

## Γυναικομαστία

Μ. Σώμαλη, Μ. Κοντόπουλος

Ενδοκρινολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γ.Ν. Θεσσαλονίκης

Η γυναικομαστία αποτελεί την πιο συχνή καλοήθη νόσο του μαστού στους άνδρες με συχνότητα 40 έως 66% στους ενήλικες και 30 έως 66% στην εφηβεία. Ιστολογικά περιγράφεται ως η καλοήθης αύξηση του αδενικού ιστού του μαστού ενώ κλινικά αποτελεί μία ευαίσθητη, αμφοτερόπλευρη, συμμετρική, δισκοειδή διόγκωση του μαστού κάτω από την θηλή και την άλω. Ανάλογα με το αίτιο κατατάσσεται σε ιδιοπαθή, φυσιολογική και παθολογική. Ως φυσιολογική ορίζεται η γυναικομαστία των νεογνών, των εφήβων, των υπερηλίκων ή των παχύσαρκων και ως παθολογική αυτή που οφείλεται σε ενδοκρινικά αίτια ή σε λήψη φαρμάκων. Στην ιδιοπαθή γυναικομαστία δεν ανιχνεύεται ενδοκρινοπάθεια. Η λεπτομερής κλινική εξέταση, η λήψη ενός προσεκτικού ιστορικού, ο απαραίτητος εργαστηριακός και ορμονολογικός έλεγχος καθώς και ο

απεικονιστικός έλεγχος συμβάλλουν στην διάγνωση της γυναικομαστίας, την ανάδειξη του αίτιου που την προκαλείει και αποκλείουν πιθανά νεοπλάσματα. Μαστογραφία και παρακέντηση δια λεπτής βελόνης είναι απαραίτητη σε υποψία καρκίνου του μαστού. Στην θεραπεία της παθολογικής γυναικομαστίας χρησιμοποιούνται ανδρογόνα (διυδροτεστοερόνη – δαναζόλη), αντιοστρογόνα (ταμοξιφαίνη – κλομιφαίνη), καθώς και αναστολείς της αρωματάσης με αμφιλεγόμενα αποτέλεσματα. Η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί επιλογή σε ασθενείς που δεν απαντούν στην φαρμακευτική αγωγή, σε ασθενείς με γυναικομαστία στο ινώδες στάδιο, σε υποψία υποκείμενης κακοήθειας ή για ψυχολογικούς ή και αισθητικούς λόγους.

Ιπποκράτεια 2004, 8 (1): 11-18

### Παθοφυσιολογία

Στο βασικό μηχανισμό της παθογένειας της γυναικομαστίας υπάρχει μια διαταραχή στην ισορροπία της διεγερτικής δράσης των οιστρογόνων και της ανασταλτικής δράσης των ανδρογόνων με αποτέλεσμα την αύξηση του λόγου οιστραδιόλης προς τεστοστερόνη ( $E_2/T$ ) που ευνοεί την δράση των οιστρογόνων στον αδενικό ιστό του μαστού.

Οι παραγόντες που καθορίζουν την ισορροπία ανάμεσα στα ανδρογόνα και στα οιστρογόνα είναι:

- η σχέση ή ο ρυθμός παραγωγής τους από τους τρεις ιστούς που παράγουν στεροειδή (πλακούντας, επινεφρίδια, όρχεις) με την μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στους ιστούς της περιφέρειας (κυρίως στο λιπώδη ιστό) (Σχήμα 1)
- ο βαθμός δέσμευσής τους από την δεσμευτική των φυλετικών ορμονών πρωτεΐνη SHBG (sex hormone binding globulin)
- η ικανότητα των κυττάρων στόχων να απαντούν στα ανδρογόνα και στα οιστρογόνα.

Ανάλογα με το αίτιο η γυναικομαστία κατατάσσεται σε ιδιοπαθή, φυσιολογική και παθολογική.

Στην ιδιοπαθή γυναικομαστία ο ενδοκρινολογικός έλεγχος είναι αρνητικός. Πιστεύεται ότι οφείλεται σε ήπια, μη ανιχνεύσιμη ενδοκρινοπάθεια ίσως από χρόνια έκθεση σε μικρές ποσότητες οιστρογόνων ή αντιανδρογόνων. Είναι επίσης αποδεκτό ότι στους ασθενείς με ιδιοπαθή ή οικογενή γυναικομαστία ο αδενικός ιστός έχει μεγαλύτερη ευαίσθησία στα φυσιολογικά επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων ή με-

γυναικομαστία ορίζεται η εμφάνιση ψηλαφητής διόγκωσης των μαστών στους άνδρες, σκληρής ή μαλακής υφής, η οποία αρχίζει κάτω από την θηλή και εκτείνεται στην ευγενεντρικά γύρω από αυτήν, 2 εκατοστά τουλάχιστον, σε διάμετρο. Αποτελεί την πιο συχνή καλοήθη νόσο του μαστού στους άνδρες και ιστολογικά περιγράφεται ως η καλοήθης αύξηση του αδενικού ιστού του μαστού<sup>1</sup>.

Στους ενήλικες άνδρες η συχνότητα της γυναικομαστίας αναφέρεται από 40 έως 66% και συγκεκριμένα σε άνδρες της μέσης ηλικίας παρατηρείται στο 30%, ενώ σε ηλικίες άνω των 60 ετών ξεπερνά το 60%. Στην εφηβεία παρατηρείται στο 30 έως 66% των αγοριών.<sup>1,3,8</sup>

Συνήθως περιγράφεται ως μία ευαίσθητη, συμμετρική, δισκοειδής διόγκωση του μαστού, κάτω από την θηλή και άλω. Αν και συνήθως αμφοτερόπλευρη, αναφέρεται και ετερόπλευρη εμφάνιση, η οποία, συνήθως, αφορά τον αριστερό μαστό και θεωρείται ως η έναρξη της νόσου καθώς ακολουθεί και ο άλλος μαστός έστω και μήνες αργότερα.<sup>1,5</sup>

