



### Introducción

La ginecomastia es la presencia de tejido mamario palpable en el varón y se la considera la manifestación más común del exceso de estrógenos en los hombres.

### Fisiología

- Estrógenos, progesterona y hormona de crecimiento (GH): estimulan la formación de la mama. Sólo son efectivas por intervención de la GH, que estimula la producción de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) promoviendo el desarrollo de la glándula.
- Prolactina (PRL): estimula la proliferación epitelial en presencia de estrógenos y la diferenciación alveolar en presencia de progesterona.
- Andrógenos: inhiben el desarrollo mamario.

### Diagnóstico Diferencial con Lipomastia

La lipomastia o pseudoginecomastia es el aumento de la glándula debido al aumento de tejido adiposo sin proliferación glandular. Al examen físico se describe depresión del pezón. En cambio, la ginecomastia es el verdadero crecimiento glandular.

Frecuentemente es asimétrica (bilateral: 75%-95%). Sin embargo, en la ginecomastia unilateral se observa afección bilateral en la histología. Al examen físico el pezón no se deprime.

### Histología

Se verifica proliferación estromal y del sistema ductal; los conductos se alargan y luego sufren fibrosis y hialinización, lo que lleva a disminución del número de ductos (1-2 años). Cuando se corrige la causa, disminuye el tamaño y contenido celular, con desaparición gradual de los ductos dejando bandas hialinas que pueden eliminarse o persistir.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	30/08	14/09

### Clasificación

- **Fisiológica**
  - Del recién nacido
  - Del adolescente
  - Del envejecimiento
- **Patológica**
  - Exceso relativo de estrógenos
  - Aumento de la producción de estrógenos
  - Fármacos
  - Idiopática

#### Ginecomastia Fisiológica del Recién Nacido

Se debe a estrógenos maternos, placentarios o ambos. Puede estar asociada o no asociada con la producción de leche. Desaparece en pocas semanas, pero puede persistir por más tiempo (por lo general hasta 4 meses)

#### Ginecomastia Fisiológica Puberal

Se observa en el 50% a 70% de los adolescentes; la media de edad media de comienzo es de 14 años. Las mamas pueden ser asimétricas y dolorosas al tacto. En su fisiopatología se describe que los niveles de estradiol alcanzan los valores adultos antes que la testosterona; las concentraciones medias de estradiol son más altas en los varones con ginecomastia. Asimismo, se comprueba formación local de estrógenos dentro de la mama. Suele resolver en 1 a 2 años; con presentación típica, no son necesarios exámenes complementarios (seguimiento clínico por 6 a 12 meses). Se advierte que la macromastia puberal (tejido mamario > 4 cm) puede persistir hasta la edad adulta y se asocia más comúnmente con una endocrinopatía subyacente.

#### Ginecomastia Fisiológica de la Ancianidad

Se verifica en 30% a 60% de los mayores de 70 años y es poco probable que resuelva sola. En su fisiopatología participan:

1. Disfunción testicular que lleva a la disminución de la testosterona total y biodisponible
2. Elevación de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)
3. Aumento de la aromatización periférica
4. Incremento de tejido adiposo (aromatasa)
5. Reducción de la proporción de andrógenos respecto a estrógenos
6. Aumento de los niveles de gonadotrofinas (LH y FSH)
7. Reducción o pérdida del ritmo circadiano de la testosterona plasmática

### **Ginecomastia Patológica**

- Exceso absoluto de estrógenos
- Exceso relativo de estrógenos
  - Deficiencia absoluta de andrógenos
  - Alteración de la relación estrógenos/andrógenos
  - Disminución en la acción de los andrógenos
- Fármacos
- Idiopática (representa alrededor del 50%)

