



Gynecomastia – pathogenesis, diagnosis and treatment

Izabella Czajka, Wojciech Zgliczyński

Department of Endocrinology, Medical Center for Postgraduate Education, Warsaw

Summary

The aim of this review is to present the up-to-date information concerning the prevalence, pathogenesis, diagnosis and treatment of gynecomastia. Gynecomastia is a benign, unilateral or bilateral enlargement of the male breast due to the imbalance between the androgens and estrogens at the breast tissue level. This clinical condition is particularly common in boys during puberty and in aging men. The breast enlargement, especially with accompanying pain can cause serious psychological problem. At the present time there are no generally accepted procedures for the evaluation and treatment of patients with gynecomastia. In the article such recommendations were proposed. There are many studies conducted to find the safe and efficient medical therapy that could ameliorate the quality of life of the

patients with gynecomastia. The information on the available treatment options were also presented.

(Pol J Endocrinol 2005; 3(56): 269-277)

Key words: gynecomastia, estrogens, testosteron, therapeutic standards



Dept. of Endocrinology
Medical Center for Postgraduate Education
Bielanski Hospital
Ceglowska 80
01-809 Warsaw
e-mail: klinendo@cmkp.edu.pl

Ginekomastia – patogeneza, rozpoznawanie i leczenie

Izabella Czajka, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat występowania, patogenezy, rozpoznawania i leczenia ginekomastii. Ginekomastia jest jednostronnym lub obustronnym powiększeniem gruczołów piersiowych u mężczyzn, wynikającym z zaburzenia równowagi między działaniem estrogenów i androgenów na tkankę gruczołową sutka. Występuje szczególnie często w wieku dojrzewania i u starzejących się mężczyzn. Może stanowić poważny problem psychologiczny. Obecnie brak jest powszechnie przyjętego sposobu postępowania u pacjentów z ginekomastią. Przedstawiono schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

(Endokrynol Pol 2005; 3(56): 269-277)

Słowa kluczowe: ginekomastia, estrogeny, testosteron, standardy postępowania



dr Izabella Czajka
Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80
01-809 Warszawa
e-mail: klinendo@cmkp.edu.pl

Wstęp

Częstość występowania ginekomastii jest znacznie większa niż się powszechnie uważa. Problemowi temu często przypisuje się niewielkie znaczenie i bywa bagatelizowany przez wielu lekarzy. Jednak liczba pacjentów zgłaszających się z powodu ginekomastii stale narasta. Wiąże się to zapewne

z rozwojem cywilizacji, poprawą standardu życia i oczekiwań pacjentów co do wyglądu sylwetki ciała i jakości życia. Istotną przyczyną nasilenia częstości występowania ginekomastii może być również zwiększona zawartość estrogenów w żywności i w zanieczyszczonym środowisku. Dodatkowo,

coraz powszechniejsza epidemia otyłości może sprzyjać powstawaniu ginekomastii. Wynika to ze zwiększenia masy tkanki tłuszczowej, w której odbywa się aromatyzacja androgenów do estrogenów. Rozwój sportu, w szczególności kulturystyki i stosowanie steroidów anabolicznych w istotnym stopniu zwiększa liczbę przypadków ginekomastii.

Powiększenie gruczołów piersiowych, zwłaszcza u młodych mężczyzn, może stanowić istotny defekt kosmetyczny i być przyczyną poważnych problemów psychologicznych.

Obraz kliniczny

Pierwotne gruczoły sutkowe i brodawki sutkowe obecne są u osobników obu płci. Składają się z promieniście ułożonych 12-20 zrazików, złożonych z pęcherzyków gruczołowych wysłanych nabłonkiem jednowarstwowym. Każdy zrazik zakończony jest przewodem mlekowym. Przewody rozszerzają się w zatoki mleczne w okolicy zabrodawkowej a następnie uchodzą na brodawce sutkowej. W okresie dojrzewania płciowego pod wpływem żeńskich hormonów płciowych, głównie estrogenów, dochodzi do proliferacji tkanki gruczołowej i wykształcenia prawidłowego gruczołu sutkowego, który osiąga swój pełny rozwój po pierwszej ciąży i laktacji. U osobników męskich natomiast gruczoł sutkowy znajdujący się pod hamującym wpływem męskich hormonów płciowych pozostaje w stanie szcążkowym. W warunkach prawidłowych tkanka gruczołowa nie jest wyczuwalna palpacyjnie u mężczyzn. Powiększenie gruczołów piersiowych u mężczyzn, spowodowane rozrostem tkanki gruczołowej zwane jest ginekomastią. Skupisko tkanki gruczołowej zwykle wyczuwalne jest w badaniu palpacyjnym jako dość spoisty dysk położony jedno lub obustronnie, koncentrycznie w okolicy zabrodawkowej. Zdarza się, że sutki mają budowę podobną do kobiecych, z dużą ilością tkanki gruczołowej przeplatanej zrazikami tłuszczu. Może występować nadwrażliwość na dotyk, tkliwość lub nawet ból, szczególnie w początkowym okresie powiększenia piersi. Pierwsze 6-12 miesięcy zwane jest fazą aktywną lub „kwitnącą”. Jest to okres proliferacji zarówno zrębu jak i przewodów gruczołów piersiowych. Przewody ulegają wydłużaniu, podziałom i poszerzeniu. Następnie, po upływie około roku dochodzi do stopniowej hialinizacji zrębu i włóknienia, a co za tym idzie zmniejszenia liczby przewodów i ich poszerzenia. W tym okresie zmniejsza się tkliwość gruczołów piersiowych i może dojść do zmniejszenia objętości, cofnięcia lub też utrwalenia zmian [9,10,11,12,13] (ryc. 1-3).

