

Behandeling van hirsutisme

R.TH.J.KORTEKAAS, J.J.HAGE EN M.P.VAN DEN BERG

Hirsutisme kan worden gedefinieerd als excessieve haargroei met een mannelijk verdelingspatroon bij vrouwen. Dit betekent dat duidelijk zichtbare haargroei aanwezig is op plaatsen waar die gewoonlijk bij vrouwen niet aanwezig is. Zoals bij mannen kan deze haargroei voorkomen op gezicht, borst, onderbuik, rug, bovenarmen en de binnenzijde van de bovenbenen. Deze vorm van overmatige haargroei is het gevolg van een grotere androgeenwerking op de haarfollikels.

Hirsutisme dient onderscheiden te worden van hypertrichose ofwel hypertrichiasis, een algemene toename in haardichtheid die niet androgeenafhankelijk is. Hirsutisme komt bij ongeveer 5% van de premenopauzale vrouwen voor.¹ Het kan zowel een vervelend cosmetisch probleem zijn als een uiting van een ernstige, soms zelfs levenbedreigende aandoening.

Soms komt hirsutisme voor als onderdeel van een meer algemene virilisatie. Andere verschijnselen hiervan zijn acne, temporale kaalheid (kaalheid van het mannelijke patroon), clitoromegalie, amenorroe, mannelijke habitus (borstatrofie, vergroting spiermassa) en het lager worden van de stem. Bij duidelijke virilisatieverschijnselen is er vaak een sterk verhoogde androgeenspiegel aanwezig. Doorgaans uit het androgeenexces zich echter slechts in hirsutisme, acne en menstruatiestoornissen.²

NORMALE HAARGROEI

Om het proces dat leidt tot hirsutisme te begrijpen, geven wij eerst een overzicht van hoe haar groeit en welke factoren deze groei beïnvloeden.

Het haar groeit in cycli. In elke cyclus zijn 3 fases te onderscheiden, de anagene, de katagene en de telogene fase. De anagene fase is de actieve groeiperiode. De katagene fase is een overgangsfase van ongeveer 3 weken, waarin de groei van de haar tot stilstand komt. Daarna komt de telogene fase, ofwel de rustfase, die ongeveer 3 maanden duurt. De haar groeit in deze fase niet meer en valt ten slotte uit. Vervolgens groeit er een nieuwe haar, waarbij de cyclus zich herhaalt.³

Reeds vóór de geboorte zijn alle haarfollikels gevormd. De haren die door deze embryonale haarfollikels geproduceerd worden, vormen het prenatale haarkleed ofwel het lanugohaar. Na de geboorte produceren deze follikels 2 soorten haren: terminaal haar, dat grof, gepig-

menteerd, lang en androgeenafhankelijk is, en vellushaar, dat zacht, mergloos, ongepigmenteerd, kort en nauwelijks zichtbaar is. Alhoewel na de geboorte geen nieuwe follikels meer worden gevormd, kunnen er nieuwe terminale haren ontstaan, doordat de follikels die vellusharen voortbrachten, terminale haren gaan produceren. Dit gebeurt onder andere onder invloed van androgenen.⁴

Het androgeenafhankelijke haar dat voorkomt in de oksel, in de schaamstreek en op de onderarmen en -benen en dat vanaf de puberteit gaat groeien, wordt amboseksueel haar genoemd. De haarfollikels in deze lichaamsgebieden produceren al bij lage androgeenconcentraties terminaal haar, zodat zowel bij mannen als vrouwen deze gebieden behaard zijn. Als de androgeenconcentratie toeneemt, ontwikkelt zich het mannelijke haarverdelingspatroon, met haargroei in het gezicht, op de borst, rug, buik, en bovenarmen en -benen.⁵

