

Andrologia pediatrica

Ginecomastia: quadri clinici e trattamento

Federico Baronio
Rita Ortolano
Antonio Balsamo

Azienda Ospedaliero-
Universitaria, Policlinico S.
Orsola Malpighi, Dipartimento di
Scienze Mediche e Chirurgiche,
UO Pediatria, Programma
Endocrinologia, Università di
Bologna

La ginecomastia è una proliferazione benigna del tessuto ghiandolare mammario maschile, di comune riscontro in alcuni periodi della vita come nell'epoca neonatale e in adolescenza. Può essere classificata in due forme: fisiologica e patologica. Uno squilibrio fra estrogeni e androgeni (E/A) in favore degli estrogeni è spesso alla base del fenomeno. La ginecomastia è patologica quando si associa a un deficit di androgeni e/o all'eccesso di estrogeni, anche secondario all'uso di farmaci, droghe o cosmetici. La ginecomastia puberale, anche se spesso è un fenomeno fisiologico, merita un'attenta anamnesi e valutazione da parte del pediatra; raramente richiede un trattamento, poiché in genere si risolve in circa 12-36 mesi. Gli accertamenti che è consigliato eseguire nei casi sospetti riguardano la funzionalità epatica, renale ed endocrina. Il trattamento della ginecomastia puberale viene riservato ai casi di lunga durata in cui si associano dolore e/o problemi psicologici. Le terapie disponibili sono di tipo medico (androgeni, anti-estrogeni e inibitori dell'aromatasi) e chirurgico. Se la ginecomastia è causa di stress psicologico per il paziente dopo un eventuale trattamento medico risultato inefficace, può essere sottoposta a correzione chirurgica, preferibilmente al termine della pubertà. Il paziente deve essere correttamente informato che il trattamento chirurgico non è scevro da rischi e complicanze locali anche irreversibili.

Riassunto

Gynaecomastia is a benign proliferation of male breast glandular tissue, commonly found in certain periods of life such as neonatal age and adolescence. Gynaecomastia can be classified in two forms: physiological and pathological. An imbalance between oestrogen and androgen in favour of the former is the common basis of the phenomenon. Gynaecomastia is pathological when it is associated with androgen deficiency and/or an excess of oestrogen, also secondary to the use of medications, drugs or cosmetics. Pubertal gynaecomastia, although frequently a physiological phenomenon, warrants careful medical history and evaluation by the paediatrician; it rarely requires treatment, and typically resolves in 12-36 months. In suspected cases, liver, renal and endocrine function should be monitored. Treatment of pubertal gynaecomastia is reserved for cases of longer duration associated with pain and/or psychological problems. Available therapies include medical (androgens, anti-oestrogens and aromatase inhibitors) and surgical. If gynaecomastia causes psychological stress to the patient, surgical correction can be considered after ineffective medical treatment, preferably at the end of puberty. The patient must be properly informed that the surgery is not without risks of irreversible local complications.

Summary

Metodologia della ricerca bibliografica

La ricerca degli articoli più rilevanti degli ultimi anni utili ai fini di questa *review* è stata effettuata sulla ban-

ca bibliografica Medline, utilizzando come motore di ricerca PubMed e come parole chiave "Gynecomastia" "Gynecomastia and adolescents" "Gynecomastia and children" "Prepubertal gynecomastia" "Gynecomastia treatment".

Introduzione

La ginecomastia vera è una proliferazione benigna del tessuto ghiandolare mammario maschile. Si può presentare come una massa dolente uni o bilaterale, fissa, al di sotto della regione areolare o come progressiva e non dolente ipertrofia della mammella (De Groot et al., 2015). Il pediatra deve conoscerne le possibili cause endocrine che ne sono alla base e discernere fra le situazioni in cui sia fisiologica o rappresenti, al contrario, manifestazione di un processo patologico sottostante, anche grave.

Eziopatogenesi

La proliferazione del tessuto ghiandolare mammario è stimolata dagli estrogeni e dal progesterone, mentre è inibita dagli androgeni; la prolattina, invece, non agisce direttamente sul tessuto mammario.

È pertanto necessario, per l'instaurarsi del fenomeno, che il rapporto estrogeni/androgeni (E/A) sia a favore dei primi. Questo accade fisiologicamente nel neonato, nell'adolescente e nell'adulto-anziano. Il relativo aumento del rapporto E/A nel neonato è causato dalla presenza degli estrogeni materni da passaggio transplacentare, mentre nell'adolescente e nell'adulto anziano per la trasformazione in estrogeni da parte dell'aromatasi, di quote di testosterone circolanti ridotte.

Quando invece è presente deficit di androgeni e/o eccesso di estrogeni, per varie cause che verranno affrontate successivamente, la ginecomastia deve essere considerata come il risultato di un fenomeno francamente patologico. In genere in questo caso è bilaterale (Tab. I).

Ginecomastia fisiologica

La prevalenza della ginecomastia in alcuni periodi della vita è tale da essere considerata quasi un fenomeno

fisiologico come nel neonato (60-90% dei nati) e nell'adolescente. Da quanto riportato in letteratura l'incidenza nel soggetto pubere varia dal 3,9 al 64,6% (Kumanov et al., 2007) per la mancanza di criteri uniformi di definizione (dimensioni della ghiandola mammaria 0,5-2 cm di diametro). Insorge fra i 10 e 13 anni con picco di incidenza allo stadio puberale di Tanner 3-4 e volume testicolare di 5-10 ml, nei 2/3 dei casi è bilaterale ed è rara dopo i 17 anni. In circa il 50% degli adolescenti affetti da ginecomastia è presente familiarità, anche se le basi genetiche di tale fenomeno non sono note (Lawrence et al., 2004).