Różnicowanie

Ginekomastię najczęściej należy różnicować ze steatomastią, zwaną też lipomastią lub pseudogi-

nekomastią. Jest to łagodne powiększenie sutków, spowodowane nadmiernym odkładaniem tkanki tłuszczowej. Występuje częściej u otyłych mężczyzn i w przeciwieństwie do ginekomastii piersi ma miękką konsystencję. Czasem badanie palpacyjne nie pozwala zróżnicować obu stanów. Wówczas przydatne może okazać się badanie ultrasonograficzne, które potwierdzi obecność wyłącznie tkanki tłuszczowej.

W przypadku ginekomastii, w szczególności jednostronnej i u mężczyzn w podeszłym wieku, trzeba zawsze wziąć pod uwagę zmiany nowotworowe. Mogą to być zarówno zmiany łagodne, takie jak nerwiakowłókniaki, naczyniaki, tłuszczaki, torbiele skórzaste, jak i rak. Rak piersi (ryc. 4) zdarza się u mężczyzn bardzo rzadko, ponad 100 razy rzadziej niż u kobiet, stanowiąc mniej niż 1% wszystkich nowotworów u mężczyzn. Jednak jeśli wystąpi, cechuje się większą złośliwością i gorszym rokowaniem, szybko nacieka skórę i ścianę klatki piersiowej. Zwykle jest twardym guzkiem, nieruchomym względem podłoża, położonym ekscentrycznie. Może zmieniać skórę i wciągać brodawkę. Różnicuje te zmiany badanie ultrasonograficzne, mammografia i biopsja. Częstość występowania raka piersi u mężczyzn z ginekomastią jest taka sama jak u mężczyzn bez tej dolegliwości, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Klinefeltera, u których ginekomastia wiąże się z kilkunastokrotnym wzrostem ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego piersi.

Występowanie

Częstość występowania ginekomastii w populacji dorosłych, zdrowych mężczyzn według różnych autorów określa się średnio na od 30% do 40% [1,2,3]. Wyróżniamy trzy okresy życia, kiedy przemijające powiększenie sutków może dotyczyć nawet 69% badanych [4,5,6,7]. Są to: okres noworodkowy, okres dojrzewania płciowego i starzenia. Ginekomastia w tych okresach życia, ze względu na powszechność występowania, nazywana jest ginekomastią fizjologiczną.

Ginekomastia u noworodków występuje w pierwszych tygodniach życia. Większość ma wyczuwalne gruczoły piersiowe, a około 30-40% jawną ginekomastię, czasami z laktacją. Jest to zależne od wpływu na płód, w czasie ciąży, matczynej i łożyskowych estrogenów. Zwykle mija bez komplikacji.

Kolejny szczyt występowania ginekomastii przypada średnio na 14 rok życia. Jest to powszechny problem, dotyczący nawet 65% dojrzewających chłopców, związany ze zmianami hormonalnymi towarzyszącymi pokwitaniu. W około 90% przypadków ustępuje samoistnie, w ciągu 3 lat [8]. Podejrzewa się, że główną rolę odgrywa zaburzenie równowagi między estrogenami i androgenami.



Ryc. 1. Ginekomastia dużego stopnia u 45 letniego mężczyzny z rakiem kory nadnerczy i znacznie podwyższonym stężeniem LH.



Ryc. 3. Powiększenie sutków u 17 letniego chłopca, do którego doszło w okresie pokwitania i utrzymuje się mimo ubytku 33 kg masy ciała. W aktualnym badaniu ultrasonograficznym sutki o utkaniu gruczołowo-tłuszczowym.



Ryc. 2. Ginekomastia u 85 letniego mężczyzny z hipogonadyzmem związanym z wiekiem.



Ryc. 4. Niebolesny, asymetryczny guz lewego sutka z owrzodzeniem i wciągnięciem brodawki u 78 letniego mężczyzny z rakiem gruczołu piersiowego.

Dochodzi do przewagi estrogenów, których poziom zaczyna wzrastać i osiąga wartości typowe dla dorosłych mężczyzn wcześniej, niż poziom testosteronu. Często jednak nie udaje się ustalić przyczyny. Jest to grupa wiekowa, w której najczęściej obserwujemy idiopatyczną, przemijającą ginekomastię.