PATHOFYSIOLOGIE EN OORZAKEN VAN HIRSUTISME

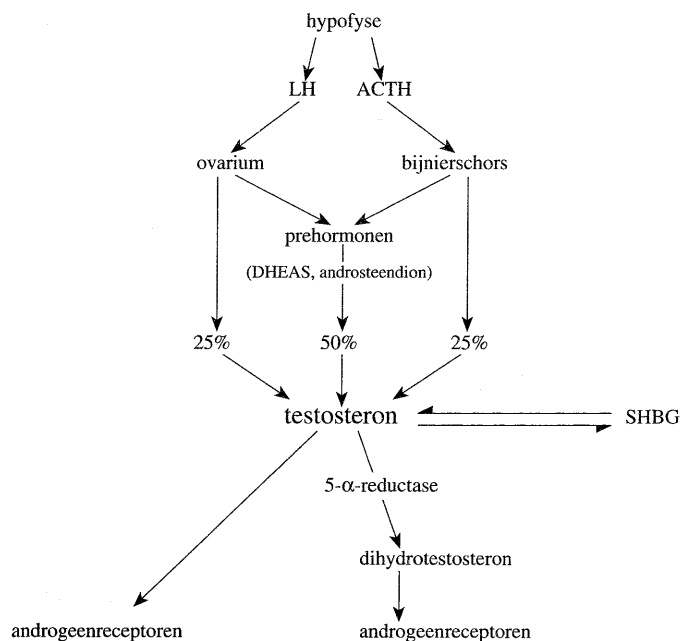
Er zijn 2 bronnen van androgenen in het vrouwelijke lichaam, de ovaria en de bijnierschors, die tot hormoonproductie worden aangezet door respectievelijk luteïniserend hormoon (LH) en adrenocorticotroop hormoon (ACTH), afkomstig uit de hypofyse (figuur 1). Deze organen nemen samen ongeveer de helft van de testosteronproductie voor hun rekening. De andere helft wordt gevormd door de perifere conversie van de prehormonen androsteendion en dehydroëpiandrosteron (DHEA) of zijn sulfaat (DHEAS), die ook door de ovaria en de bijnierschors worden geproduceerd.⁶ DHEAS wordt voornamelijk in de bijnierschors geproduceerd.

Het aldus gevormde testosteron is in het serum voor ongeveer 98% gebonden aan sekshormoon-bindend globuline (SHBG) en albumine. De vrije testosteronfractie is het actieve gedeelte. Als de SHBG-spiegel daalt, wordt de vrije testosteronfractie groter. Dit kan bijvoorbeeld bij obesitas het geval zijn.¹

De biologische activiteit van testosteron wordt voornamelijk teweeggebracht door de omzetting tot dihydrotestosteron door middel van 5 α -reductase in de huid. Dihydrotestosteron heeft een hogere affiniteit voor de androgeenreceptor dan testosteron.⁴ Door stimulatie van de androgeenreceptoren worden de haarfollikels aangezet tot de vorming van terminale haren.

Bij het ontstaan van hirsutisme staat de grotere androgeenwerking centraal. Deze werking kan groter zijn door toename van de testosteronproductie, toename van de vrije testosteronfractie, toename van de omzetting van testosteron tot dihydrotestosteron en toename

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Plastische Chirurgie, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.
R.Th.J.Kortekaas en mw.M.P.van den Berg, co-assistenten; dr.J.J.Hage, plastisch chirurg.
Correspondentie-adres: dr.J.J.Hage.



FIGUUR 1. Schematische voorstelling van de pathofysiologie van hirsutisme. Het door de hypofyse geproduceerde luteïniserend hormoon (LH) en adrenocorticotroop hormoon (ACTH) zetten respectievelijk de ovaria en de bijnierschors aan tot de productie van testosteron. Dit wordt in de huid door het 5 α -reductase omgezet in dihydrotestosteron, dat op de androgeenreceptoren aangrijpt. De spiegel van sekshormoon-bindend globuline (SHBG) beïnvloedt de grootte van de vrije testosteronfractie. (DHEAS = dehydroëpiandrosteronsulfaat.)

van de androgeenreceptor-gevoeligheid. Verschillende aandoeningen kunnen hiervan de oorzaak zijn (tabel 1).