Ανάλογα με το μέγεθος η γυναικομαστία κατατάσσεται σε τέσσερις κατηγορίες<sup>1</sup>:

Βαθμός I	Μικρή ορατή διόγκωση
Βαθμός IIa	Μέτρια διόγκωση χωρίς προβολή
Βαθμός IIb	Μέτρια διόγκωση με προβολή
Βαθμός III	Μεγάλη διόγκωση με μεγάλη προβολή

Στην εμφάνιση της γυναικομαστίας εμπλέκονται πολλές παθήσεις και φάρμακα όπως φαίνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Αίτια γυναικομαστίας

Αίτιο	Ποσοστό (%)
Ιδιοπαθής	25
Εφηβεία	25
Φάρμακα	10-20
Κίρρωση ή υποσιτισμός	8
Πρωτοπαθής υπογοναδισμός	8
Νεόπλασμα όρχεων	3
Δευτεροπαθής υπογοναδισμός	2
Υπερθυρεοειδισμός	2
Νεφρική ανεπάρκεια	1
Άλλα αίτια	6

τατέρπει τοπικά μεγαλύτερα ποσά πρόδρομων ουσιών σε οιστρογόνα<sup>1</sup>.

Ως φυσιολογική γυναικομαστία αναφέρεται η γυναικομαστία των ηλικιωμένων, η γυναικομαστία των νεογνών και η γυναικομαστία εφηβείας.

Στους ηλικιωμένους, η γυναικομαστία πιστεύεται ότι οφείλεται στην συχνή χρήση φαρμάκων, στην αυξημένη συχνότητα νοσημάτων, στην ελάττωση της ολικής αλλά και της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης, στην αύξηση της SHBG, στην αυξημένη περιφερική αρωματοποίηση, την αύξηση της LH και της FSH αλλά και την απώλεια του κιρκαδιανού ρυθμού που συμβάλλουν στην μείωση του λόγου τεστοστερόνης προς οιστραδιόλη ( $T/E_2$ )<sup>10</sup>.

Η γυναικομαστία των νεογνών οφείλεται στα αυξημένα μητρικά και πλακουντιακά οιστρογόνα και εμφανίζεται με ή χωρίς έκκριμα. Είναι παροδική και υποχωρεί σε διάστημα λίγων εβδομάδων<sup>24</sup>.

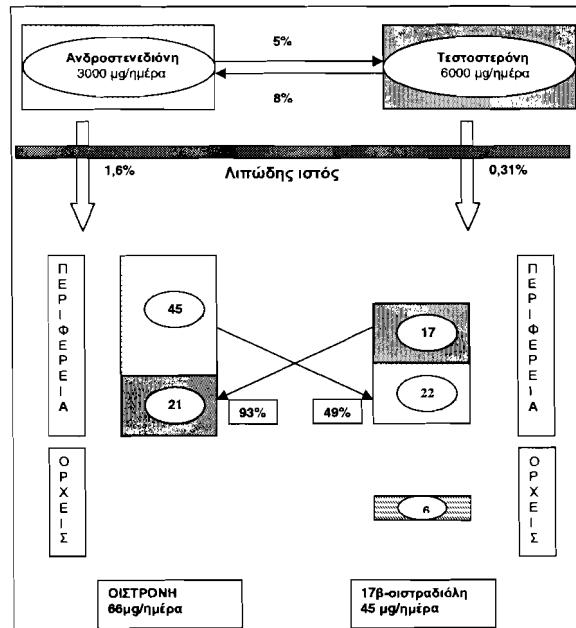
Η γυναικομαστία εφηβείας εμφανίζεται κατά μέσο δρο στην ηλικία των 14 χρόνων, είναι παροδική, συχνά ασύμμετρη με ή χωρίς ευαισθησία και οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων έναντι τεστοστερόνης<sup>26</sup>. Πιστεύεται ότι η αρωματάση των όρχεων και της περιφέρειας ωριμάζει νωρίτερα πριν η παραγωγή της τεστοστερόνης φθάσει το μέγιστο ρυθμό της<sup>6</sup>.

Η παθολογική γυναικομαστία ανάλογα με το μηχανισμό αιτιοπαθογένειας διαχωρίζεται σε γυναικομαστία από<sup>24</sup>:

1. ανεπάρκεια σύνθεσης τεστοστερόνης ή ανεπάρκεια της δράσης της
2. αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων
3. φάρμακα

Στην ανεπάρκεια σύνθεσης τεστοστερόνης παρατηρούνται υψηλά επίπεδα FSH, LH, χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης σε σχέση με αυτά της τεστοστερόνης. Τα υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης προκύπτουν από την αρωματοποίηση των επινεφριδιακών ανδρογόνων στην περιφέρεια<sup>21</sup>. Η εικόνα αυτή παρατηρείται σε συγγενείς ανωμαλίες όπως η συγγενής ανορχία και το σύνδρομο Klinefelter.

Η ανεπάρκεια της δράσης της τεστοστερόνης ή αντίσταση στα ανδρογόνα οφείλεται σε φυλοσύνδετη



Στο ανώτερο πεδίο του σχήματος απεικονίζεται η ημερήσια σύνθεση της ανδροστενόδινης και της τεστοστερόνης από τους δρχεις. Τα κάθετα βέλη απεικονίζουν το ρυθμό της ημερήσιας περιφερικής αρωματοποίησης τους από την αρωματάση, σε οιστρόν και οιστραδιόλη αντίστοιχα. Με τα οριζόντια και διαγώνια βέλη απεικονίζεται ο ρυθμός της μεταξύ τους μετατροπής τόσο της τεστοστερόνης σε ανδροστενόδινη και αντίστροφα, όσο και της οιστρόνης σε οιστραδιόλη και αντίστροφα, από την 17-υδρόξυστρεστροδιόλη δεύτερογενέση. Στο κατώτερο πεδίο απεικονίζεται η συνολική ημερήσια παραγωγή και η προέλευση των οιστρογόνων, οιστραδιόλης και οιστρόνης.