Trzecią grupą narażoną na częste występowanie powiększenia gruczołów piersiowych są mężczyźni po 50 roku życia. Należy pamiętać, że w tym wieku, szczególnie często przyczynami mogą być towarzyszące schorzenia ogólnoustrojowe, zażywanie leków i hipogonadyzm związany z andropauzą.

Patogeneza

Ginekomastię uważa się za najczęstszą manifestację nadmiaru estrogenów lub wynik zachwiania równowagi między estrogenami i androgenami.

Rozrost gruczołów piersiowych zarówno u mężczyzn jak i u kobiet odbywa się za pośrednictwem estrogenów. Estradiol jest głównym hormonem stymulującym wzrost, natomiast testosteron – hamującym. Wobec tego, ginekomastia jest wynikiem zaburzonego stosunku aktywnych androgenów do estrogenów. Pojawia się wskutek zmniejszonego wytwarzania lub działania testosteronu albo zwiększonego wytwarzania lub działania estrogenów. Zmniejszone działanie testosteronu może być związane z zaburzoną funkcją receptora androgenowego, a zwiększone działanie estrogenów z nadwrażliwością receptora estrogenowego w sutku. W regulacji wzrostu i różnicowania tkanek sutka biorą również pośrednio udział hormony regulujące, takie jak prolaktyna (PRL), kortyzol i tyroksyna. PRL i kortyzol obniżają stężenie testosteronu, a tyroksyna zwiększa stężenie białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) i nasila aromatyzację.

Aromatyzacja androgenów do estrogenów jest istotnym procesem zaangażowanym w przekształcanie hormonów płciowych. Uważa się, że aromatyzacja może mieć znaczenie w powstawaniu ginekomastii. Odbywa się ona za pośrednictwem aromatazy, która jest kompleksem enzymatycznym wchodzącym w skład cytochromu P450. Jest to produkt genu CYP19 zlokalizowanego na chromosomie 15q21, zawierającego 10 egzonów. Ekspresja aromatazy następuje w łożysku, jajnikach, jądrach, mózgu, fibroblastach skóry, komórkach tłuszczowych i komórkach zrębu sutka i jest regulowana przez około 10 tkankowo swoistych promotorów [16,17,18]. Aromataza jest kluczowym enzymem w biosyntezie estrogenów. U mężczyzn 85% estradiolu i ponad 95% estronu jest produkowane w wyniku aromatyzacji, odpowiednio z testosteronu i androstendionu. Zwiększona aktywność aromatazy wskutek mutacji lub polimorfizmu genu CYP19, poprzez zwiększenie stężeń estrogenów, może prowadzić do ginekomastii [19,20,21,22,23,24].

Nasilenie aromatyzacji może być również skutkiem zwiększenia stężenia męskich hormonów, które są substratem dla enzymu. Tłumaczy to możliwość wystąpienia ginekomastii w wyniku leczenia testosteronem.

W 25% [11], a według niektórych autorów nawet w 50% przypadków ginekomastii [10] brak jest danych wskazujących na przyczynę, zarówno w wywiadach jak i w badaniach hormonalnych. Przypuszcza się, że ginekomastia idiopatyczna może zależeć od zwiększonej aromatyzacji androgenów i wzrostu stężenia estrogenów miejscowo w gruczole piersiowym. Drugą koncepcją jest możliwość zwiększonej wrażliwości receptorów estrogenowych na prawidłowe poziomy hormonów w obrębie gruczołów piersiowych. Dotychczas nie określono genetycznych zaburzeń prowadzących do tak zmienionych właściwości receptorów estrogenowych [11,12,13,14,15,16].

Kolejne dwie duże grupy stanowią pacjenci z ginekomastią pokwitaniową (25%) i polekową (10-20%), a u pozostałych pacjentów obserwujemy inne przyczyny wymienione w tabeli 1 [11].

Postępowanie diagnostyczne

W czasie badania pacjenta bardzo istotne jest dokładne zebranie wywiadów, w szczególności dotyczących stosowanych leków, spożycia alkoholu, chorób przewlekłych, objawów niewydolności nerek lub wątroby, nadczynności tarczycy oraz osłabienia popędu płciowego i zaburzeń erekcji. Po tym można przystąpić do badania palpacyjnego gruczołów piersiowych i jąder, oceny stanu owłosienia płciowego i stopnia otyłości. Bardzo przydatne jest badanie ultrasonograficzne, szczególnie w przypadkach, w których mamy trudności w różnicowaniu ginekomastii, lipomastii i zmian nowotworowych. W zależności od jego wyniku, może okazać się potrzebna biopsja istniejącej zmiany ogniskowej. W przypadku stwierdzenia zmian konsystencji lub wielkości jąder, które mogą wskazywać na nowotwór lub ich nieudowodnienie, wykonujemy także badanie ultrasonograficzne jąder.

W przypadku zażywania któregoś z leków wywołujących ginekomastię pacjent powinien być ponownie zbadany po ich odstawieniu (tab.2). Jeśli ginekomastia była wywołana przyjmowaniem leku to już po około miesiącu powinniśmy obserwować ustępowanie zmian.

