

بنام خداوند جان و

بنام خدا

نحوه برخورد با هیرسوتیسم
در خانم ۲۱ ساله مراجعه کننده به درمانگاه
پزشکی خانواده

استاد راهنما سرکار خانم دکتر فاضل متخصص زنان و زایمان
و عضو هیات علمی

ارایه دهنده کورش فرزین دستیار پزشکی خانواده

۲۷ خرداد ۱۴۰۲

بیمار خانم ۲۱ ساله ایست که به علت وجود موهای سیاه و ضخیم در ناحیه چانه مراجعه کرده است این مشکل تقریباً از سه سال پیش شروع شده که بتدریج موها بیشتر و ضخامت آنها نیز افزایش یافته است در سن ۱۴ سالگی دوره سیکلهای ماهیانه وی شروع شده که حدوداً دو سال به صورت نامرتب بوده سپس مرتب گردیده که حدوداً دو سال خوب بوده و بعد بتدریج مجدداً سیکلها نامرتب شده که در سه سال اخیر هم بیشتر شده به طوری که گاهی اوقات تا سه ماه به تاخیر می افتاده که با مراجعه به پزشک و تزریق آمپول دچار خونریزی میشده تا کنون درمان مناسبی برای این موضوع نداشته یکبار اقدام به یک دوره لیزردرمانی موها نموده که حدوداً ۶ ماه خوب بوده ولی مجدداً شروع شده است سیکل های ماهانه بعضی ها خونریزی شدید به مدت حدوداً ده روز دارد و بعضی یک روز خونریزی و چند روز لکه بینی دارد درد شدیدی را در هنگام عادات ماهیانه ذکر نمیکند که با مسکن های معمول کنترل میشود سابقه این موهای زاید را در مادر ذکر میکند در خصوص وجود موهای در نقاط دیگر بدن فقط مقداری در بین سینه ها و مختصری در روی شکم را ذکر میکند ریزش مو را ذکر نمیکند

PMH – سابقه بیماری و مصرف دارو را ذکر نمیکند سابقه عمل جراحی را نداشته و تنها اقدامی که تا کنون انجام داده تنها یکبار لیزر موها بوده است

Family H – بیمار مجرد است فرزند دوم خانواده یک برادر بزرگتر از خود دارد دانشجوی حسابداری است مقداری بخاطر این موها دچار اضطراب است و اظهار میکند که به درگیری ذهنی وی تبدیل شده است

- Physical exam– BP= ۱۲۰/۷۵ RR =۲۰ PR=۸۰ T= ۳۷/۵ W= ۷۵ Height= ۱۵۵

- BMI=۳۱/۲

- در معاینه سر و گردن در ظاهر بیمار pale نبود ill و توکسیک نبود ایکتریک نبود ملتمه نرمال بود رویش موهای سر نسبتاً خوب بود و pattern ریزش مردانه نداشت در ناحیه چانه و زیر فک تحتانی دو طرف ریشه موهای ضخیم و سیاه قابل رویت بود در معاینه تیروئید در ظاهر نرمال بود و در لمس بزرگی و ندولاریته ای قابل لمس نبود در معاینه قلب و ریه مشکلی نداشت و در ظاهر مقداری موی ضخیم تر از اطراف و سیاه رنگ در بین سینه ها و بالای ناف و مقداری هم در پشت و ناحیه فقرات توراسیک قابل رویت بود در لمس شکم ارگانو مگالی و توده ای detect نشد تغییر رنگ پوست در ناحیه زیر بغل و چین ها مشاهده نشده اندامها نرمال بدون دفورمیتی و ادم

