

Ginekomastia *Gynecomastia*

Katarzyna Korzeniowska¹, Jadwiga Kowal¹, Edyta Szalek²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Poznań,

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny, Poznań

Streszczenie

Ginekomastia to łagodny, nieprawidłowy, występujący jedno- lub obustronnie wzrost objętości gruczołów piersiowych u mężczyzn, rezultat rozrostu tkanki gruczołowej, włóknistej i tłuszczowej. Główną przyczyną ginekomastii są zaburzenia równowagi pomiędzy estrogenami a androgenami. Jest ona także częstym powikłaniem polekowym u mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych.

W artykule przedstawiono przykłady ginekomastii zarejestrowane przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu. (*Farm Współ 2011; 4: 171-174*)

Słowa kluczowe: ginekomastia, ginekomastia polekowa

Summary

Gynecomastia is a benign, abnormal, growth of the male breast gland which can occur unilaterally or bilaterally, resulting from a proliferation of glandular, fibrous and adipose tissue. The main cause of gynecomastia is a loss of equilibrium between oestrogens and androgens. It is often reported as drugs adverse effects in males of all age groups.

The article presents cases of drug-induced gynecomastia reports registered in the Regional Center for Monitoring Adverse Drug Reactions in Poznań. (*Farm Współ 2011; 4: 171-174*)

Keywords: gynecomastia, drug-induced gynecomastia

Wstęp

Ginekomastia jest jednostronnym lub obustronnym powiększeniem gruczołów piersiowych u mężczyzn, wynikającym z zaburzenia równowagi między działaniem estrogenów i androgenów na tkankę gruczołową sutka. Do innych czynników, które mogą przyczyniać się do jej rozwoju należą zwiększona wrażliwość tkanki gruczołu piersiowego na estrogeny i/lub czynniki miejscowe (takie jak np. nadmierna produkcja estrogenów w tkankach gruczołu piersiowego, a także zmiany dotyczące receptorów dla estrogenów i androgenów). W rozwoju ginekomastii rozważa się również udział prolaktyny, tyroksyny, kortyzolu, ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, leptyny, receptorów

dla b-hCG, prolaktyny i luteotropiny.

Ginekomastia stanowi również problem psychospołeczny i może prowadzić do pogorszenia jakości życia mężczyzn.

Występowanie

W populacji dorosłych, zdrowych mężczyzn częstość występowania ginekomastii ocenia się średnio na od 30% do 40%. Ale patologia ta może dotyczyć większej ilości mężczyzn (nawet 70%):

- W okresie noworodkowym – u około 30-40% noworodków występuje jawna ginekomastia, czasami z laktacją, większość zaburzeń mija bez komplikacji. Największe nasilenie zmian obserwowane

jest pomiędzy 10. a 12. dniem życia. Ginekomastia noworodkowa jest spowodowana przechodzeniem hormonów (zwłaszcza estrogenów i prolaktyny) od matki.

- W okresie dojrzewania płciowego – problem ten dotyczy przeszło 60% dojrzewających chłopców jako wynik zmian hormonalnych związanych z okresem pokwitania (zaburzenie równowagi między estrogenami i androgenami), największa ilość zachorowań przypada na 13-14 rok życia, z czego prawie 90% przypadków ustępuje samoistnie, w ciągu 3 lat.
- W okresie starzenia - powiększenie gruczołów piersiowych pojawia się u mężczyzn po 50 roku życia. W tej grupie wiekowej głównymi przyczynami tej patologii są schorzenia ogólnoustrojowe, zażywanie leków i hipogonadyzm związany z andropauzą. Ginekomastia w tych okresach życia, ze względu na powszechność występowania, nazywana jest ginekomastią fizjologiczną.

Ilość rejestrowanych przypadków ginekomastii stale narasta, co wynika ze zwiększonej zawartości estrogenów w żywności i w zanieczyszczonym środowisku, coraz częściej występującej otyłości (zwiększenie masy tkanki tłuszczowej, w której odbywa się aromatyzacja androgenów do estrogenów) oraz stosowanie steroidów anabolicznych [1-3].

Przyczyny

Ginekomastia może być objawem wielu łagodnych i złośliwych chorób, prowadzących do zachwiania równowagi pomiędzy działaniem estrogenów i androgenów na tkankę gruczołową sutka - zwiększonego wytwarzania lub działania estrogenów albo zmniejszonego wytwarzania lub działania testosteronu.