Ze względu na duże rozpowszechnienie ginekomastii w populacji nie jest możliwe przeprowadzenie pełnej diagnostyki laboratoryjnej u wszystkich pacjentów. Z tego względu wykonanie badań hormonalnych rezerwujemy w szczególności dla przypadków ginekomastii pojawiającej się po okresie dojrzewania, o znacznym nasileniu lub narastaniu zmian. Również ważne są badania hormonalne szczególnie jeśli stwierdza się

Tab. 1. Przyczyny patologicznej ginekomastii

I. Nadmiar estrogenów**A. względny****1. zmniejszona synteza testosteronu****a. niedomoga jąder (hipogonadyzm)**

- pierwotna
 - wrodzona
 - * brak jąder
 - * zespół Klinefeltera
 - nabyta
 - * kastracja
 - * zapalenia
 - * urazy
 - * choroby ziarniniakowe
 - * jatrogenne
- wtórna
 - schorzenia podwzgórza i przysadki mózgowej
 - * guzy, malformacje naczyniowe
 - * procesy zapalne, choroby autoimmunologiczne
 - * urazy oun, uszkodzenia jatrogenne
 - * stres, niedożywienie, nadmierny wysiłek fizyczny
 - * zespół Kallmana

b. zaburzenia syntezy testosteronu

- wrodzone
 - niedobór 3 β -HSD i 17 β -HSD
- nabyte
 - polekowe: ketokonazol, spironolakton

2. oporność na androgeny (zespół feminizujących jąder)**B. rzeczywisty****1. zwiększona produkcja estrogenów i zwiększona aromatyzacja****a. gruczolowa**

- guzy jąder
 - z komórek Sertolego
 - z komórek Leydiga
 - nasieniak
 - rak zarodkowy
- nowotwory nadnerczy
- nowotwory produkujące hCG, np. rak oskrzeli

b. pozagruczolowa

- fizjologiczna
 - otyłość
 - starzenie
- patologiczna
 - choroby wątroby
 - nadczynność tarczycy
 - po okresie głodzenia
 - nadmiar androgenów (zesp. feminizujących jąder)
 - zaburzenia genetyczne (zwiększona aktywność aromatazy)

2. wyparcie estrogenów z połączenia z SHBG (spironolakton, ketokonazol)**3. podaż estrogenów (dieta, kremy, estrogeny dopochwowe u partnerki seksualnej)****Inne przyczyny**

1. polekowa
2. w chorobach przewlekłych
 - a. niewydolność nerek
 - b. zakażenie HIV
3. idiopatyczna

zaburzenia erekcji, obniżenie potencji lub zmiany wielkości i konsystencji jąder.

Podstawowe badania hormonalne, które pomogą ustalić przyczynę ginekomastii to oznaczenie stężeń w surowicy:

- testosteronu (T)
- estradiolu (E2)
- hormonu luteinizującego (LH)
- ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG)

U pacjentów z hipogonadyzmem należy oznaczyć prolaktynę (PRL). Hiperprolaktynemia w rzadkich przypadkach może prowadzić do rozwoju ginekomastii, która jest wtedy następstwem hipogonadyzmu. Nadmierne stężenia prolaktyny prowadzą do zaburzenia pulsacyjnego wydzielania podwzgórzowego GnRH. To z kolei hamuje wydzielanie gonadotropin, a w konsekwencji obniża produkcję testosteronu. Dlatego oznaczenie PRL jest celowe w przypadku stwierdzenia objawów hipogonadyzmu lub zaburzeń erekcji. W przypadkach hiperprolaktynemii należy przeprowadzić obrazowanie okolicy siodła tureckiego za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) celem wykluczenia prolaktinoma oraz innych zmian układu podwzgórzowo-przysadkowego, prowadzących do zwiększonego wydzielania PRL.

Niskie stężenie testosteronu z towarzyszącym obniżeniem LH wskazuje na wtórny hipogonadyzm. Natomiast wzrost stężenia LH przemawia za hipogonadyzmem pierwotnym, który jest następstwem uszkodzenia komórek Leydiga jąder.

Zwiększone stężenie testosteronu i LH również może prowadzić do ginekomastii. Bezpośrednią przyczyną jest wówczas zwiększona aromatyzacja testosteronu do estradiolu. Takie wyniki badań skłaniają do wykluczenia oporności na androgeny.

Dość częstą przyczyną ginekomastii może być nadczynność tarczycy. Zjawisko to można tłumaczyć z jednej strony zwiększeniem aktywności aromatazy pod wpływem hormonów tarczycy i nasileniem obwodowej konwersji androgenów do estrogenów, z drugiej strony zaś zwiększeniem pojemności białek wiążących wolny testosteron. Jeśli istnieje podejrzenie nadczynności tarczycy dodatkowo należy oznaczyć stężenie TSH i wolnych hormonów tarczycy w surowicy.