- Lab test-
- CBC: HB= ۱۲ HCT ۳۸ MCV=۸۵ Plat= ۲۵۰۰۰۰ WBC= ۶۵۰۰
- BUN=۲۲ CREA=۰/۹
- FBS=۱۱۰
- TG=۱۴۰ CHOL= ۱۹۰ HDL= ۴۰ LDL=۱۲۲
- TSH=۲/۵
- AST=۲۵ ALT=۳۰ ALK= ۱۱۰
- Total Testestrone= ۹۰
- Vit d۳= ۲۵
- Na=۱۳۵ K= ۳/۵
- SONO = کیستهای متعدد در هر دو تخمدان و نمای تخمدان پلی کستیک اندازه رحم نرمال و ضخامت جدار ی ۰۱ میلی متر

Evaluation of premenopausal women with hirsutism

• Hirsutism

- Clinical diagnosis defined by the presence of excess terminal hair growth (dark, coarse hairs) in androgen-dependent areas (eg, upper lip, chin, midsternum, upper and lower abdomen, upper arms, upper and lowerback, and inner thigh/buttocks) in which women typically have little or no hair
- Hyperandrogenemia/hyperandrogenism
- Other types of excess hair:
 - Vellus (lanugo) hair
 - Hypertrichosis
 - Unwanted hair



• **APPROACH TO THE PATIENT**

- The presence of an underlying disorder can be obtained by the history, physical examination, and appropriate laboratory testing

• **Goals**

- Distinguish true hirsutism from other causes of bothersome hair growth
- Determine if the patient is taking any drugs
- Identify the most serious causes of hirsutism
- Identify polycystic ovary syndrome (PCOS), 45 to 80 percent
- Identify nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH) due to 21-hydroxylase deficiency
- Identify other uncommon causes of hirsutism such as Cushing's syndrome or acromegaly
- Determine the degree of emotional distress caused by the excess hair as this has important implications for treatment



