



علمی

ترجمه و تلخیص: دکتر فرشاد روشن ضمیر
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی



عقل و راهنمای درمان

طبی جدی و یا غیرجذی بشود.
بدون توجه به زمینه و علل این اختلال،
هیرسوتیسم میتواند موجب بروز صدمات ذهنی و
عاطفی گردیده و بیمار را غصه دار کند، بطوریکه حتی
در موارد خفیف، از نظر بیمار و دیگران مستله میتواند
از دست رفت احتمالی «زنانگی» تلقی شود و در موارد
جدی تر میتواند یک ضایعه آرایشی به شمار آید.
عمده‌ترین اهداف در بررسی هیرسوتیسم رَوْ شرایط
طبی چدی و نیز طراحی نقشای برای درمان آنست.

علیرغم تعریف گسترده‌ای که از هیرسوتیسم بعمل آمده و آنرا رویش موهای اضافی دانسته‌اند، کاربرد بالینی این اصطلاح به زنانی اشاره دارد که دارای رشد اضافی در موهای پایانه‌ای (ترمینال) با الگویی مردانه بوده‌اند.

با این برداشت، هیرسوتیسم یکی از عامترین اختلالات اندوکرین است که حدود ۱۰ درصد خانمهای امریکانی را شامل میشود. در این خانمهای «رویش مو» دلالت بر حضور و عمل هورمون آنдрوژن غیرطبیعی دارد که میتواند موجب گرفتاریهای

**معرفی یک مورد:
(Case Presentation)**

خونش در مرز (حداکثر نرمال) قرار داشته است. یکبار حامله شده و کودکی سالم با دوره عمر جنینی کامل (full term) به دنیا آورده است. در حین بارداری فشارخونش کاهش یافته و پائین باقی مانده است. مادر و عمه‌های مادرش نیز دارای موهای اضافی و بی‌نظمی قاعده‌گی بوده‌اند. بیمار مورد نظر تا حدودی چاق بوده و بدنی عضلانی داشت. فشارخونش ۱۴۸/۹۸ و موهای سرش در ناحیه شقیقه از دست رفته بود. بیمار صدائی متوجه چنین وضعیتی شد او در کنار این نشانه، چرب بودن پوست و اکنه کیستیک را نیز بخاطر می‌آورد. علاوه می‌گوید که پستانهاش در ۱۰ سالگی بزرگ شد و اولین قاعده‌گی او در ۱۱ سالگی صورت گرفت.

از همان زمان، قاعده‌گی بیمار نامنظم بوده است، او در بیشتر ایام عمرش تا حدودی چاق بوده و فشار

**Table 1. Laboratory Findings
(nmol/L) in a 35-Year-Old Hirsute Woman**

	<i>Baseline (Normal Range)</i>	<i>Post-Dexa- methasone</i>	<i>Post-ACTH (Normal Range)</i>
Testosterone	2.5 (0.2–2.3)	0.8	
Dehydroepian- drosterone sulfate (DHEAS)	11,610 (1,350–11,071)	540	
17-Hydroxy- progesterone*	8.9 (0.5–2.7)		13.0 (1.9–5.0)
11-Deoxycortisol*	137 (16.6–30.4)		229 (33.1–60.7)
Cortisol	289 (138–496)		858
Dehydroepian- drosterone (DHEA)	1.7 (4–27)		3.2 (15–50)

*Metabolic precursors of cortisol

جدول ۱

آزمایش ACTH نشاندهنده افزایش اغراق آمیز آنزیم ۲۱-هیدروکسیلاز را مسجل می‌ساخت که پی‌آمد کورتیزول و دوتا از پیش‌سازهایش بود. این یافته‌ها