### **Exceso Absoluto de Estrógenos**

- Estrógenos exógenos (dietilestilbestrol, cremas, leche ,pollos)
- Por incremento de la secreción de estrógenos por el testículo
  - Los tumores de células germinales del testículo pueden producir gonadotropina coriónica (hCG)
  - Los tumores de células estromales pueden segregar testosterona y estrógenos autónomamente (células de Leydig)
  - Hermafroditismo verdadero: por secreción de estrógenos gonadales
- Por incremento de la secreción de estrógenos por la glándula suprarrenal
  - Tumores adrenales feminizantes: son infrecuentes y en general malignos; secretan tanto estrógenos como andrógenos. Además hay mayor actividad de la aromatasa.
- Aumento de la actividad de la aromatasa
  - Síndrome de exceso de aromatasa por mutación de su gen: es una afección autosómica dominante, con aumento de estrógenos por mayor aromatización e inhibición de la secreción de gonadotropinas
  - Drogas
  - Cirrosis alcohólica: además hay aumento de SHBG. El alcohol también inhibe el eje gonadal y produce daño testicular directo.
  - Obesidad y edad
  - Hipertiroidismo: tanto por mayor aromatización como por aumento de la SHBG (disminuye la testosterona libre y con mayor nivel de estrógenos libres).
  - Neoplasias: en el coriocarcinoma y el carcinoma hepatocelular, la aromatasa del tejido tumoral puede convertir los andrógenos suprarrenales y testiculares en estrógenos. Asimismo, el carcinoma broncogénico puede secretar hCG.
- Por aumento del sustrato de la aromatasa: carcinoma suprarrenal (aumento de DHEA y delta-4-DHEA), hiperplasia suprarrenal congénita, uso de esteroides anabólicos, hepatopatías (disminuye catabolismo de la delta-4-DHEA), hipertiroidismo (aumento de delta 4)

### Exceso Relativo de Estrógenos

La insuficiencia de la síntesis o acción de la testosterona causa elevación de los niveles de gonadotrofinas y se produce exceso relativo de estrógenos a causa de la aromatización extraglandular de los andrógenos suprarrenales y, en ocasiones, aumento secundario de la secreción de estrógenos testiculares.

- Exceso relativo de estrógenos por deficiencia absoluta de andrógenos
  - a. Hipogonadismo primario
    - i. La testosterona está disminuida, por lo que aumenta la LH que estimula a las células de Leydig, con incremento del nivel de estradiol.
    - ii. Causas: orquitis, trauma testicular, radiación, quimioterapia, síndrome de Klinefelter
  - b. Hipogonadismo secundario
    - i. Si la producción de andrógenos por la suprarrenal se mantiene normal, la aromatización periférica genera aumento estrogénico
    - ii. La ginecomastia es menos frecuente que en el hipogonadismo primario
- Exceso relativo de estrógenos por alteración de la relación estrógenos/andrógenos
  - Insuficiencia renal
  - Cirrosis hepática
  - Hipertiroidismo: aumenta la SHBG, con mayores niveles de testosterona total y reducción de la fracción libre.
  - Drogas
- Exceso relativo de estrógenos por disminución en la acción de los andrógenos
  - Drogas (cimetidina, espironolactona, etc.)
  - Defectos del receptor de andrógenos

### 3. Fármacos

Drug	Mechanism
Amiodarone	Unknown
Calcium channel blockers (diltiazem, verapamil, nifedipine)	Unknown
Central nervous system agents (amphetamines, diazepam, methylodpa, phenytoin, reserpine, tricyclic antidepressants)	Unknown
Cimetidine	Androgen receptor antagonism
Cytotoxic agents (alkylating agents, vincristine, nitrosoureas, methotrexate, imatinib)	Primary hypogonadism due to Leydig cell damage
Flutamide	Androgen receptor antagonism
Hormones	
Androgens	Aromatization to estrogens; other mechanism?
Estrogens	Direct stimulation of the breast
Human chorionic gonadotropin	Stimulation of testicular Leydig cell estrogen secretion
Isoniazid	Possibly refeeding
Ketoconazole, metronidazole	Inhibition of testosterone synthesis
Marijuana	Androgen receptor antagonism
D-penicillamine	Unknown
Phenothiazines and other dopamine-receptor antagonists	Elevated serum prolactin with secondary hypogonadism
Spiroinolactone	Androgen receptor antagonism; at high doses, interference with testosterone biosynthesis
Theophylline	Unknown
HAART	Unknown