Podwyższone stężenia estradiolu z obniżonym lub niezmiennym poziomem LH skłaniają do uważnej oceny jąder, głównie pod kątem występowania nowotworów z komórek Leydiga albo Sertolego. Po wykluczeniu patologii dotyczącej jąder obowiązuje badanie obrazowe nadnerczy w poszukiwaniu nowotworu. W przypadku braku guza nadnerczy przyczyną może być nadmierna pozagruczolowa aromatyzacja.

Podwyższone stężenie gonadotropiny kosmówkowej zwykle wskazuje na nowotwory pochodzenia zarodkowego (germinoma) jąder lub też zlokalizowane poza jądrami [9,10,25].

Tab. 2 Leki wywołujące ginekomastię

| Mechanizm działania | Przykłady leków |
|---|---|
| działanie estrogenowe | estrogeny (dietylstilbestrol) glikozydy nasercowe (digoksyna) |
| pobudzanie wydzielania estrogenów | gonadotropina kosmówkowa, klomifen |
| zahamowanie syntezy testosteronu | imidazole (ketokonazol, metronidazol) przeciwnowotworowe (metotreksat, alkaloidy Vinca) |
| hamowanie wiązania androgenów z receptorami | antyandrogeny (bikalutamid, flutamid) antagoniści receptora H2 (cymetydyna, ranitydyna) |
| wypieranie estrogenów z połączeń z SHBG | imidazole (ketokonazol) diuretyki (spironolakton) |
| pobudzenie aromatyzacji | androgeny (testosteron) steroidy anaboliczne (metandienon) |
| inne mechanizmy | hormon wzrostu antagoniści wapnia (diltiazem, werapamil, nifedypina) ACE inhibitory (kaptopril, enalapril) leki psychotropowe, przeciwdrgawkowe (diazepam, haloperidol, fenytoina), leki przeciwdepresyjne leki antyretrowirusowe (inhibitory proteazy) inhibitory pompy protonowej (omeprazol) metyldopa, izoniazyd, penicylamina, teofilina, metoklopramid używki (nie udowodnione) alkohol, heroina, amfetamina, marihuana |

Jeśli wszystkie badania hormonalne oraz biochemiczne i badanie przedmiotowe są prawidłowe, a wywiady nie wskazują na żadną przyczynę powiększenia gruczołów piersiowych, to wówczas ginekomastię możemy określić jako idiopatyczną.

Obecnie obowiązujące standardy

(str. 275-276)

Leczenie

Dotychczas nie ma skutecznych i powszechnie przyjętych sposobów leczenia ginekomastii. Zwykle pacjentów poddaje się obserwacji spodziewając się samistnego ustąpienia zmian. W wielu przypadkach rzeczywiście dochodzi do samoistnej regresji. Jej częstość szacowana jest na 85% [11,12]. Mimo tego, poszukiwanie metod leczenia prowadzących istotnie częściej i szybciej do ustępowania powiększenia gruczołów piersiowych wydaje się rozwiązaniem optymalnym dla większości pacjentów.

Operacje plastyczne zmniejszenia gruczołów piersiowych zarezerwowane są głównie do przypadków ciężkich i przetrwałych. Są one kosztowne i obarczone ryzykiem szeregu powikłań.

Leczenie farmakologiczne, które wpływa na przywrócenie prawidłowego stosunku estrogenów do androgenów może być szczególnie przydatne u pacjentów mających zaburzenia hormonalne. Przynosi ono również korzyści u pacjentów z idiopatyczną ginekomastią, bez towarzyszących zaburzeń endokrynych. Jest najbardziej skuteczne w aktywnej fazie choroby, czyli w ciągu pierwszego

roku. Jest ono również prostsze, mniej obciążające i mniej kosztowne niż leczenie operacyjne.