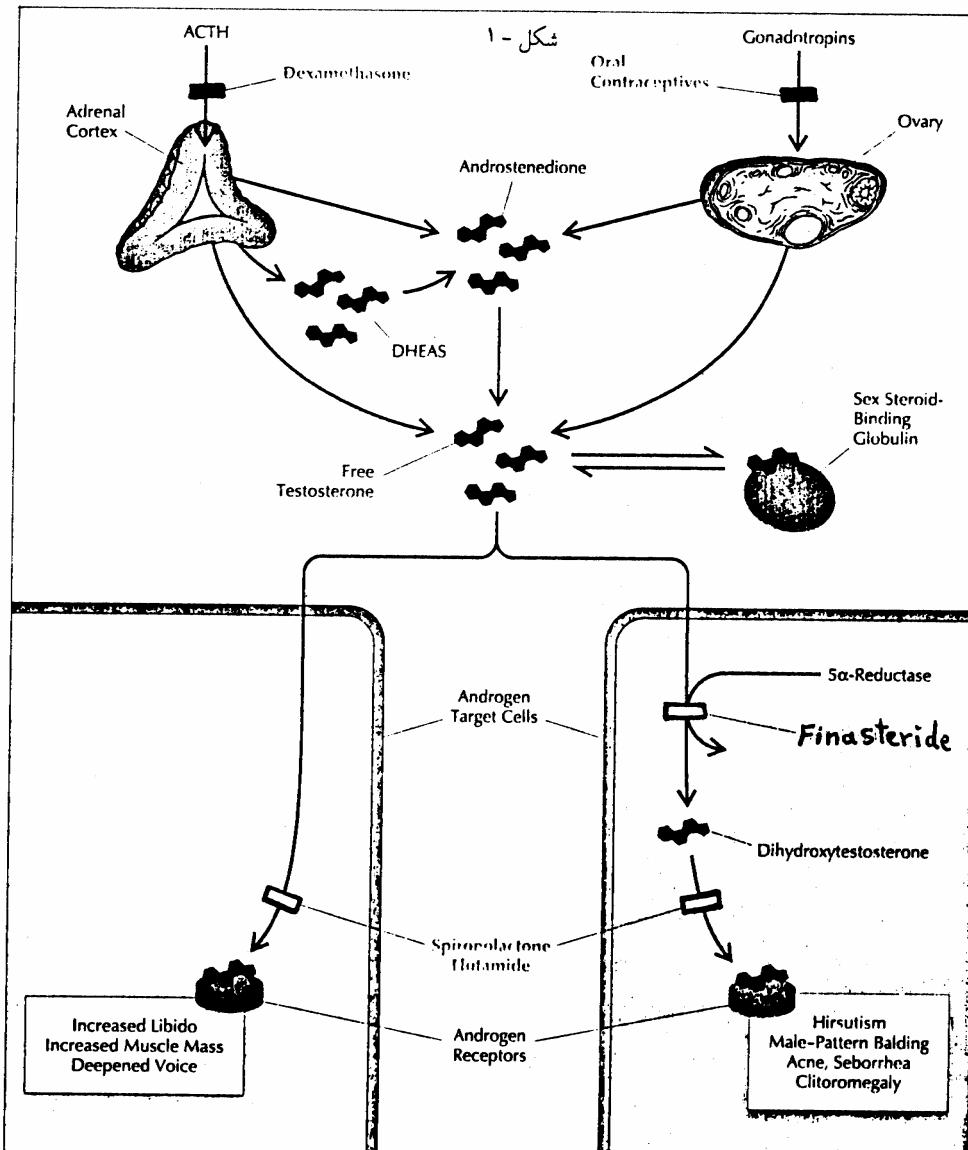


Figure 1. Pharmacologic intervention in hyperandrogenism relies on blockade of the hormone at its sources or within its target cells. The sources in women are the adrenal cortex and the ovary; dexamethasone therapy addresses the first by inhibiting release of ACTH from the pituitary, thereby impeding adrenocortical secretory activity. Oral contraceptives have a parallel relationship to gonadotropins and ovarian secretory activity. At the target cell

level, the interaction of testosterone and its receptor can be blocked by spironolactone or by the more potent investigational drug flutamide. In some cells, including the follicle cells responsible for hirsutism, the hormone undergoes a final conversion into dihydroxytestosterone. The conversion is blocked by finasteride. Interconversions among secreted androgens (not currently addressable therapeutically) produce the body's serum testosterone pool.