I meccanismi eziopatogenetici della ginecomastia puberale non sono ancora del tutto chiari, e molto probabilmente una molteplicità di fattori concorre al suo instaurarsi e alla variabilità del fenotipo.

Rapporto estrogeni/androgeni

Nel maschio durante l'adolescenza i livelli di estrogeni e testosterone aumentano progressivamente. È pertanto possibile, anche se molto difficile da dimostrare, che durante i primi stadi di Tanner si realizzi un elevato rapporto E/A secondario all'aromatizzazione periferica di quote non elevate di testosterone (Biro et al., 1990). È inoltre interessante notare che mentre la produzione estrogenica è continua durante tutto il giorno, la produzione di testosterone nelle prime fasi di sviluppo puberale avviene principalmente durante la notte. Questa condizione porterebbe pertanto un ulteriore contributo alla aumento del rapporto E/A in pubertà (Swerdlow, 2015).

Sensibilità del recettore per gli estrogeni

Alcuni Autori hanno dimostrato che i soggetti con prolungata ginecomastia neonatale potrebbero essere più a rischio di ginecomastia puberale persistente a causa di recettori per gli estrogeni maggiormente sensibili (Welch et al., 2004; Braunstein, 1993).

Tabella I. Ginecomastia fisiologia e patologica, cause e trattamento medico

| | Epoca di insorgenza | Eziopatogenesi | Trattamento |
|--------------------------|---------------------|--|---|
| Ginecomastia fisiologica | Neonato | | Nessuno |
| | Adolescente | Aumentato rapporto E/A | Nessuno/ Farmaci anti estrogeni, inibitori aromatasi/chirurgia |
| Ginecomastia patologica | Variabile | <i>Eccesso di estrogeni</i> (eccesso di aromatasi, tumori testicolari, surrenalici, iperplasia surrenale congenita) | Inibitori dell'aromatasi Rimozione della neoplasia glucocorticoidi |
| | | <i>Deficit di androgeni</i> (ipogonadismo, ipertiroidismo, epatopatie, iperprolattinemia) | Testosterone/DHT |
| | | <i>Cause esogene</i> (farmaci/droghe) | Sospensione dell'utilizzo di farmaci/droghe sospette |

Leptina

Dundar et al. ha riscontrato livelli significativamente più elevati di leptina in un gruppo di soggetti con ginecomastia puberale sani e non obesi rispetto ai controlli. La leptina potrebbe in questi soggetti avere indotto una diretta stimolazione ghiandolare mammaria (sono presenti i recettori della leptina sulla ghiandola) e avere attivato localmente sia l'aromatasi sia i recettori degli estrogeni (Dundar et al., 2005).

IGF1 e crescita

Uno studio recente di Mieritz, che ha coinvolto 501 bambini e adolescenti danesi sani, ha evidenziato livelli più elevati di IGF-1 nei soggetti con ginecomastia rispetto agli altri, ipotizzando che l'asse GH-IGF1 possa essere coinvolto nella patogenesi della ginecomastia puberale (Mieritz et al., 2015).

In ogni caso, di regola, di fronte a un soggetto che presenti un esame obiettivo normale con appropriato sviluppo puberale per l'età e un'anamnesi completamente negativa, è ragionevole rassicurare la famiglia, non procedere a ulteriori approfondimenti e rivalutare il ragazzo dopo 6 mesi. La regressione spontanea della ginecomastia avviene in 1-3 anni nel 90% dei casi, grazie alla riduzione del rapporto E/A secondaria alla piena maturazione testicolare (Lazala e Saenger, 2002).

Ginecomastia patologica

La *ginecomastia patologica* può essere causata dall'uso di farmaci, malattie endocrinologiche (tiro-tossicosi, sindrome da eccessiva espressione dell'aromatasi), tumori (surrenali, testicolari, con produzione ectopica di beta-HCG), malattie croniche (cirrosi epatica, nefropatie e dialisi), anomalie cromosomiche (sindrome di Klinefelter), genetiche (ipogonadismo primitivo, resistenza agli androgeni, sindrome di Kallmann) e da varie altre condizioni in grado di alterare il metabolismo ormonale correlato.

Anche in questi casi la ginecomastia può essere espressione di un eccesso di estrogeni o di un'insufficiente produzione di androgeni causati da una patologia concomitante.

Eccesso di estrogeni

Questa condizione potrebbe avere la sua origine in:

- esposizione a *disrupters* endocrinologici;
- tumori testicolari o del surrene;
- iperplasia surrenale congenita;
- sindrome da eccesso di aromatasi;
- obesità generalizzata;
- ipertiroidismo.

La ginecomastia prepuberale deve considerarsi sempre sospetta, fino a prova contraria, nonostante spesso sia definita idiopatica (Einav-Bachar, 2004) e trovi la sua ipotesi eziologica in un eccesso di produzione di estrogeni.