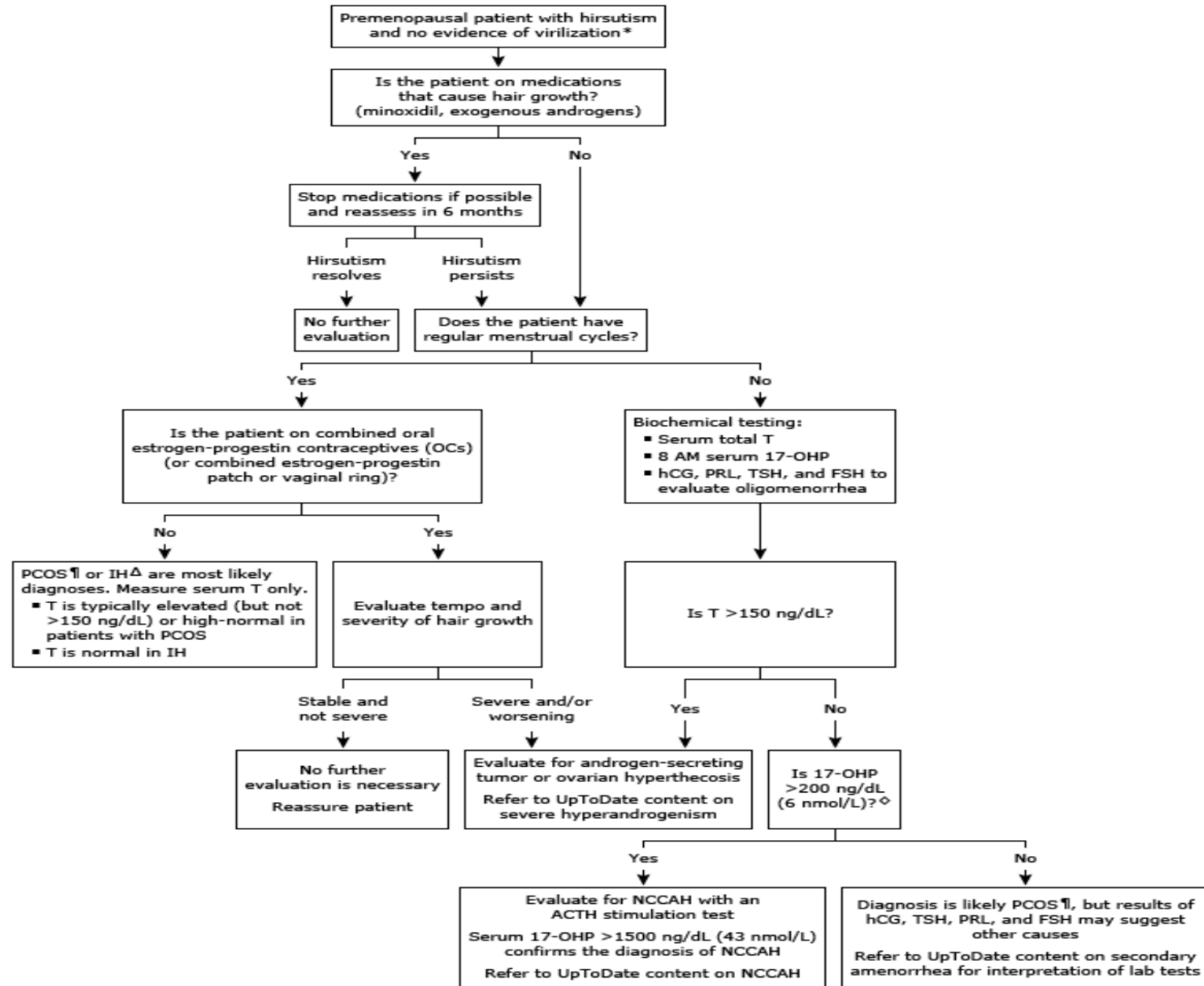
• Overview of our approach

- The history should focus initially on the time course of symptoms, whether the patient has become virilized, and the degree of emotional distress
- The physical examination should focus on, virilization, severe hyperandrogenism, the patient has true hirsutism
- measuring a serum total testosterone in all women with an abnormal hirsutism score
- Do not measure testosterone in women with normal menstrual cycles and "unwanted local hair growth
- The choice of additional tests is based upon the patient's presentation (time of onset, pace of progression, presence or absence of virilization, and menstrual cycle status).
- Further evaluation is indicated in all women when an ovarian androgen-secreting tumor is suspected (serum total testosterone $> 150 \text{ ng/dL}$) pelvic ultrasound as the next diagnostic step
- If the ultrasound is negative and/or serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) is greater than 500 mcg/dL , we suggest adrenal CT for an androgen-secreting adrenal tumor.

• History

- Age of onset
- Stable versus progressive hair growth
- Virilization
- Emotional distress/depression
- Menstrual history
- Family history
- Weight history
- Ethnicity
- Medication history
- Other endocrine disorders associated with hirsutism
- Women with NCCAH due to 17α -hydroxylase deficiency have a clinical presentation that is indistinguishable from PCOS