بعضی از داروها (مثل فنی توئین، دیازوکساید، مینوکسیدیل، گلوكوکورتیکوئیدها و سیکلوسپورین) همراه است. در مقابل، موهای پایانه‌ای زیر و خشن، مُجعد و رنگدانه‌دار می‌باشدند. از آنجا که مقادیر اندک این موها در خانمها طبیعی می‌باشند، کمیت آنها اهمیت پیدا نمی‌کند. بهترین روش استفاده از معیار (scale)

Ferriman Gallway است. در این نگرش، رشد مو را در یازده ناحیه حساس به آندروژن در نظر می‌گیرند. درجه‌ای که به هر ناحیه داده می‌شود از صفر هست (وقتیکه موی ترمینال وجود نداشته باشد) تا چهار (موهای مردانه آشکار). این ارزیابی شامل نواحی زیر بغل و شرمگاه (زهار) نمی‌شود، زیرا رشد موهای ترمینال این قسمتها با سطوح نرم آندروژن موجود در بدن خانمها ارتباط دارد (جدول ۲).

امتیازات تام حاصله به گونه‌ای با بالا رفتن سطوح آندروژن مرتبط می‌باشد.

خانمی با امتیاز هشت یا بیشتر را مبتلا به هیرسوتیسم در نظر می‌گیرند. اکثریت زنانی که به دبال مراقبها و توجهات طبی برای این اختلال می‌باشند دارای امتیاز پانزده یا بیشتر می‌باشند. بیماری که شرح حالش توضیح داده شد دارای امتیاز بود.

در زنانی که هیرسوتیسم متوسط یا شدید دارند (امتیازاتی برابر یا بیش از پانزده)، شانه‌های اضافی هایپرآندروژنیسم (جدول - ۳) بایستی پیگیری و جستجو شود. بیمار ما دچار ریزش خفیف مو در ناحیه شقیقه، پوست چرب، صدای مردانه و بدنی عضلانی بود. او همچنین قاعده‌گی نامنظمی داشت، هرچند کلیتورومگالی نداشت و از اختلالات سایکولوژیک نیز گله‌مند نبود.

درجه‌ای که با آن این عوامل بالینی وجود دارند پیشنهاد می‌کند که تولید آندروژن از حد طبیعی بالاتر

آن نقص در ۱۱ - بنا - هیدروکسیلاسیون بود. برای بیمار تجویز دگرامتاژون با دوز روزانه ۵ / ۰ میلیگرم (شکل - ۱) ادامه یافت ظرف چند ماه بعد قاعده‌گی بیمار مُنظم شد و هیرسوتیسم او تخفیف پیدا کرد. بعد از مدتی هم مجدداً باردار شد و طفلی سالم و رسیده به دنیا آورد.

ارزیابی بالینی

وظیفه اول در ارزیابی هیرسوتیسم بررسی کمی اختلال است. اینکار مستلزم آنست که موهای پایانه‌ای که حضورشان وابسته به آندروژن است از موهای نرم و کرک مانند سطح بدن (vellus) که مستقل از آندروژن هستند، افتراق داده شوند.

موهای vellus نازک، نرم و غیر پیگمانه می‌باشند. نوعی موی اضافی که هایپرتریکوزیس hypertrichosis نامیده می‌شود با اختلالات متابولیکی از قبیل پرکاری تیروئید، با بی اشتہائی عصبی

Table 2. Body Areas Used to Grade Hirsutism

Upper lip
Chin
Chest
Upper back
Lower back
Arm
Upper abdomen
Lower abdomen
Thigh
Leg
Forearm

جدول ۲

عامترین موارد تشخیص به شمار می‌آید گرفتن تاریخچه صحیح آغاز هیرسوتیسم از بیمار و بسط خطوط راهنمای توسعه او میتواند در علت یابی عارضه و تشخیص سودمند باشد.

هیرسوتیسم ایدیوپاتیک در میان علل شناخته شده

Table 4. Causes of Hirsutism

Exogenous

Androgens

Anabolic steroids
(androgen dérivatives)

Adrenal

Adrenocortical tumors
(adenomas and carcinomas)

Cushing syndrome

Congenital adrenal hyperplasia
(homozygous and heterozygous)

Ovarian

Ovarian tumors
(arrhenoblastomas,
gonadoblastomas, lipoid cell
tumor, dysgerminomas, Brenner
tumor, granulosa-theca tumor)