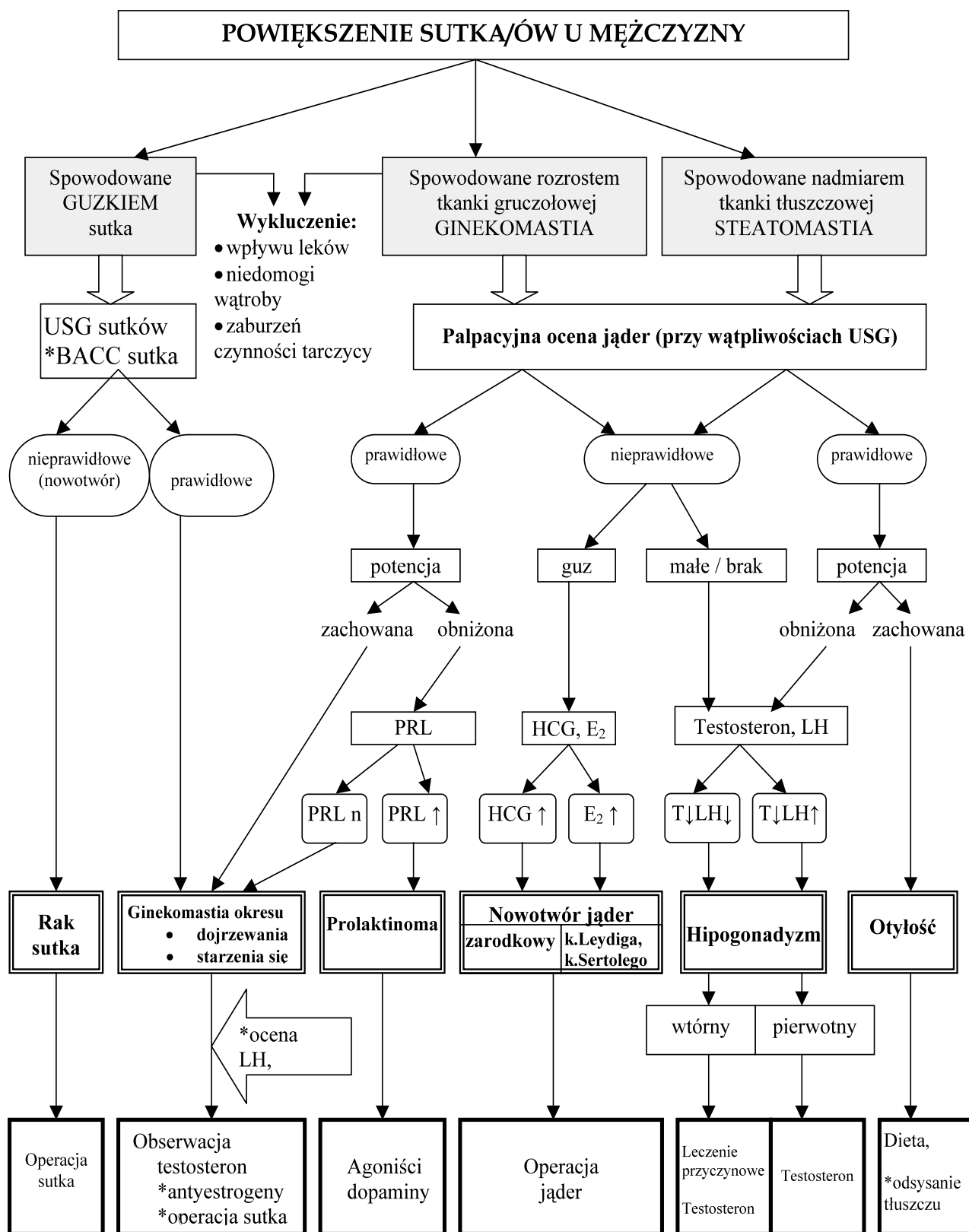
Wiele leków było próbnie stosowanych w ginekomastii. Dotychczas opublikowano tylko kilka badań kontrolowanych z zastosowaniem placebo, ślepa próba i randomizacją, sprawdzających w wiarygodny sposób skuteczność leczenia. Większość badań przeprowadzano na niewielkich grupach pacjentów. Zmniejsza to ich wiarygodność.

Testosteron wydaje się optymalnym leczeniem przesuującym równowagę na korzyść męskich hormonów płciowych. Jest skuteczny w zmniejszeniu wymiarów gruczołów piersiowych głównie w niektórych postaciach hipogonadyzmu. Może jednak także paradoksalnie nasilić ginekomastię zwiększając aktywność aromatazy, dla której jest substratem.

Lepszym rozwiązaniem może być podawanie dihydrotestosteronu (DHT), który nie ulega aromatyzacji. Opisywano redukcję zmian u 75% badanych, a całkowite ustąpienie u 25% mężczyzn leczonych wstrzyknięciami DHT [27,28].

Danazol, lek o silnych właściwościach antygonadotropowych i słabszym działaniu antyestrogenowym, androgenowym i anabolicznym był dość często stosowany w leczeniu ginekomastii. Jednak działania niepożądane znacznie ograniczają jego podawanie. W publikowanych badaniach obejmujących łącznie mniej niż 150 pacjentów opisywano u 23 do 63% pacjentów poprawę, a średnie zmniejszenie rozmiarów gruczołów wynosiło 0,84 do 3 cm [29,30]. Działania niepożądane to najczęściej przyrost masy ciała, obrzęki, trądzik, nudności i wzrost ciśnienia tętniczego.

Algorytm postępowania w ginekomastii



*do rozważenia

Procedury diagnostyczne i terapeutyczne w ginekomastii

| Procedury diagnostyczne | Procedury terapeutyczne |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Wywiady: wykluczenie wpływu leków - Badanie kliniczne: gruczołów piersiowych, jąder, ze zwróceniem uwagi na stopień otyłości i stan owłosienia płciowego - Badanie biochemiczne: ocena czynności wątroby - Badania hormonalne: Testosteron LH PRL (po MCP) hCG E- (TSH, fT₄) - Badania obrazowe: USG sutków USG jąder (mammografia) - Badanie mikroskopowe: ocena BACC sutka | <ul style="list-style-type: none"> - Obserwacja w przypadkach: ginekomastii okresu dojrzewania i starzenia się - steatomastii - Leczenie farmakologiczne testosteron – ginekomastia – hipogonadyzm agoniści dopaminy – hiperprolaktynemia antyestrogeny – nasilona i bolesna ginekomastia - Operacja sutków – rak sutka – ginekomastia - Odsysanie tłuszczu – steatomastia |