Przyczyny ginekomastii:

- nadmiar estrogenów
- niedobór androgenów
- inne przyczyny
 - polekowa
 - w różnych chorobach przewlekłych, takich jak marskość wątroby, niewydolność nerek, zakażenie HIV, w chorobach neurologicznych
 - idiopatyczna (wszystkie badania hormonalne, biochemiczne i badanie przedmiotowe są prawidłowe, a wywiady nie wskazują na żadną przyczynę powiększenia gruczołów piersiowych)

Od pewnego czasu prowadzone są badania dotyczące genetycznej predyspozycji do wystąpienia ginekomastii. Aromatyzacja androgenów do estrogenów odbywa się za pośrednictwem aromatazy, która jest kompleksem enzymatycznym wchodzącym w skład cytochromu P450. Wyniki badań wskazują, że do powstania ginekomastii prowadzić mogą mutacje i polimorfizmy występujące między innymi w genach aromatazy i receptora androgenowego. 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 [2,4,5].

Diagnostyka

Bardzo istotne w diagnostyce choroby jest dokładne uzyskanie informacji dotyczących stosowanych leków, spożycia alkoholu, chorób przewlekłych, objawów niewydolności nerek lub wątroby, zaburzeń czynności tarczycy oraz osłabienia popędu płciowego i zaburzeń erekcji. Standardowe procedury to badanie palpacyjne gruczołów piersiowych i jąder, ocena drugorzędowych cech płciowych (proporcje ciała, stan owłosienia płciowego) oraz ocena stopnia otyłości. U chorych z ginekomastią jednostronną, jeśli istnieje podejrzenie zmiany ogniskowej lub są trudności w jednoznacznym rozpoznaniu ginekomastii, bardzo przydatne jest badanie ultrasonograficzne. Rzadziej wykonuje się mammografię, która jest badaniem bardzo czułym w wykrywaniu raka piersi i w związku z tym polecana głównie u starszych mężczyzn z takim podejrzeniem klinicznym.

Jednostronny guzek piersi, szczególnie u mężczyzn w podeszłym wieku, nakazuje diagnostykę w kierunku zmian nowotworowych łagodnych (nerwiak, włókniaki, naczylniaki, tłuszczaki, torbiele skórzaste), jak i raka.

Diagnostyka hormonalna (oznaczenie stężeń w surowicy testosteronu - T, estradiolu - E2, hormonu luteinizującego - LH) wdrażana jest głównie w przypadkach ginekomastii po okresie pokwitania, u szczupłych mężczyzn, przy dużym nasileniu i narastaniu zmian, tkliwości piersi, zaburzeniach erekcji, obniżeniu potencji lub zmian wielkości i konsystencji jąder.

U pacjentów z hipogonadyzmem oznacza się prolaktynę (PRL), a w przypadku podejrzenia guza jądra

ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG).

W prawie 50% przypadków po wykonaniu procedur diagnostycznych (zebranie szczegółowego wywiadu, badania przedmiotowe, analizy biochemiczne i hormonalne) nie udaje się ustalić przyczyny ginekomastii, co kwalifikuje ją jako ginekomastie idiopatyczną [2,6,7].

Leczenie

Niestety, pomimo rozwoju nauk medycznych nadal nie posiadamy w pełni skutecznych i bezpiecznych sposobów leczenia ginekomastii. Na rynku farmaceutycznym ciągle brak leku oficjalnie zarejestrowanego do jej leczenia.

W możliwych przypadkach zastosować należy leczenie przyczynowe. Pacjentów, u których badania nie wskazują przyczyny ginekomastii, zwykle początkowo poddaje się obserwacji. Nawet w 85% przypadków można spodziewać się samoistnej regresji zmian. Jeśli ginekomastia była wywołana przyjmowaniem leku to już po około miesiącu od jego odstawienia powinniśmy obserwować ustępowanie zmian.

W ostatnich latach coraz częściej pacjenci (szczególnie z długo trwającą i nasiloną ginekomastią) korzystają z różnych metod operacyjnego zmniejszenia gruczołów piersiowych.

U pacjentów z rakiem prostaty leczonych antyandrogenami, u których istnieje wysokie ryzyko przerostu gruczołów piersiowych bywa stosowana profilaktyczna radioterapia.

Farmakoterapia ginekomastii jest nie tylko trudna z powodu braku leków do stosowania w tej grupie pacjentów. Dodatkowo proces leczniczy utrudnia fakt, że stosowane leki wykazują średnią skuteczność, a występujące po nich działania niepożądane często ograniczają ich zastosowanie.

Testosteron przywracający zaburzoną równowagę między androgenami a estrogenami jest skuteczny głównie w przypadkach hipogonadyzmu. Jednak będąc substratem dla aromatazy może nasilać ginekomastię.

Danazol (właściwości antygonadotropowe, antyestrogenowe, androgenowe i anaboliczne) jest lekiem z dużym spektrum działań niepożądanych nietolerowanych przez chorych, co znacznie limituje jego zastosowanie w ginekomastii.