Polycystic ovary syndrome

Hyperthecosis syndrome

Idiopathic

?Increased 5 α -reductase activity

?Increased androgen receptor
sensitivity

جدول - ۴

Table 3. Signs of Hyperandrogenism

Hirsutism

Male-pattern baldness

Seborrhea and cystic acne

Menstrual irregularity

Clitoromegaly ($>35 \text{ mm}^2$)

Deepening of the voice

Increased muscle mass

Psychologic changes (heightened libido and aggressiveness)

جدول - ۳

است و بنابراین شک نسبت به وجود یک بیماری جدی ولی نهفته را دامن میزند. هیرسوتیسم بیمار ما و هایپرآندروروژنیسم آن بیشتر از وضعیت «خفیف» بود. نمراتی که به هیرسوتیسم او داده شد و سایر نشانهای مؤید هایپرآندروروژنیسم بود و یک ارزیابی کامل برای پی بردن به علت هیرسوتیسم مطمئناً کاربرد داشت (جدول - ۴).

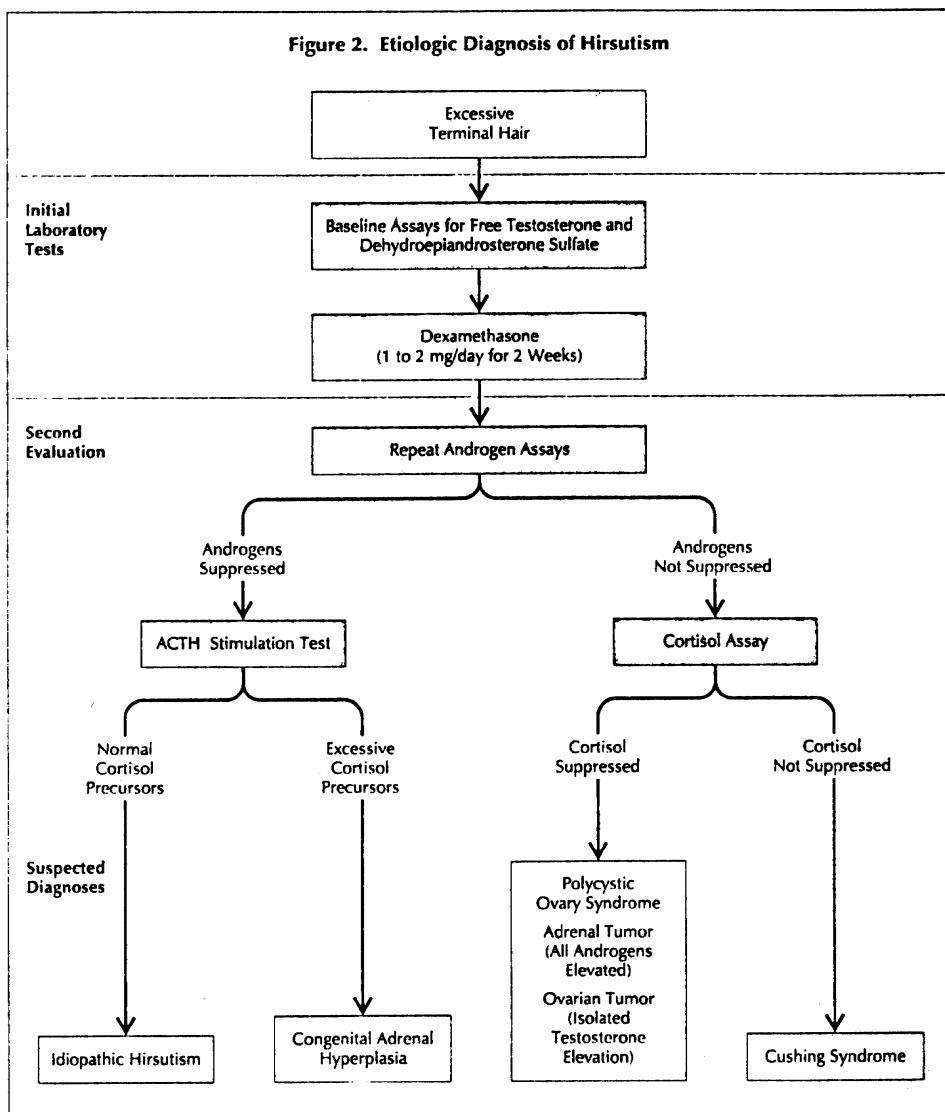
بایستی آندروروژنهای اگزوژن را بكمک آگاهی از تاریخچه منتفی نمود (بد نیست بخارط بیاوریم که کاربرد مخفیانه آندروروژنهای در خانمهای ورزشکار امکانپذیر است، بخصوص در کسانیکه باید رقابت سنگینی را پشت سر بگذراند). در مورد آندروروژنهای اند وژن، از آنجاکه آنها یا از کورتکس آدنال سرچشمه میگیرند و یا تخدمدان، ارزیابی آندروروژن اضافی میتواند بر اختلالات این دو غده تمرکز پیدا نماید. احتمال اصلی، وجود تومور در این دو ناحیه میتواند باشد. سندروم کوشینگ، هایپرپلازی مادرزاد آدنال، و سندروم تخدمان پلی کیستیک (شکل ۲).