Disrupters endocrinologici: è noto che alcune sostanze chimiche, presenti anche nell'ambiente, possano avere un effetto estrogeno simile o anti-androgeno (Toppari, 2008; Norgil Damgaard, 2002). Henley et al. ha dimostrato la relazione fra l'utilizzo di prodotti per la igiene personale (*tea tree oil* - olio dell'albero del the) e la ginecomastia di due soggetti prepuberi di 3 e 10 anni. La sospensione di tale prodotto ad attività estrogenica e blandamente antiandrogenica (Henley, 2007), consentì la risoluzione della ginecomastia in 3 mesi.

Neoplasie testicolari: - *beta-HCG secernenti* (la produzione di estrogeni avviene per stimolazione LH simile delle cellule di Leydig da parte del beta-HCG: queste neoplasie hanno 2 picchi di incidenza: uno prima dei 2 anni, l'altro dopo i 14. I fattori di rischio associati sono il criptorchidismo e la disgenesia gonadica); - *a cellule di Leydig* (picco di incidenza a 5-6 anni; produzione diretta di estrogeni); - *a cellule di Sertoli* (comparsa dopo i 5 anni, aumento dell'attività aromatasica; associazione con sindrome di Peutz-Jegers. In questi casi la ginecomastia può precedere la comparsa di massa testicolare palpabile.

Tumori della corteccia surrenalica: sono neoplasie maligne e scarsamente differenziate, possono produrre estrogeni, ma generalmente secernono DHEA che viene poi aromatizzato a estrone nei tessuti (Diamantopoulos e Bao, 2007).

Iperplasia surrenale congenita: alcune forme di iperplasia surrenale congenita (CAH) (deficit di 21 idrossilasi, 3 beta-idrossisteroide deidrogenasi e 11 beta idrossilasi) sono state correlate allo sviluppo di ginecomastia. Wasniewska et al. ha descritto due casi uno di 8 l'altro di 13 anni affetti da *late onset* CAH e ginecomastia, regredita dopo 5-8 mesi di appropriata terapia corticosteroidica sostitutiva (Wasniewska et al., 2008).

Sindrome da eccesso di aromatasi: la sindrome da eccesso di aromatasi è una malattia eterogenea causata da una mutazione attivante del gene dell'aromatasi *CYP19*. È caratterizzata nel maschio da elevati livelli di estrogeni, crescita accelerata, ginecomastia prepuberale e insufficienza testicolare (Fukami et al., 2014). È stata descritta per la prima volta nel 1998 da Stratakis et al. nel sesso femminile (telarca prematuro, macromastia, dimensioni uterine elevate, cicli mestruali irregolari) (Stratakis et al., 1998).

Obesità: esistono in letteratura dati contrastanti sulla correlazione diretta fra ginecomastia e obesità generalizzata. Sher, Georgiadis e Einav-Bachar (Einav-Bachar et al., 2004; Georgiadis et al., 1994; Mieritz et al., 2014) hanno riportato in diverse coorti l'associazione fra ginecomastia, elevato indice di massa corporea (BMI) e massa adiposa (plicometria); tuttavia Biro e Kumanov non hanno riportato gli stessi risultati (Biro et al., 1990, Ersoz et al., 2002).

Iperitiroidismo: la ginecomastia è stata rilevata nel 10-40% dei pazienti affetti da ipertiroidismo. In questi casi

il trattamento della patologia tiroidea consente la risoluzione della ginecomastia, influenzando sulla riduzione dei livelli di *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG). Tale proteina presenta infatti alta affinità per gli androgeni e un suo aumento ne causa la riduzione dei valori circolanti. L'ipertiroidismo inoltre induce l'attività aromatasica (Mieritz et al., 2014)

Insufficienza di androgeni

Virtualmente ogni soggetto affetto da ipogonadismo ipergonadotropo può manifestare ginecomastia. L'insufficiente produzione di testosterone causa un aumento di LH ipofisario, il quale a sua volta esercita uno stimolo sulle rimanenti cellule di Leydig, che a loro volta possono produrre estrogeni. Tale condizione permette un effetto estrogenico netto e non contrastato sulla ghiandola mammaria.

La *sindrome di Klinefelter* (47, XXY; 1:600 nati maschi) per esempio è causa di ipogonadismo ipergonadotropo e si caratterizza per habitus eunucoide, testicoli di ridotte dimensioni, alterazioni del comportamento, ginecomastia e sterilità. Circa il 50-70% di questi soggetti presenta ginecomastia con un rischio 58 volte maggiore di insorgenza di neoplasia mammaria (rischio relativo del 3%) rispetto al maschio 46, XY (Swerdlow et al., 2005)

Il *deficit dell'enzima 17-chetoreduttasi*, causa una ridotta conversione dell'androstenedione in testosterone e i pazienti affetti tipicamente sviluppano ginecomastia in pubertà (Narula e Carlson, 2007).

Al contrario i pazienti affetti da *ipogonadismo ipogonadotropo* (sindrome di Kallmann associata e non ad anosmia; ipopituitarismo post radioterapia o interventi di neurochirurgia per neoplasie intracraniche, panipopituitarismo congenito) sono meno a rischio di sviluppare ginecomastia, poiché sono ridotti i valori sia di testosterone che di gonadotropine. Tuttavia in alcuni casi è possibile la comparsa di ginecomastia per un aumento dell'aromatizzazione degli steroidi surrenalici.