Σχήμα 1. Ημερήσια μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στο λιπώδη ιστό και στους ιστούς της περιφέρειας σε φυσιολογικούς ενήλικες άνδρες

διαταραχή των υποδοχέα των ανδρογόνων που προκαλεί ένα φάσμα διαταραχών με ατελή αρρενοποίηση στο ένα άκρο του και πλήρη θηλεοποίηση στο άλλο, με φυσιολογικό πάντα καρυούτυπο 46XY. Η μειωμένη δράση των ανδρογόνων σε ασθενείς με σύνδρομα αντίστασης στα ανδρογόνα οδηγεί σε υπεροχή της δράσης των οιστρογόνων στον αδενικό ιστό. Παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα LH, FSH, τεστοστερόνης καθώς και οιστραδιόλης από τους δρχεις με αποτέλεσμα την αύξηση του πηλίκου E/ $T^6$ .

Η αύξηση της παραγωγής οιστραδιόλης από τους δρχεις οφείλεται στην χρόνια υπερδιέγερση των κυττάρων Leydig από τις υποφυσιακές γοναδοτροπίνες, η οποία αλλάζει τις οδούς στεροειδογένεσης προκαλώντας αύξηση παραγωγής οιστρογόνων αντί ανδρογόνων<sup>13</sup>. Αυτός ο μηχανισμός ευθύνεται για την γυναικομαστία που παρατηρείται γενικότερα σε υπεργοναδοτροφικές νόσους (σ. Klinefelter, ανεπάρκεια κυττάρων Leydig σε ενήλικα, γυναικομαστία της εφηβείας).

Οι διαταραχές στη σύνθεση τεστοστερόνης αφορούν ενζυμικές διαταραχές στην οδό σύνθεσης των στεροειδών. Πέντε ενζυμικές διαταραχές έχουν περιγρα-

## Πίνακας 2. Κατάταξη γυναικομαστίας

<b>Ιδιοπαθής</b>
<b>Φυσιολογική</b>
Εφηβεία, παχυσαρκία, οικογενής
<b>Παθολογική</b>
Ενδοκρινικά Αίτια
Υπόφυση (μεγαλακρία, χρωμόφοβο αδένωμα, προλακτίνωμα)
Επινεφρίδια (αδένωμα φλοιού επινεφριδίων ή καρκίνος)
Πρωτοπαθής /συγγενής υπογοναδισμός (σ. Klinefelter)
Επίκτητος δευτεροπαθής υπογοναδισμός (ιογενής ορχίτιδα, τραυματισμός)
Διαταραχές ανδρογονικών υποδοχέων
<b>Ηπατική ή νεφρική νόσος</b>
(Ηπατίτιδα, κίρρωση, ηπατοκυτταρικός καρκίνος, XNA)
<b>Όγκοι</b>
Όρχεων (germ cell, Leydig cell, Sertoli cell)
Χοριοκαρκίνωμα
Βρογχογενές καρκίνωμα
<b>Ορμόνες</b>
Οιστρογόνα και αγωνιστές οιστρογόνων, αναβολικά στεροειδή, αυξητική ορμόνη
<b>Αντιανδρογόνα και αναστολέας της σύνθεσης ανδρογόνων</b>
Σπειρονολακτόνη, προγεσταγόνα, σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, ομεραζόλη, διγιταλίνη
Φάρμακα που διεγέρουν την προλακτίνη
Φαινοθειαζίδες, ρεζερπίνη, μετοκλοπραμίδη, μεθυλντόπα
<b>Αντιρετροϊκά φάρμακα</b>
Άλλα φάρμακα
Αμφεταμίνες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ισονιαζίδη, μαριχουάνα, ηρωίνη, αλκοόλη
Νευρολογικά νοσήματα
Αταξία του Friedreich, συριγγομυελία, μυοτονική δυστροφία
<b>Επαναστίση μετά από αστία</b>

φεί με πιο συχνές την μερική έλλειψη της 3β-ΟΗστεροδιογενάσης και της 17β-ΟΗ δεϋδρογενάσης. Η ελαττωμένη σύνθεση τεστοστερόνης προκαλεί ατελή αρρενοποιήση, συσσώρευση ανδροστενόδινης και περιφερική αρωματοποιήση με αποτέλεσμα αυξημένο πηλίκο οιστρογόνων προς τεστοστερόνη. Η ιογενής ορχίτιδα, ο τραυματισμός και ο ευνουχισμός αποτελούν τις πιο συχνές αιτίες δευτερογενούς ανεπάρκειας γονάδων στους ενήλικες, με πιο συχνή την παρωτίτιδα. Στη παρωτίτιδα, ατροφία όρχεων παρατηρείται στο 30% περίπου των περιπτώσεων.

Στις παραπάνω καταστάσεις η σύνθεση της τεστοστερόνης ελαττώνεται, ενώ η οιστραδιόλη και η οιστρόνη παράγονται από περιφερική αρωματοποιήση των επινεφριδιακών ανδρογόνων. Άλλα αίτια ατροφίας γονάδων με μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης αποτελούν νευρολογικά νοσήματα, βλάβες νωτιαίου μυελού, κοκκινοματώδεις νόσοι καθώς και η νεφρική ανεπάρκεια (50% ανδρών σε αιμοκάθαρση εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, χαμηλή κάθαρση LH, FSH και αυξημένα επίπεδα προλακτίνης (PRL)<sup>13</sup>.

