

A nők fokozott szőrnövekedése, masculinisatiója évezredek óta lebilincselte az emberek fantáziáját, és gyakori témája volt *mitológiai történeteknek* és *művészeti alkotásoknak*. Ismert, hogy az ókori egyiptomiak a Nílus istenét kövér, szakállas férfiként, női emlőkkel ábrázolták. *Maatkare Hatshepsut* (Kr. e. 1473–1458) egyike volt az ókori Egyiptom két fáraónőjének, akinek testét erős szőrzet borította, és mindemellett álszakállat viselt és férfi öltözetet hordott, hogy ezzel is hangsúlyozza rendíthetetlen fáraói és uralkodói hatalmát. A *Szakállas Vénusz* (Venus Barbata) volt a szépség istennőjének egyik állandó jelzője a késői római hitvilágban. *Macrobius* az V. században említést tesz egy szoborról Cipruson, amely Vénuszt jeleníti meg szakállal, női öltözetben, megjelenésében egy androgün benyomását keltve. Ismert továbbá az *Állhata-tos Szűz* kora középkori legendája, aki szakállt növesztett, hogy távol tartsa magától hivatlan kérőit, majd megszabadulva tőlük, Isten szolgálatába lépett. A krónikák először a XIII. század közepén írnak Johanna pápánő máig vitatott meseszerű történetéről, aki férfias szakállt viselt és a Via Sacra-n hozta világra halott magzatát (13-1. ábra).

A történelem során a művészeket gyakran megihlette a nők testén megjelenő férfias szőrzet. Ilyen témájú *festmények* közül a leghíresebb Magdalena Ventura de Los Abruzus „La Mujer Barbuda” c. portréja, amelyet 1631-ben készített *Jusepe de Ribera* olasz festőművész. A portré a Nápolyba érkező 52 éves Magdalénát, oldalán második férjével és karján szoptatós csecsemőjével ábrázolja. Magdaléna három elvesztett terhesség után 37 éves korában kezdte megtapasztalni szőrnövekedésének fokozódását. *Alcalá*, a későbbi nápolyi alkirály bízta meg Riberát, hogy festményével örökítse meg az utókor számára a nem mindennapi jelenséget. A hirsutismust ábrázoló képek közül kiemelkedik még egy ismeretlen művésztől származó III. János György szász választófejedelem szolgálojának leányáról készült arckép, akinek arcát erős szőrzet fedi, továbbá *Willem Key* „Nő kétágú szakállal” c. portréja, ami a XVI. században készült.

A hyperandrogén nőkről még a XIX. században is azt tartották, hogy *érdekes látványosságot nyújtanak* a nagyközönség számára. *D. George Sagari* kimerítő részletességgel írja le Augustina Barbara 22 éves fiatal nő esetét, akinek egész testét és arcát sárgás szőrzet fedte, dús szakállal az övéig leért. Megjegyzi, hogy férje csakis azért vette el feleségül, hogy a világot járva a mutatványok bevételét saját maga számára megszerezze. A híres

Julia Pastrana, a 23 éves mexikói származású „szakállas, szőrös lady” bábészkodó emberek tömegeit vonzotta brit roadshow-ja során. Az 1840-es éveket követő mintegy száz év során az átlagtól elütő emberi furcsaságokat bemutató múzeumi, cirkuszi és karneváli performanszok nagyon népszerűek voltak, és ezeknek gyakori főszereplői voltak olyan *világhírű szakállas nők*, mint *Annie Jones*, *Lady Olga*, *Clémentine Delait* (13-2. ábra), *Madame Devere* és *Princess Gracie*.



13-1. ábra. Johanna pápissa gyermeket szül (kódexillusztráció)



13-2. ábra. Clémentine Delait portréja 1923-ból

Orvostörténeti visszapillantás

A női androgéntúlsúllyal kapcsolatos *legkorábbi orvostudományi közlés Hippokratész* (Kr.e. ~460-370) tollából származik, amely Pytheus feleségének, az abdeai Phaethufának esetét írja le. Szülés után pár évvel a fiatal nő havivérzése elmaradt, izületei megduzzadtak, fájdalmassá és vörössé váltak. (megjegyzés: „izületei” kis „i”!!) Alkata egyre inkább férfias jelleget öltött, testszerte szőrösödni kezdett, arcán szakáll nőtt (2 db „t” !!), hangja érdessé vált. Számos korabeli gyógymódot kipróbáltak, hogy havivérzését visszahozzák (valószínűleg a virilisációs folyamat visszafordítását remélték ettől), de nem értek célt, és a nő nem sokkal ezután meghalt. A híres francia sebész és szülész, *Amboise Paré (1510–1590)* a „Férfivá fejlődés vonatkozásai” c. művében ezt írja a hyperandrogén nők jellemzéseiként: „*sok nő viselkedése – virágzásuk végeztével – elkorcsosul és bizonyos férfias jelleget vesz fel, így viragineknek, férfias nőknek tekinthetők. Hangjuk mélyebb és érdesebb lesz a férfiakéhoz hasonlóan és szakállasakká válnak.*” Figyelemreméltó, hogy az említett ókori–középkori orvosok milyen tisztán látták a menstruációs zavarok, a hirsutismus és a masculinisatio közötti összefüggéseket.

A mellékvese eredetű androgenisatio első leírója *Henry Sampson* volt 1697-ben, melyet egy adrenocorticalis daganatos nő boncolása során azonosított. *De Crecchio* 1865-ben írta le *Giuseppe Marzo* esetét, aki férfiként élte az életét, halála után viszont női reprodukív szerveket és extrém mértékben megnagyobbodott mellékveséket tártak fel nála. Tulajdonképpen ez volt az első *virilisáló congenitalis adrenalis hyperplasiáról (vCAH)* szóló esettanulmány. *Bulloch* 1905-ben az előbbiekhöz hasonló esetek elemzése során vonta le következtetéseit, és tette közzé az akkori szemlélethez képest újszerű megfigyelését: „*a suprarenalis mirigy kéregállománya valamilyen módon összefüggésben van a szervezet növekedésével, a serdülőkori fejlődéssel és a nemiéréssel*”. Az 1920-as évektől kezdődően az *adrenogenitalis szindrómát*, a téma kutatóinak tiszteletére, *Fibiger–Debré–von Gierke-szindrómának* nevezték, egészen a 1960-as évek közepéig. Gyógymódjának kutatása során a legtöbb reményt az androgén-analógok bevezetéséhez fűzték, de végül az összes próbálkozás kudarcba fulladt. A vCAH első sikeres kezelését *Lawson Wilkins* végezte 1950-ben, kristályos kortizon vizes oldatának intramuscularis alkalmazásával.

A vizelet-szteroidok utólagos elemzésének eredményeként világossá vált, hogy a bioszintézis defektusáért a *21-hidroxiláz-deficientia* a felelős. Az aktív 21-hidroxiláz gén (és egy kapcsolt pszeudogén) klónozása megerősítette, hogy a szindróma etiológiájában a 21-hidroxiláz gén pontmutációja játsza a kulcsszerepet. A *nem-klasszikus congenitalis adrenalis hyperplasia*

(ncCAH) első leírója *Decourt* volt 1957-ben, és ebben a művében tette egyértelművé, hogy e felnőttkorban kezdődő hyperandrogén állapotért a 21-hidroxiláz enzim polimorfizmusa a felelős. A pontos diagnózis meghatározása 1979-től, az ACTH-teszt bevezetésétől kezdődően vált lehetővé. A későbbiekben nemcsak a Val281Leu mutációt és annak bizonyos HLA haplotípusokkal (HLA-B14, DR1) való kapcsolatát mutatták ki, hanem feltárták az eltérés molekuláris genetikai hátterét is, megerősítve ezzel azt a nézetet, mely szerint az ncCAH egy jól definiálható klinikai entitásnak tekinthető.

Tuffier, 1914-ben egy esettanulmány kapcsán számolt be a *glucosuria, a hirsutismus és a petefészkek-diszfunkció* együttes előfordulásáról. Ez volt az első dolgozat, amely rámutatott a *glükózintolerancia és a hyperandrogenismus* közötti összefüggésre. *Kierland* 1947-ben három esetet közölt, melyekben normál mellékvese-funkció mellett az akkor ismeretlen *acanthosis nigricans* vérzéskimaradással, *hirsutismussal, obesitással* társult. Ezt követően a közlemények sokasága szolt arról, hogy a metabolizmus zavara, a hirsutismus, a vérzészavar, az *acanthosis nigricans* és az ovarialis hyperthecosis kóreltánilag szoros kapcsolatban vannak egymással, függetlenül a mellékvesék funkcionális vagy organikus állapotától. *Kahn* 1976-os közleményében a tünetegyüttes azonosítása céljából a hyperandrogenismus, az inzulinrezisztencia és az *acanthosis nigricans* szavakból összerakott *HAIR-AN-szindróma* elnevezést ajánlotta, amelyet még ma is széleskörben használnak a klinikai gyakorlatban.

A *polycystás ovarium szindróma (PCOS) fogalmának kialakulása*. A klasszikus sima felszínű, megnagyobbodott fehér ovariumokról szóló első írásos emlékünknél a korábban már említett *Sampsonról* származik. *Chereau és Rokitsansky* 1844-ben írtak először *sclerocystás ovariumról*, melyet más szerzők, egységes nomenklatúra híján, sokféle névvel illettek, mint pl. microcystás degeneráció, polymicrocystás, ill. cystás oophoritis vagy hydrops folliculi. A hyperthecosis 1897-es első leírása *Bulius és Kretschmar* nevéhez fűződik. Mivel az 1870-es években általánossá vált az a vélekedés, hogy a multicystás ovariumok összefüggésbe hozhatók menorrhagiával, kismedencei fájdalommal, hirsutismussal és hangulatzavarokkal, több szerző, élükön *Batley* bilaterális oophorectomiát javasolt a tünetek megszüntetése céljából. Ez a szemlélet évtizedeken át uralta a klinikai gyakorlatot, mindazonáltal a microcystás degeneráció hátterében meghúzódó etiopatogenetikai folyamat természete továbbra is ismeretlen maradt. *Fogue és Massabuau* 1910-ben összegezte az akkori idők szerteágazó koncepcióit, melyek az eltérés létrejöttének magyarázataként három lehetséges mechanizmus köré csoportosultak: *inflammatio, congestio és dystrophia*. A gyulladási elmélet feltételezte, hogy a microcystás ovarium külső vagy belső eredetű fertő-

zés eredménye. A congestiós elmélet az ováriumokon belüli vérnyomás-ingadozást vagy a véráramlás, részleges torsio miatti, nehezítettését hangsúlyozta. Végül a dystrophia elmélete az ovariumok tápanyagellátásának módosulását, ill. zavarát valószínűsítette. Pár évtizeddel később, a funkciózavarok terápiájában konzervatívabb szemlélet kezdett teret nyerni, és a kétoldali eltávolítás helyett, egyre gyakrabban alkalmazták a petefészkek részleges resectióját. A kritikus hangok ezután sem csillapodtak, és 1915-ben *John A. McGlinn* markáns helyzetértékelésével sikerült háttérbe szorítani a petefészkek microcystás betegségének resectióval történő rutinszerű gyógyítását, és helyette a felszínhez közeli cysták egyszerű punctióját javasolta terápiaként.