BEHANDELINGSMOGELIJKHEDEN VAN HIRSUTISME

Als er een duidelijk aanwijsbare oorzaak voor de grotere androgeenproductie wordt gevonden, behoort deze op de daartoe geëigende manier behandeld te worden. Bij kort bestaand hirsutisme dat zich snel ontwikkelt, in combinatie met uitgesproken virilisatieverschijnselen, moet men bedacht zijn op tumoren van ovaria of bijnierschors.⁷ Hier zullen wij in dit artikel niet op ingaan.

In geval er geen oorzaak van het hirsutisme wordt gevonden of als er sprake is van een lang bestaand, mild hirsutisme zonder andere virilisatieverschijnselen en met een regelmatig menstruatiepatroon, kan een symptomatische behandeling worden ingesteld.⁸ Deze kan een algemeen medicamenteus of lokaal karakter hebben (tabel 2).

Medicamenteuze behandeling. Deze therapie kan bestaan uit het onderdrukken van de androgeenproductie door bijnierschors en ovarium of uit het blokkeren van de androgeenwerking op de haarfollikel; de behandeling is in het algemeen langdurig.

Overproductie van androgenen door de bijnierschors kan men onderdrukken door toediening van corticosteroiden, waardoor de steroïdsynthese wordt verlaagd. De ovariële androgeenproductie kan men supprimeren door de gonadotropinensecretie af te remmen met behulp van orale anticonceptiva of luteïniserend-hormoon-

TABEL 1. Oorzaken van hirsutisme

sterk verhoogde androgeenspiegel (vaak met virilisatie)

bijnieren:

- Cushing-syndroom
- adenoom/carcinoom/ectopie
- puur androgeen-secernerend bijnieradenoom
- congenitale bijnierhyperplasie
- 11-, 21-hydroxylase-deficiëntie
- 3 β -hydroxysteroid-dehydrogenase-deficiëntie

ovaria:

- polycysteus-ovariumsyndroom
- hyperthecose
- tumoren

matig verhoogde androgeenspiegel

- 'late onset' congenitale bijnierhyperplasie
- polycysteus-ovariumsyndroom
- hyperprolactinemie
- idiopathisch hirsutisme

normale androgeenspiegel

- verlaagd SHBG (vrij testosteron verhoogd)
- grotere 5 α -reductase-activiteit van de huid (perifeer hirsutisme)

SHBG = sekshormoon-bindend globuline.

'releasing'-hormoon(LHRH)-antagonisten zoals nafareline. Door orale anticonceptiva wordt tevens de productie van SHBG door de lever gestimuleerd. Dit resulteert in een afname van de vrije androgeenconcentratie. Orale anticonceptiemiddelen waarvan de progestagene component enige androgene werking bezit, zijn voor dit doel minder geschikt.⁸ Bij deze vorm van behandeling zou maximaal twee derde van de vrouwen met idiopathisch hirsutisme minder klachten hebben.³ Indien er sprake is van obesitas, kan in sommige gevallen vermindering van de androgeenwerking worden verkregen door een vermageringskuur. Hierdoor wordt de SHBG-concentratie verhoogd en daarmee de vrije testosteronfractie verlaagd.^{1,5}

Een andere, voor hirsutisme geschikte therapie is blokkering van de androgeenwerking door middel van

TABEL 2. Behandelingsmogelijkheden voor hirsutisme

algemene, niet-lokale behandeling

onderdrukking van androgenen:

- chirurgisch (bijnier-, ovarium- of hypofysetumor)
- medicamenteus
 - glucocorticoïden
 - oestrogenen
 - LHRH-antagonisten

blokkade van de androgeenwerking (anti-androgenen):

- remmen van 5 α -reductase
- blokkade van androgeenreceptor

lokale behandeling

- scheren
- bleken
- schuren
- ontharingscrèmes
- manuele epilatie
- harsen
- elektrische epilatie
- chirurgische epilatie

LHRH = luteïniserend-hormoon-'releasing'-hormoon.

