirsutism.Obstet Gynecol 2003;101:955-1007.
- 5-Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. Endocr Rev 2000; 21: 347-62.
- 6-Armdt K A, Leboit PE, Robinson JK et al. Hirsutism and it's related endocrine disorders. In: Armdt K A, Leboit PE, Robinson JK et al (eds).Cutaneous Medicine and surgery. Philadelphia. Sunders.1996: 1853-56.
- 7- James WD, Berger TG, Elston DM. Diseases of skin Appendages. In: James WD, Berger TG, Elston DM (eds). Andrews' Diseases of the skin .Phildelphia. Sunders 2006; 771-73.
- 8- Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with unovulation and idiopathic hirsutism .B M J 1996;293;355-59.
- 9- Carmin E .Prevalence of idiopathic hirsutism .Eur J Endocrinol 1998;139:421-24.
- 10- Carmin E, Lobo R. Hirsutism, Alopecia and Acne. in: Principles and practice of Endocrinology and Metbolism.Carmin E (ed). Lippincott.William &Wilkins. 2002: 991-1006.
- 11- Azziz R, Hincapie LA, Knochnahuer ES et al. Screaning for 21-Hydroxylase deficient non classic adrenal hyperplasia among hyper androgenic women. Fertil Steril 1999; 72:150-56.
- 12- Dill-Macky MJ, Atri M. Ovarian Sonography. In: Callen PW (ed).Ultrasonography in obstetrics and Gynecology. Sunders. 2000: 857-9.
- 13- Takhashi K, Eda Y, Abu-musa A, et al. Trasvaginal ultasound imaging ,histopatology and endocrinopathy in patient with polycystic ovarian syndrome. Hum Reported 1994; 7: 123-36.
- 14- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005; 352:1223-36.
- 15- Hershlay A, Peterson M. Endocrin Disorder. in: Novak's Gynecology.Berek J S(ed). Lippncot. William &Wilkins. 2002; 871-917.
- 16- Khoury MY, Baracat BL, Pardini DP etal. Poly cystic ovary syndrome: Clinical and laboratory evaluation. Rev Paul Med 1996;114; 122-25.
- 17- Barth JH. Investigation in the assessment and management of patient with hirsutism.Cur Opin Obstet Gynecol 1997; 9: 187-92.
- 18- Romaquera J, Moran C, Diaz-montes TP, etal. Prevaence of 21-Hydroxylase deficient non clssic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from PuertoRico. Fertil Steril 2000;74:59-64.
- 19- Azziz R, Zacir H. 21 Hydroxylase deficiency in hyperandrogenism screaning and diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69: 577-82.
- 20- Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, et al. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess.N Engl Med. 1992; 327:157-62.
- 21- Gatee OB, Al Attia HM, Salama IA. Hirsutism in the united Arab Emirates: ahospital study. Post grad Med J.1996; 72: 168 -71.
- 22- Kuttan F, Couillin P, Giard F, et al. Late onset adrenal hyperplasia in hirsutism. New Engl J Med 1985;313:224-7.
- 23- Elusterling N E, Telbert L M, Peter H D. Serum testosterone levels in the polycystic ovary syndrome. A M Obstet Gynecol 1974; 76: 1301-4.
- 24- Greep N, Hoopes M, Horton R. Andrestandiol glucuronide plasma clearance and production rate in normal and hirsute women. J Clin Endocrinol Metab.1986; 62: 22-25.
- 25- Carmina E, Lobo RA. Polycysic ovaries in hirsute women with normal menses. Am J Med. 2001;111: 602-6.
- 26- Michelmores KF, Balen A H, Pungner DB, et al. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women.Clin Endocrinol.1999; 51: 779-86.