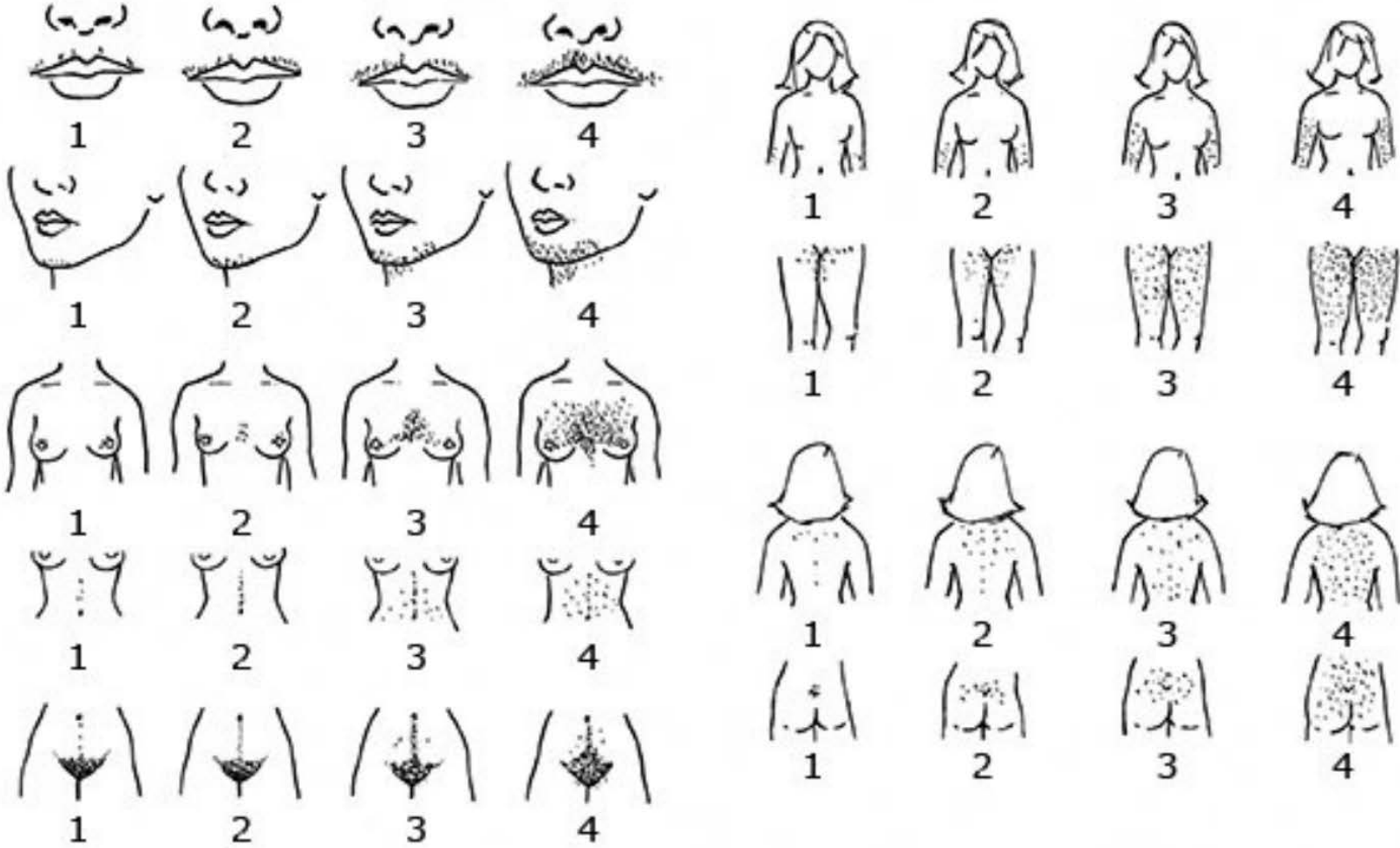
Approach to the premenopausal patient with hirsutism



• Physical examination

- Ferriman-Gallwey score Using this method, nine androgen-sensitive sites are graded from 0 to 4
- Score > 8 is considered abnormal for Black or White women
- Scores between 8 and 15 are usually considered to be mild hirsutism, 16 to 25 moderate, and scores > 25 severe hirsutism
- Evidence of virilization deepening of the voice, temporal and/or crown balding, increased muscle mass, and clitoromegaly
- Other important findings:
 - Acne, keratosis pilaris, or seborrhea, acanthosis nigricans, striae, thin skin, or bruising should be looked for on exam
 - Body mass index (BMI)
 - Abdominal and pelvic exam

Grading of severity of hirsutism in patients



• **Biochemical testing**

- measuring a serum total testosterone in all women with clinical evidence of hirsutism
- The choice of additional tests is based upon the patient's presentation

• **Hirsutism with oligomenorrhea/amenorrhea**

- Have an underlying endocrine disorder
- Many, if not most, women will be diagnosed with PCOS
- Measuring HCG, prolactin, FSH, TSH for oligo/amenorrhea
- Measuring serum total testosterone and an early morning Δ^4 -hydroxyprogesterone (around 8 AM)

• Serum total testosterone

- Measure serum total testosterone in women with any degree of hirsutism
- Upper limit of normal for serum testosterone in women is in the 45 to 60 ng/dL range
- Women with PCOS have serum testosterone concentrations that may be in the normal range between 45 and 60 or elevated but below 150.