A chicagói Michael Reese Kórház két nőgyógyásza, *Irving F. Stein* és *Michael L. Leventhal* 1935-ben elsőként összegezte és foglalta rendszerbe a *menstruációs diszfunkcióval, a sclerotikus ovariummal és a virilismussal* kapcsolatos megfigyeléseket. Közleményükben igazolták az amenorrhoea és a petefészkek polycystás megnagyobbodása közötti összefüggést, bár tisztában voltak a szindróma heterogenitásával, mely sejthető volt a vizsgálatban résztvevő nők egymástól lényegesen elütő testalkata miatt is. Mind a hét páciens esetében *ékresectiót* végeztek, melynek eredményeképpen szabályossá váltak a menstruációs ciklusok, és két terhességet is sikerült elérniük. A szerzők a petefészkek megváltozott struktúráját polycystásként írták le, mely elnevezés hamarosan széleskörűen elfogadottá vált, elősegítve a további kutatások hatékonyságát.

Az *ovarium ékresectiók* látványos terápiás eredményei ellenére az etiológia tisztázatlan maradt. Az eredeti cikkükben Stein és Leventhal azt feltételezték, hogy az ovariumokban, azért alakul ki a polycystás morfológia, mert az adenohipophysis gonadotrophormonjainak hatására a kéregállományban összezsúfolódnak az apró tömlők, és ezzel mechanikailag akadályozzák a Graaf-tüszök kifejlődését és felszínre kerülését. A két szerző fontos patogenetikai szerepet tulajdonított a hypothalamus-hypophysis-ovarium tengely funkciózavarának, amelyet alátámasztottak azok a korabeli megfigyelések, miszerint polycystásnak látszó petefészkek alakulnak ki a myomaműtéten átesett nők, akkoriban gyakran alkalmazott, adenohipophysis-extraktummal történő injekciós kezelése után. Számos kutató jelezte az érintett nők *vizeletének magas luteinizáló hormon koncentrációját*, amelyet kezdetben bioassay-vel (éretlen nőtény patkány ovarialis válaszával), később radioimmunoassay-vel is igazoltak.

A kutatások másik vonulata az *androgének szerepét* igyekezett tisztázni. Az adrenalis hyperplasia és az adrenocorticalis carcinoma kapcsán észlelt virilismus miatt sokáig tartotta magát az a nézet, hogy nőkben az *androgének egyetlen forrása a mellékvese*. Állatkísérletek

eredményeire alapozva, melyek során petefészekszövet beültetésével sikerült visszaállítani a kasztrált patkányok androgenicitását, *Plate* 1951-ben kimutatta, hogy a *petefészkek is választanak ki androgén hatású anyagokat*, és ezek jelentős szerepet játszanak a Stein-Leventhal-szindróma tüneteinek kialakulásában. Más kutatók ezzel szemben továbbra is a mellékvesekéreg eredetű androgének etiológiai szerepét tartották fontosabbnak, és kortizonterápiával próbálták javítani a petefészkek ovulatorikus funkcióját. Ezt az elgondolást arra a megfigyelésre alapozták, hogy a postpubertásban jelentkező hirsutismus, oligomenorrhoea és infertilitás, különösen a magas vizelet 17-ketosteroidok esetén, gyakran kapcsolódtak adrenalis hyperplasiához. Az androgéntermelés forrásától függetlenül figyelemreméltó, hogy milyen nagy zűrzavar uralkodott az androgének Stein-Leventhal-szindrómában betöltött szerepét illetően. Jó rávilágít erre *Netter és Lambert* 1953-as közleménye, amelyben javasolták, hogy ebben a hyperandrogen-szindrómában – ma már nehezen értelmezhető módon – a sclerocystás ovariumokat exogén tesztoszteronnal kellene kezelni.

Ezekben az időkben is a polycystás ovarium leginkább ajánlott terápiája a *bilateralis ovarialis ékresectio* maradt, mert akkoriban ezzel a módszerrel lehetett elérni a legmagasabb terhességi arányt. A Stein-Leventhal-szindróma *definíciójának kritériumait*, mint szekunder amenorrhoea, hirsutismus, sterilitás, hypoplasia uteri és kétoldali megnagyobbodott polycystás vagy sclerocystás ovariumok, tulajdonképpen *azokra a páciensekre szabták*, akik előreláthatólag a legtöbbet nyerhetnek az ovarialis ékresectio műtétjétől. Ilyenformán a szindróma meglehetősen ritka volt, Stein saját 30 éves praxisa során mindössze 90 esetet gyűjtött össze.

A *klomiféncitrát* bevezetésével és az ékresectio okozta periovarialis és peritubalis összenövések felismerésével, a műtéti beavatkozás később veszített jelentőségéből, és alkalmazása csak azokra az esetekre szorítkozott, amelyeknél az ovulációindukció során klomifénrezisztencia jelentkezett. A *menopausalis gonadotropinok és a laparoscopos ovarialis kauterizáció* bevezetésével, a hatvanas évek közepére, az ékresectio gyakorlatilag kitörlődött az ovulációindukció elfogadott módszerei sorából.

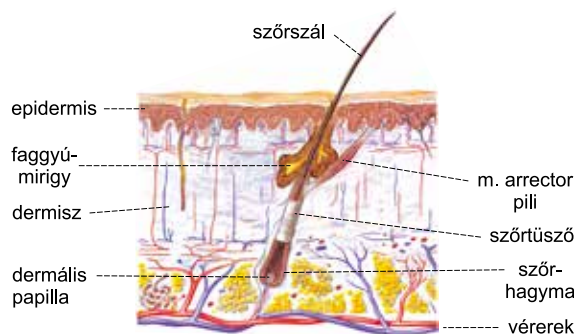
A PCOS kutatásának következő fontos állomása volt, amikor *Burghen* 1980-ban kimutatta, hogy az érintett páciensek inzulinszintjei jóval meghaladták a hasonló testsúlyú kontrollok értékeit, amelyből a *PCOS és az inzulinrezisztencia* között fennálló összefüggésre következtetett. Érdemes a történetiség kedvéért megemlíteni, hogy *Burghen* a vizsgálat kezdetén a PCOS és a hyperinsulinaemia közötti összefüggést nem az *Achard-Thiers szindrómával* (szakállas cukorbeteg nő) vagy az *acanthosis nigricans-szal* kapcsolatosan feltételezte, hanem annak a jelenségnek alapján, mely szerint az *androgénbevitel képes megváltoztatni a szénhid-*

rát-metabolizmust. Röviddel ezután mutatták ki, hogy az inzulin stimulációs hatást fejt ki, mind a normál, mind a polycystás ovarium thecasejtjeire. Mindazonáltal az *inzulinszenzitátorok* (metformin) megjelenéséig nem sikerült igazolni megbízhatóan, hogy az *inzulin aktív szerepet játszana a PCOS-es páciensek hyperandrogenismusának kialakulásában.*

Jelen fejezet a továbbiakban a hirsutismus kérdésével foglalkozik, a PCOS részletes leírása a 14. fejezetben található.

A szőrnövekedés biológiája

A magzat szőrtüszői a terhesség 8-10. hete körül kezdenek kifejlődni az epidermis basalis csírárétegéből. A csírasejtek hámcsap alakjában és ferde irányban besarjadzanak az alattuk lévő irhába. Ezt nevezzük *szőrcsírának*, melynek gömbszerűen kiszélesedő vége felel meg a későbbi *szőrhagymának* (*bulbus*). Ezzel párhuzamosan az irha kötőszöveti sejtjei osztódni kezdenek a szőrcsira csúcsán, a kötőszövet dúsán erezetté válik és benyomul a szőrcsírába, és ezzel kialakul a *szőrszemölcs* (*papilla*). A szőrcsírából fejlődik ki a szőrszál, a külső és belső gyökérhámhüvely és a faggyúmirigy hámja, melyek együttesen alkotják az ún. pilosebaceus-egységet. (13-3. ábra).



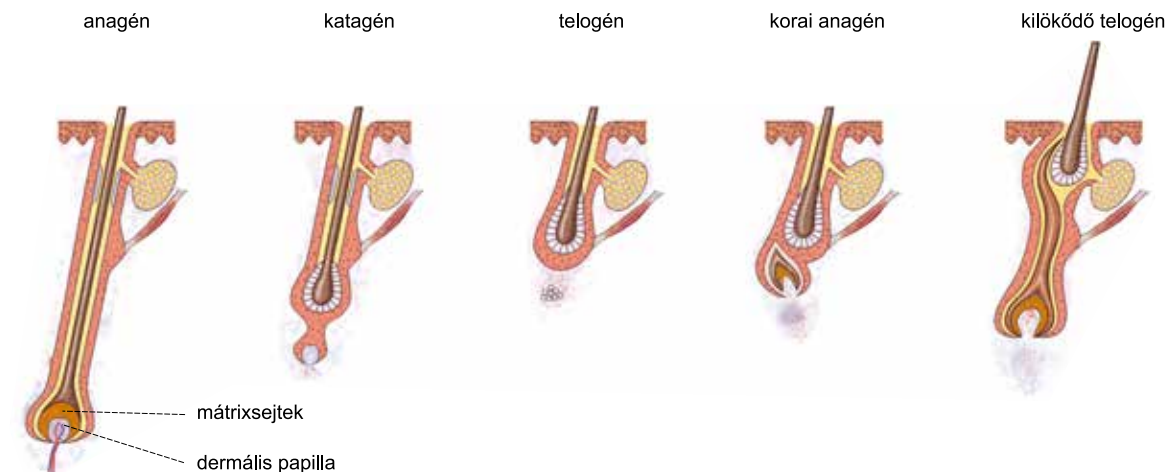
13-3. ábra. Az ún. pilosebaceus-egység a szőrcsírából fejlődik

A szőr növekedését a szőrtüsző bázisán lévő, a szőrszemőlccsel közvetlenül érintkező *epithelialis mátrixsejtek* proliferációja biztosítja. A lanugó a magzat testét fedő szőrzet. Szőrszála alig pigmentáltak, vékonyak, rövidek és érintésre törékenyek. A klinikai gyakorlat szempontjából érdemes figyelembevenni két fontos tényezőt. Az egyik, hogy a kialakuló *szőrtüszők száma a 22. terhességi hét körül válik véglegessé* és ezt követően az egyén élete során új szőrtüsző már nem képződik. A másik, hogy az arcon lévő szőrtüszők egységnyi területre eső száma a *két nemben nem különbözik jelentősen egymástól*, viszont szembetűnő a számbeli eltérés az egyes etnikai csoportok között (kaukázusi, keleti, mediterrán, északi), ami a szőrtüszők 5 α -reduktáz aktivitásának genetikailag meghatározott különbözőségéből adódik.

A szőrtüsző ciklikus működése. A szőrszál nem folyamatosan, hanem ciklikus módon növekszik (13-4. ábra). Egy ciklus három, egymástól jól elkülöníthető fázisra osztható:

- *anagén* – növekedési fázis,
- *katagén* – a gyors involutio fázisa,
- *telogén* – nyugalmi fázis.

Az *anagén* (növekedési) fázisban a mátrixsejtek osztódásával a szőrszál aktívan növekszik, a szőrtüsző ez alatt éri el maximális fejlettségét. Időtartama 3-6 év. A *katagén* (átmeneti) fázis során a szőrszál növekedése megáll, a szőrtüsző leválik a vérellátását biztosító szőrszemőlcsről és megkisebbedik. A mátrixsejtek nagy része leválik a szőrtüsző alapjáról, *kis sejtcsoportot hagyva maga mögött*, és a szőrszállal együtt egy bizonyos szintig felfelé vándorol. Ez az involutív fázis kb. 2 hétig tart. A *telogén* (nyugalmi) fázisban a szőrtüsző alsó részét képező szőrhagyma már hiányzik. Időtartama 3-4 hónap. Az új szőrszál képződése a szőrtüsző csúcsán maradt mátrixsejtekből indul (korai anagénfázis) és ki-



13-4. ábra. A szőrszál nem folyamatosan, hanem ciklikus módon növekszik

löki az előző, csak a cuticulája révén rögzített szőr-, ill. hajszálat (kilökődő telogén fázis). A cuticula zsindeyszerűen egymást borító keratinlemezekből áll, melyek szabad széle a felszín felé és kissé kifelé mutat.