Αυξημένη ορχική παραγωγή οιστρογόνων παρατηρείται σε όγκους των όρχεων όπως τους όγκους των κυττάρων Leydig που αποτελούν το 1-3% των όγκων των όρχεων, και εμφανίζουν θηλεοποιητική δράση στο 20-25% των περιπτώσεων. Η εμφάνισή τους έχει ίση κατανομή σ' όλες τις ηλικίες, είναι συνήθως καλοήθεις, ετερόπλευροι, με μέγεθος που δεν ξεπερνά τα 3 εκατοστά. Τα επίπεδα οιστραδιόλης είναι αυξημένα και συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα FSH, LH και τεστοστερόνης. Παρατηρείται επώδυνη γυναικομαστία στο 30% των περιπτώσεων, ενώ μόνο στο 40% παρατηρείται ψηλαφητή διόγκωση στους όρχεις. Η εμφάνιση της γυναικομαστίας προηγείται της εμφάνισης του όγκου στο 50% των περιπτώσεων και υποστρέφει μετά την ορχεκτομή στο 80% των περιπτώσεων. Το 10% των όγκων των κυττάρων Leydig εμφανίζει κακοήθεια σε άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών. Οι όγκοι αυτοί ξεπερνούν τα 5 εκ σε μέγεθος και σε 10% των περιπτώσεων παρατηρούνται μεταστάσεις<sup>15</sup>.

Αιγάλεορο συχνοί είναι οι όγκοι από κύτταρα Sertoli που δεν διαχωρίζονται από τους όγκους από κύττα-

ρα Leydig προεχγειρητικά. Προκαλείται θηλεοποίηση λόγω αυξημένης παραγωγής οιστραδιόλης είτε από τα ίδια τα νεοπλασματικά κύτταρα είτε από διέγερση των παρακείμενων κυττάρων Leydig. Τα επίπεδα οιστραδιόλης είναι επίσης αυξημένα και συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα FSH, LH και τεστοστερόνης. Λόγω του μικρού μεγέθους οι όγκοι Leydig και Sertoli εντοπίζονται με υπερχοργαφικό έλεγχο των όρχεων που αποτελεί διαγνωστική μέθοδο εκλογής<sup>1,3,5</sup>.

Οι όγκοι από γεννητικά κύτταρα όπως το εμβρυϊκό καρκίνωμα, το χοριοκαρκίνωμα το τεράτωμα και το σεμίνωμα αν και σπανιότεροι, ευθύνονται για γυναικομαστία λόγω της αυξημένης παραγωγής χοριονικής γοναδοτροπίνης (HCG) από το ίδιο το νεόπλασμα. Η HCG διεγέρει την παραγωγή οιστραδιόλης αλλά και τεστοστερόνης από τους όρχεις ενώ καταστέλλονται η FSH και η LH. Στο χοριοκαρκίνωμα έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα αλλά και αυξημένη δραστηριότητα της αρωματάσης στα καρκινικά κύτταρα με αποτέλεσμα την αυξημένη περιφερική μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη.

Άλλοι όγκοι που παράγουν HCG και προκαλούν αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων από τους όρχεις είναι το βρογχογενές καρκίνωμα των πνευμόνων, το καρκίνωμα του παγκρέατος και άλλοι όγκοι του γαστρεντερικού.

Τα αυξημένα επίπεδα HCG, οδηγούν σε δυσλειτουργία των κυττάρων Leydig. Αυτός ο μηχανισμός λειτουργεί μέσω αναστολής του κυτοχρώματος P 450c17 το οποίο διαμεσολαβεί στην δραστηριότητα των 17,20-λύσης και 17-υδροξυλάσης στους όρχεις. Αυτή η δυσλειτουργία οδηγεί σε μεγαλύτερη μετατροπή των πρόδρομων ανδρογόνων σε οιστρόνη και οιστραδιόλη<sup>1,9,13,25</sup>.

Στον αληθή ερμαφροδιτισμό όπου συνυπάρχουν ενεργά στοιχεία όρχεων και ωθηκών παρατηρείται αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων με αποτέλεσμα μικτή εικόνα αρρενοποίησης και θηλεοποίησης κατά την εφηβεία<sup>1,3,5</sup>.

Γυναικομαστία λόγω αυξημένης παραγωγής οιστρογόνων από αύξηση του υποστρώματος της αρωματάσης στην περιφέρεια παρατηρείται σε θηλεοποιητικούς όγκους των επινεφριδίων οι οποίοι παράγουν αυξημένα ποσά ανδροστενεδιόνης, δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) και θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) που αρωματοποιούνται προς οιστραδιόλη στην περιφέρεια. Στη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων, ανεπάρκεια 21-Οηλάσης, ανεπάρκεια 3β- OH στεροειδικής δεϋδρογενάσης και ανεπάρκεια 17- OH στεροειδικής δεϋδρογενάσης, λόγω αυξημένης παραγωγής επινεφριδιακών ανδρογόνων, λειτουργεί ο ίδιος μηχανισμός. Ως βιοχημικός δείκτης για τις παραπάνω καταστάσεις χρησιμοποιείται η ανίχνευση υψηλών επιπέδων 17-κετοστεροειδών των ούρων<sup>1,3,5,9</sup>.

Σχετικά με την αύξηση της δραστικότητας της αρωματάσης στην περιφέρεια έχουν αναφερθεί μεταλλάξεις ενός γονιδίου μόνο που προκαλούν την εμφάνιση γυναικομαστίας πριν την εφηβεία με την έναρξη της αδρεναρχίας<sup>6</sup>.

Η γυναικομαστία που εμφανίζεται σε έδαφος ηπα-

τικής νόσου όπως η κίρρωση οφείλεται στο χαμηλό ρυθμό ηπατικής αποδόμησης της ανδροστενεδιόνης, με αποτέλεσμα την αυξημένη αρωματοποίηση προς οιστραδιόλη στη περιφέρεια καθώς και τα αυξημένα επίπεδα της SHBG<sup>12</sup>. Παρόμιος μηχανισμός παρατηρείται και στον υποσιτισμό. Επιπλέον ο υποσιτισμός και οι χρόνιες παθήσεις συνοδεύονται από μια μείωση της έκκρισης των γοναδοτροπινών και τεστοστερόνης ενώ η παραγωγή οιστρογόνων είναι φυσιολογική λόγω φυσιολογικής παραγωγής των από τις πρόδρομες ουσίες. Στην ανάρρωση και στην επανασύστηση έχουμε αύξηση των γοναδοτροφινών με συνέπεια την υπερδιέγερση των κυττάρων Leydig και σχετικά αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων και εμφάνιση γυναικομαστίας (π.χ. αιχμάλωτοι του Β' Παγκοσμίου πολέμου).

Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα αρωματάσης στα καρκινικά κύτταρα. Στη θυρεοτοξίκωση ο υπεύθυνος μηχανισμός είναι η αυξημένη παραγωγή ανδροστενεδιόνης και η περιφερική αρωματοποίηση της προς οιστραδιόλη καθώς και τα αυξημένα επίπεδα SHBG<sup>14</sup>. Γυναικομαστία έχει επίσης περιγραφεί σε HIV ορθοτεικούς ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς της πρωτεάσης και συνδυάστηκε με το σύνδρομο λιπόδυνοτροφίας<sup>22</sup>.

Νεότερες μελέτες αναφέρουν ότι σε ασθενείς με ιδιοπαθή γυναικομαστία, η αίτια είναι πιθανά η εξωαδενική αρωματοποίηση (εξωαδενική μετατροπή των πρόδρομων ουσιών των οιστρογόνων σε οιστρογόνα)<sup>9,13</sup>.

Η υπερπρολακτίναιμα μπορεί να διεγέρει από μόνη της τον αδενικό ιστό, αλλά μειώνει και την περιφερική δράση της τεστοστερόνης, έτσι η δράση των οιστρογόνων στο μαστό δεν ισορροπείται από τα ανδρογόνα. Γαλακτόρροια παρατηρείται μόνο στο 5% των ασθενών με γυναικομαστία. Πιθανολογείται επίσης ότι η γυναικομαστία σε ασθενείς με προλακτίνωμα οφείλεται στις χαμηλές γοναδοτροφίνες λόγω βλάβης της υπόφυσης. Στα θηλεοποιητικά σύνδρομα η αύξηση της PRL παρατηρείται λόγω υπεροιστρογοναυμίας.

Στα αίτια της γυναικομαστίας πρέπει πάντα να συμπεριλαμβάνεται η λήψη φράμακων καθώς τα φράμακα που δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν γυναικομαστία είναι πάρα πολλά και αφορούν φράμακα με δράση οιστρογόνων, φράμακα που προάγουν την ενδογενή παραγωγή οιστρογόνων, φράμακα που αναστέλλουν την παραγωγή τεστοστερόνης ή/και την δράση της και φράμακα που δρουν με άγνωστο μηχανισμό<sup>1,3,5,7,10,18,24</sup>. (Πίνακας 3)

Η εξωγενής χορήγηση τεστοστερόνης ως αγωγή υποκατάστασης σπάνια προκαλεί γυναικομαστία. Η υποκατάσταση σε κιρρωτικούς ασθενείς όμως έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης και εμφάνιση γυναικομαστίας. Η χορήγηση τεστοστερόνης σε παιδιά αλλά και σε αθλητές σε μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσει γυναικομαστία γι' αυτό και επιδιώκεται η χορήγηση ανδρογόνων που αρωματοποιούνται σε χαμηλότερο βαθμό όπως η διϋδροτεστοστερόνη, η φλουρόξυμετερόνη και τα 19-νορ ανάλογα της τεστοστερόνης.

**Πίνακας 3. Φαρμακολογικά αίτια γυναικομαστίας**

<b>Οιστρογόνα ή φάρμακα με δράση οιστρογόνων</b>	<b>Μηχανισμός δράσης</b>
οιστρογόνα στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη καλλυντικά που περιέχουν οιστρογόνα αντισυλληπτικές κρέμες της συντρόφου τρόφιμα επιμολυσμένα με οιστρογόνα φυτο-οιστρογόνα μόλυνση από επαγγελματικούς χώρους, (εργοστάσια παραγωγής αντισυλληπτικών ή άλλων οιστρογονικών σκευασμάτων) Δακτυλίτιδα –	<b>Οιστρογονική δράση</b> » » » » » » αγνωστος μηχανισμός, σύνδεση με υποδοχέα οιστρογόνων (E-R), ενισχύει την δράση των οιστρογόνων
<b>Φάρμακα που προάγουν την ενδογενή παραγωγή οιστρογόνων γοναδοτροπίνη, κλομιφένη</b>	Διεγείρουν την παραγωγή οιστροδιόλης
<b>Φάρμακα που αναστέλλουν την παραγωγή τεστοστερόνης ή/και την δράση της</b>  κετοκοναζόλη, μετρονιδαζόλη σιμετιδίνη  αλκυλιωτικοί παράγοντες  cis-platin φλουταμίδη  σπειρονολακτόνη	αναστολή της 17,20 δεσμολάσης αναστολή της σύνδεσης T στον υποδοχέα της, αναστολή καταβολισμού E2 τοξική δράση στα κύτταρα Leydig, ελάττων παραγωγής T » αναστολή της σύνδεσης T με τον υποδοχέα της 50% αναστολή της 17,20 δεσμολάσης, αναστολή της σύνδεσης T με τον υποδοχέα της, δοσοεξαρτώμενη
<b>Φάρμακα που δρούν με άγνωστο μηχανισμό</b>	
busulfhan, ισονιαζίδη, μεθυλ-ντόπα αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, καπτοπρόλη τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, πενικιλλαμίνη διαζεπάμη, μαριχουάνα, ηρωΐνη	

**Ιστολογικοί τύποι**

Τρεις διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι διακρίνονται στη γυναικομαστία, ο διάσπαρτος, ο ινώδης και ο ενδιάμεσος<sup>23</sup>.

Στον διάσπαρτο τύπο παρατηρούμε αύξηση των γαλακτοφόρων πόρων, υπερπλασία του επιθηλίου τους, αύξηση του κυτταρικού ινοβλαστικού στρώματος και οίδημα, ενώ στον ινώδη τύπο παρατηρούμε αύξηση των γαλακτοφόρων πόρων, μικρή υπερπλασία του επιθηλίου καθώς και του ινώδους στρώματος χωρίς κύτταρα και χωρίς οίδημα. Στον ενδιάμεσο τύπο περιλαμβάνονται τα χαρακτηριστικά και των δύο άλλων τύπων.