Klomifen stosowany u mężczyzn w przypadkach oligospermii jest związkiem wybiórczo zapobiegającym wiązaniu się estradiolu z receptorami w podwzgórzu. Przez sprzężenie zwrotne prowadzi do zwiększonego wydzielania hormonów gonadotropowych, zwłaszcza lutropiny i pośrednio testosteronu. W dużych dawkach wykazuje działanie przeciwestrogenowe. Skuteczność klomifenu oceniana była zaledwie w kilku badaniach bez kontroli z placebo i bez randomizacji. Poprawę obserwowano u około połowy pacjentów leczonych średnio 3-6 miesięcy [31,32]. Obserwowano lepsze wyniki leczenia po stosowaniu dawki 100 mg na dobę, dwukrotnie większej niż standardowa.

Ze względu na znaczenie aromatyzacji w powstawaniu ginekomastii stosowanie inhibitorów aromatazy mogłoby być potencjalnie skutecznym sposobem leczenia. Jednak jak do tej pory opisywano tylko nieliczne przypadki pacjentów leczonych z dobrym skutkiem testolaktonem i anastrozolem. Natomiast w opublikowanym ostatnio badaniu randomizowanym i kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą nie potwierdzono statystycznie istotnej skuteczności anastrozolu w porównaniu do placebo [33,34,35,36]. Być może inhibitory aromatazy mogą odnieść korzyści tylko w wyselekcjonowanej grupie pacjentów z ginekomastią rozwijającą się na podłożu zwiększonej aktywności tego

enzymu. Należałoby jednak zachować ostrożność podczas takiego leczenia gdyż obserwowano, że już po 9 tygodniach leczenia inhibitorami aromatazy u starszych mężczyzn może dochodzić do istotnego wzrostu resorpcji kości i zmniejszenia kościotworzenia [37]. Takiej zależności jednak nie obserwowano u młodych mężczyzn. Dlatego leczenie inhibitorem aromatazy mogłoby być odpowiedniejsze w grupie młodszych pacjentów [38].

Najlepiej przebadanym spośród dotychczas stosowanych leków jest tamoksyfen. Jednakże nie jest on zarejestrowany do leczenia ginekomastii. Powstały dotychczas tylko 2 badania z randomizacją i kontrolą placebo obejmujące łącznie 16 pacjentów, które wykazały, że dawka 10 mg dziennie jest dobrze tolerowana i istotnie statystycznie redukuje ginekomastię. W kilku innych badaniach z użyciem tamoksyfenu obserwowano około 80% skuteczność takiego leczenia [39,40,41,42,43,44,45].

Rzadko stosowany był dotychczas raloksyfen, który podobnie jak tamoksyfen, jako selektywny modulator receptora estrogenowego ma aktywność antagonistyczną w stosunku do receptorów estrogenowych w gruczole piersiowym. Jest nowocześniejszym i lepiej tolerowanym lekiem od tamoksyfenu. Stosowanie raloksyfenu budzi największe nadzieje. Autorzy jednej z retrospektywnych prac pochodzących z Kanady wskazywali na jego większą skutecz-

ność w porównaniu z tamoksyfenem oraz na duże bezpieczeństwo stosowania [46]. Z tych względów w przyszłości może okazać się przydatny w leczeniu idiopatycznej ginekomastii.

Za mało wciąż wiemy na temat etiologii i patogeny. Wielu pacjentów oczekuje skutecznego i bezpiecznego leczenia farmakologicznego. Jest ono szczególnie wskazane w przypadkach nasilonej lub bolesnej ginekomastii, a także jeśli stwarza ona duże problemy natury psychologicznej. Dlatego konieczne są dalsze badania nad skutecznością metod leczenia ginekomastii.