A szőrszál hosszát elsősorban a növekedési (anagén) fázis hossza határozza meg. A fejtetőn lévő hajszálak anagén fázisa 3 évig is eltarthat, miközben a nyugalmi fázisuk viszonylag rövid. Máshol, mint pl. az alkaron, a rövid anagén és a hosszú telogén fázis rövid, de stabil hosszúságú szőrszálat biztosít. Az egyenletes növekedés, ill. a periodikus vedlés látszatát az egyes szőrtüszők szomszédos szőrtüszőkhöz viszonyított, *szinkron*, ill. *aszinkron* működésének aránya határozza meg. A hajszálak egymáshoz képest nagyrészt aszinkron módon fejlődnek, ezért úgy tűnik, hogy növekedésük folyamatos. A nyugalmi fázis, amely a hajszálak 10-15%-át érinti, nem nyilvánul meg feltűnő módon. Amennyiben nagyobb mennyiségű hajszál növekszik szinkron módon, akkor ezek a hajszálak egyszerre kerülnek telogén fázisba, amely a páciens számára aggasztó mértékű hajhullást eredményezhet. A jelenséget *telogén effluvium*nak nevezzük. Ennek időtartama akár 6-8 hónapig is eltarthat, melyet követően a *hajzat növekedésének folyamatosága spontán visszatér* a hajszálak közötti *aszinkronicitás* újbóli kialakulásának köszönhetően. Ilyen esetben érdemes pajzsmirigybetege-ség, vas-, cink- és D-vitaminhiány lehetőségét kizárni.

A női típusú hajhullás

A fokozott hajhullás nyugtalanító problémát jelenthet a páciens és orvosa számára egyaránt. A nők többsége tulajdonképpen nem kopaszodik, hanem a fejbőr centrális részén jelentkező, úgynevezett *diffúz hajhullástól* szenved. Pathogenesisét illetően, szemben a férfi androgenetikai alopeciával, az androgének szerepe nem tisztázott, ezért a női „androgenetikai alopecia” helyett a *női típusú alopecia* lenne a pontosabb elnevezés. Gyakorisága 50 év alattiaknál 6%, a 70 éveseknél 38%. Az esetek 60-70%-ában nem található endokrinológiai eltérés, bár egy prospektív tanulmány 30-40%-ban talált összefüggést a *női diffúz hajhullás és a hyperandrogenismus* különböző formái, mint pl. a *PCOS*, az *ncCAH* és *ritkán az androgéntermelő tumor* között.

A női típusú alopeciánál a hajritkulást, ill. a hajszál progresszív elvékonyodását alapvetően két mechanizmus okozza. Az első a hajtüszők fokozatos *miniaturizációja*, melynek során a terminalis hajszál piheszerű hajszállá fejlődik vissza. A másik a *hajciklus dinamikájának megváltozása*, melynek során az anagén fázis megrövidül, a telogén pedig meghosszabbodik. Ennek eredményeképpen az anagén/telogén arány 2:1-re csökken a normál 9:1-hez képest, melynek következtében a hajszál rövidebb lesz és gyakrabban lökődik ki a hajtüszőből.

A megnövekedett androgénaktivitás másik jele az arc-bőrön jelentkező *acne*. A sebaceus mirigy a tesztoszteron dihidrotesztoszteron átalakulást katalizáló 5 α -reduktáz két izoenzimje közül a II. típusút tartalmazza. Acnés, de normál androgénszintekkel bíró nők 60%-ában sikerült igazolni ennek az izoenzimnek a fokozott aktivitását, ezért az 5 α -reduktáz gátlását célzó anti-androgenerápia ezekben az esetekben is eredményes lehet.

A *dermalis papilla* központi szerepet játszik a szőr- és a hajtüsző regenerációs képességének fenntartásában. Ha a tüszőt érő fizikai vagy kémiai károsító hatásokat a dermalis papilla és a közvetlen szomszédságában lévő mátrixsejtek túlélnek, akkor a szőrtüsző többi része képes újra kifejlődni és szőrszálat képezni. A dermalis papilla sérülése, ill. degenerációja (pl. a szőrtelenítés céljából elvégzett elektrolízis során) az adott szőrtüsző végleges pusztulását okozza.

A *nemi szőrzet* azon szőrszálak összessége, amelyeknek kifejlődését, ill. növekedési ciklusait a szexuáliszteroidok szabályozzák. Nemi szőrzet van az arcon, a köldök alatt, a combok elülső és belső felületén, a mellkason, az emlőkön, szeméremtájékon és a hónalj-árokban. Ha ezeken a területeken, az élet bármelyik szakaszában, androgénhormon hatására a *pehelyszőrszálak* (rövid, puha, szín nélküli) *terminális szőrszálakká* (hosszú, vastag, pigmentált) alakulnak, akkor az később, fenntartó androgénhormonok hiányában sem fejlődik vissza piheszőrzetté, bár növekedési ütemük lassul, ill. növekedési ciklusuk anagén fázisa még inkább lerövidül. A nemiszőrzet kifejlődéséhez *dihidrotesztoszteron* jelenléte szükséges, amely az említett módon, tesztoszteronból konvertálódik intracellulárisan 5 α -reduktáz hatására, ezért ez az enzim fontos szerepet játszik a szőrtüszők androgének iránti érzékenységének kialakításában. A nők szőrösödésében tapasztalt individuális különbségeket alapvetően az 5 α -reduktáz aktivitását szabályozó genetikai háttér határozza meg. A dihidrotesztoszteronon kívül más hormonok is befolyásolják a szőrnövekedést, így a nála 2,5-szer gyengébb androgénhatású *tesztoszteron* szintén növeli a mátrixsejtek mitózisainak számát, kivéve a fejbőrt, ahol ezt nem sikerült kimutatni, továbbá növeli a szőrszálak vastagságát és pigmentációját is. Az *ösztrogének* hatása ellentétes az androgénekével, mert késlelteti a szőrszálak növekedésének megindulását, és puhább, kevésbé pigmentált és lassabban növekvő szőrszálat eredményez. A *gesztogéneknek* minimális hatásuk van a szőrzetre, bár terheességben, magas ösztrogén és progeszteron koncentráció mellett, a hajszálak növekedési ciklusai szinkronizálódhatnak, amely átmeneti jelleggel fokozhatja a hajhullást.

A szőrnövekedést *egyéb endokrin eltérések* is befolyásolhatják. *Hypopituitarismusban* a szőrzet testszerte jelentősen meggyérül. *Acromegáliában* a páciensek 10-15%-ában hirsutismus tapasztalható. A pajzsmirigy-

hormonok szerepe kérdéses, de *hypothyreosisban* jellemző a hajhullás, továbbá ritkul a hónalj- és a fanszőrzet és a szemöldök oldalsó része. Az *inzulinszerű növekedési faktor-1* (IGF-I) stimulálja az 5 α -reduktáz aktivitását, emelve a mátrixsejtek dihidrotesztoszteron koncentrációját. Anovulációval járó inzulinrezisztens állapotokban, a következményes *hyperinsulinismus* fokozza az IGF-I aktivitását, ezzel a szőrtüszők dihidrotesztoszteron koncentrációját, amely végül hirsutismust eredményez.

Ha a *hirsutismus* mellett *acanthosis nigricans* (a nyak, ágyék és hónaljárok bőrének bársonyos szürkésbarnás elszíneződése) és *túlsúly* is fennáll, akkor az az inzulinrezisztencia és a *hyperinsulinismus* klinikai markerének tekintendő, és a glükózmétabolizmus kivizsgálása feltétlenül szükségessé válik.

A hirsutismus klinikuma és okai

A hirsutismus férfias jellegű terminális szőrzet megjelenését jelenti a női test *androgéndependens régióiban*. Többnyire jóindulatú funkciózavarok eredményezik, de ritkán *virilismus* (clitoris megnagyobbodás, emlő atrophia, hangmélyülés, kopaszodás, izomtömeg-növekedés és a nőies *testkontúr elvesztése*) is kísérheti, mely mögött gyakran az életet is veszélyeztető *mellékvesekéreg hyperplasia, illetve adrenalisan vagy ovarialis androgéntermelő tumorok* húzódnak meg. A részletes endokrinológiai kivizsgálás ezekben az esetekben feltétlenül indokolt. A súlyos betegségek kizárásával, azonban nem ér véget az orvos munkája, mert a hirsutismus hátterében lévő viszonylag mérsékelt hormonális eltérések is okozhatnak pszichés, reprodukív és metabolikus zavarokat. A klinikus számára a hirsutismus egyszerre jelent *endokrin és kozmetológiai problémát*. Az együttérző és gondoskodó orvosi magatartás ezekben az „enyhébb” esetekben is indokolt. Az arcon, alhason vagy emlőbimbók körül jelentkező szokatlan szőrnövekedés az érintett nőt több szempontból is zavarhatja, és kéteylek merülhetnek fel benne saját egészségi állapotával, nőieségével kapcsolatban: „Lehet ez betegség előjele? Változik a szexualitásom? Érinti társadalmi kapcsolataimat? Csökken a termékenységem?”

Az egyik leggyakoribb, hirsutismussal járó klinikai tünet a *szabálytalan menstruációs ciklus*, amely a pubertás idején vagy a 20-as éveinek első felében kezdődik és azután fokozatosan egyre szabálytalanabbá válik. *Anovulációs ciklusú nők* 70%-ában fejlődik ki idővel hirsutismus. A klinikai kép annyira jellegzetes, hogy egy gondos anamnéziszfelvétel elegendő a diagnózishoz.

A *jó anamnéziszfelvétel* a hirsutismus olyan ritka oka, amit is feltárhatja, mint pl. a bőr reaktív hyperaemiáját, a krónikus irritációt okozó környezeti faktorokat, a Cushing-szindrómával vagy acromegáliával összefüggő patofiziológiai változásokat, vagy akár a terhességben kifejlődő luteoma androgénhatását. Hirsutismust okoz-

hat még a szőr, ill. a haj növekedését elősegítő *gyógyszerek* használata, pl. metiltesztoszteron, anabolikus hormonok, fenitoin, diazoxid, danazol és minoxidil. A *19-nortesztoszteron* származékokat tartalmazó kis hormontartalmú fogamzásgátló tabletták ritkán okoznak acnét vagy hirsutismust. A *posztmenopauzális tesztoszteronterápia*, az alkalmazott fiziológiás dózis mellett is, fokozottabb szőrnövekedést idézhet elő. Az étrendkiegészítőként használt *dehidroepiandrosteron (DHEA)* emeli a tesztoszteronszintet, és ezen keresztül okoz hirsutismust és/vagy acnét, még kisebb dózisban is.

Fontos figyelembevenni, hogy a tünetek a pubertáshoz képest mikor és milyen gyorsasággal fejlődtek ki. Ha egy 25 évnél idősebb nőn pár hónap alatt fejlődnek ki a masculinisációs tünetek, akkor nagy a valószínűsége annak, hogy ezt *androgéntermelő tumor* okozza. Csak ritkán fordul elő, hogy a felnőttkori adrenalisan hyperplasia ilyen későn kezdjen manifesztálódni. Ennek a hyperandrogen, nem-klasszikus formának a diagnosztikája és kezelése rendszerint már pubertás előtt vagy körül megkezdődik. Ha gyermeknél jelentkezik hirsutismus, akkor *klasszikus congenitalisan adrenalisan hyperplasiára (CAH)* vagy ovariumból, ill. mellékveséből kiinduló *androgéntermelő tumorra* kell gondolni. Pubertás időszakában genetikai problémák, mint *Y-mozzaikosság* vagy *részleges androgénszenzitivitás* is előidézhetnek androgéntúltengésre utaló tüneteket.