هیرسوتیسم ایدیوپاتیک (با علت نامشخص) نیز از

میکند به آندروژنهای آدنال، رشد زود هنگام آنها (همچون بیمار یاد شده در این مقاله)، اشاره به هایپر پلازی مادرزاد آدنال میتواند داشته باشد. بر عکس هایپرآندروژنیسم تخدمان همراه نرمال است ولی تاخیر در آغاز قاعده‌گی یا بی‌نظمی آن

کمتر جدی هیرسوتیسم، معمولاً در بلوغ آغاز میشود. بر عکس در هیرسوتیسم سنین میانسالی یا سالمندی زنان بایستی امکان وجود تومور تخدمان یا غده فوق کلیه را در نظر گرفت. از آنجاکه رشد موهای ناحیه شرمگاه بستگی پیدا

Figure 2. Etiologic Diagnosis of Hirsutism



شکل ۲ - خلاصه‌ای از چگونگی تشخیص افتراقی هیرسوتیسم

Table 6. Therapies for Hirsutism (and Their Disadvantages)

Cosmetic Measures

- Hydrogen peroxide bleaching (not suitable for severe hirsutism)
- Plucking (can cause skin irritation, folliculitis, and scarring)
- Low-melting-point wax (can cause skin irritation, folliculitis, and scarring)
- Shaving (may be psychologically unacceptable)
- Chemical depilatories (can cause skin irritation)
- Electrolysis (can be painful, and short-wave diathermy can cause scarring)

Systemic Measures

- Oral contraceptives (OC) (contraindicated in some patients)
- Dexamethasone (may cause adrenal suppression)
- Spironolactone (should be used with OC; K⁺ must be monitored)
- Flutamide (should be used with OC; expensive)
- Finasteride (should be used with OC; expensive; may cause feminization of male fetus)

و سابقه هیرسوتیسم خانوادگی بیمار ما با هایپر پلازی مادرزاد آدرنال سازگاری و انطباق دارد بهرحال، هیرسوتیسم ایدیوباتیک میتواند مانند سندروم تخمداش پلی کیستیک خانوادگی باشد.

ارزیابی فیزیکی بیمار ما نه اختلال سندروم کوشینگ را مطرح میساخت و نه تومورهای آدرنال یا تخمداش را معاینه دقیق شکم و ناحیه لگن در بیماران دچار هیرسوتیسم مهم است زیرا بیش از نیمی از این تومورها قابل مشاهده (لمس) میباشند.

بعضی از بیماران مبتلا به هیرسوتیسم، acanthosis nigricans خواهند داشت که نوعی تظاهر از مقاومت به انسولین است. این بیماران معمولاً چاق هستند و تصور میشود به نحوی فزاینده در معرض خطر آترواسکلروز و بیماری کرونرها قلب قرار داشته باشند.

در زنانی که هیرسوتیسم متوسط یا شدید دارند، نشانه‌های اضافی هایپرآندروژنیسم بایستی پیگیری و جستجو شود.