• 17 α -hydroxyprogesterone

- Suggest testing for NCCAH due to 17 α -serum hydroxylase deficiency in hyperandrogenemic women by measuring an 8 AM 17 α -hydroxyprogesterone level
- A morning value of 17 α -hydroxyprogesterone greater than 200 ng/dL in the early follicular phase strongly suggests the diagnosis
- Confirmed by a high-dose (250 mcg) corticotropin (ACTH) 1-24 (cosyntropin) stimulation test

• Free testosterone

- Do not routinely measure free testosterone

- **Serum DHEAS**

- Do not suggest measuring serum DHEAS

- **Serum androstenedione**

- The role of serum androstenedione in the evaluation of PCOS and/or hirsutism is unclear
- **Women already taking pharmacologic therapy**
- COCs(Combined oral contraceptive pill)
- Measuring serum androgens is not useful, because COCs suppress serum gonadotropins and ovarian androgens most importantly testosterone
- Discontinue the COC for at least 8 to 12 weeks

• **Additional evaluation for severe hyperandrogenemia**

- If serum total testosterone > 150 ng/dL pelvic ultrasound as the next diagnostic step
- If the ultrasound is negative and/or serum DHEAS is greater than 500 mcg/dL, adrenal CT to look for an adrenal androgen-secreting tumor.

MANAGEMENT

- For all pharmacologic therapies for hirsutism, we suggest a trial of at least six months before making any changes in dose, adding a medication, or switching to a new medication
- Combined estrogen-progestin oral contraceptives (COCs) to be the first-line drug
- An antiandrogen (spironolactone) is then added if the clinical response is suboptimal after six months of therapy
- Do not typically start with combination therapy (both a COC and an antiandrogen) as initial treatment
- Life style modification

- Insulin-lowering agents are not an effective therapy for hirsutism, and we do not suggest their use
- **Combined estrogen-progestin oral contraceptives**
- For most women, COCs are first-line drug; an antiandrogen can then be added if the clinical response is suboptimal after six months of therapy
- COCs do not have FDA approval for the indication of hirsutism.
- additional benefits such as contraception, cycle management, and reduction of other hyperandrogenic symptoms such as acne
- **Mechanisms of action in hyperandrogenism/hirsutism**
- Inhibition of gonadotropin secretion
- Increased SHBG
- Reduction in serum total and free testosterone concentrations
- Secondary mechanisms



• Choice of pill

- Typically choose one that contains a progestin with low or neutral androgenicity, such as norethindrone or norgestimate
- Some clinicians prefer to start with a COC containing an antiandrogenic progestin, drospirenone, or cyproterone acetate(CPA)
- Drospirenone is structurally related to spironolactone, and it is a very weak antiandrogen at the dose employed in many contraceptives (3 mg)
- A possible excess risk of venous thromboembolism (VTE) with both of these newer progestins compared with other progestins such as norethindrone and levonorgestrel
- We typically avoid COC preparations containing the most androgenic progestin, levonorgestrel.
- Start most patients on a COC formulation that contains 20 mcg of ethinyl estradiol, particularly women with obesity or over age 35, some clinicians may start with 20 to 35 mcg if the hirsutism is more significant and the patient has no VTE risk factors.