Terhesség során az anyán megjelenő virilisációs tünetek *luteoma* gyanúját vetik fel, mely nem tekinthető valódi tumornak, mert patogenezise az ovarialis stromának, hCG-re adott túlzott válaszreakciójára vezethető vissza. Egyoldali solid luteoma az esetek 45%-ában normál terhességben is előfordulhat. Trophoblast-betegségben gyakran tapasztalható theca-lutein cysta (hyperreactio luteinalis) mindig kétoldali, és ezek 30%-ában virilisatio is előfordulhat. A hyperreactio luteinalis szintén megfigyelhető *többszörös ikerterhességgel* együtt járó magas hCG-titer következményeként. Mivel a luteoma szülés után regrediál, a legfontosabb rizikó vele kapcsolatban a *leánymagzat masculinisációja*. A theca-lutein cystával összefüggésben ilyen esetet nem közöltek. Luteomás terhességek 35%-ában fordul elő anyai virilisatio, és ezek 80%-ában mutat a magzat masculinisációs jeleket. Az újabb terhességek rendszerint normál lefolyásúak, de a hyperthecosis vagy a PCOS növeli az anyai virilisatio kiújulásának rizikóját, amelyért alapvetően a hyperreactio luteinalis tehető felelőssé.

Androgénszekretáló petefészekdaganatok előfordulása terhesség során rendkívül ritka, valószínűleg azért, mert az androgéntúlsúly szuppresszálja az ovulációt. Anyai virilisációval szövődött terhességekben fontos a petefészkek alapos ultrahangvizsgálata, mert a malignus daganat nagyon gyakran egyoldali ovarialis képlet formájában jelentkezik.

Bár az androgéntöbblet leggyakrabban anovulatorikus ovariumokból származik, érdemes kizárni a hyperandrogenisatio adrenalis eredetét, ill. az *adrenalis androgéntermelő tumor* jelenlétét. Mindez ambuláns ellátás keretében elvégezhető, és csak nagyon ritka esetekben igényel hospitalizációt.

A hirsutismust *nem hormonális tényezők* is befolyásolják, ilyen a helyi bőrhőmérséklet, a véráramlás változása és az oedema. A szőrszál gyorsabban növekszik nyáron, mint télen. A szőrösödés erősödését lehet tapasztalni a központi idegrendszer patológiás folyamatai kapcsán (encephalitis, koponyatrauma, sclerosis multiplex) és bizonyos gyógyszerek mellékhatásaként.

A hirsutismus kvantitatív felmérése. A hirsutismus definíciójából következik, hogy a diagnózis felállítása előtt fel kell mérni a terminális szőrzet kiterjedését és sűrűségét. Több kezdeti, a testszőrzet mennyiségének standardizálására irányuló kísérlet után 1981-ben Hatch és mtsai megalkották az eredeti Ferriman-Gallwey-score módosított formáját, ami jelenleg is a hirsutismus klinikai mérésének „gold-standardja”-nak számít (13-5. ábra). Ez a kiértékelési rendszer a női test kilenc régióját (*felsőajkak, áll, mellkas, a has köldök feletti és alatti tájéka, a hát felső és alsó része, karok és combok*) pontozza a szőrösödés mértéke szerint 0-tól (terminális szőr hiánya) 4-ig (a szőrzet befedi a hámfelületet). A teljes pontszám 0-tól 36-ig terjed. A legtöbb klinikus a diagnózis „cut-off” értékét a 8-as pontszámnál határozza meg, 15-ig enyhének, 16-tól 25-ig mérsékeltnek és 25 felett pedig súlyosnak tekint a szőrnövekedést. A módosított Ferriman-Gallwey (mFG) -pontrendszer széleskörű használatának legfőbb előnye, hogy kialakulhatott egy közös nyelv a hirsutismus objektív megítélésére, másrészt jelentősen hozzájárult a hirsutismus és a hozzákapcsolódó PCOS kutatás fejlődéséhez. Mindemelllett az mFG-pontrendszernek megvannak a maga korlátai, melyek között a legfontosabb annak szubjektív jellege, bár egy tanulmány szerint a vizsgálok pontozása közötti eltérések mértéke az elfogadhatóság határain belül maradt. A pontrendszer hátránya továbbá, hogy lehetővé teszi az összpontszám negatív tartományba kerülését súlyos hirsutismus esetén is, ha az csak egy vagy két régiót érint.

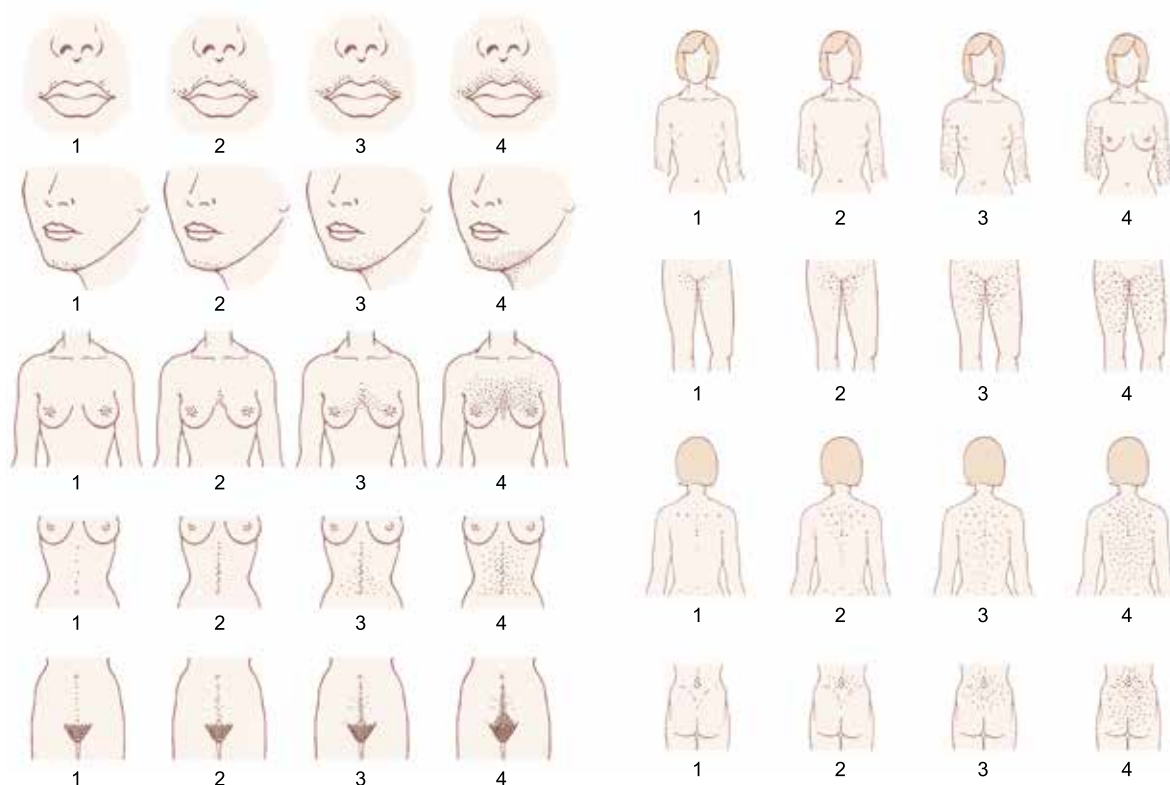
A hirsutismus által okozott *kozmetológiai probléma súlyosságát* számos tényező befolyásolja.

- (1) a szőrtüszők száma (ázsiai nőknél androgéntermelő tumor esetén is ritkán jelentkezik hirsutismus a kevés szőrtüsző miatt),
- (2) az androgénszint, amely a piheszőrt terminális szőrszállá konvertálja,
- (3) az anagén és telogén fázisban lévő szőrtüszők aránya,
- (4) a növekedési fázisban lévő szőrtüszők közötti aszinkronitás mértéke,
- (5) az egyes szőrszálak vastagsága és pigmentáltsága.

A hirsutismus *gyakorisága* változhat az mFG-pontrendszer „cut-off” értéke szerint és függ a vizsgált populáció etnikai összetételétől is. A gyakoriság viszonylagos homogenitást mutat, kivéve az ázsiai származású nőket, akiknél a hirsutismus kirívóan ritka. Amerikai fehér nőkben a gyakoriság lehet 7,6%, 4,6% vagy akár 1,9% a figyelembevett 6, 8 vagy 10-es „cut-off” értékeknek megfelelően. Tekintettel arra, hogy az etnikai hovatartozás jelentősen befolyásolja a testszőrzet mennyiségét, ideális esetben az adott populációhoz igazított ponthatárokat kellene figyelembe venni. Ilyen populációspecifikus „cut-off”-értékek használata mellett a hirsutismus globális gyakorisága 5% körülire tehető.

A hirsutismus hormonális kivizsgálásának menetét a 13-6. ábra mutatja. A kivizsgálás az *ovarialis és az adrenalis androgéntermelés arányának* felmérésével kezdődik, amely a *tesztoszteron* (teljes v. szabad), az *androsztendion* és a *dehidroepiandroszteron-szulfát (DHEA-S)* szintek meghatározásával történik. A hirsutismusban szenvedő nők döntő többségében a szérumszintek a tesztoszteron és az androsztendion enyhén emelkedett. Ezek közül, akiknek a DHEA-S szintje normál vagy minimálisan emelkedett, tovább vizsgálhatók kombinált orális fogamzásgátló adásával, amely szuppresszálja a hypophysis FSH és LH szekrécióját. Ha az androgéntúlermelés gonadotropindependens és ovarialis eredetű (pl. PCOS), akkor a szérumszintek androgénkoncentrációk (különösen a szabad tesztoszteron esetében) szintén szuppresszálódnak az *orális anticoncipiens-teszt* 21 napos időtartama folyamán. A kezelés folytatható azoknál a nőknél, akiknél az androgénszekréció LH-dependensnek bizonyul. A szérumszintek androgén szuppressziójának elmaradása jelezheti, hogy az androgéntúlsúly adrenalis eredetű (tumor v. enzimdefectus miatt) vagy azt, hogy az a petefészkek hormontermelő daganatának a következménye. Azokban a nőkben, akikben 21-hidroxiláz-deficientia miatt felnőttkori adrenalis hyperplasia alakult ki, a *17OH-progeszteronszint* emelkedett, amely viszont dexametazonnal könnyen szuppresszálható. A normál tesztoszteron és androsztendion koncentrációval rendelkező nők tovább vizsgálhatók a szabad tesztoszteron mérésével. Ha a szabad tesztoszteron szintén a normáltartományba esik, elvégezhető a szőrtüszők 5 α -reduktáz aktivitásának vizsgálata az androsztandiolt-glukoronid szérumszintjének meghatározásával, de ennek a mérésre ritkán kerül sor a klinikai gyakorlatban. A hirsutismus miatt vizsgált nők elenyésző százalékában fog párosulni normál androgénszekréció normál 5 α -reduktáz aktivitással, de ha ez mégis teljesülne, akkor az *idiopathiás hirsutismus* diagnózisa megállapítható.