anti-androgenen; deze stoffen remmen het 5α -reductase, dat de omzetting van testosteron tot dihydrotestosteron bewerkstelligt (spironolacton, flutamide, finasteride) of door blokkade van de androgeenreceptor (cyproteronacetaat, cimetidine, spironolacton, flutamide). Van deze middelen hebben spironolacton en cyproteronacetaat de voorkeur.⁹ Spironolacton is een zuiver anti-androgene stof, die zowel het 5α -reductase remt als de androgeenreceptor blokkeert. Cyproteronacetaat is een anti-androgene stof die tevens sterk gestageen is en een antigonadotrope werking heeft. De werking komt tot stand door middel van een competitief antagonisme ter hoogte van de androgeenreceptor.^{10 11} Meestal wordt gewerkt met het toedieningsschema volgens Hammerstein.^{6 7 10 12} Behandeling met anti-androgenen wordt gecombineerd met anticonceptie, omdat bij zwangerschap feminisering van een mannelijke foetus kan voorkomen.

Lokale behandeling. Omdat haren die de terminale fase al hebben bereikt, niet verwijderd worden met een algemeen medicamenteuze behandeling, is er vaak ook nog behoefte aan een lokale behandeling. Er bestaat een groot aantal verschillende methoden om plaatselijk haar te verwijderen.

Scheren. Voor armen en benen is scheren wellicht een geschikte methode. Om haar in het gezicht te verwijderen lijkt deze methode in de praktijk niet zo geschikt te zijn, omdat een vrouw met hirsutisme zich 2 keer per dag zou moeten scheren en zelfs dan een rest zichtbaar blijft. Bovendien wordt de noodzaak zich dagelijks te scheren door veel vrouwen als belastend ervaren.¹³ Andere nadelen kunnen zijn het ontstaan van huidirritatie, pseudo-folliculitis barbae, snijwonden en stoppeltjes.¹⁴ Daarentegen kost scheren weinig tijd en geld en geeft het zelden complicaties.

Bleken. In de verschillende bleekmiddelen die op de markt zijn om de haren minder opvallend te maken, is het actieve bestanddeel waterstofperoxyde (H_2O_2), dat de haren bovendien zachter maakt. Bij voorkeur wordt een 6% H_2O_2 -oplossing gebruikt, daar sterkere oplossingen het haar en de huid kunnen beschadigen.¹⁵

Schuren. Met een handschoen gemaakt van heel fijn schuurpapier of met puimsteen kunnen stoppeltjes afgeschuurd worden. Voordeel van deze methode is dat ze snel werkt en meerdere keren per dag toegepast kan worden, ook voor het gezicht. Schuren heeft echter maar zeer tijdelijk effect en kan huidirritatie en erytheem geven.¹⁵

Manueel epilieren. Het uittrekken van een haar is alleen geschikt voor één enkele haar of gebieden met enkele haren. De behandeling is pijnlijk en er kunnen folliculitis, pustels en littekens ontstaan.¹⁴ Na herhaalde epilatie kan de haarwortel ten slotte zo beschadigd zijn, dat er geen haar meer groeit.

Harsen. Harsen is een methode waarbij vele haren tegelijk geëpileerd worden. Hierbij wordt de op de huid aangebrachte was met de daarin gevangen haren snel afgepeld tegen de haargroerichting in. Herhaalde behandeling is na 2 tot 6 weken nodig. Nadeel van deze methode is dat haren voldoende lang moeten zijn om vast te blijven zitten in de hars. Verder is de methode pijnlijk,

vooral op de bovenlip, en er kunnen huidirritatie en folliculitis ontstaan.¹³⁻¹⁵

Chemische depilatoire stoffen (ontharingscrèmes). Deze stoffen die thioglycolaat als actief bestanddeel bevatten, lossen de haren als het ware op. De middelen werken diep in de follikels, zodat het enige dagen duurt voordat het haar weer zichtbaar wordt. Dit voelt dan niet zo scherp en stoppelig aan als geschoren haar. Nadeel is dat er overgevoeligheid en irritatie kunnen ontstaan, doordat de stoffen alkali bevatten, met een contactdermatitis als gevolg.