#### Box 2. Mechanisms of drug-induced gynecomastia

- I. Increased serum estrogens or estrogen like activity
  - A. Exogenous estrogens (intentional or unintentional exposure)
  - B. Increased aromatization of androgens to estrogens
    1. Androgens
    2. Ethanol abuse
  - C. Estrogen agonist activity (digitoxin)
- II. Decreased serum testosterone
  - A. Hypogonadotropic hypogonadism
    1. LHRH agonists/antagonists
    2. Possibly HAART therapy for HIV
  - B. Hypergonadotropic hypogonadism
    1. Destruction or inhibition of Leydig cells: chemotherapeutic/cytotoxic agents (eg, alkylating agents, vincristine, methotrexate, nitrosoureas, cisplatin, imatinib)
    2. Decreased testosterone or DHT biosynthesis
      - a. Ketoconazole
      - b. Metronidazole
      - c. Spiroinolactone (high doses)
      - d. Finasteride and dutasteride
- III. AR blockade
  - A. Flutamide, bicalutamide
  - B. Cimetidine
  - C. Marijuana
  - D. Spiroinolactone
- IV. Increased serum prolactin
  - A. Antipsychotic agents
  - B. Metoclopramide
  - C. Possibly calcium channel blockers
- V. Possible refeeding gynecomastia
  - A. Isoniazid
  - B. Digoxin
  - C. Effective HAART therapy for HIV disease
- VI. Unknown
  - A. HAART
  - B. Human GH
  - C. Amiodarone
  - D. Calcium channel blockers (eg, nifedipine, verapamil, diltiazem)
  - E. Amphetamines
  - F. Diazepam
  - G. Antidepressants (tricyclics and selective serotonin reuptake inhibitors)

### **Fármacos Fuertemente Asociados con Ginecomastia**

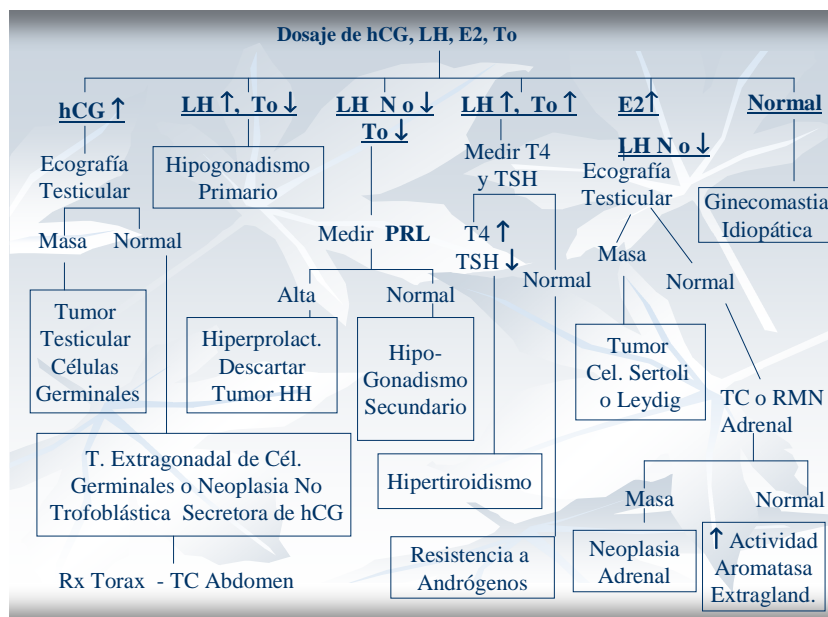
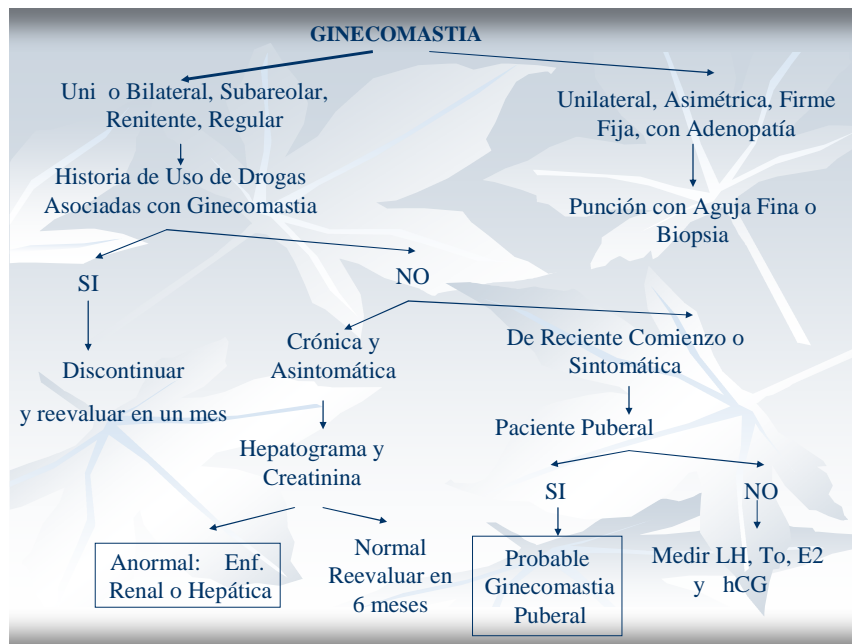
- HCG
- Estrógenos
- Cetoconazol, cimetidina, espironolactona
- Digitálicos
- Somatotrofina
- Inhibidores de la 5 alfa-reductasa
- Flutamida, bicalutamida, ciproterona
- Análogos de la LHRH
- Marihuana
- Alcohol