Virilatisációs tünetek és jelek esetén a tesztoszteron és az androsztendion szintek jelentősen emelkedettek (10,4, ill. 17,3 nmol/l). Ezeknél a nőknél nagyon valószínű az androgéntermelő ovarialis tumor, ha a DHEA-S



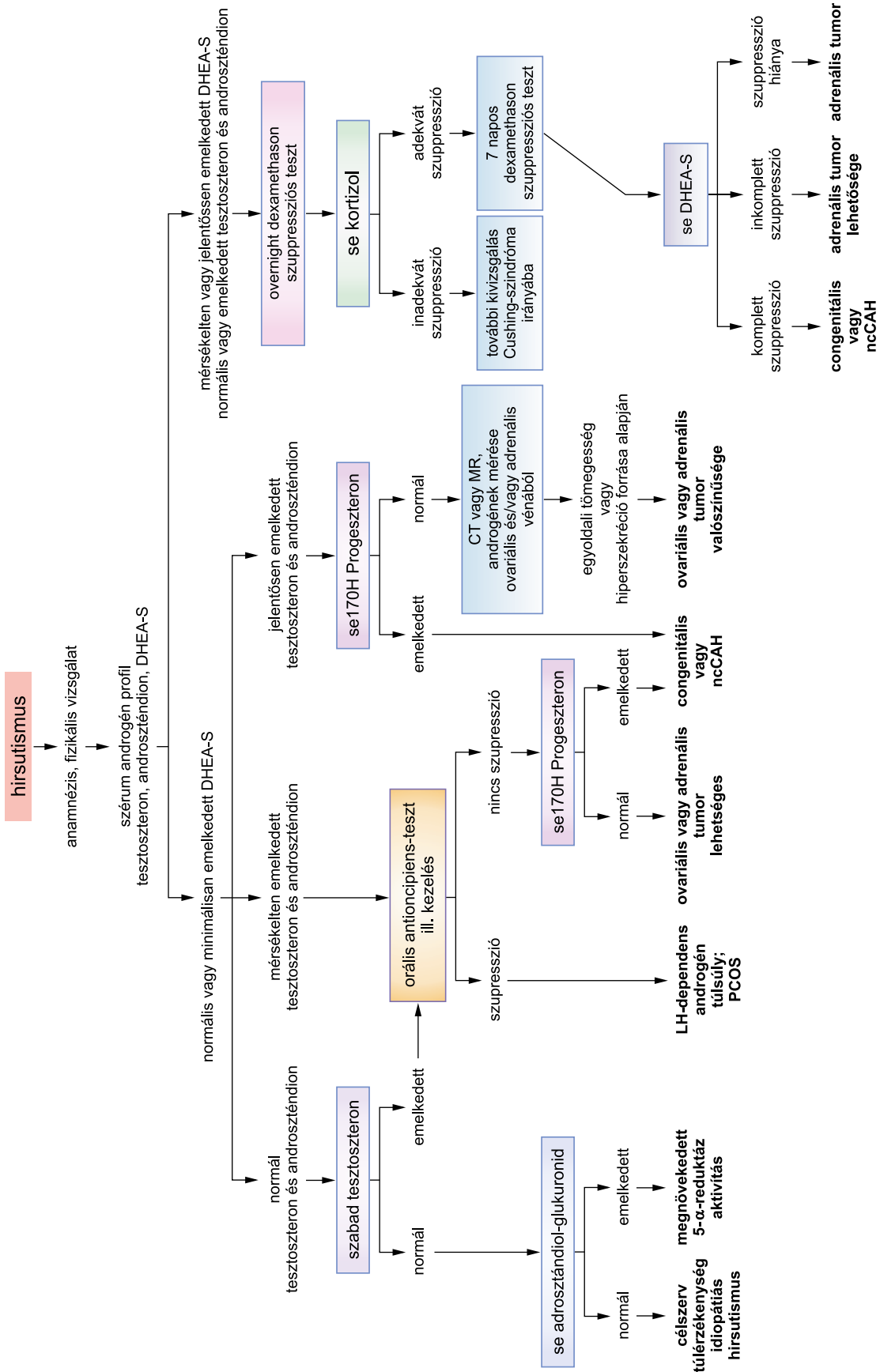
13-5. ábra. Az eredeti Ferriman-Gallwey-score módosított formája, amely jelenleg is a hirsutismus klinikai mérésének a „gold-standardja” (Hatch és mtsai, 1981)

sztint normál tartományban van, vagy az androgéntermelő adrenalis tumor, ha a DHEA-S szintje emelkedett. Ritkán androgénszekretáló adrenalis tumor jelenlétében is a normál tartományba kerül a szérumban DHEA-S szintje. Ezenkívül 21-hidroxiláz-deficienciában is lehet normál vagy csak minimálisan emelkedett a DHEA-S koncentrációja. Virilis nők kivizsgálása során el kell végezni a szuppressziós teszteket (*dexametazon az adrenalis-szuppresszió, ill. orális contraceptivum az ovarialis-szuppresszió céljából*), valamint a mellékvesék és az ovariumok CT- vagy MR-vizsgálatát. Ha az androgének nem szuppresszálhatók, abban az esetben *sebészti exploráció* válhat indokolttá. Közöltek viszont kisszámban olyan ovarialis androgéntermelő tumorokat, amelyek LH-dependensek voltak. A DHEA-S szintjének mérsékelt illetve jelentősen megemelkedett volta jelezheti a mellékvesék megnövekedett androgéntermelését, amely adódhat egy túlzott mértékű hypophysealis stimulációból (Cushing-kór), illetve adrenalis hyperplasia következménye is lehet, melynek hátterében enzimdefectus, stressz vagy tumor állhat. Ezekben az esetekben a tesztoszteron- és az androsztendionszintek változó mértékben emelkedhetnek meg. Ezeknél a nőknél el kell végezni a *kisdózisú overnight dexametason szuppressziós-tesztet* (1mg Dexametason lefekvés előtt és szérumban kortizol mérése a reggeli órákban) a Cushing-

szindróma kizárása céljából. Ha a kortizol szintje 138nmol/l alá szuppresszálódik, abban az esetben kizárható ez a betegség. Ha a szuppresszió nem éri el ezt a szintet, akkor a mellékvesekéreg-funkció további vizsgálása ajánlott. Az overnight dexametason szuppressziós teszt nem alkalmas viszont az adrenalis androgéntermelés vizsgálatára, mert a DHEA-S-nak hosszú a plazmafelezési ideje, ezért szérumszintje nem szuppresszálódik. Azokban a nőkben, akikben a DHEA-S szint emelkedett, és akikben a Cushing-szindróma kizárásra került, nagy dózisú dexametason (2 mg/nap) 4-7 napon át történő adásával az adrenalis androgéntermelő tumor elkülöníthetővé válik (szuppresszió hiánya) a megnövekedett adrenalis androgéntermelés egyéb okaitól.

Cushing-szindróma szűrése. A Cushing-szindróma jelentkezik hirsutismussal, amely kezelés nélkül akár masculinizációig is súlyosbodhat. A kivizsgálás megkezdésekor érdemes figyelembevenni, hogy bár ez az egyik leggyakoribb *beutalási diagnózis, kibocsátási diagnózisként* nagyon ritkán szerepel a zárójelentéseken. Alapos gyanú esetén azonban a Cushing-szindróma szűrésének elvégzése feltétlenül indokolt.

A Cushing-szindróma etiológiáját a nagy dózisú dexametason szuppressziós teszt és a basalis ACTH-teszt kombinációjával lehet feltárni (13-7. ábra). A



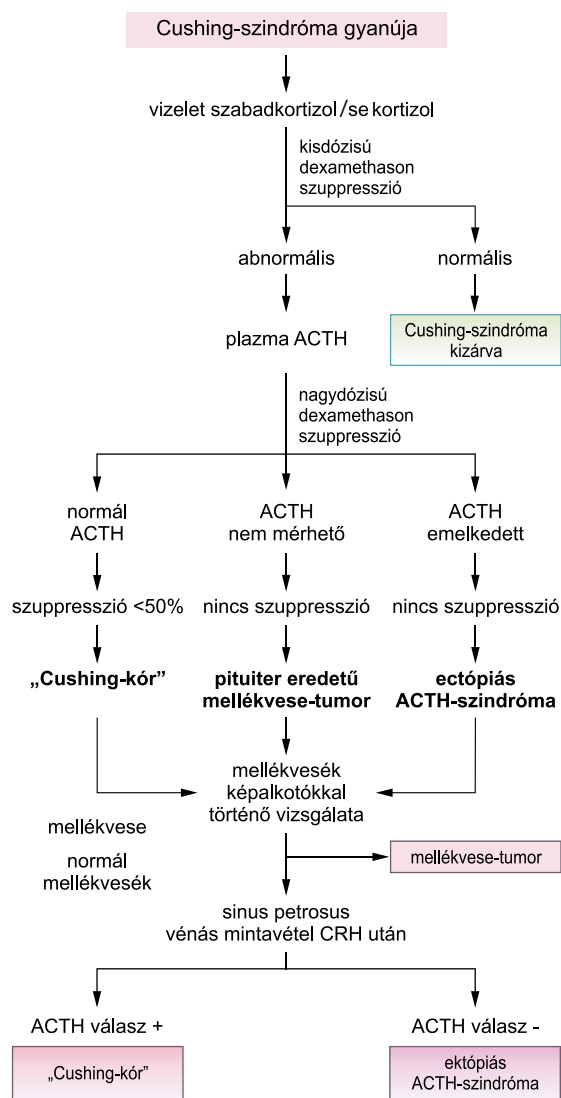
13-6. ábra. A hirsutismus hormonális kivizsgálásának menete

szuppressziós tesztben, a dexamethason 2 napos adagolását követően (2 mg 6 óránként), a 24 órás gyűjtött vizelet 17-hidroxiszteroid vagy szabad kortizol szintjét vagy a plazmában mért kortizol szintjét kell összevetni a teszt előtti alapértékekkel. Ha a plazma kortizol, ill. a vizelet-szteroidok nem csökkenek legalább 40%-kal, és a basalis ACTH kevesebb, mint 5 pg/ml, abban az esetben adrenalis tumor valószínűsíthető. Amennyiben az ACTH szintje normális (több, mint 20 pg/ml) és a vizelet-szteroidok, ill. a plazma kortizol legalább 40%-kal csökken, az ectopiás ACTH-termelő tumor jelenléte kizárható. Cushing-kórra utal, ha az ACTH a normál tartományban van, a mellkasröntgen nem mutat eltérést és sella-MRI-vel vagy CT-vel hypophysis adenoma mutatható ki. Ha az ACTH koncentrációja meghaladja az 50 pg/ml-t, alapos a gyanú az ACTH ectopiás termelésére, ha viszont a szint 5 pg/ml alatti, akkor autonóm kortizolszekretáló tumor valószínűsíthető.

Az adrenalis tumorok *képkötő eljárásokkal* pontosan és megbízhatóan diagnosztizálhatók, sőt bilaterális adrenalis hyperplasia kimutatásával ectopiás ACTH-termelő tumorok jelenlétére is lehet következtetni. A mellékvese képkötő vizsgálatai közül, az MRI és az ultrahang mellett a CT a leginkább alkalmazott eljárás, elsősorban a jó felbontóképességének köszönhetően.

Az **inzulinrezisztencia** és a hyperandrogenismus közötti összefüggést a polycystás ovarium szindrómáról szóló rész tárgyalja részletesen. (Lásd a 14. fejezetet.) A hirsutismussal kapcsolatban kiemelten fontos, hogy az inzulin glycaemiás hatásának zavarait az androgénszintek emelkedése kíséri. Ennek egyrészt az az oka, hogy a hyperinsulinaemia direkt módon növeli az ovariumok thecasejtjeinek androgéntermelését, másrészt gátolja az SHBG és az IGFBP-1 hepaticus szintézisét, melynek következtében emelkedik a szabad tesztoszteron szintje, ill. fokozódik az IGF-1 thecasejtek androgénszintézisét fokozó hatása. Kezelésében lényeges a testsúlycsökkentés, mert ennek nyomán enyhül a hyperinsulinismus és a hyperandrogenismus, melyek után az ovulatorikus funkció is rendeződhet.