Insensibilità agli androgeni: alcune mutazioni a carico del recettore degli androgeni (AR) possono portare un soggetto con cariotipo maschile (46, XY) a sviluppare un fenotipo femminile (resistenza completa agli androgeni) mentre altre, meno gravi, a un maschio parzialmente virilizzato. In questo caso è frequente riscontrare ginecomastia, al termine della pubertà, poiché vi è ridotta azione contrastante gli androgeni a livello della ghiandola mammaria. Studi di biologia molecolare hanno evidenziato la relazione fra il numero di triplette CAG a livello dell'esone 1 di AR e grado di resistenza agli androgeni. È possibile che altre variazioni genetiche a carico di AR, non ancora conosciute, possano rendere conto della variabilità del grado di sensibilità agli androgeni nella popolazione generale (Ma, 2008).

Recettori LH e HCG

Non è nota la funzione dei recettori per LH e HCG nella ghiandola mammaria del maschio, ma poiché nel

Klinefelter e nei soggetti con neoplasie hCG secernenti è comune riscontrare ginecomastia, è possibile che essa sia il risultato, oltre che del noto meccanismo legato al rapporto E/A, anche di un effetto diretto di tali tropine (Carlson et al., 2004).

Malattie croniche

Le epatopatie croniche, la fibrosi cistica, la colite ulcerosa e la insufficienza renale cronica, l'AIDS e la malnutrizione grave sono condizioni associate a ginecomastia. Nel soggetto malnutrito, con disfunzione epatica, quando viene ripristinato l'introito calorico aumenta la produzione estrogenica e androgenica, mentre il fegato danneggiato non riesce a degradare gli estrogeni, provocando un aumento del rapporto E/A (Mahoney, 1990).

L'uremia causa disfunzione testicolare, con aumento di LH e diminuita produzione di testosterone (Tab. II).

Farmaci e droghe

Circa il 20% dei casi di ginecomastia è causato da agenti farmacologici e chimici (Tab. III). La stretta relazione causa effetto è difficile da dimostrare e le segnalazioni sono da attribuire a case reports. Anche l'*abuso di droghe* (marijuana, eroina, metadone, alcol e anfetamine) può portare a ginecomastia, ma anche in questo caso non vi sono studi dai risultati univoci (Bowman et al., 2012).

Negli atleti l'utilizzo di *steroidi androgeni anabolizzanti* riduce il livelli delle gonadotropine e aumenta l'aromatizzazione periferica del testosterone in estrogeni (Maravelias et al., 2005).

Prodotti di erboristeria: sono noti gli effetti estrogenici e blandamente antiandrogenici di alcune erbe come l'olio dell'albero del the (olio da bagno) (Henley et al., 2007), *Tribulis terrestris* (anabolizzante naturale) e *Angelica polymorpha varsinensis* (Dong Quai).

Diagnosi differenziale

La ginecomastia asimmetrica desta in genere maggiore allarme; tuttavia è comune e può essere considerata come una fase intermedia nello sviluppo di una ginecomastia bilaterale. Sebbene un neurofibroma, lipoma, linfangioma, ematoma e cisti dermoide possano essere causa di un incremento volumetrico eccentrico unilaterale, la condizione più severa che deve essere esclusa (attraverso la biopsia) è il carcinoma mammario, raro (1% dei casi nel maschio 46, XY;), ma più frequente nel Klinefelter (3% dei casi).

Inquadramento diagnostico

Gli adolescenti affetti da ginecomastia devono essere attentamente esaminati.

L'anamnesi è volta principalmente a escludere una storia di pregresso criptorchidismo, infezioni virali (parotite), malattie renali, epatopatie o familiarità per gi-

Tabella II. Cause di ginecomastia e meccanismo eziopatogenetico.

| Condizione clinica | Organo/recettore | Meccanismo |
|--|----------------------------------|---|
| Pubertà | Testicolo (e tessuto adiposo) | ↑Relativo di estrogeni |
| Tumore a cell. di Leydig o Sertoli | Testicolo | ↑Produzione di estrogeni |
| Tumore a cellule germinali | Testicolo (o sede extragonadica) | ↑hCG - ↑estrogeni |
| Tumore adrenosurrenalico | Surrene | ↑DHEA ↑E2 (da conversione periferica) ↑Androstenedione |
| Ipogonadismo primario | Testicolo | ↓Testosterone ↑estrogeni (relativo) |
| Ipogonadismo secondario | Ipotalamo-ipofisi | ↓LH e FSH ↓testosterone - ↑Estrogeni (relativo) |
| Obesità | Tessuto adiposo | ↑Attività aromatasi - ↑Estrogeni |
| Ipertiroidismo | Tiroide | ↑SHBG - ↓testosterone - ↑Estrogeni (relativo) |
| Epatopatie | Fegato | ↑SHBG - ↓testosterone - ↑Estrogeni (relativo) |
| Insufficienza renale cronica | Rene (dialisi) | ↑SHBG ↓testosterone ↑Estrogeni (relativo) |
| Spironolattone | Sangue | Spiazza E2 da legame con SHBG ↑estrogeni (relativo) |
| Anomalie genetiche | Recettore per androgeni | ↓Azione periferica del testosterone |
| Antagonisti degli androgeni | Recettore per androgeni | ↓Azione periferica del testosterone |
| Estrogeni esogeni (estradiolo fitoestrogeni – xenoestrogeni) | Recettore per estrogeni | ↑Estrogeni |

necomastia. Deve essere inoltre inclusa l'anamnesi farmacologica recente (steroidi anabolizzanti negli sportivi o sostanze stupefacenti (Bowman et al., 2012).