Tabela 1. Leki i inne substancje wywołujące ginekomastię [2]

Table 1. Medicines and other substances triggering gynecomastia

Mechanizm działania	Przykłady leków i innych substancji
działanie estrogenowe	estrogeny (dietylstilbestrol) glikozydy nasercowe (digoksyna)
pobudzenie wydzielania estrogenów	gonadotropina kosmówkowa, klomifen
zahamowanie syntezy testosteronu i DHT	imidazole (ketokonazol, metronidazol) przeciwnowotworowe (metotreksat, alkaloidy Vinca) finasteryd
hamowanie wiązania androgenów z receptorami	antyandrogeny (bikalutamid, flutamid, octan cyproteronu) 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)
	inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril)
	leki psychotropowe, przeciwdrgawkowe (diazepam, haloperidol, fenytoina), leki przeciwdepresyjne
	leki antyretrowirusowe (inhibitory proteazy)
	inhibitory pompy protonowej (omeprazol)
	metyldopa, izoniazyd, teofilina, metoklopramid
	mitotan
używkki (alkohol, marihuana, heroina, amfetamina)	

Klomifen wybiórczo zapobiega wiązaniu się estradiolu z receptorami w podwzgórz i przez sprzężenie zwrotne prowadzi do zwiększonego wydzielania hormonów gonadotropowych i pośrednio testosteronu. W dużych dawkach wykazuje działanie przeciwestrogenowe. Niestety, brak jest wyników potwierdzających jego efektywność i bezpieczeństwo.

Inhibitory aromatazy są skuteczne w przypadkach ginekomastii wywołanej zwiększoną aktywnością tego enzymu, np. uwarunkowaną genetycznie oraz wywołanej podawaniem testosteronu.

Tamoksyfen i raloksyfen to selektywni modulatory receptora estrogenowego wykazujący aktywność antagonistyczną w stosunku do receptorów estrogenowych w gruczole piersiowym. W dotychczasowych obserwacjach, głównie wśród pacjentów z ginekomastią pokwitaniową i idiopatyczną, wykazują bezpieczeństwo i dużą skuteczność w redukcji ginekomastii i towarzyszącego bólu piersi [2,6].

Ginekomastia polekowa

Aż 10-20% ginekomastii jest rezultatem stosowania różnorodnych leków i używek, głównie wpływających na równowagę hormonalną androgenów i estrogenów (tabela 1).

Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu w latach 2010/2011 zarejestrował 6 przypadków polekowych reakcji niepożądanych w postaci ginekomastii. Wystąpiły one u 6 pacjentów w wieku od 48 do 71 lat leczonych preparatami zawierającymi spironolakton. Wskazaniem

do jego stosowania były obrzęki związane z marskością wątroby lub zastoinową niewydolnością serca. U wszystkich chorych, u których lek odstawiono, już po około miesiącu obserwowano ustępowanie zmian.

Spironolakton i jego aktywne metabolity (włączając 7 α -tiometyl-spironolakton i kanrenon), działające jako specyficzni antagoniści aldosteronu, wywierają swój wpływ poprzez wiązanie konkurencyjne z receptorami mineralokortykoidu, zlokalizowanymi w nerkach, sercu i naczyniach krwionośnych.

Działania niepożądane związane ze steroidopodobną strukturą spironolaktonu obejmują oprócz bolesnego przerostu gruczołów piersiowych, spadek libido i względną impotencje u mężczyzn oraz nieprawidłowości menstruacyjne, brak miesiączki, krwawienia w okresie po menopauzie i bolesność piersi u kobiet [8].

Ginekomastia jest ciągle przedmiotem wielu obserwacji klinicznych. Wynika to z ciągle niejasnej jej etiologii i patogenezy, poszukiwań skutecznej i bezpiecznej metody jej leczenia farmakologicznego.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 854 92 16

✉ katakorz@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Czajka I, Zgliczyński W. Ginekomastia – patogenez, rozpoznawanie i leczenie. *Pol J Endocrinol* 2005;3:269-77.
2. Czajka-Oraniec I, Zgliczyński W. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu ginekomastii. *Postępy Nauk Medycznych* 2008;(3):174-83.
3. Derkacz M, Chmiel-Perzyńska I, Nowakowski A. Ginekomastia - trudny problem diagnostyczny. *Endokrynol Pol* 2011;62:190-201.
4. Czajka-Oraniec I, Zgliczyński W, Kuryłowicz A i wsp. Association between gynecomastia and aromatase (CYP19) polymorphisms. *Eur J Endocrinol* 2008;158:721-7.
5. Czajka-Oraniec I, Zgliczyński W. Fenotyp pacjentów z ginekomastią. *Endokrynol Pol* 2008;59:131-9.
6. Zgliczyński W. Ginekomastia. [W]: *Standardy Endokrynologii*. Zgliczyński S, Zgliczyński W (red.). Studio Pin; 2002:113-5.
7. Kamibayashi T, Tsuchida T, Tsujikawa T i wsp. Spironolactone-induced gynecomastia. *Applied Radiology* 2011;40:30-1.