Nem-klasszikus adrenalis hyperplasia (ncCAH). A *congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH)* androgéntermeléshez vezető enzimdefectus következménye. Ez súlyos állapot, amely autoszomális recesszív módon öröklődik, és kialakulása praenatalisan kezdődik. A betegség *enyhébb formája* a pubertás idején vagy felnőttkorban jelentkezik. Többféle jelző terjedt el vele kapcsolatban: late-onset, részleges, nem-klasszikus, mérsékelt és szerzett adrenalis hyperplasia. Tünetmentes formáját (kriptogén adrenalis hyperplasia) stimulációs hormon-tesztrel lehet felismerni. Bár a koleszterintől a kortizolig vezető szintetikus út enzimatis lépéseinek mindegyike érintett lehet egy-egy specifikus betegség kialakulásában, leggyakrabban a 21-hidroxiláz (p450c21),



13-7. ábra. A Cushing-szindróma kivizsgálása

a 11 β -hidroxiláz (p450c11) és a 3 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz deficienciája fordul elő.

A 21-hidroxiláz-deficiencia klasszikus formája abban az esetben jön létre, amikor az enzim szinte teljes működésképtelenségét okozó mutáció mindkét allélon megtalálható. Klinikailag *sóvesztés (aldoszteron deficiencia)* és *virilisatio* (leánymagzat labialis fúziója, clitoromegaliája) formájában jelentkezik. Ha ilyen allél egy normál alléllal kerül párba (*klasszikus CAH hordozó, obligát heterozigóta*), klinikailag nem manifesztálódik jelentős hyperandrogenismus, de ACTH-tesztrel az érintett személyek elkülöníthetők a normál populációtól (13-8. ábra). A 21-hidroxiláz-deficiencia ~~felöltkori fenotípusa széles skálán változhat a virilistától (frontotemporalis kopaszodás, hangmélyülés, emlő atrophía, clitoromegália, izom hypertrophia, normál női~~

testkontúr elvesztése, defeminisatio) egészen a kriptogén formáig.

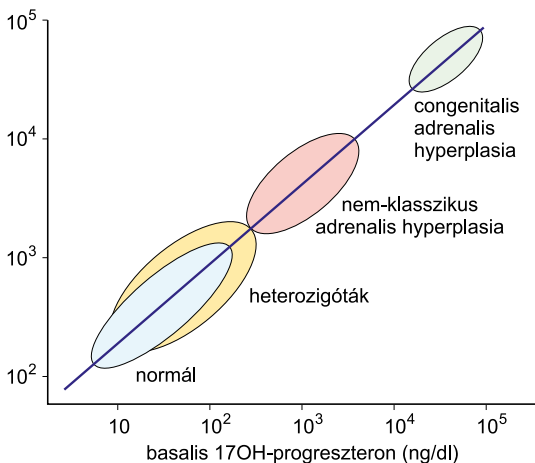
Nem-klasszikus congenitalis adrenalis hyperplasiának azt az állapotot nevezzük, amikor a 21-hidroxiláz, a 11 β -hidroxiláz és a 3 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz defectusa részleges, a tünetek enyhébb formában és csak születés után jelentkeznek. Napjainkban a nem-klasszikus 21-hidroxiláz deficiencia az egyik leggyakoribb autoszomális recesszív öröklődésű betegséggnek: 100 személy közül egy érintett, de a spanyolok és az ashkenázi zsidók között a gyakoriság ennek 2-3-szorosát is elérheti. A nem-klasszikus 21-hidroxiláz-deficiencia esetében az allélpár egy-egy enyhe mutációt (*compound heterozigóta*) vagy egy súlyos és egy enyhe mutációt hordoz. A nem-klasszikus 21-hidroxiláz-deficienciát és a PCOS-t a klinikai megjelenés és az ultrahangvizsgálat alapján nem minden esetben lehet elkülöníteni. Nehezíti a *diagnosztikát*, hogy kevés helyen nyílik mód a szükséges hormonvizsgálatok elvégzésére és hogy többféle kritériumrendszer van használatban. A nem-klasszikus 21-hidroxiláz-deficienciára jellemző, a kriptogén formát is beleértve, hogy a basalis 17 α -hidroxiprogesteron szintje normális vagy enyhén emelkedett, ill. ACTH-stimuláció után meghaladja a 13,3 nmol/l koncentrációt. (*ACTH-teszt*: a korai follicularis szakban és a reggeli órákban, iv. bólusban beadott 250 μ g Synacthen után a 60. percben történő vérminta levétele a 17 α -hidroxiprogesteron koncentrációjának meghatározása céljából.)

Nem-klasszikus 11 β -hidroxiláz-deficiencia. Két citokróm P450c11 gén lokalizálódik a 8. kromoszóma hosszú karján, melyek 95%-ban homológok. A kódolt egyik izoenzim a zona fasciculataban és reticularisban található és ACTH-dependens, a másik izoenzim az aldosteronszintetáz-komplex része, a zona

glomerulosában expresszálódik és angiotenzin-dependens. E defectus klinikai és hormonális manifestációjában jelentős heterogenitás tapasztalható, melynek tisztázása még kutatás tárgya. A nem-klasszikus 11 β -hidroxiláz-deficiencia kritériuma, hogy a 11-DOC basalis szintje legalább háromszorosára emelkedjen az ACTH-teszt során.

Nem-klasszikus 3 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (3 β -HSD) deficiencia. A 3 β -HSD-t kódoló 2 gén az 1. kromoszóma rövid karján található. Az 1. típusú izoenzim kizárólag a placentában, az emlőben és a bőrben expresszálódik, míg a 2. típusú izoenzim a mellékvesekéregben és a gonadokban. Az eddigi vizsgálatok azt mutatják, hogy a 21-hidroxiláz-deficienciához hasonlóan, a 3 β -HSD-deficiencia nem-klasszikus formája is sokkal gyakoribb, mint a klasszikus forma. A nem-klasszikus 3 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz-deficiencia diagnózisa akkor állapítható meg, ha ACTH-stimuláció után a 17 α -hidroxipregnenolon koncentrációja az 56 nmol/l-t meghaladja, a 17 α -hidroxiprogesteron koncentrációja pedig 13,3 nmol/l szint alá süllyed. A 17-hidroxipregnenolon/17-hidroxiprogesteron hányadost ACTH-stimuláció után 6 felett lehet abnormálisnak tekinteni.

A nem-klasszikus CAH racionális kezelése a glükokortikoid-pótlás, mellyel megszűnik a kortizol csökkent szekréciójából adódó részleges primer mellékvesekéreg-elégtelenség. Az ACTH szintje normalizálódik, és csökken a mellékvesekéreg által termelt androgének mennyisége is. A glükokortikoid dózist egyénre szabottan kell meghatározni. Leggyakrabban a dexametazon (DEX) alkalmazás, mert tartós hatású, mineralokortikoid hatása csekély, és kisebb dózissal is elérhető a kívánt mértékű negatív visszacsatolás. Az ACTH-szekréció még hatékonyabb csökkentése érdekében célszerű a fordított cirkadián ritmusú szubsztitúció alkalmazása. A dexametazon nagyobb dózist kell este lefekvéskor (0,5 mg), a kisebbet pedig ébredéskor (0,25mg) bevenni. Enyhébb esetekben elegendő lehet az esti 0,25 mg dózis is. A hyperandrogenismus csökkentésén kívül megszünteti a perzisztáló anovulációs állapotot is. A kedvezőbb hormonális környezet létrehozásával és a hypophysis-ovarium közötti hormonális kommunikáció javításával megteremtí az ovuláció endokrin feltételeit. E gyógyszer vérszintje nem monitorizálható, ezért a kezelés csak klinikai és biokémiai kritériumok alapján ellenőrizhető. A túldozírozás klinikai jelei lehetnek a testsúlygyarapodás, a magas vérnyomás, a csökkent szénhidrátolerancia, a striák megjelenése és a menstruációk szabálytalan volta. A monitorizálás biokémiai kritériumának lényege, hogy a DHEA-S és az androsztendion-szint a normál tartomány alsó felében legyen és az ACTH, ill. a 17 α -hidroxiprogesteron ne csökkenjen a kimutathatóság alsó határa alá. Ezzel elkerülhető a hypophysis-adrenalis



13-8. ábra. ACTH-tesztrel a nem klasszikus CAH-os betegek elkülöníthetők a normál populációtól

tengely nemkívánatos tartós szuppressziója, amely a kezelés átmenet nélküli, hirtelen felfüggesztése esetén szekunder mellékvesekéreg-elégtelenséget okozhat.

A hirsutismus kezelése

A hirsutismussal jelentkező páciensek túlnyomó részénél, az androgéntúlsúllyal összefüggő perzisztáló anovuláció tapasztalható. A hirsutismus kezelése lényegében ennek a „steady state”-nek a megszakítására irányul. A kezelés stratégiáját a gyermekvállalási szándék aktualitása határozza meg. A terhességet óhajtó pácienseknek az ovulációindukció a leginkább megfelelő választás. Ezt megelőzően azonban szükséges az optimális magzati fejlődés és a kedvező terhességi kimenetel érdekében az androgenisatio fokának lehetőség szerinti csökkentése, ill. az ovulációt, beágyazódást befolyásoló és az androgénnel kölcsönhatásban lévő hormonok koncentrációjának *terhességspecifikus tartományba történő praeconceptionalis beállítása*. *Nemklasszikus CAH* esetén a korábban leírtak szerinti androgénszintek normalizálása ajánlott a hyperstimulációs szindróma, a korai vetélés és koraszülés kockázatának csökkentése érdekében. *PCOS* esetén az elsődleges cél az inzulinrezisztencia csökkentése, mely „*inzulinkímélő diéta*” bevezetésével, megfelelő fizikai aktivitással, szükség esetén stressz-menedzsmenttel és végül metformin alkalmazásával érhető el. Fontos az androgenisatióval kapcsolatos hormonok praeconceptionalis optimalizálása is. Ide tartozik előhormonként a *D-vitamin*, amely befolyásolja az inzulinszenzitivitást, a *prolactin*, amely közvetlenül hat az adrenalis androgénszekrécióra és a *pajzsmirigyhormonok*, melyek csökkent szintjei mellett csökken az SHBG és emelkedik a szabad tesztoszteron szintje. Az ovulációindukció eredményessége növelhető a stimulációs kezelés megkezdése előtt alkalmazott hypophysiszuppresszióval. Azoknak a nőknek, akiknek emelkedett az LH- és a tesztoszteronszintjük, nemcsak nehezebben válnak terhessé, hanem magasabb a *spontán vetélési arány* is. Ezekben az esetekben előnyös lehet a klomifén-kezelés megkezdése előtt legalább 6 hónapig tartó orális fogamzásgátló szedése vagy GnRH-agonisták alkalmazása. Tapasztalat szerint visszatér, ha rövid időre is, a normál menstruációs ciklusban résztvevő hormonok harmonikus működése, amely kedvezően befolyásolja a magzati fejlődést és a terhességi kimenetelt.