Η ιστολογική εικόνα καθορίζεται από την χρονική διάρκεια της γυναικομαστίας και όχι από το αίτιο. Στο 75% των ασθενών, με λιγότερο από 4 μήνες διάρκεια από την εμφάνιση της γυναικομαστίας, παρατηρείται ο διάσπαρτος τύπος. Ο ινώδης τύπος παρατηρείται σε περιπτώσεις διάρκειας της γυναικομαστίας περισσότερο του ενός έτους ενώ ο ενδιάμεσος τύπος επικρατεί σε νόσο διάρκειας 4 μηνών μέχρι ενός έτους.

**Διάγνωση**

Ο συνδυασμός προσεκτικού ιστορικού, κλινικής εξέτασης και εργαστηριακών δοκιμασιών μπορούν να βοηθήσουν στην διάγνωση της γυναικομαστίας και του αίτιου που την προκάλεσε.

Η εναπόθεση λίπους χωρίς αύξηση του αδενικού ιστού ονομάζεται ψευδογυναικομαστία και πρέπει να διαχωρίζεται από την αληθή γυναικομαστία. Κατά την κλινική εξέταση τοποθετούμε τον άρρωστο σε ύπτια θέση με τα χέρια πίσω από το κεφάλι. Με τον αντίχειρα και τον δείκτη τοποθετημένους από την μια και την άλλη πλευρά του μαστού πιέζουμε ομαλά φθάνοντας μέχρι την θηλή. Στην γυναικομαστία θα αισθανθούμε την κορυφή του αδενικού ιστού συμμετρικά γύρω από την θηλή, ενώ στην ψευδογυναικομαστία τα δάχτυλα δεν θα νιώσουν καμία αντίσταση και πιέζοντας θα συναντήσουν την θηλή<sup>3,5</sup>.

Από το ιστορικό σημασία έχει ή λήψη φαρμάκων που σχετίζονται με την γυναικομαστία. Ακόμη πρέπει

να ρωτήσουμε την πορεία της ανάπτυξης της εφηβείας, συμπτώματα υπογοναδισμού (ανικανότητα, μείωση της libido, και της μυϊκής δύναμης), όπως και συμπτώματα ηπατικής ή νεφρικής νόσου ή υπερθυρεοειδισμού (απώλεια βάρους, ταχυκαρδίες, λεπτός τρόμος άκρων χειρών, εξόφθαλμος). Προσοχή πρέπει να δίνεται στον αποκλεισμό ενός νεοπλάσματος που θα μπορούσε να είναι το αίτιο της γυναικομαστίας.

Στην κλινική εξέταση εκτιμούμε δευτεροπαθή χαρακτηριστικά του φύλου, όπως μέγεθος δόρχεων ή παρουσία μάζας σε αυτούς και ανωμαλίες του πέους (υποσπαδίας). Μερικές φορές μόνο από το ιστορικό και την κλινική εξέταση μπορούμε να διαγνωσούμε το αίτιο της γυναικομαστίας (φάρμακα, φυσιολογική ή μη εφηβεία, κίρρωση του ήπατος, διαταραχές των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου)<sup>1,3,5,21</sup>.

Οι παρακλινικές εξετάσεις θα βοηθήσουν στην εκτίμηση των επιπέδων στον όρο της LH, FSH, HCG, τεστοστερόνης, οιστραδιόλης, προλακτίνης και της νεφρικής, ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας. Χαμηλή τεστοστερόνη με μικρούς δόρχεις και υψηλές τιμές LH, FSH οδηγεί στην διάγνωση της πρωτοπαθούς βλάβης στους δόρχεις. Υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης στον ορό με υψηλά επίπεδα HCG ή χαμηλά επίπεδα LH, FSH (καταστολή των γοναδοτροπινών από αυτόνομη παραγωγή οιστρογόνων) θα μας οδηγήσει στη διάγνωση όγκου είτε στους δόρχεις είτε στα επινεφρίδια<sup>6</sup>.

Από τον απεικονιστικό έλεγχο, ο υπερηχογραφικός έλεγχος του μαστού μπορεί να επιβεβαιώσει την αληθή γυναικομαστία από την εναπόθεση λίπους στον μαστό. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των δόρχεων πρέπει να συντελείται πάντα, άσχετα αν ψηλαφάται ή όχι μάζα στους δόρχεις, δεδομένου ότι οι περισσότεροι όγκοι είναι μικρού μεγέθους. Η αξονική τομογραφία κοιλίας βοηθάει στην διάγνωση μάζας στα επινεφρίδια όταν υπάρχουν εργαστηριακές και κλινικές ενδείξεις. Μαστογραφία και παρακέντηση δια λεπτής βελόνης είναι απαραίτητοι χειρισμοί στις περιπτώσεις όπου τίθεται η υποψία καρκίνου του μαστού<sup>1,3,4</sup>.

Η αύξηση του μαστού μπορεί να είτε αμφοτερόπλευρη είτε ετερόπλευρη. Πόνος στη θηλή ή στο μαστό παρουσιάζεται στο 25% των περιπτώσεων ενώ υποκειμενική ευαισθησία στο 40%. Το 4% των ασθενών μπορεί να εμφανίσει γαλακτόρροια<sup>1,5,21</sup>. Ο ασθενής μπορεί να παραπονείται για ετερόπλευρα ενοχλήματα ενώ υπάρχει αμφοτερόπλευρη αύξηση των μαστών. Συνήθως τα συμπτώματα διαρκούν λιγότερο από ένα χρόνο.

Η χρόνια γυναικομαστία είναι ασυμπτωματική. Ασθενείς με ασυμπτωματική γυναικομαστία η οποία ανακαλύπτεται κατά την διάρκεια μιας κλινικής εξέτασης και για την οποία δεν βρίσκεται το αίτιο πρέπει να παρακολουθούνται και να επανεξετάζονται μετά από 6 μήνες.

Η γυναικομαστία στη νόσο του AIDS είναι συνήθως ετερόπλευρη ενώ όταν είναι αμφοτερόπλευρη είναι ασύμμετρη και αναπτύσσεται ταχέως σε διάστημα λίγων εβδομάδων.

