

MAŁGORZATA KAZIMIERCZAK, STANISŁAWA BIELECKA-GRZELA, ADAM KLIMOWICZ¹

ŁYSIENIE ANDROGENOWE U KOBIET JAKO PROBLEM ESTETYCZNY I PSYCHOLOGICZNY

ANDROGENETIC ALOPECIA IN WOMEN AS AN AESTHETIC AND PSYCHOLOGICAL PROBLEM

Samodzielna Pracownia Dermatologii Estetycznej Katedry Chorób Skórnych i Wenerycznych
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Stanisława Bielecka-Grzela*

¹ Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Dermatologicznej Katedry Chorób Skórnych i Wenerycznych
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Adam Klimowicz*

Summary

Androgenetic alopecia is a fairly common disorder which causes serious aesthetic and psychological problems. The paper discusses the etiology, diagnostics and possible treatment of androgenetic alopecia in women. Preparations for both general and external use in treatment of this dermatosis have been presented herein.

Key words: hyperandrogenism – 5 α -reductase – dihydrotestosterone – trichogram.

Streszczenie

Łysienie androgenowe występuje często i stanowi duży problem estetyczny oraz psychologiczny. W pracy opisano etiologię, diagnostykę oraz możliwości leczenia łysienia androgenowego u kobiet. Przedstawiono preparaty stosowane ogólnie oraz zewnętrznie w leczeniu tej dermatozy.

H a s ł a: hiperandrogenizm – 5 α -reduktaza – dihydrotestosteron – trichogram.

*

Łysienie androgenowe (*alopecia androgenica*, *androgenetic alopecia* – AGA, *chronic diffuse alopecia*) jest

jedną z najczęstszych postaci łysienia u kobiet. Schorzenie to dotyczy 20–60% kobiet przed ukończeniem 60. r.ż. Obecnie wygląd zewnętrzny, szczególnie u kobiet, odgrywa bardzo ważną rolę. Jakikolwiek zmiany w ilości oraz jakości włosów mogą stanowić poważny problem psychologiczny. U kobiet z łysieniem androgenowym często stwierdza się obniżenie samooceny i samoakceptacji [1].

Etiologia

W etiologii łysienia androgenowego podstawową rolę odgrywają uwarunkowania genetyczne. Sposób dziedziczenia jest niejednorodny, może on być autosomalnie dominujący, ze zmienną ekspresją genów lub też wielogenowy. W patogenezie łysienia bierze się pod uwagę geny odpowiedzialne za produkcję androgenów, ich konwersję do dihydrotestosteronu oraz wrażliwość receptorów na działanie androgenów. Jednym z takich czynników, obecnym u pacjentek z zespołem policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS), jest allel A2 genu *CYP17* metabolizującego steroidy [2]. U kobiet, które wykazują predyspozycję genetyczną, wrażliwe na androgeny mieszki włosowe niektórych okolic ciała są nadmiernie pobudzane bądź hamowane. Poziom androgenów u tych kobiet może być podwyższony lub prawidłowy [3, 4].