È opportuno eseguire anche un approfondimento di tipo psicologico, per evidenziare lo stato mentale del soggetto e l'entità del disturbo che reca la ginecomastia nella vita quotidiana.

L'esame obiettivo del paziente deve essere condotto con particolare attenzione, valutando dimensioni corporee (peso, altezza, segmento inferiore) e stadio di sviluppo puberale. L'esame della ghiandola mammaria deve essere eseguito a paziente supino, con le braccia dietro la testa. In caso di ginecomastia vera il medico deve poter palpare fra l'indice e il pollice un'area ferma, discoide, a livello dell'areola mammaria. I segni clinici che devono destare maggiore preoccupazione sono un ingrandimento mammario di recente insorgenza e rapidamente progressivo, alterazioni cutanee sovrastanti, secrezione dal capezzolo, linfadenopatie ascellari (neoformazioni) (Cakan e Kamat, 2007).

È essenziale l'attento esame del distretto genito-urinario, allo scopo di valutare il grado di virilizzazione e la presenza di eventuali masse testicolari o di varicocele. In quest'ultimo caso, nei ragazzi di 12-14 anni, è stata riportata una maggiore incidenza di ginecomastia (Lawrence et al., 2004).

Esami di laboratorio

Se l'anamnesi è negativa e l'esame obiettivo nella

norma per età, non vi è nessuna raccomandazione a eseguire esami di laboratorio nell'adolescente con ginecomastia.

Tuttavia se il soggetto è prepubere, oppure è scarsamente virilizzato per l'età, presenta una massa mammaria eccentrica, oppure di dimensioni maggiori di 4 cm, una rapida progressione della ginecomastia, una massa testicolare o la persistenza dei sintomi oltre i 12-18 mesi è necessario procedere ad approfondimento diagnostico.

Gli esami di primo livello comprendono generalmente la misurazione mattutina della funzionalità tiroidea, i livelli di testosterone, estradiolo, beta-HCG e LH. Inoltre anche il cariotipo, i livelli di DHEA-S e prolattina, la funzionalità epatica e renale possono essere utili (Tab. II). L'ecografia scrotale deve essere obbligatoriamente eseguita nei soggetti con masse testicolari, elevati livelli di estrogeni, testosterone e beta-HCG. Non è necessario eseguire l'ecografia mammaria, la mammografia o l'agoaspirato nella valutazione routinaria della ginecomastia puberale (Cakan e Kamat, 2007).

Terapia

È naturale che, se presente, venga trattata la patologia di base che sottende la comparsa di ginecomastia, così come si elimini il farmaco o l'utilizzo di agenti chimici o voluttuari esogeni sospetti.

Per quanto riguarda la ginecomastia puberale, essa

Tabella III. Farmaci e ginecomastia.

| Antiandrogeni | Meccanismo noto |
|---|---|
| Ciproterone, finasteride, flutamide, chetoconazolo, *spironolattone, nilutamide | Riduzione dei livelli di testosterone *Antagonista recettore degli androgeni |
| Ormoni esogeni | |
| Steroidi anabolizzanti | Aromatizzazione a estrogeni |
| Estrogeni | Stimolazione diretta tessuto mammario |
| GH | Produzione di IGF-1 |
| Gonadotropine | Stimola produzione testicolare di estrogeni |
| Esposizione accidentale | |
| Olii essenziali, creme contenenti estrogeni, liquirizia, latte e carne bovina con estrogeni, the di ortica, fitoestrogeni, soia | Stimolazione diretta tessuto mammario |
| Sostanze d'abuso | |
| Amfetamine, etanolo, eroina, *marijuana | *Antagonista recettore degli androgeni |
| Farmaci neurologici/psichiatrici | |
| Diazepam, aloperidolo, oppiacei, fenotiazine, fenitoina, risperidone, antidepressivi triciclici | Aumento della prolattina |
| Apparato cardiovascolare | |
| Amiodarone, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina, calcioantagonisti, digitossina, reserpina, *spironolattone | *Antagonista recettore degli androgeni |
| Antiulcera | |
| *Cimetidina, metoclopramide, omeprazolo, ranitidina | *Antagonista recettore degli androgeni |
| Ipcolesterolizzanti (fenobibrato) | |
| °Antineoplastici e immunomodulatori | |
| Alchilanti, bleomicina, cisplatino, ciclosporina, imatinib, metotrexato, nitrosouree, vincristina | °Gonadotossico |
| Antimicrobici | |
| Etionamide, terapia antiretrovirale, isoniazide, chetoconazolo, metronidazolo | |
| Altri | |
| Penicillamina | |

è considerata un'entità benigna e autolimitantesi. Se il paziente è adolescente, gode di buona salute e l'anamnesi patologica è negativa, l'atteggiamento del medico può essere rassicurante, può non prescrivere alcun trattamento e considerare solo un *follow-up* clinico a cadenza semestrale. Invece nei casi in cui si associa dolore e/o problemi psicologici legati alla alterata conformazione fisica (Fig. 1), che possano interferire con le attività sociali del paziente, o quando la prognosi può essere meno favorevole (dimensioni della ginecomastia puberale > 4 cm) le terapie disponibili sono di tipo medico e chirurgico. Come già affermato, la ginecomastia molto spesso regredisce spontaneamente, rendendo alquanto difficile stabilire l'effettiva efficacia della terapia medica, la quale probabilmente ottiene i risultati migliori quando somministrata durante la fase proliferativa della ginecomastia.