## Διαφορική Διάγνωση

Η γυναικομαστία πρέπει να διακρίνεται από λίπωμα, νευρίνωμα ή καρκίνο του μαστού. Συνήθως αυτά είναι ετερόπλευρα, ανώδυνα, και έκκεντρα. Η γυναικομαστία αρχίζει από την περιοχή κάτω από την θηλή και εκτείνεται συγκεντρικά. Στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ γυναικομαστίας και ψευδογυναικομαστίας, εκτός από την κλινική εξέταση, μας βοηθάει και ο υπερηχογραφικός έλεγχος ο οποίος είναι η μέθοδος εκλογής στη διαφορική διάγνωση των παθήσεων του μαστού. Κάθε διακριτός όζος με αυξημένη αγγειώση ή ακουστική σκίαση πρέπει να θεωρείται ύποπτος και να εξετάζεται περαιτέρω με μαστογραφία και καθοδηγούμενη παρακέντηση με λεπτή βελόνη ή και ανοικτή βιοψία<sup>4</sup>. (Σχήμα 2)

Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια σύνδεση γυναικομαστίας και ανάπτυξης καρκινώματος του μαστού στους άνδρες<sup>4</sup>. Αναφέρεται μόνο η συνήπαρξη αυτών των δύο καταστάσεων σε ποσοστό 2 - 35%. Εξαίρεση αποτελεί το σύνδρομο Klinefelter (XXY) όπου παρατηρούνται γυναικομαστία και Ca μαστού σε αυξημένη συχνότητα<sup>1,4,21</sup>.

## Θεραπεία

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται όσο το δυνατό νωρίτερα. Η φαρμακευτική αγωγή αποτυγχάνει στην γυναικομαστία διάρκειας μεγαλύτερης από ένα χρόνο.

Η πρόληψη ή αναστολή της γυναικομαστίας μπορεί να γίνει είτε αποφεύγοντας την λήψη φαρμάκων πού την προκαλούν (π.χ. σπειρονολακτόνη) είτε χορηγώντας φάρμακα πού την αναστέλλουν (π.χ. αντιοιστρογόνα). Στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν διεθυλστιλβεστρόλη για την αποφυγή ανάπτυξης επώδυνης γυναικομαστίας εφαρμόζεται ακτινοβολία χαμηλών δόσεων (900 rad) σε κάθε μαστό. Η ακτινοβολία δύμως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άλλους ασθενείς με γυναικομαστία<sup>23</sup>. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορούν επίσης να συγχορηγηθούν αντιοιστρογόνα (ταμοξιφαίνη) μαζί με φλουταμίδη /φιναστερίδη<sup>17</sup>.

Προσεκτική παρακολούθηση χωρίς έναρξη αγωγής πρέπει να γίνεται στην εφηβική γυναικομαστία η οποία εμφανίζεται στο 50% των αγοριών στην ήβη και η οποία είναι ασυμπτωματική και υποχωρεί σε ένα έτος περίπου.

Στην θεραπεία της γυναικομαστίας χρησιμοποιούνται ανδρογόνα (διϋδροτεστοστερόνη - δαναζόλη), αντιοιστρογόνα (ταμοξιφαίνη - κλομιφαίνη) και αναστολές της αρωματάσης.

Από τα ανδρογόνα, οι νεωτέρες μελέτες αναφέρουν την διϋδροτεστοστερόνη σε ενέσιμη μορφή και σε ζελέ η οποία αναστέλλει την επώδυνη γυναικομαστία και χρησιμοποιείται περισσότερο σε ασθενείς με λοιμωξή από τον HIV πού λαμβάνουν αγωγή με αναστολές της πρωτεΐνης. Η δαναζόλη χρησιμοποιείται σε σοβαρές περιπτώσεις γυναικομαστίας σε δόσεις 400 mg δύο φορές την ημέρα μέχρι 3 μήνες<sup>19</sup>.

Η ταμοξιφαίνη, γνωστό αντιοιστρογόνο χορηγείται σε δοσολογία 20 mg ημερησίως σε 2 δόσεις, μειώ-

## Σχήμα 2. Διαφορική διάγνωση γυναικομαστίας



νει το άλγος και το μέγεθος του μαστού. Νεώτερες μελέτες υποστηρίζουν ότι ή χορήγηση της για περισσότερο από 4 μήνες σε σοβαρές περιπτώσεις έχει καλά αποτελέσματα. Παρενέργειες όπως επιγαστραλγία ή ναυτία εμφανίσθηκαν σε μικρό ποσοστό ασθενών. Η κλομιφαίνη είχε λιγότερο ικανοποιητικά αποτελέσματα<sup>17,20,21</sup>.

Η τεστολακτόνη, ένας αναστολέας της αρωματάσης, χρονγείται σε δοσολογία 450 mg εφάπαξ ημερησίως για 2-6 μήνες με καλά αποτελέσματα.

Νεότεροι αναστολέαίς όπως η αναστροξόλη (1 mg εφάπαξ ημερησίως) και η λετροξόλη (2,5 mg εφάπαξ ημερησίως) υπόδοχονται πολλά για την θεραπεία της γυναικομαστίας χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες<sup>21</sup>.

Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι η τελευταία θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς που δεν απαντούν στην φαρμακευτική αγωγή, σε ασθενείς όπου η γυναικομαστία υφίσταται για περισσότερο από ένα έτος και είναι στο ινώδες στάδιο, σε ασθενείς όπου τίθεται υποψία υποκείμενης κακοήθειας ή για ψυχολογικούς ή και αισθητικούς λόγους<sup>23,24</sup>.