Wpływ androgenów na cykl wzrostu włosa

W patogenezie łysienia androgenowego główną rolę odgrywa dihydrotestosteron (DHT) – metabolit testosteronu powstający przy udziale 5 α -reduktazy. Prekursorami testosteronu u kobiet są dihydroepiandrosteron (DHEA) i androstendion, wytwarzane przez korę nadnerczy, natomiast testosteron wytwarzany jest przez jajniki. W osoczu testosteron transportowany jest w postaci związanej z β -globuliną (ok. 75%) wiążącą hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG), w formie związanej z albuminami (ok. 25%) oraz w postaci niezwiązanej (ok. 1%). Receptory dla androgenów są zlokalizowane między innymi w jądrach komórkowych mieszków włosowych. Należy podkreślić, że mieszki włosowe w różnych okolicach ciała wykazują zmienną wrażliwość na działanie androgenów. Najbardziej podatne na ich działanie są mieszki okolicy czołowej, gdzie obserwuje się największe przerzedzenie włosów. Natomiast w okolicy potylicy mieszki włosowe nie wykazują wrażliwości na działanie androgenów, dlatego też nie obserwuje się utraty włosów w tej okolicy ani u mężczyzn, ani u kobiet z łysieniem androgenowym [5]. Ponadto u kobiet poziom testosteronu jest niższy niż u mężczyzn, dlatego u kobiet nie dochodzi do całkowitego wyłysienia. 5 α -reduktaza, enzym odpowiedzialny za konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu, znajduje się w komórkach mieszka włosowego. Występują 2 izoenzymy: 5 α -reduktaza typu 1 i typu 2. Proces łysienia u mężczyzn związany jest przede wszystkim z nadmierną aktywnością 5 α -reduktazy typu 2, natomiast u kobiet za łysienie odpowiedzialne są obydwa izoenzymy, jednakże z przewagą 5 α -reduktazy typu 1. Drugim ważnym enzymem jest aromataza cytochromu P-450, która odpowiada za konwersję testosteronu do estradiolu. Nieprawidłowa aktywność tego enzymu oraz zaburzenie właściwej proporcji estradiol/testosteron może prowadzić do łysienia androgenowego, mimo prawidłowego stężenia testosteronu. Istotną rolę odgrywa również dihydrotestosteron. Hormon ten wpływa na komórki mieszka włosowego w dwojaki sposób. Przede wszystkim powoduje on miniaturyzację mieszka włosowego, co prowadzi do powstawania włosów coraz krótszych, cieńszych oraz jaśniejszych. Średnica łodygi włosa w fazie anagenu zmniejsza się z 0,08 mm w prawidłowych włosach nawet do 0,04 mm. Drugi mechanizm działania DHT polega na skróceniu czasu trwania fazy anagenu, czyli wzrostu włosa, oraz na wydłużeniu okresu, w którym mieszek włosowy wytwarza nowy włos po utracie włosa telogenowego.

Diagnostyka

Pierwszym etapem w ustaleniu diagnozy jest dokładne badanie podmiotowe z uwzględnieniem przebiegu procesu utraty włosów, czasu trwania, stosowanego leczenia, występowania u pacjentki chorób dermatologicznych, a także innych schorzeń (endokrynologicznych, ginekologicznych, onkologicznych), które mogą mieć wpływ na wzrost i utratę włosów.

W badaniu klinicznym należy wziąć pod uwagę dość częste współistnienie u pacjentek z łysieniem androgenowym innych cech hiperandrogenizmu, a mianowicie hirsutyzmu, trądzika oraz otyłości. Pierwsze oznaki łysienia mogą pojawić się u kobiet już ok. 20. r.ż., jednak częstość występowania schorzenia wzrasta wraz z wiekiem. Do pierwszych charakterystycznych objawów łysienia typu kobiecego należy pojawienie się szerszego przedziałka widocznego przy czesaniu, natomiast w okolicy kątów skroniowo-czołowych utrata włosów występuje po menopauzie i dotyczy ok. 30% kobiet.

Łysienie androgenowe u kobiet może przebiegać w dwojaki sposób:

- według typu męskiego, w którym początkowo występuje przerzedzenie włosów w okolicy kątów czołowych i szczytu głowy, a następnie rozprzestrzenia się w kierunku okolicy skroniowej i ciemieniowej. Stopień zaawansowania łysienia jest określany w 7-stopniowej skali wg Hamiltona–Norwooda;
- według typu kobiecego, w którym występuje rozlane przerzedzenie włosów obejmujące centralną część skóry głowy z zachowaniem 2–3-centymetrowego pasma owłosienia w okolicy czołowej. Ten typ łysienia występuje wyłącznie u kobiet. Należy podkreślić, że nie dochodzi tu do całkowitej utraty włosów. Nasilenie łysienia ocenia się przy użyciu 3-stopniowej skali wg Ludwiga [6].



Ryc. 1. Łysienie androgenowe typu kobiecego wg Ludwiga [6]

Fig. 1. Female androgenetic baldness according to Ludwig [6]

Stopień I – widoczne przerzedzenie włosów obejmujące centralną część skóry głowy z zachowaniem 2–3-centymetrowego pasma owłosienia w okolicy czołowej;

Stopień II – wyraźne przerzedzenie włosów obejmujące centralną część skóry głowy z zachowaniem owłosienia jak w stopniu I;

Stopień III – prawie całkowite wyłysienie w centralnej części skóry głowy z zachowaniem owłosienia jak w stopniu I i II.