Le fasi iniziali della ginecomastia di qualunque eziologia sono caratterizzate da:

- una florida proliferazione duttale con iperplasia epiteliale;
- un incremento stromale e del connettivo tissutale periduttale;
- un'aumentata vascolarizzazione ed edema periduttale.

Dopo circa 12 mesi dall'esordio si evidenzia una ialinizzazione stromale, dilatazione dei dotti e una marcata riduzione della proliferazione epiteliale. Tale evoluzione fibrotica difficilmente risponde alla terapia medica.

Terapia medica

Il trattamento farmacologico della ginecomastia deve essere sempre proposto dall'endocrinologo pediatrico,

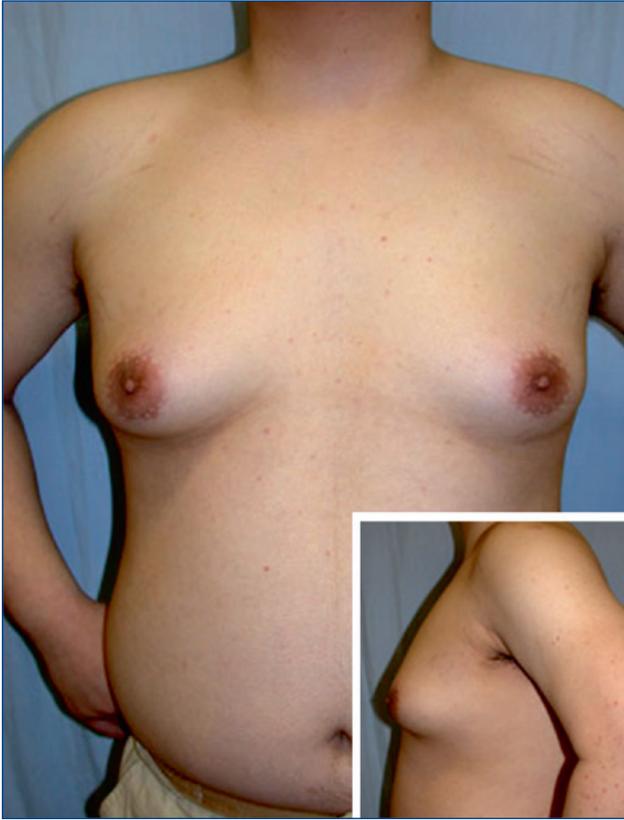


Figura 1. Ginecomastia puberale.

poiché l'utilizzo dei farmaci sottoelencati è *off-label*, i trattamenti sono sempre da considerarsi di tipo "sperimentale".

Androgeni: il testosterone è stato fra i primi farmaci impiegati ma non è più utilizzato perché inefficace e provoca aumento dei livelli estrogenici secondari alla aromatizzazione; il diidrotestosterone, androgeno non aromatizzabile, è stato impiegato sia per via parenterale che localmente in un gruppo di pazienti con ginecomastia puberale di durata prolungata con efficacia (riduzione della ginecomastia dopo due settimane di terapia) nella maggioranza dei pazienti, ma completa risoluzione del quadro solo nel 25% di essi, senza mostrare in nessun caso effetti collaterali (Kuhn et al., 1983). I risultati ottenuti con il danazolo sono stati testati e sono discreti (Jones et al., 1990), tuttavia il suo impiego provoca pesanti effetti secondari (crampi muscolari, nausea incremento ponderale, edema, acne).

Anti-estrogeni: il clomifene citrato, il tamoxifene e il raloxifene sono stati impiegati per il loro effetto antiestrogenico. In uno studio del 1980 il trattamento con clomifene a un dosaggio di 100 mg/die per 6 mesi ha consentito una riduzione completa in assenza degli effetti collaterali, come nausea, rash e problemi di vista, riportati in altri studi (LeRoith et al., 1980). In 2 studi controllati ove è stato testato il tamoxifene

i risultati sono stati apprezzabili senza tuttavia regressione completa (Parker, 1986; McDermott et al., 1990). Con l'utilizzo del raloxifene secondo Lawrence et al. si ottiene nell'86% dei trattati una riduzione della ginecomastia superiore al 50%, mentre con il tamoxifene solo nel 41% dei casi (Bio et al., 1990).

Inibitori dell'aromatasi: in un numero ridotto di adolescenti con ginecomastia puberale il testolattone, un inibitore dell'aromatasi, alla dose di 450 mg al giorno per 6 mesi, ha portato una riduzione totale della ginecomastia dopo 2 mesi di trattamento (Zachmann et al, 1986), senza effetti collaterali. Tuttavia lo studio controllato di Plourde non ha evidenziato differenze significative fra i soggetti adolescenti con ginecomastia trattati per 6 mesi con 1 mg al giorno di anastrozolo (inibitore dell'aromatasi di nuova generazione) e quelli trattati con placebo (Plourde et al., 2004).