## Πίνακας 4. Χειρουργική αντιμετώπιση γυναικομαστίας

Βαθμός I, II	αναρρόφηση
Βαθμός III	εκτομή
Μετά από χρήση αναβολικών	εκτομή

Ο στόχος της χειρουργικής αντιμετώπισης είναι η αποκατάσταση του ανδρικού στήθους με την μικρότερη δυνατή ουλή. Ανάλογα με το στάδιο της γυναικομαστίας επιλέγεται και η κατάλληλη χειρουργική τεχνική. (Πίνακας 4)

Οι επιπλοκές μετά από χειρουργική αντιμετώπιση της γυναικομαστίας είναι δυστυχώς αρκετές και απαντώνται στο 50% των χειρουργημένων ασθενών. Οι πιο συχνές επιπλοκές αφορούν δυσμορφίες, αποπλάτυνση ή ακόμη και νέκρωση της θηλής με απώλεια της αισθητικότητας. Παρ' όλα αυτά οι περισσότεροι ασθενείς προτιμούν την χειρουργική αποκατάσταση και δηλώνουν ικανοποιημένοι από το αποτέλεσμα<sup>23</sup>.

## Abstract

*Somali M, Kontopoulos M. Gynaecomastia.*

*Hippokratia 2004, 8 (1): 11-18*

Gynaecomastia is the most frequent benign condition of the male breast with a frequency 40% to 66% in adults and 30% to 66% in adolescents. The histologic features of gynaecomastia consist of benign enlargement and proliferation of the mammary gland constituents. Clinically it is described as a bilateral, palpable discoid enlargement of the breast tissue beneath the areola, usually tender and symmetrical. Physiological enlargement of the male breast is seen in newborns, during adolescence and in healthy elderly men. In pathologic states gynaecomastia can be caused by a deficiency of testosterone formation or action, enhanced estrogen production or drugs. In idiopathic gynaecomastia no underlying endocrinopathy is revealed. A careful physical examination supported by an endocrine work-up and the use of imaging techniques usually reveal the cause and rule out the possibility of estrogen producing neoplasms. Mammography and fine needle aspiration biopsy are considered in cases where breast cancer is suspected. Androgens (dihydrotestosterone and danazol), antiandrogens (tamoxifen and clomiphene) and reductase inhibitors (anastrozole and letrozole) have been used in the treatment of pathologic gynaecomastia of recent onset with ambiguous results. Corrective surgery offers treatment where pharmacologic manipulation has failed, in long standing gynaecomastia for aesthetic reasons and in suspected breast cancer.

## Βιβλιογραφία

- Daniels IR and Layer G. Gynaecomastia. Eur J Surg 2001, 167:885 -892
- Braunstein GD. Pubertal gynecomastia. In: Pediatric Endocrinology, Lifshitz, F (Ed), Marcel Dekker, New York 1996, p197.
- Braunstein GD, Diagnosis and treatment of gynecomastia, Hosp Pract (Off Ed) 1993 28:37
- Moore MP. Male breast cancer. In: Diseases of the Breast, Harris, JR Lippman ME, Morrow M, Hellman, (Eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1996, p859
- Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med 1993, 328:490
- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal

- studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatric* 1990, 116:450
7. Murray NP, Daly MJ. Gynaecmastia and heart failure – Adverse drug reaction or disease process *J Clinic Pharm Ther* 1991;16: 275.
  8. Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C et al . Incidence of gynecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters, *Ann Hum Biol* 1994 21:579.
  9. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A et al . 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
  10. Swerdloff RS, Wang C. Androgen deficiency and aging in men *West J Med* 1993.
  11. Thompson DF, Carter JR. Drug-induced gynaecomastia. *Pharmacotherapy* 1993 13:37
  12. Cavanaugh J, Niewohner CB, Nuttall FQ. Gynaecomastia and cirrhosis of the liver .*Arch Intern Med* 1990, 150:563
  13. Braunstein GD. Aromatase and gynaecomastia. *Endocr Relat Cancer* 1999, 6:315
  14. Chan WB, Yeunr VT, Chow CC, et al. Gynaecomastia as a presenting feature of thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 1999, 75:229
  15. Braunstein GD. Placental proteins as tumor markers In Immunodiagnosis of Cancer, Herberman, RB, Mercer, DW (Eds) Marcel Dekker New York 1990, p673
  16. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, et al Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995, 16: 271
  17. Staiman VR, Lowe FC. Tamoxifen for flutamide /finasteride -induced gynaecomastia. *Urology* 1997, 50:929.
  18. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole and other antiulcer drugs. *BMJ* 1994, 308:503
  19. Jones DJ, Davison DJ, Holt et al . A comparison of danazol and placebo in the treatment of idiopathic gynaecomastia: results of a prospective study in 55 patients. *Ann R Coll Surg Engl* 1990, 72: 296
  20. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynaecomastia. *Am. Surg* 2000, 66:38-40
  21. Braunstein GD, Glassman H. Gynaecomastia In: *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. Bardin, CW, BC Decker, Toronto 1996
  22. Nadeem Qazi, Morlesse J, King DM, Ahmad R and Melson M. Diagnosis and Management of Male Breast Enlargement in Patients with HIV/ AIDS. *The AIDS Reader* 2000, 10:703-8
  23. Colombo-Benkmann M, Buse B, Stern J, Herfarth C. Indications for and Results of Surgical Therapy for Male Gynaecomastia. *The American Journal of Surgery* 1999, 178
  24. James E. Griffin and Jean D. Wilson. Disorders of the testis and the male reproductive tract. In: Williams's text book of Endocrinology, 9<sup>th</sup> edition, Jean D. Wilson et al (Eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998, p 819
  25. Scully RE, Mark EJ et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 12-2000. *N Engl J Med* 2000, 342:1196

Υπεύθυνη αλληλογραφίας: Μ. Σώμαλη, Ενδοκρινολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Κων. Καραμανλή 50, 546 46 Θεσσαλονίκη

Τηλ.: +30 2310 235 711; +30 2310 892 038;  
Fax: +30 2310 235 711; E-mail: somali@otenet.gr

*Corresponding author:* Somali M, Endocrinology Department Hippokratio General Hospital 50, Konstantinou Karamanli str, 546 46 Thessaloniki, Greece  
Tel.: +30 2310 235 711; +30 2310 892 038;  
Fax: +30 2310 235 711; E-mail: somali@otenet.gr