Jednym z podstawowych badań, niezbędnych do określenia patomechanizmu łysienia, jest badanie trichologiczne, pozwalające ocenić stan korzeni włosów oraz odsetek włosów w różnych fazach cyklu włosowego. Badanie to jest również prostym sposobem oceny wyniku leczenia. U pacjentek z objawami łysienia androgenowego trichogram wykazuje zaburzony stosunek anagen/telogen, co oznacza

zwiększenie odsetka włosów nierosnących (telogenowych) do rosnących (anagenowych). Prawidłowy odsetek włosów anagenowych wynosi ok. 80, a włosów telogenowych maksymalnie 20. Natomiast u osób z androgenowym typem łysienia włosy telogenowe stanowią ponad 30%.

W celu potwierdzenia rozpoznania łysienia androgenowego zalecane jest wykonanie *punch* biopsji i ocena histologiczna materiału pobranego zwykle z 2 okolic skóry głowy, tj. z okolicy, w której występuje łysienie oraz z pogranicza prawidłowego owłosienia. U pacjentek z łysieniem androgenowym mieszk włosowy wykazuje postępującą miniaturyzację, co objawia się przekształcaniem włosów długich we włosy mieszkowe. W okolicy mieszków włosowych dochodzi do nacieku limfocytarnego połączonego niekiedy z włóknieniem okołomieszkowym [7]. Uważa się, że włóknienie jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo.

Ze względu na etiologię łysienia androgenowego niezwykle ważne w ustaleniu diagnozy jest oznaczenie stężenia poszczególnych hormonów. Jako podstawowe należy oznaczyć w surowicy krwi stężenie wolnego oraz całkowitego testosteronu, dihydroepiandrosteronu oraz estrogenów. Niektórzy autorzy zalecają również oznaczenie stężenia TSH (*thyroid stimulating hormone*, tyreotropina), T4 (tyroksyna, tetrajodotyronina) oraz ferrytyny [8]. Przy występowaniu objawów chorobowych, mogących sugerować inne zaburzenia ze strony narządów wydzielania wewnętrznego, należy rozszerzyć diagnostykę o badania stężenia prolaktyny, LH (*luteinizing hormone*, lutropina), FSH (*follicle-stimulating hormone*, folitropina) w surowicy krwi [9].

Leczenie

Pomimo wielu badań dotyczących cyklu wzrostu włosa i poznania czynników wpływających na jego zahamowanie, nadal brak jest leku, którego działanie spowodowałoby trwałe i satysfakcjonujący efekt terapii łysienia androgenowego.

Leczenie tej dermatozy powinno być uzależnione od stopnia jej zaawansowania oraz od nasilenia hiperandrogenizacji i stężenia hormonów androgenowych. Postępowanie terapeutyczne ma na celu zahamowanie łysienia poprzez wydłużenie fazy anagenu, indukcję fazy anagenu w mieszkach telogenowych włosa oraz zahamowanie egzogenu. Drugim ważnym zadaniem skutecznego leczenia jest odwrócenie procesu miniaturyzacji mieszków włosowych.

Minoksydyl (*minoxidil*) jest stosowany z dobrym skutkiem u pacjentek z niewielkim lub średnio nasilonym łysieniem, z lub bez cech hiperandrogenizacji. Preparat jest stosowany zewnętrznie na skórę owłosioną głowy. Poprawia on, poprzez rozszerzenie naczyń, miejscowe ukrwienie mieszków włosowych, działa stymulująco na mitozy komórek mieszk włosowego oraz na przedłużenie okresu wzrostu włosa. Minoksydyl wpływa również stymulująco na naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz pobudzająco na syntezę niektórych prostaglandyn. Według niektórych

autorów lek ten wpływa również hamująco na syntezę kolagenu poprzez zmniejszenie aktywności hydroksylazy lizynowej [5].

Minoksydyl jest stosowany w postaci roztworu w stężeniach 2% i 5%. Badania porównujące wyniki leczenia oboma stężeniami nie wykazały istotnych różnic w skuteczności działania. Istotne różnice wystąpiły natomiast w nasileniu działań niepożądanych, częściej zgłaszanych przez pacjentki stosujące minoksydyl w większym stężeniu [10]. Do objawów niepożądanych należą m.in. miejscowe podrażnienie skóry, rzadko występujące kontaktowe zapalenie skóry oraz nadmierne owłosienie na twarzy. Po zaprzestaniu leczenia objawy hipertrychozy cofają się w czasie kilku miesięcy [11].