### **Ginecomastia Ambiental**

- Lociones o cremas para la calvicie
- Transferencia inadvertida de estrógenos locales
- Exposición ocupacional
- Alimentos o leches de animales tratados con estrógenos
- Líquido para embalsamar
- Fitoestrógenos (cerveza, leche de soja)

### **Diagnóstico**

- Anamnesis exhaustiva (historia familiar y personal, medicación, marihuana, alcohol, reciente aparición, sintomática, signos y síntomas de hipogonadismo, etc.)
- Examen físico (mamas, testículos, tiroides )
- Ecografía mamaria: distingue glándula mamaria de tejido graso
- Mamografía: ayuda a distinguir entre malignidad o benignidad (sensibilidad y especificidad del 90%)
- Laboratorio: rutina completa, perfil tiroideo, beta –HCG, testosterona libre y total, estrógenos, LH, FSH, DHEAS, antígeno carcinoembrionario, alfa-feto-proteína
- Ecografía testicular si la beta–HCG o el estradiol están elevados
- Radiografía de tórax



## Tratamiento Médico

### Antiestrógenos

- Tamoxifeno (20 mg/día el primer mes, luego 40 mg/día)
  - Además de su efecto antiestrógeno. reduce factores de crecimiento (IGF-1)
  - Uso por 3 meses; se suelen observar los resultados al mes
  - Efectiva en el tratamiento de la ginecomastia sintomática ya que reduce el crecimiento y el dolor en un 60% a 90% de los pacientes
  - También se usa en ginecomastias idiopáticas con buenos resultados.
  - Efecto tanto por incremento de LH y testosterona como por bloqueo de los receptores locales de estrógenos en el tejido mamario.
  - Knoblovitz: 20 mg/día por 3 meses y luego 40 mg/día (tratamiento x 6 meses)
- Raloxifeno
  - Modulador del receptor de estrógeno
  - Podría ser más efectivo, con una tasa de un 90% a 100% (en estudio)
- Citrato de clomifeno (50 a 100 mg/día): se usa por un mes; se empieza con 50 mg por 1 mes. Si no hay respuesta, dar 100 mg por otro mes; si aún no responde, derivar a cirugía

### Andrógenos

- Danazol
  - Débil andrógeno para suprimir gonadotrofinas.
  - Dosis: 200 mg, 2 veces al día.
- Testosterona: gel 50 mg/día (hipogonadismo)

### Inhibidores de la Aromatasa

- Anastrozole: 1 mg/día. Recientemente estudiado para la ginecomastia puberal y la inducida por bicalutamida (usado para el cáncer de próstata). Según otros estudios, no es mejor que el placebo.
- Otros: testolactona 450 mg/día

La ginecomastia medicamentosa suele revertir dentro del mes de suspendido el fármaco.

En un estudio se determinó la efectividad y seguridad del tamoxifeno como tratamiento de la ginecomastia, así como la influencia del volumen mamario y el tiempo de evolución de la ginecomastia en la respuesta a la terapia (20 mg/día por 6 meses). En ese ensayo retrospectivo, descriptivo, no controlado, se evaluaron 43 pacientes con ginecomastia (12-62 años), con la inclusión de 29 sujetos con ginecomastia puberal, 8 casos causados por