Terhességet nem tervezők esetében az anovulációs „steady state” megszakítása az ovarialis szteroidogenesis szuppressziójával történik, amely valamelyik progesztogén vegyület LH-szekrécióra kifejtett gátló hatása által érhető el. A progesztogén komponens hatásán kívül az orális fogamzásgátlók ösztrogén-komponense növeli az SHBG-szintet és ezzel az androgénkötő kapacitást, mellyel csökken a szabad tesztoszteron szintje. A progesztogének enyhítik továbbá a

hirsutismus mértékét a bőr 5 α -reduktáz aktivitásának gátlása által is. A kisdózisú fogamzásgátló készítmények ugyanolyan hatékonyak bizonyultak az acné és a hirsutismus kezelésében, mint amikor nagyobb dózisban alkalmazták őket. A levonorgestrel kisdózisú készítményekben szintén kedvezően befolyásolta a hyperandrogen tüneteket, nagyobb dózisban adagolva azonban növelte az acné-ra való hajlamot. A desogestrelt, gestodent és norgestimát tartalmazó formulák erőteljesebben befolyásolják az SHBG- és a szabad tesztoszteron-szintet, mint a levonorgestrelt tartalmazó készítmények, ezért hatékonyabbak az acné és a hirsutismus kezelésében.

A hirsutismus egyik jellegzetessége, hogy lassan reagál a kezelésre. Tájékoztatni kell a páciens, hogy hormonális szuppresszió alkalmazása esetén legalább 6 hónapra van szükség ahhoz, hogy észrevehető csökkenést lehessen elérni a szőrszálak növekedésében. v Ideiglenesen szükség lehet borotválásra, gyantázásra és depilátorok használatára. A közhiedelemmel ellentétben ezek a módszerek nem stimulálják a szőrnövekedést és nem „erősítik” a szőrszálak állagát, de nem is csökkentik a szőrnövekedést, ezért bizonyos intervallumokban meg kell ismételni alkalmazásukat. A szőr végleges eltávolításához a dermalis papilla közvetlen szomszédságában lévő *mátrixsejtek nagyfrekvenciás elektrokoagulációjára* van szükség. Előfordulhat, hogy néhány páciens a kezelési periódus végeztével csalódásának ad hangot az eredményt illetően, mert a kezelés hatása (az új szőrszál növekedésének meggátlása) elmarad az elvárthoz képest. Ilyen esetekben az új szőrszál növekedését meggátló ovarialis szuppresszió és a régebbi szőrszálak eltávolítására képes elektrolízis kombinált használata biztosítja a hirsutismus hatékony kezelését.

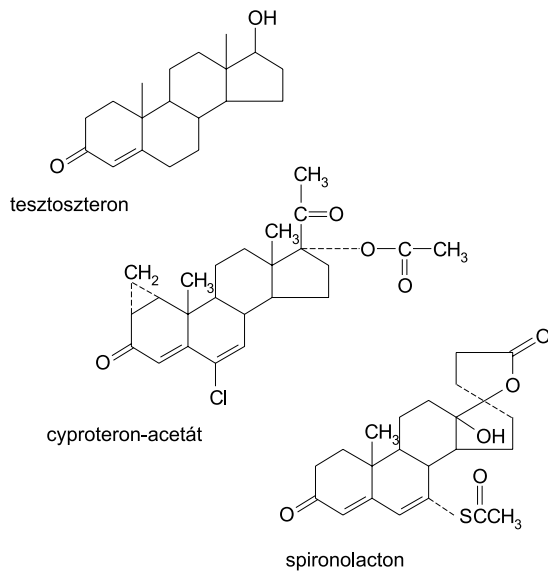
Milyen hosszú ideig tartson egy kezelés? Érdemes a gyógyszeres kezelést 1-2 év után felfüggeszteni és megfigyelni, hogy visszatérnek-e az ovulációs ciklusok. A tapasztalat azt mutatja, hogy még az anovulációs állapot folytatódása esetén is szuppresszált marad a tesztoszteronszint a kezelés megszakítását követően akár 2 éven át. Természetesen az anovuláció fennmaradása esetén a hirsutismus kiújul. Terápiarezisztencia esetén érdemes megfontolni az orális fogamzásgátló, a spironolakton vagy a finaszterid kombinált használatát. Fontos még számításba venni a hyperandrogenismus és a hyperinsulinaemia kapcsolatát, amely részletesen tárgyalásra kerül a 14. fejezetben. A hirsutismus androgénszuppresszálló kezelése nem normalizálja a glükózmetabolizmust, és az inzulinrezisztenciát sem csökkenti. Túlsúlyos hyperandrogén nők testsúlycsökkentése esszenciális a diabetes mellitus és a szív-érrendszeri megbetegedések kockázatának csökkentése szempontjából, továbbá prevenció megfontolások alapján mérlegelni kell a metformin vagy a troglitazon

hosszú távú használatának megkezdését. Mindazonáltal, a hirsutismus hyperandrogén és inzulinrezisztens nőkben is kedvezően fog változni az orális fogamzásgátló hatására.

Spirolakton. A spironolakton egy aldosteron-antagonista diuretikum (13-9. ábra). A szőrnövekedést többféle hatásmechanizmussal lassítja: gátolja az ovarialis és adrenalis androgének szintézisét, kompetitíve gátolja az androgénreceptorokat a szőrtüszők mátrixsejtjeiben és direkt módon gátolja az 5 α -reduktáz aktivitását. A steroidogenesis gátlása a citokróm p450 rendszeren keresztül valósul meg, de ennek egyéni variabilitása olyan nagymértékű, hogy a receptorblokkoló hatás tekinthető a legfontosabb mechanizmusnak. Ezért nem változik jelentős mértékben a kortizol-, a DHEA- és a DHEA-S-szint spironolaktonnal történő kezelés során. A kezelés hatékonysága nagymértékben függ a dozírozástól. Jobb hatás várható napi 200mg kezdő dózistól, mely egy bizonyos idő után csökkenthető napi 25-50mg-os fenntartó adagra. Hasonlóan a progesztogénekhez, a hatás viszonylag hosszabb idő után nyilvánul meg és maximumát 6 hónap után éri el. A mellékhatások elhanyagolhatók. A kezelés első pár napjában fokozottabb lehet a diuresis, néha fáradékonyság jelentkezhet és rendellenes méhvézés is előfordulhat. Figyelembe kell venni, hogy az anovulációs állapot progesztogénkezelést igényel a vérzésszavarok és az endometriumhyperplasia elkerülése érdekében. A hyperkalaemia lehetősége miatt, a spironolaktonnal történő kezelés során nagy körültekintésre van szükség, különösen cukorbetegség és egyéb, káliumszintet emelő gyógyszerek használata esetén. A spironolakton-terápia elsősorban akkor jön szóba, amikor az orális contraceptívumok alkalmazása valamilyen okból ellenjavallt, vagy azok hatása nem kielégítő. *Krém* formájában történő alkalmazása az acne hatékony terápiájának bizonyult.

A spironolakton az ovulációs folyamatot nem gátolja meg, ezért gondoskodni kell hatékony fogamzásgátlásról. Terhességben elméletileg a spironolakton a tesztoszteronhatás gyengítésével a fűmagzatoknál feminizációt okozhat, bár a gyakorlatban ez egyértelműen nem igazolódott. A spironolakton és az orális fogamzásgátló kombinációjával jobb klinikai hatás érhető el, szabályozható a havi ciklus és elkerülhető a kezelés során létrejövő terhesség.

Ciproteron-acetát. A ciproteron egy potens progesztogén, amely gátolja a gonadotropin-szekréciót és blokkolja az androgénhatást az androgénreceptorokhoz való kötődéssel (13-9. ábra). A világ számos részén a „Diane” (2 mg ciproteron acetát és 50 μ g etinilösztadiol) nevű fogamzásgátló komponenseként vált ismertté. A később forgalomba kerülő „Diane 35” 2mg ciproteron-acetátot és 35 μ g etinilösztadiolt tartalmaz. A hirsutismus kezelési módszerként alkalmazott fordított szekvenciális



13-9. ábra. A tesztoszteron, a ciproteron-acetát és a spironolakton szerkezeti képlete

rezsim a következőt jelenti: 50 vagy 100 mg dózisu ciproteron-acetát alkalmazása a ciklus 5-14. napjáig és napi 30 μ g etinilösztadiol adása a ciklus 5-25. napjáig. A Diane és a nagy dózisu (100mg) ciproteron-acetát összehasonlításakor megállapítható, hogy a nagyobb dózis, nagyobb terápiás hatékonysággal párosul, miközben a mellékhatásokat illetően nincs jelentős különbség a két készítmény között. A leggyakoribb mellékhatás a fáradékonyság, oedema, libidocsökkenés, súlygyarapodás és mastalgia. A fordított szekvenciális rezsim mellett az arcszőrzet már a kezelés 3. hónapjában jelentősen javul, és hatása eléri az orális fogamzásgátló és spironolakton kombináció hatáserejét.

Dexamethason. Az endogén ACTH dexamethason általi szuppressziója adrenalis enzimdefectus esetén javasolt. A kezelés elve a nem-klasszikus CAH-ról szóló részben tárgyalásra került. A dexametazon 0,5 mg esti bevételével elérhető a hypothalamus-hypophysis-adrenalis tengely éjszakai maximális szuppressziója. A prednizon ezzel egyenértékű dózisa 5-7,5 mg. Ha a szuppressziós kezelés a reggeli kortizolszintet 55 nmol/l alá csökkenti, akkor dóziscsökkentésre van szükség a stresszhez való adaptálódás képtelenségének elkerülése érdekében. Szerencsés körülmény, hogy a mellékvesékben az androgénszekréció érzékenyebben reagál a kezelésre, mint a kortizolszekréció. Ha a mellékvese-hyperplasia már kialakult, akkor nagyobb dózisokra lehet szükség az androgénszint normalizálása érdekében. Ilyen esetben a másnaponta adott szteroiddal jelentősen csökkenthető az adrenalis androgénszint, a kortizolszekréció csökkenése nélkül. Hangsúlyozni kell, hogy a mérsékelt emelkedett DHEA-S esetén a dexamethason kezelésből a páci-

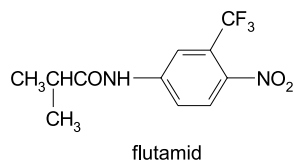
ensnek nem származik előnye. Adrenalis enzimdefectus okozta hirsutismus kezelésében, kizárólag dexamethason szupplementációval nem érhető el maximális hatás, ehhez orális fogamzásgátló vagy anti-androgén hozzáadására van szükség.

GnRH-agonisták. Mivel az ovarialis androgén-termelődés LH-dependens, a hypophysis GnRH-agonistával történő hosszú távú szuppressziója javíthat a hirsutismus mértékén. Az irodalomban ellentmondó adatok vannak arra nézve, hogy a szuppresszióhoz, illetve a szőrnövekedés gátlásához milyen dozírozás szükséges. Nagyobb dózis kell az ovarium androgén-szekréciónak szuppressziójához, mint amennyi az ösztradiolszekréció gátlásához szükséges. Egy GnRH-agonista depot-készítmény hatásának monitorizálása a tesztoszteronszint mérésével történik. A cél az, hogy a tesztoszteron 1,4 nmol/l alá kerüljön. Ahhoz, hogy el lehessen kerülni az ösztrogéndeficienciával kapcsolatos panaszokat, „*ösztrogén-progesztin add-back*” terápiára lehet szükség. Erre leginkább a menopausalis hormon-terápia készítményei alkalmasak, de a célnak az orális fogamzásgátlók is megfelelnek.