Andere stoffen die gebruikt kunnen worden, zijn barium- of strontiumsulfide. Deze zijn meer geschikt voor zeer dikke haren, zoals bij mannelijke baarden, aangezien thioglycolaat hierin niet voldoende diep doordringt. Een nadeel is de vieze geur van H_2S die vrijkomt als het middel met water in aanraking komt.¹⁶

Elektrische epilatie. Bij deze methode wordt gebruik gemaakt van een elektrische stroom om de haarfollikels te vernietigen. Een naald die in de haarfollikel wordt ingebracht dient als elektrode waarmee het weefsel van de haarwortel wordt gedeestruerd. Er bestaan 3 vormen van elektrische epilatie, te weten elektrolyse, thermolyse en de 'blend'-methode.

Bij elektrolyse gebruikt men een gelijkstroom. Deze veroorzaakt de vorming van loog in de haarfollikel, hetgeen tot de destructie van de haarfollikel leidt. De stroom moet lang aangehouden worden om de haarwortel te vernietigen, soms tot één minuut of nog langer. De kans dat er weer een haar groeit, is klein.

Bij thermolyse, ook wel diathermie genoemd, wordt gebruik gemaakt van een hoogfrequente wisselstroom die warmteontwikkeling bewerkstelligt. Deze warmteontwikkeling resulteert in de coagulatie van het weefsel in de omgeving van de naald. Hoewel deze methode sneller werkt dan de elektrolyse, is ze veel minder effectief, vooral bij gekrulde haren en wanneer de naald niet precies op de juiste plaats zit.

De blend-methode is een combinatie van elektrolyse en thermolyse. Door de naald gaat zowel een gelijkstroom als een wisselstroom, tegelijk of na elkaar, waardoor de effectiviteit van beide wordt vergroot. Voordeelen van de blend-methode zijn dat ze minder pijnlijk is, even lang duurt als de thermolyse en dat de follikels ook worden beschadigd als ze gekruld of erg diep zijn of als de naald niet op de juiste plaats zit. Het gedeelte van de haren dat opnieuw gaat groeien zou kleiner zijn dan bij elk van beide technieken afzonderlijk.¹⁷

Elektrische epilatie heeft enkele nadelen: de methode is pijnlijk en neemt erg veel tijd in beslag. De totale behandeling kan, met een frequentie van één behandeling van 1 uur per week, zelfs enkele jaren duren. Er kan onderhuids littekenweefsel ontstaan ten gevolge van de weefselbeschadiging.¹³ In verband met de pijn kan een anesthesische crème toegepast worden.

Chirurgische therapie. De chirurgische behandeling van hirsutisme betreft subcutane epilatie en is alleen toepasbaar in het gelaat. Het is een operatietechniek, waarbij de haarfollikels langs subcutane weg worden verwijderd. De chirurgische epilatie dient echter beschouwd te



FIGUUR 2. Bij de chirurgische epilatie wordt de huid ondermijnd en binnenstebuiten gekeerd, waardoor de haarwortels als zwarte puntjes zichtbaar worden in het subcutane vetweefsel.



FIGUUR 3. Nadat de haarwortels afgeknipt zijn, zitten de haarschachten los en kunnen gemakkelijk met een pincet verwijderd worden.

worden als een ultimum remedium voor vrouwen, bij wie de diverse andere behandelingen niet voldoende hebben geholpen. De operatie wordt uitgevoerd onder algehele narcose. Afhankelijk van de plaats van de haargroei wordt een pre-auriculaire of een submentale incisie gebruikt. Vervolgens wordt de huid ondermijnd en binnenstebuiten gekeerd. De haarwortels, die in het subcutane vetweefsel uitsteken, kunnen één voor één worden afgeknipt (figuur 2). De haarschachten zitten nu los en kunnen gemakkelijk met een pincet verwijderd worden (figuur 3). Wanneer een volbehaarde kin op deze wijze geëpileerd wordt, neemt de operatie ongeveer 3 uur in beslag.