fármacos, 4 individuos con hipogonadismo, 3 pacientes con ginecomastia idiopática y un enfermo con causa tóxica. Los criterios de inclusión fueron ginecomastia puberal que no logró regresión en 2 años, mastalgia y crecimiento rápido. Los criterios de exclusión incluyeron índice de masa corporal  $> 30 \text{ kg/m}^2$  o superior al percentilo 95 para edad y sexo. En las características basales se reconocieron 20 pacientes con mastodinia, 33 sujetos con diámetro  $> 4 \text{ cm}$ , duración inferior a los 2 años en 30 enfermos, pero más de 2 años en 9 casos. La mastodinia desapareció en todos los participantes a los 3 meses y la ginecomastia desapareció a los 6 meses en el 62% de los casos ( $n = 26$ ). Todas las ginecomastias inducidas por antiandrógenos desaparecieron. Se describió resolución del 52% en los casos mayores de 4 cm, pero del 90% en sujetos con ginecomastia menor a 4 cm ( $p < 0.05$ ). El tamoxifeno fue bien tolerado.

En otro estudio se evaluó el efecto del anastrozol en el tamaño mamario. Se evaluaron 42 pacientes con ginecomastia  $> 2 \text{ cm}$ . Los valores medios de la duración de la enfermedad, la edad y el índice de masa corporal fueron respectivamente  $7 \pm 2.5$  meses,  $13 \pm 1.8$  años y  $28.3 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$ . Se administró anastrozol (1 mg/día) por 6 meses. El área mamaria se redujo aproximadamente en el 63% de los pacientes. El volumen mamario en el 57%. Ambos resultados fueron estadísticamente significativos y el tratamiento fue bien tolerado.

### **Tratamiento Quirúrgico**

Se indica ante:

- Fracaso al tratamiento médico
- Afecta la calidad de vida
- Sospecha de malignidad
- Larga evolución (1 año)

**Sequimiento:** si no se detecta una causa: OBSERVACIÓN, con examen mamario cada 3 meses hasta que revierta o se estabilice, luego puede ser anual.

### **Cáncer de Mama en el Varón**

- Incidencia: 1/100 mil/año
- Representa el 0.2 % de los cánceres en el varón.
- El síndrome de Klinefelter tiene 20 a 50 veces más riesgo.
- Suele ser unilateral e indoloro
- Otros factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama son: obesidad, alcohol, uso de estrógenos exógenos, enfermedad testicular, antecedente familiar, alta temperatura ambiental, radiación de tórax y daño hepático (estados hiperestrógenicos crónicos)
- Ante la sospecha: realizar biopsia.

Ginecomastia	Ca. De mama
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tejido firme o elástico</li> <li>✓ Área concéntrica a la areola y circunferencial</li> <li>✓ Clínicamente bilateral en el 50% de los pacientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Masa dura, firme</li> <li>✓ Localizada por fuera del complejo areolar.</li> <li>Asimétrica</li> <li>✓ Generalmente unilateral. acompañada de retracción de la piel, ulceración, adherida a planos profundos, secreción mamaria.</li> <li>Adenopatías</li> </ul>
Mamografía	Biopsia

### **Bibliografía**

1. Ginecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. Alfredo Carlos Simoes Dornellas Barros, Marcela de Castro Moura Samparo. Sao Paulo Med J. 2012; 130(3): 187-197
2. Enfoque práctico del manejo de la ginecomastia. 6 preguntas que debe responderse el pediatra ante un paciente con ginecomastia. Guillermo Alonso, María Eugenia Escobar, Viviana Pipman y col. Arch Argent Pediatr 2011; 109(4): 365-368
3. Ginecomastia- evaluation and current treatment option. Ruth E Johnson, Cindy A Kermatt, M Hassan Murad. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2011;7 145-148
4. Clinical Practice. Gynecomastia. Braunstein GD. N Engl J Med. 2007; 357: 1229-1237
5. Approach to the patient with gynecomastia. Harold E Carlson. 2011. J. Clin Endocrinol Metab, 96(1): 15-21
6. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic of the Anastrozole in Pubertal Boys with recent onset Gynecomastia. Nelly Mauras, Kim Bishop, Debbie Merinbaum, et al. J. Clin Endocrinol Metab. 2009. 94(8): 2975-2978
7. Terapia médica de la ginecomastia con tamoxifeno. Influencia del volumen y duración de la ginecomastia en el resultado terapéutico. Enzo Devoto y col. Rev. Méd Chile 2007; 135: 1558-1565