راههای درمان

درمان هیرسوتیسم با توصیف دقیق مسئله و شرح علت آن برای بیمار آغاز میشود، ضمن آنکه به او اطیمان داده میشود که «زنانگی» او در حال از دست رفتن نیست و بعد باید مستقیماً - و البته در صورت امکان - به سراغ شناسایی اختلال رفت اگر هیرسوتیسم ماندگار باشد (یا بیمار دچار نوع ایدیوباتیک آن باشد)، درمانهای آرایشی یا سیستمیک ممکنست ضروری باشد. در مواردی روشهای آرایشی شاید کفایت نمایند. در موارد دیگر، پیشرفت درمان سیستمیک ممکنست درمانهای فوری تر از درمانهای مبتنی بر جنبه‌های آرایشی را ایجاد نماید (جدول ۶).

جدول - ۶

تخصیص‌گذاری بشوند. عملکرد تخدمان به میزان متغیری ادامه پیدا می‌کند و تولید آندروژن تخدمانی را موجب می‌شود. دوم، به این دلیل که پروژستین‌های قرصهای O.C مشتقات تضعیف شده تستوسترون هستند و در خانمها دارای درجات مختلفی از فعالیت آندروژنیک می‌باشند. درجه اینکار به نوع پروژستین و از آن مهمتر به استعداد ذاتی شخص بستگی پیدا می‌کند.

با درمانهای جاری سیستمیک که برای هیرسوتیسم وجود دارد، شش ماه تا یک سال طول می‌کشد تا نتایج درمان آشکار شود.

دگزاماتازون در هیرسوتیسمی که هایپرآندروژنیسم، منشاء آدنال داشته باشد (مثل هایپرپلازی مادرزاد، آدنال و یا هایپرآندروژنیسم ایدیوباتیک آدنال)، سودمند است. معمولاً نیم تا یک میلیگرم دگزاماتازون در هنگام خواب کافیست تا جلو ترشح ACTH را بگیرد و متعاقباً مانع تولید آندروژن آدنال شود. بدینخانه بعضی از بیماران دچار اضافه وزن می‌شوند و حالتی شبکوشینگ در آنها پیش‌رفت می‌کند (اینکار با دوزهای حتی اندک نیز حاصل می‌شود). بررسیهای پیش‌نمکست اثبات نماید که دوزهای (شاید در حد ۰/۲۵ میلیگرم) میتواند بدون آثار جانبی کارساز باشد. اسپری‌نولاکتون با دوزهای روزانه ۵۰ تا ۲۰۰ میلیگرم، موجب انسداد گیرنده‌های آندروژنی می‌شود، این دارو ضمناً تولید تستوسترون را کاهش میدهد و آنرا برای درمان هیرسوتیسم به نحوی مضاعف مؤثر می‌سازد. اسپری‌نولاکتون بخصوص در بیمارانی که گرفتار فشارخون یا دم نیز هستند مؤثر است زیرا به نحو خفیفی خاصیت مدری دارد. خانمهایی که در سنین باروری قرار دارند و از ایندارو مصرف می‌کنند بایستی اطمینان

احتمالاً مؤثرترین، کم‌هزینه‌ترین و نیز سالمترین روش «تراشیدن» موها خواهد بود. برخلاف باور عموم اینکار موجب بدتر شدن هیرسوتیسم نخواهد گردید، اما پذیرش این روش از سوی بیمار از جهت سایکولوژیکی آسان نیست. درمانهای سیستمیک برای مقابله با هیرسوتیسم میتواند تقسیم شود به روشهایی که موجب کاهش تولید آندروژن از غده فوق کلیه یا تخدمان می‌شوند و یاروشهایی که مانع اثر آندروژن در پوست می‌گردند. داروهایی که وسیعاً بکار میروند تا تولید آندروژن از تخدمان را تضعیف گردانند، کوتراسپتیوهای خوراکی (O.C) می‌باشند. اینها انتخاب اول برای زنان جوان مبتلا به هیرسوتیسم می‌باشند که ضمناً تمایلی به باردار شدن ندارند. قیمت آنها اندک است و ضمناً خوب‌نیزی رحمی منظمی را القاء مینمایند. علاوه بر اینها میتوان اینداروها را همراه با یکی از داروهای ضد آندروژن یا اشکال دیگر درمان بکار برد. از سوی دیگر بایستی آنها را در زنانی که سابقه میگرن دارند، مشکوک به / و یا در معرض اختلالات ترومبوتیک هستند و یا کسانیکه گرفتار سلطان پستان یا رحم می‌باشند تجویز نمود.