Trattamento chirurgico

L'approccio chirurgico può essere proposto a soggetti con grave stress psicologico per una ginecomastia di notevoli dimensioni e/o persistente, dopo un trattamento medico risultato inefficace e generalmente viene effettuato al termine dello sviluppo puberale, per evitare possibili recidive. Per la possibile comparsa di effetti collaterali post chirurgici permanenti il ragazzo dovrà apparire fortemente motivato ed esserne ben consapevole.

Il trattamento chirurgico ha due principali obiettivi: la ricostruzione del normale profilo toracico e una diagnosi istologica in caso di lesioni mammarie sospette. L'intervento, se eseguito da chirurghi esperti, è sostanzialmente scevro da rischi, con ridotta ospedalizzazione del paziente. Tuttavia possono insorgere effetti secondari alla pratica chirurgica, come cheloidi, cicatrici evidenti e cambiamenti permanenti delle pigmentazioni.

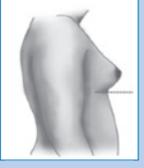
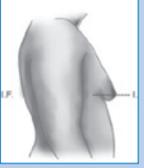
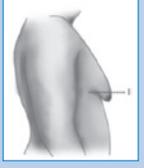
La ginecomastia può essere classificata in base alle scale McKinney e Simon, Hoffman e Kohn (scala da I a IV adattate) (Tab. IV).

Nell'adolescente l'indicazione chirurgica si può porre in caso di ginecomastia di grado II o III uni o bilaterale presente da più di un anno, dopo che siano stati esclusi tutti i fattori eziologici noti. L'approccio chirurgico deve essere anche preso in considerazione se persiste ginecomastia dopo 6 mesi di terapia medica o se è di grado IV uni o bilaterale, presente almeno da 6 mesi (Rohrich et al., 2003; Brown et al., 2015).

Conclusioni e considerazioni personali

La ginecomastia nell'adolescente è un fenomeno frequente e può considerarsi parafisiologico, come nel neonato e nell'anziano. Il pediatra deve essere tuttavia attento nell'individuare i casi in cui essa possa essere una condizione patologica. Una ginecoma-

Tabella IV. Classificazione della ginecomastia.

| | |
|--|--|
| Grado I  | Bottone di tessuto mammario concentrato intorno all'areola. |
| Grado II  | Ingrandimento mammario moderato che supera i contorni dell'areola con margini che non sono rilevati rispetto alla parete toracica. |
| Grado III  | Ingrandimento mammario moderato che supera i contorni dell'areola con margini che sono rilevati rispetto alla parete toracica, associato a sovrabbondanza cutanea. |
| Grado IV  | Marcato ingrandimento e femminizzazione della ghiandola mammaria associato a sovrabbondanza cutanea. |

stia insorta in epoca prepuberale, anche se spesso risulta idiopatica, deve essere valutata con attenzione, poiché meno frequente di quella puberale. Analogamente, meritano un controllo più approfondito i casi in cui, anche in età puberale, la storia clinica sia indicativa di patologia o la causa di ginecomastia non sia ovvia (farmaci, malattie intercorrenti, droga). In questi casi si deve procedere con un approfondimento diagnostico e proporre, se opportuno, il trattamento medico o chirurgico più adeguato.

Le terapie farmacologiche possono avere un'efficacia anche considerevole, soprattutto nelle prime fasi di comparsa della ginecomastia, ma il trattamento va considerato caso per caso, proseguito almeno 6 mesi, informando il paziente degli eventuali rischi e dei potenziali insuccessi. Il trattamento chirurgico va riservato ai casi in cui i farmaci non siano stati efficaci o nei soggetti con ginecomastia grave e di lunga data, in cui la ginecomastia rechi un reale danno estetico e/o psicologico.

Box di orientamento

• Cosa si sapeva prima

Spesso la ginecomastia è stata sottoposta a studi di funzionalità endocrina, ecografia e trattamento farmacologico, indipendentemente dal tipo e dal tempo di insorgenza. Gli androgeni sia per via topica che intramuscolare sono stati utilizzati, senza risultati apprezzabili; in taluni casi anche la soluzione chirurgica ha provocato in mani non esperte, più danno che beneficio al paziente.

• Cosa sappiamo adesso

La ginecomastia in età prepuberale deve considerarsi sempre sospetta, fino a prova contraria; al contrario in età puberale se l'anamnesi completa e l'obiettività sono negative, può essere considerata un fenomeno para-fisiologico e il paziente va rassicurato e seguito nel tempo. L'endocrinologo pediatra è il primo specialista a cui inviare un caso sospetto di ginecomastia vera, che possa inquadrarne l'eziologia anche attraverso test specifici (per escludere forme non classiche di iperplasia surrenale congenita, o sindrome da eccesso di estrogeni, s.Klinefelter o ipogonadismi ecc.).

• Quali ricadute sulla pratica clinica

Ogni caso è a sé e in primis devono essere valutate l'anamnesi anche farmacologica, le abitudini di vita e l'esposizione a *disrupters* endocrinologici, sempre più frequente nella nostra epoca. La terapia farmacologica si avvale di farmaci relativamente nuovi e potenzialmente sicuri come gli inibitori dell'aromatasi, da utilizzare nelle prime fasi in cui la ginecomastia s'instaura. Il trattamento medico della ginecomastia non è tuttavia sempre efficace, e a volte ne consente solo la parziale riduzione. La chirurgia è una valida alternativa in mani esperte, ma non è scevra da rischi.