A GnRH-nak orális fogamzásgátlóval történő kombinálása ugyan hatékonyabban csökkenti a szabad tesztoszteron-szintet, a hirsutismus azonban nem javul ennek megfelelő mértékben. Az egyedüli GnRH-kezelés hatásosabb, mint az orális fogamzásgátló, azonban egy klinikai tanulmányban a GnRH-nak ez az erősebb hatása csak a kezelés első 3 hónapjában volt tapasztalható. A hatodik hónapra a GnRH és az orális fogamzásgátló kombinációja nem bizonyult hatásosabbnak, mint az egyedül alkalmazott orális fogamzásgátló. Az elnyújtott hatású GnRH-agonista Diane-35-höz történő adása sem javította jelentősen a klinikai eredményeket. A GnRH-agonista és a nagy dózisú ciproteron-acetát kezelés hatékonysága között nincs számottevő különbség, bár figyelemreméltó, hogy az agonista kezelés után hosszabb a remissziós fázis. Az eredmények sokfélesége elsősorban azt a nagyfokú variabilitást tükrözi, amely a hyperandrogenismus klinikai manifesztációjában és az ovarialis androgén-szuppresszió mértékében tapasztalható. A GnRH-agonista és az orális fogamzásgátló kombináció a túlsúlyos páciensek körében bizonyult a leghatékonyabbnak, amennyiben a tesztoszteronszintet sikerült 1,4 mmol/l alá csökkenteni.

A GnRH-agonista kezelés drága és bonyolult, ezért csak súlyos hyperthecosisban javasolt alkalmazni. A maximális hatás elérését követően a szőrnövekedés hosszú távú szuppressziója már orális fogamzásgátlóval vagy valamelyik anti-androgénnel is fenntartható.

Flutamid. A flutamid egy nem-szteroid anti-androgén, amely közvetlenül gátolja a szőrnövekedést jelentősebb mellékhatás nélkül, bár nagyon ritkán hepatotoxicitás előfordul (13-10. ábra). Emiatt kisdózis alkalmazása és a májenzimek rendszeres monitorozása javasolt. A flutamid



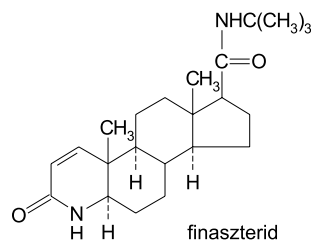
13-10. ábra. A flutamid szerkezeti képlete

250 mg napi dóziséval 6 hónapon belül jelentősen csökkenthető a hirsutismus. Hatékonysága a spironolaktonéhoz (100 mg/nap) hasonló. Az androgénreceptorok blokkolásával terhesség alatt a flutamid megzavarhatja a fűmagzatok normális nemi fejlődését, ezért használatakor megfelelő fogamzásgátlásról kell gondoskodni.

Finaszterid. A finaszterid az 5 α -reduktáz aktivitásának gátlásával blokkolja a tesztoszteron dihidrotesztoszteronná alakulását (13-11. ábra). Az 5 α -reduktáz enzim két formája létezik, az I. típus a bőrben található, a II. típus pedig a reprodukív szövetekben. A finaszterid, melyet eredetileg prosztaták terápiajára törzskönyveztek, hatékonyan gátolja mindkét izoenzimet, ezért felhasználható a hirsutismus kezelésére is. Az 5 mg-os napi dózis hatékonyan csökkenti a hirsutismust mellékhatások nélkül. Egy randomizált tanulmányban a finaszterid és a spironolakton (100 mg) hatásossága megegyezett. A finaszterid fő előnye, hogy nincs mellékhatása. Mivel a dihidrotesztoszteron hatása szükséges a sinus urogenitalis, a férfi külső nemi szervek, az urethra és a prostata fejlődéséhez, ezért terhességben kontraindikált a használata és alkalmazásakor hatékony fogamzásgátlás biztosítása elengedhetetlen.

A hirsutismus kezelésének összefoglalása

1. Anovulációs ciklusú nők első vonalbeli kezelése a kisdózisú orális fogamzásgátló.
2. A kezelés hatása lassú és legalább 6 hónap szükséges ahhoz, hogy értékelhető legyen az eredmény.
3. Ha a páciens nem reagál kellőképpen az orális fogamzásgátlóra, akkor anti-androgén hozzáadása szükséges, sorrendben spironolakton vagy finaszterid.
4. Nincsenek döntő bizonyítékok, hogy az egyik hatóanyag jobb lenne a másiknál, ezért a terápia megválasztásánál a költségeket és a mellékhatásokat kell leginkább mérlegelni.



13-11. ábra. A finaszterid szerkezeti képlete

5. GnRH-agonista készítményt akkor kell alkalmazni, amikor a páciens rezisztens minden más kezelésre.
6. Idiopathiás hirsutismusban és androgén alopeciában a finaszterid az elsődlegesen választandó hatóanyag.

Ajánlott irodalom

- Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3686–3691.
- Alper MM, Garner PR. Elevated serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in patients with insulin resistance, hirsutism, and acanthosis nigricans. *Fertil Steril.* 1987; 47: 255–258.
- Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, et al. Inappropriate gonadotrophin secretion in polycystic ovary syndrome: Influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 3728–3733.
- Azziz R. The hyperandrogenic-insulin-resistant acanthosis nigricans syndrome: Therapeutic response. *Fertil Steril.* 1987; 61: 570–572.
- Azziz R. A brief history of androgen excess In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D. (eds.): *Androgen Excess Disorders in Women*. Totowa, New Jersey, Humana Press, 2006; pp. 3–16.
- Azziz R, Boots LR, Parker Jr CR. 11 β -Hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1991; 55: 733–741.
- Azziz R, Bradley Jr EL, Potter HD. 3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in hyperandrogenism. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 889–895.
- Azziz R, Zacur H. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: Screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69: 577–584.
- Ben-Chetrit A, Greenblatt EM. Recurrent maternal virilization during pregnancy associated with polycystic ovarian syndrome: A case report and review of the literature. *Hum Reprod.* 1995; 10: 3057–3060.
- Carmina E, Lobo RA. Gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy for hirsutism is as effective as high dose cyproterone acetate but results in a longer remission. *Hum Reprod.* 1997; 12: 663–666.
- Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, et al. Effects of sex steroids on skin 5 α -reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol.* 1991; 78: 103–107.
- Cheung AP, Lu JKH, Chang RJ. Pulsatile gonadotrophin secretion in women with polycystic ovary syndrome after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Hum Reprod.* 1997; 12: 1156–1164.
- Coenen CMH, Thomas CMG, Rorm GF, et al. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception* 1996; 53: 171–176.
- De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, et al. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 99–102.
- Ditkoff EC, Fruzzetti FA, Chang L, et al. The impact of estrogen on adrenal androgen sensitivity and secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 603–607.
- Duleba AJ, Spaczynski RZ, Olive DL, et al. Insulin and insulin-like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian theca-interstitial cells. *Fertil Steril.* 1998; 69: 335–340.
- Easterling Jr WE, Talbert LM, Potter HD. Serum testosterone levels in the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1974; 120: 385–389.
- Erickson GF, Hsueh AJN, Quigley ME, et al. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 49: 514–519.
- Escobar-Morreale HG, Serrano-Gotarredona J, Garcia-Robles R, et al. Lack of an ovarian function influence on the increased adrenal androgen secretion present in women with functional ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1997; 67: 654–662.
- Evans DJ, Burke CW. Spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism and the polycystic ovary syndrome. *J Roy Soc Med.* 1986; 79: 451–453.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961; 21: 1440–1447.
- Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, et al. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)-dependent Cushing's syndrome: Early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 408–413.
- Gonzalez F, Chang L, Horab T, et al. Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1996; 66: 354–361.
- Grassinger CC, Wild RA, Parker IJ. Vulvar acanthosis nigricans: A marker for insulin resistance in hirsute women. *Fertil Steril.* 1993; 59: 583–586.
- Greep N, Hoopes M, Horton R. Androstanediol glucuronide plasma clearance and production rates in normal and hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62: 22–27.
- Katz M, Carr PJ, Cohen BM, et al. Hormonal effects of wedge resection of polycystic ovaries. *Obstet Gynecol.* 1978; 51: 437–444.
- Kelestimur F, Sahin Y. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 1998; 69: 66–69.
- Kuttann F, Couillin P, Girard F, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *New Engl J Med.* 1985; 313: 224–231.
- Lanzzone A, Fulghesu AM, Guido M, et al. Differential androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: Relationship with insulin secretion. *Fertil Steril.* 1992; 58: 296–301.

- Leedman PJ, Bierre AR, Martin FIR. Virilizing nodular ovarian stromal hyperthecosis, diabetes mellitus and insulin resistance in a postmenopausal woman. Case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96: 1095–1098.
- Lobo RA. The role of the adrenal in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol.* 1984; 2: 251–262.
- Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U. Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. *Obstet Gynecol.* 1981; 57: 69–73.
- Marcondes JAM, Minnani SL, Luthold WW, et al. Treatment of hirsutism in women with flutamide. *Fertil Steril.* 1992; 57: 543–547.
- McClamrock HD, Adashi EZ. Gestational hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1992; 57: 257–274.
- Meikle AW. A diagnostic approach to Cushing's syndrome. *Endocrinologist* 1993; 3: 311–320.
- Moltz L, Schwartz U. Gonadal and adrenal androgen secretion in hirsute females. *Clin Endocrinol Metab.* 1986; 15: 229–245.
- Nagamani M, Dinh TV, Kolver ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154: 384–389.
- Nestler JE, McClanahan MA, Clore JN, et al. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 362–367.
- New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: Hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57: 320–326.
- Orth DN. Cushing's syndrome. *New Engl J Med.* 1995; 332: 791–803.
- Rebar RW. Gonadotropin secretion in polycystic ovary disease. *Semin Reprod Endocrinol.* 1984; 2: 223–230.
- Richards RN, Uy M, Meharg G. Temporary hair removal in patients with hirsutism: A clinical study. *Cutis* 1990; 45: 199–202.
- Rittmaster RS, Loriaux DL, Cutler Jr GB. Sensitivity of cortisol and adrenal androgens to dexamethasone suppression in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61: 462–466.
- Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 α -reductase: Two genes/two enzymes. *Ann Rev Biochem.* 1994; 63: 25–61.
- Schram P, Zerah M, Mani P, et al. Nonclassical 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: A review of our experience with 25 female patients. *Fertil Steril.* 1992; 58: 129–136.
- Serafini P, Lobo R. Increased 5 α -reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1985; 43: 74–78.
- Speiser PW, Dupont B, Rubenstein P, et al. High frequency of non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985; 37: 650–667.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935; 29: 181–191.
- Stewart PM, Penn R, Holder R. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis across the normal menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1993; 38: 387–391.
- Tazuke S, Khaw K-T, Barrett-Connor E. Exogenous estrogen and endogenous sex hormones. *Medicine* 1992; 71: 44–51.
- Tolino A, Petrone A, Sarnacchiaro F, et al. Finasteride in the treatment of hirsutism: New therapeutic perspectives. *Fertil Steril.* 1996; 66: 61–65.
- Uno H. Biology of hair growth. *Semin Reprod Endocrinol.* 1986; 4: 131–141.
- VanSloten AJ, Rechner SF, Dodds WG. Recurrent maternal virilization during pregnancy caused by benign androgen-producing ovarian lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 1342–1343.
- Vermeulen A, Ando S, Verdonck L. Prolactinomas, testosterone-binding globulin and androgen metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54: 409–412.
- Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166: 1191–1196.
- Wild RA, Umstot ES, Andersen RN. Adrenal function in hirsutism. II. Effect of an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54: 676–681.
- Yanovski JA. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone test in the differential diagnosis of hypercortisolism. *Endocrinologist* 1995; 5: 169–175.
- Young RL, Goldzieher JW, Elkind-Hirsch K. The endocrine effects of spironolactone used as an antiandrogen. *Fertil Steril.* 1987; 48: 223–228.
- Zhang L, Rodriguez H, Ohno S, et al. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: Implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci (USA).* 1995; 92: 10619–10623.
- Zourlas PA, Jones Jr HW. Stein-Leventhal syndrome with masculinizing ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 1969; 34: 861–866.