اسپری‌نولاکتون با دوزهای روزانه ۵۰ تا ۲۰۰ میلیگرم، موجب انسداد گیرنده‌های آندروژنی می‌شود. این دارو ضمناً تولید تستوسترون را کاهش می‌دهد و آنرا برای درمان هیرسوتیسم به نحوی مضاعف مؤثر می‌سازد.

با وجود اینها کوتراسپتیوهای خوراکی تا حد معنی داری در هیرسوتیسم بی کفايت هستند، که این امر چند علت دارد. اول آنکه قرصهای (O.C) اندک دوز و فرآورده‌هایی که فقط پروژستین دارند (minipills) نمیتوانند در نیمی از زنان موجب تضعیف

5 α - reductase یک بازدارنده آنزیم است که اخیراً جهت سرطان پروستات مورد بررسی های بالینی قرار گرفته است.

متأسفانه هنوز اطلاعات کافی در مورد کاربرد آن در هیرسوتیسم وجود ندارد اما یک عارضه جانبی عمدی و بالقوه آن در صورتیکه دارو در حین بارداری بکار رود، feminization چنین های مذکور است.

احتمالاً مؤثرترین، کم هزینه ترین و نیز سالمترین روش مقابله با هیرسوتیسم، تراشیدن موها خواهد بود.

هیرسوتیسم نیازمند ارزیابی های بالینی دقیق و سیستماتیک است که با نگرش منطقی به درمان همراه گردد. در جریان چنین فرآیندی، بیمار باید بفهمد که اگرچه تستهای تشخیصی وقت گیر و هزینه ساز هستند، اما برای تعیین یک روش درمانی کارساز، ضروری میباشند. در مواردی مشورت و آموزش ممکنست همه آنچیزی باشد که لازم است. برای بیماری که متقاضی درمان است، طیف وسیعی از استراتژیهای فارماکولوژیک را میتوان دنبال نمود. مهم اینستکه بیمار آگاه شود که درمانهای سیستمیک جاری کامل نیست، بعلاوه هیچیک از داروهای بکار گرفته شده در درمان هیرسوتیسم هنوز برای چنین کاربردی مورد تأثید FDA قرار نگرفته اند.

حاصل گشته ای روشهای جلوگیری از بارداری بکار رفته توسط آنها کافی و مؤثر است. در مواردی ایندارو را با فرجهای O.C همراه میسانند تا اثر آنرا بر هیرسوتیسم افزایش دهند.

در هیرسوتیسم سنین میانسالی یا سالمندی زنان، بایستی امکان وجود تومور تخمدان یا غده فوق کلیه را مد نظر گرفت.

با درمانهای جاری سیستمیک که برای هیرسوتیسم وجود دارد، شش ماه تا یکسال طول میکشد تا نتایج درمان آشکار شود. حتی پس از آن، تنها نیمی یا $\frac{3}{4}$ بیماران، علامت بهبودی را نشان میدهند. بخشی از مشکل ممکنست مربوط به ماهیت فولیکول مو باشد که ۶ ماه تا یکسال پس از بازگشتن سطح آندروروژن به میزان طبیعی، ماندگاری نشان میدهد. عدم کارآئی ممکنست مربوط به ناتوانی درمان در طبیعی کردن کاملاً سطوح دی هیدرو تستوسترون بافتی بالا رفته باشد.

درمانهای نوین یا توجه به اعمال وقفه - **5 α reductase** یا انسداد گیرنده های آندروروژنی ممکنست توانائی ما را در درمان بیماران افزون سازد. فلورتاماید - مثلاً - یک آنتی آندروروژن انتخابی غیرپرستروئیدی قدرتمند است بدون آنکه دارای فعالیتهای پروژستینی، استروژنی، کورتیکوئیدی یا ضد گونادوتropینی باشد.

هیرسوتیسم می تواند موجب بروز صدمات ذهنی و عاطفی گردیده و بیمار را غصه دار کند.

اطلاعات مقدماتی نشان میدهد که داروی پیش گفته برای درمان هیرسوتیسم (و نیز اکنه) مؤثر است.

مأخذ:
Griffing, G. T, & Melby J. C. HIRSUTISM
Causes and Treatments. Hospital Practice 43 -
58 May 30 1991