Najkorzystniejsze wyniki leczenia są widoczne w ciągu kilku pierwszych miesięcy stosowania minoksydylu, po tym okresie występuje faza *plateau*. Po kilku miesiącach od zaprzestania leczenia następuje zazwyczaj nawrót łysienia.

Amineksyl (*aminexil*) jest preparatem podobnym w budowie do minoksydylu, który nie wykazuje działania na układ krążenia. Hamuje on proces włóknienia okołomieszkowego i związany z tym niekorzystny wpływ na wzrost włosów. Stosowanie tego preparatu zalecane jest przez 2–3 miesiące 2 razy w roku.

U kobiet z klinicznymi i/lub laboratoryjnymi wykładnikami hiperandrogenizmu zalecane są preparaty regulujące stężenie hormonów androgenowych. Przykładem takich leków są: octan cyproteronu (*cyproteron acetate* – CPA) – silny antagonist receptorów androgenowych, spironolakton – słabszy od octanu cyproteronu antagonist receptorów androgenowych, który obniża również syntezę testosteronu poprzez zmniejszenie aktywności enzymów zależnych od cytochromu P450, flutamid – silny inhibitor receptorów androgenowych, estrogeny, które powodują wzrost stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) oraz hamują wydzielanie LH-RH przez podwzgórze, finasteryd – inhibitor 5 α -reduktazy typu 2 i dutasteryd – inhibitor 5 α -reduktazy typu 1 oraz 2.

W terapii łysienia androgenowego u kobiet najczęściej stosowane są octan cyproteronu oraz estrogeny.

Octan cyproteronu jest powszechnie wykorzystywany w leczeniu hirsutyzmu i trądzika. Jest on składnikiem takich preparatów jak Androcur (50 mg CPA), Diane-35 (2 mg CPA + 35 μ g etynyloestradolu) oraz Climen (1 mg CPA + 2 mg walerianianu estradiolu). W leczeniu łysienia androgenowego u kobiet przed menopauzą zalecany jest Androcur łącznie z Diane-35 przez pierwszych 10 dni cyklu miesięczkowego. Wyłączne stosowanie Diane-35 przynosi również zadowalające wyniki [12]. Należy wziąć pod uwagę, że zwiększenie dawki CPA wiąże się z bardziej nasilonymi działaniami niepożądanymi, do których należą: przyrost masy ciała, bolesność gruczołów piersiowych, spadek *libido*, nudności, depresja, zaburzenia funkcji wątroby. U kobiet w okresie okołomenopauzalnym zaleca się stosowanie preparatu Climen ze względu na zawartą w nim mniejszą dawkę estradiolu [13].

Estrogeny wywierają pośrednio działanie antyandrogenowe poprzez wzrost stężenia SHBG. Wpływają przede wszystkim na opóźnienie procesu łysienia [14]. W leczeniu łysienia androgenowego stosowane są najczęściej w połączeniu z octanem cyproteronu (Diane-35, Climen).

Spirololakton nie jest tak szeroko stosowany jak CPA w przypadku łysienia androgenowego, jednak według niektórych autorów leczenie tym preparatem przynosi zadowalające wyniki [15]. Przed rozpoczęciem i podczas terapii należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi, gdyż jednym z działań niepożądanych jest hiperkaliemia. Ponadto u płodów męskich lek ten może powodować feminizację, dlatego też podczas leczenia należy stosować antykoncepcję. Dobre efekty leczenia uzyskiwano po łącznym stosowaniu spironolaktonu i minoksydylu [16].

Flutamid jest w Polsce stosowany w leczeniu raka gruczołu krokowego. Wyniki badań wskazują również na jego skuteczne działanie w terapii łysienia androgenowego [17, 18].

Finasteryd jest preparatem stosowanym w leczeniu łysienia androgenowego u mężczyzn. Wyniki badań klinicznych wskazują, że również u kobiet z AGA uzyskuje się korzystne efekty terapeutyczne [19]. Należy jednak podkreślić jego negatywny wpływ na rozwój męskich narządów płciowych u płodów.

Dutasteryd blokuje obydwa izomery 5 α -reduktazy. Jego działanie na wzrost włosa jest obecnie na etapie badań i zapowiada się obiecująco [20].