جدول ۴: قرص‌های ضدبارداری خوراکی قابل استفاده در درمان هیرسو تیسم موجود در ایران

نام دارو	نوع استروژن	دوز استروژن (میکروگرم)	نوع پروژستروژن	دوز پروژستروژن (میلی گرم)
OCP- HD	اتینیل استرادیول	۵۰ - مونوفازیک	لوونورژستروژن	۰/۲۵
OCP- LD	اتینیل استرادیول	۳۰ - مونوفازیک	لوونورژستروژن	۰/۱۵
سیپروترون کامپاند	اتینیل استرادیول	۳۵ - مونوفازیک	سیپروترون استات	۲
Marvelon	اتینیل استرادیول	۳۰ - مونوفازیک	دزوژستروژن	۰/۱۵
Yasmin	اتینیل استرادیول	۳۰ - مونوفازیک	دروسپرینون	۳
Yaz/ Rokin	اتینیل استرادیول	۲۰ - مونوفازیک	دروسپرینون	۳
Belara	اتینیل استرادیول	۳۰ - مونوفازیک	کلرمدینون استات	۲

جدول ۵: قرص‌های ضد آندروژن قابل استفاده در درمان هیرسو تیسم موجود در ایران

نام دارو	متوسط دوز تجویزی
اسپیرونولاکتون	۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در روز (به صورت دو بار در روز)
سیپروترون استات	۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم در روز در ۱۰ روز نخست سیکل قاعدگی
فیناستراید	۲٫۵ تا ۵ میلی گرم در روز

• Six-month assessment

- At least six months before making any changes in dose, adding a medication, or switching to a new medication
- Do not suggest routine monitoring of serum androgens to assess the response to drug therapy

• Antiandrogens

- Add an antiandrogen to a COC when the initial response to six months of COC monotherapy has been inadequate
- Antiandrogen therapy is also effective for those with acne in addition to hirsutism
- spironolactone trials 100 mg/day (aldosterone and androgen receptor antagonist)
- finasteride 1 to 5 mg/day (inhibits 5 α -alpha-reductase type 1 the enzyme that converts testosterone to DHT)
- flutamide 250 mg/day (potential hepatotoxicity)

• Other Antiandrogens

- Two weak antiandrogens, CPA (a Δ^4 -hydroxyprogesterone derivative) and drospirenone, are the progestin component in some COCs
- CPA competes with DHT for binding to the androgen receptor and reduces serum LH and ovarian androgen concentrations

Primordial Prevention

Primary Prevention

Secondary Prevention

Tertiary Prevention

Quaternary Prevention

Primordial Prevention

- ۱- اقدام در خصوص ترویج سبک زندگی سلام تغذیه مناسب، ورزش، سلامت روانی و پرهیز از چاقی، اضافه وزن
- ۲- آموزش در خصوص تشکیل پرونده الکترونیک سلامت جهت تمامی آحاد جمعیت کشور و ارزش و اهمیت انجام مراقبتهای لازم در هر گروه سنی
- ۳- آموزش های لازم در سطح ملی برای آشنایی با علایم بیماری ریسک فاکتورها

Primary Prevention

- ۱- انجام مراقبتهای دوره ای در هر گروه سنی حسب مورد
- ۲- شناسایی افراد پر خطر و در معرض ریسک جهت توصیه های لازم بهداشتی در خصوص دوری از عوامل خطر

Secondary Prevention

- ۱- بیماریابی بموقع در جمعیت در معرض ریسک و انجام اقدامات تشخیصی اولیه
- ۲- غربالگری کوموربیدتی های زمینه ای

Tertiary Prevention

- ۱- انجام اقدامات تشخیصی بموقع و بر اساس آخرین راهنماهای بالینی
- ۲- دادن اطلاعات لازم به بیمار جهت اطلاع از بیماری و شرکت فعال در انجام اقدامات تشخیصی و درمانی
- ۳- پیگیری مستمر بیماران تا تعیین تکلیف نهایی

Quaternary Prevention

- ۱- مونتورینگ دقیق و درمان بموقع جهت جلوگیری از عوارض احتمالی
- ۲- عدم انجام اقدامات پاراکلینیکی و دارویی که تاثیر خاصی بر پیش آگهی و عوارض بیماری ندارد