Bibliografia

- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, et al. *Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia*. J Pediatr 1990;116: 450-5.
- Braunstein GD. *Clinical practice. Gynecomastia*. N Engl J Med 2007;357:1229-37.
- Braunstein GD. *Gynecomastia*. N Engl J Med 1993;328:490-5.
- Cakan N, Kamat D. *Gynecomastia: evaluation and treatment recommendations for primary care providers*. Clin Pediatr 2007;46:487-90.
- Carlson HE, Kane P, Lei ZM, et al. *Presence of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors in male breast tissues*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4119-23.
- Diamantopoulos S, Bao Y. *Gynecomastia and premature thelarche: a guide for practitioners*. Pediatr Rev 2007;28:e57-68.
- Dundar B, Dundar N, Erci T, et al. *Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia*. J Pediatr Endocrinol Metab 2005;18:929-34.
- Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach-Klipper Y, et al. *Prepubertal gynecomastia: aetiology, course and outcome*. Clin Endocrinol 2004;61:55-60.
- Ersoz H, Onde ME, Terekeci H, et al. *Causes of gynecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynecomastia*. Int J Androl 2002;25:312-6.
- Fukami M, Miyado M, Nagasaki K, et al. *Incidence of gynecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters*. Ann Hum Biol 1994;21:579-87.
- Henley DV, Lipson N, Korach KS, et al. *Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils*. N Engl J Med 2007;356:479-85.
- Jones DJ, Holt SD, Surtees P, et al. *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.
- Kuhn JM, Roca R, Laudat MH, et al. *Studies on the treatment of idiopathic gynecomastia with percutaneous dihydrotestosterone*. Clin Endocrinol 1983;19:513-20.
- Kumanov P, Deepinder F, Robeva R, et al. *Relationship of adolescent gynecomastia with varicocele and somatometric parameters: a cross-sectional study in 6200 healthy boys*. J Adolesc Health 2007;41:126-31.
- * Valutazione di ampia casistica di soggetti adolescenti con ginecomastia.
- LaFranchi SH, Parlow AF, Lippe BM, et al. *Pubertal gynecomastia and transient elevation of serum estradiol level*. Am J Dis Child 1975;129:927-31.
- Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, et al. *Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia*. J Pediatr 2004;145:71-6.
- Lazala C, Saenger P. *Pubertal gynecomastia*. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:553-60.
- LeRoith D, Sobel R, Glick SM. *The effect of clomiphene citrate on pubertal gynecomastia*. Acta Endocrinol 1980;95:177-80.
- Ma NS, Geffner ME. *Gynecomastia in prepubertal and pubertal boys*. Curr Opin Pediatr 2008;20:465-70.
- Mahoney CP. *Adolescent gynecomastia. Differential diagnosis and management*. Pediatr Clin North Am 1990;37:1389-404.
- Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, et al. *Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat*. Toxicol Lett 2005;158:167-75.
- McDermott MT, Hofeldt FD, Kidd GS. *Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia*. South Med J 1990;83:1283-5.
- Narula HS, Carlson HE. *Gynecomastia*. Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36:497-519.
- Parker LN, Gray DR, Lai MK, et al. *Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study*. Metabolism 1986;35:705-8.
- Norgil Damgaard I, Main KM, Toppari J, et al. *Impact of exposure to endocrine disruptors in utero and in childhood on adult reproduction*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002;16:289-309.
- Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. *Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4428-33.
- * Studio randomizzato sull'efficacia degli inibitori dell'aromatasi.
- Rohrich RJ, Ha RY, Kenkel JM, et al. *Classification and management of gynecomastia: defining the role of ultrasound-assisted liposuction*. Plast Reconstr Surg 2003;111:909-23; discussion 924-5.
- Sher ES, Migeon CJ, Berkovitz GD. *Evaluation of boys with marked breast development at puberty*. Clin Pediatr 1998;37:367-71.
- 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;83:1348-57.
- * Prima pubblicazione sull'eccesso di aromatasi.
- Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al. *Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study*. J Natl Cancer Inst 2005;97:1204-10.
- Swerdlow RS, Fhkm JC Ng. *Gynecomastia: etiology, diagnosis, and treatment NG J*. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G (Eds.). *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Aug 3.
- ** Interessante e aggiornata review sulla ginecomastia.
- Toppari J. *Environmental endocrine disruptors*. Sex Dev 2008;2:260-7.
- Wasniewska M, Raiola G, Galati MC, et al. *Non-classical 21-hydroxylase deficiency in boys with prepubertal or pubertal gynecomastia*. Eur J Pediatr 2008;167:1083-4.
- Welch ST, Babcock DS, Ballard ET. *Sonography of pediatric male breast masses: gynecomastia and beyond*. Pediatr Radiol 2004;34:952-7.
- Zachmann M, Eiholzer U, Muritano M, et al. *Treatment of pubertal gynecomastia with testolactone*. Acta Endocrinol 1986;279:218-26.

Corrispondenza

Antonio Balsamo

Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola Malpighi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, UO Pediatria, Programma Endocrinologia, Università di Bologna, via Massarenti 11, 40138 Bologna - Tel. +39 051 2144681 - Fax +39 051 2143679 - E-mail: antonio.balsamo@unibo.it