Z innych preparatów stosowanych w leczeniu łysienia androgenowego należy wymienić witaminy B6 oraz H, cysteinę, analogi niektórych prostaglandyn [21]. Najkorzystniejsze wyniki leczenia łysienia androgenowego osiąga się łącząc preparat stosowany zewnętrznie z preparatem hormonalnym podawanym *per os* [22]. Zważywszy na znaczący problem estetyczny i psychologiczny, jakim jest łysienie androgenowe, zwłaszcza u kobiet, można spodziewać się szybkiego postępu w zakresie farmakologicznego leczenia tej dermatozy.

Piśmiennictwo

1. Poot F.: Psychological consequences of chronic hair diseases. Rev. Med. Brux. 2004, 25, 286–288.
2. Sinclair R.D., Dawber R.P.: Androgenetic alopecia in men and women. Clin. Dermatol. 2001, 19, 167–178.
3. Restrepo R., McKee P.H., Calonje E.: Diseases of the hair. In: Pathology of the skin with clinical correlations. T. 2. Ed. P.H. McKee. Elsevier Mosby, Philadelphia 2005, 1069–1071.
4. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: Dermatologia. T. 2, Czelej, Lublin 2004, 1058–1059.
5. Price V.H., Angell M., Wood A.J.J.: Treatment of hair loss. N. Engl. J. Med. 1999, 341, 964–973.
6. Ludwig E.: Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. Br. J. Dermatol. 1977, 97, 247–254.
7. Messenger A.G., Sinclair R.: Follicular miniaturization in female pattern hair loss: clinicopathological correlations. Br. J. Dermatol. 2006, 155, 926–930.
8. Deloche C., Bastien P., Chadoutaud S., Galan P., Bertrais S., Herberg S. et al.: Low iron stores: a risk factor for excessive hair loss in non-menopausal women. Eur. J. Dermatol. 2007, 17, 507–512.
9. Olsen E.A., Messenger A.G., Shapiro J., Bergfeld W.F., Hordinsky M.K., Roberts J.L. et al.: Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. J. Am. Acad. Dermatol. 2005, 52, 301–311.
10. Brzezińska-Wcisło L.: Ocena skuteczności minoksydylu na wzrost włosów w aspekcie klinicznym i trychologicznym w łysieniu androgenowym kobiet. Pol. Merkuriusz Lek. 2002, 13, 208–211.
11. Messenger A.G., Rundegren J.: Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. Br. J. Dermatol. 2004, 150, 186–194.
12. Brzezińska-Wcisło L.: Ocena skuteczności Diane-35 na wzrost włosów w aspekcie klinicznym i trychologicznym w łysieniu androgenowym kobiet. Wiad. Lek. 2003, 56, 202–205.
13. Conrad F., Ohnemus U., Bodo E., Bettermann A., Paus R.: Estrogens and human scalp hair growth – still more questions than answers. J. Invest. Dermatol. 2004, 122, 840–842.
14. Orfanos C.E., Vogels L.: Lokalthherapie der Alopecia androgenetica mit 17 α -estradiol. Dermatologica, 1980, 161, 124–132.
15. Sinclair R., Wewerinke M., Jolley D.: Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. Br. J. Dermatol. 2005, 152, 466–473.
16. Hoedemaker C., van Egmond S., Sinclair R.: Treatment of female pattern hair loss with a combination of spironolactone and minoxidil. Australas. J. Dermatol. 2007, 48, 43–45.
17. Carmina E., Lobo R.A.: Treatment of hyperandrogenic alopecia in women. Fertil. Steril. 2003, 79, 91–95.
18. Iorizzo M., Vincenzi C., Voudouris S., Piraccini B.M., Tosti A.: Finasteride treatment of female pattern hair loss. Arch. Dermatol. 2006, 142, 298–302.
19. Valsecchi R., Leghissa P., Riva M.: Female androgenetic alopecia treated by finasteride: a case forward. Acta Derm. Venereol. 2004, 84, 488–489.
20. Olszewska M., Rudnicka L.: Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. J. Drugs Dermatol. 2005, 4, 637–640.
21. Wolf R., Matz H., Zalish M., Pollack A., Orion E.: Prostaglandin analogs for hair growth: great expectations. Dermatol. Online J. 2003, 9.
22. Paus R.: Therapeutic strategies for treating hair loss. Drug Discov. Today: Ther. Strat. 2006, 3, 101–110.