Piśmiennictwo

- Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:338-340.
- Ley SB, Mozaffarian GA, Leonard JM, Highley M, Paulsen CA. Palpable breast tissue versus gynecomastia as a normal physical finding. *Clin Res* 1980;28:24A-24A.abstract
- Carlson HE. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1980;303:795-799.
- Lee PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 1975;86:212-215.
- Fara GM, Del Corvo G, Bernuzzi S, et al. Epidemic of breast enlargement in an Italian school. *Lancet* 1979;2:295-297
- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 1990;116:450-455
- Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984;77:633-638.
- Nydich M, Butos J, Dale JH, et al. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 1961;178:449-54
- Zgliczyński W, Widlak J. Ginekomastia. *Polski Tygodnik Lekarski* 1989. T.XLIV. Nr 49-52
- Griffin & Wilson, Williams Textbook of Endocrinology, Tenth Edition
- Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; 328:490-495
- Luciano Martini Encyclopedia of Endocrine Diseases. Elsevier Science & Technology Books 2004
- Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocrine-Related Cancer* 1999;6:315-324
- Bulard J, Mowszowicz I, Schaison G. Increased aromatase activity in pubic skin fibroblasts from patients with isolated gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:618-623.
- Berkovitz GD, Guerami A, Brown TR, MacDonald PC, Migeon CJ. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon19-steroids. *J Clin Invest* 1985; 75: 1763-1769.
- Cancer Medicine. 5th ed. Bast, Robert C.; Kufe, Donald W.; Pollock, Raphael E.; Weichselbaum, Ralph R.; Holland, James F.; Frei, Emil, editors. Hamilton (Canada): 2000.
- Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994; 15:342-355.
- Mahendroo MS, Mendelson CR, Simpson ER. Tissue-specific and hormonally-controlled alternative promoters regulate aromatase cytochrome P450 gene expression in human adipose tissue. *J Biol Chem* 1993;268:19463-19470.
- Igaz P, Pap E, Patocs A, Falus A, Tulassay Z, Racz K. Genomics of steroid hormones: in silico analysis of nucleotide sequence variants (polymorphisms) of the enzymes involved in the biosynthesis and metabolism of steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;82(4-5):359-67.
- Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, Kirschner LS, DeAtkine D, Qing Lu, Wei Yue, Mitsiades CS, Flor AW, Chrousos GP. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1348-1357.
- Shozu M, Sebastian S et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003;348:1855-65
- Gennari L, Masi L, Merlotti D, Picariello L, Falchetti A, Tanini A, Mavilia C, Del Monte F, Gonnelli S, Lucani B, Gennari C, Brandi ML. A polymorphic CYP19 TTTA repeat influences aromatase activity and estrogen levels in elderly men: effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2803-10.
- Salmen T, Heikkinen AM, Mahonen A, Kroger H, Komulainen M, Pallonen H, Saarikoski S, Honkanen R, Maenpaa PH. Relation of aromatase gene polymorphism and hormone replacement therapy to serum estradiol levels, bone mineral density and fracture risk in early postmenopausal women. *Ann Med*. 2003;35(4):282-8.
- Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM. Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):3075-81.
- Nussey SS, Whitehead SA. *Endocrinology: An Integrated Approach*. Oxford, UK: BIOS Scientific Publishers, Ltd;2001.
- Zgliczyński S, Zgliczyński W. *Standardy Endokrynologii* 2002
- Kuhn J-M, Roca R, Laudat M-H, Rieu M, Luton J-P, Bricaire H. Studies on the treatment of idiopathic gynecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:513-520.
- Eberle AJ, Sparrow JT, Keenan BS. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. *J Pediatr*. 1986 Jul;109(1):144-9.
- Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg*. 2000; 66:38-40.
- Jones DJ, Holt SD, Surtees P, Davison DJ, Coptcoat MJ. A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynecomastia: results of a prospective study in 55 patients. *Ann R Coll Surg Engl*. 1990;72:296-8.
- LeRoith D, Sobel R, Glick SM. The effect of clomiphene citrate on pubertal gynecomastia. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1980 Oct;95(2):177-80.
- Plourde PV, Kulin HE, Santner SJ. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia. Clinical and endocrine studies. *Am J Dis Child*. 1983;137(11):1080-2.
- Zachman M et al. Treatment of pubertal gynecomastia with testolactone. 1986 *Acta Endocr (Suppl)*; 279:218-226.
- Rhoden EC, Morgentaler A. Treatment of testosterone-induced gynecomastia with the aromatase inhibitor, anastrozol. *Int J Impot Res*. 2004 Feb;16(1):95-7
- Riepe FG, Baus I, Wiest S, Krone N, Sippell WG, Partsch CJ. Treatment of pubertal gynecomastia with the specific aromatase inhibitor anastrozole. *Horm Res*. 2004;62(3): 113-8.
- Plourde PV et al. Safety and efficacy of anastrozol for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4428-4433.
- Taxel P i wsp 2001 The effect of aromatase inhibition on sex steroids, gonadotropins, and markers of bone turnover in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2869-2874
- Wickman S i wsp. 2003 Effects of suppression of estrogen action by the P450 aromatase inhibitor letrozole on bone density and bone turnover in pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab*88:3785-93
- Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast*. 2004; 13(1)61-5.
- McDermott MT, Hofeldt FD, Kidd GS. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J*. 1990;83(11):1283-5.
- Alagaratnam TT. Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: a preliminary report. *Clin Ther*. 1987;9(5):483-7
- Parker LN, Gray DR, Lai MK, Levin ER. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study. *Metabolism* 1986;35(8):705-8.
- Konig R, Schonberger W, Neumann P, Benes P, Grimm W. Treatment of marked gynecomastia in puberty with tamoxifen. *Klin Pediatr*. 1987 Nov-Dec;19(6):389-91.
- Eversmann T, Moito J, von Werder K. Testosterone and estradiol levels in male gynecomastia. Clinical and endocrine findings during treatment with tamoxifen. *Dtsch Med Wochenschr*. 1984 Nov 2;109(44):1678-82.
- Staiman VR, Lowe FC. Tamoxifen for flutamide/finasteride-induced gynecomastia. *Urology*. 1997 Dec;50(6):929-33.
- Lawrence et al. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr*. 2004 Jul;145(1):71-6.