Een complicatie van de ingreep kan de subcutane littekenvorming zijn. Postoperatief dient de patiënt daarom gedurende enige maanden een drukmasker (20-26 mmHg) te dragen om subcutane littekenvorming te helpen voorkomen. Daarnaast kan littekenvorming worden behandeld met lokale injecties met triamcinolon. Bovendien kan er een dystrofie van de vellusharen in het operatiegebied optreden, die hierdoor tijdelijk terminaal worden. Ongeveer 20% van de haren zal op het tijdstip van de operatie in de telogene fase zijn en dit deel kan

niet verwijderd worden. Deze haren dienen nadien behandeld te worden met elektrische epilatie.^{18 19}

LITERATUUR

- 1 Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-30.
- 2 Clinicopathologic conference. Hirsutism with virilisation. *Am J Med* 1990; 89: 794-804.
- 3 Rittmaster RS, Loriaux DL. Hirsutism. *Ann Intern Med* 1987; 106: 95-107.
- 4 Ehrmann DA, Rosenfield RL. An endocrinologic approach to the patient with hirsutism. Clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1-4.
- 5 Erkkola R, Ruutiainen K. Hirsutism: definitions and etiology. *Ann Med* 1990; 22: 99-103.
- 6 Eden JA. Hirsutism. *Prog Obstet Gynaecol* 1991; 9: 319-34.
- 7 Nieboer C. Hirsutisme. In: Nieboer C, Peereboom-Wynia JDR, Stolz E, red. *Haar en haargroei stoornissen*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1987: 74-83.
- 8 Crosignani PG, Rubin B. Strategies for treatment of hirsutism. *Hum Reprod* 1989; 4: 651-2.
- 9 Rittmaster RS. Hyperandrogenism - what is normal? *N Engl J Med* 1992; 327: 194-5.
- 10 Lachinsky N, Velde JL van, Wildschut J. Behandeling van hirsutisme met cyproteronacetaat. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; 120: 184-8.
- 11 Wayjen RGA van, Ende A van den. Het anti-androgene steroïd cyproteron-acetaat. Klinische farmacologie en toepassing bij hirsutisme en acne. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; 120: 189-95.
- 12 Imcke E, Orfanos CE. Hypertrichose und Hirsutismus. *Med Monatsschr Pharm* 1991; 14: 36-42.
- 13 Rentoul JR, Aitken AA. The cosmetic treatment of hirsutism. *Practitioner* 1980; 224: 1171-5.
- 14 Richards RN, Uy M, Meharg G. Temporary hair removal in patients with hirsutism: a clinical study. *Cutis* 1990; 45: 199-202.
- 15 Wagner RF. Physical methods for the management of hirsutism. *Cutis* 1990; 45: 319-21, 325-6.
- 16 Natow AJ. Chemical removal of hair. *Cutis* 1986; 38: 91-2.
- 17 Hinkel AR, Lind RW. *Electrolysis, thermolysis and the blend*. 4th ed. Los Angeles: Arroway, 1981: 150-230.
- 18 Bouman FG. Surgical depilation for treatment of pseudofolliculitis or local hirsutism of the face. *Plast Reconstr Surg* 1978; 62: 390-5.
- 19 Hage JJ, Bouman FG. Surgical depilation for the treatment of pseudofolliculitis or local hirsutism of the face: experience in the first 40 patients. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88: 446-51.

Aanvaard op 28 oktober 1992

Bladvulling

Wetenschap en persoonlijke vetes

Berlijn. - [...] In geen enkel medisch blad ware de grove beschuldiging tegen VIRCHOW opgenomen; daartoe was alleen bereid gevonden een socialistisch antisemitisch en agrarisch orgaan, van welks lezers men nauwelijks onpartijdigheid zou kunnen verwachten. Echter had ook onder dezen de onrechtvaardige aanval bevreemding gewekt; uit een 40 jaren oude uitgave van VIRCHOW's geschriften had BEHRING eenige zinnen ontleend, om zijn beweringen te staven. Algemeen heerschte verontwaardiging, en het zou den aanwezigen een behoefte zijn, hun vereering en dankbaarheid aan VIRCHOW luide te betuigen. Door van hun zitplaatsen op te staan en door bravo's gaven de leden der vergadering aan de opwekking van Prof. RUGE gevolg.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1894; 38 II: 940.)