

Ginecomastia: A Perspectiva do Endocrinologista

Gynecomastia: the endocrinologist's perspective

J Mesquita^{1,2}, M Alves^{1,2}, A Varela^{1,2}, C Neves^{1,2}, JL Medina^{1,2}

¹ Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João-EPE

² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência: Dra. Joana Mesquita › Serviço de Endocrinologia, Hospital de São João › Alameda Prof. Hernâni Monteiro › 4200-319 Porto › joanamesquita1@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 21/10/2009, revisto em 13/11/2009 e aceite para publicação em 15/11/2009.

RESUMO

A ginecomastia define-se como uma proliferação benigna do tecido glandular mamário do homem que se estende de forma concêntrica a partir do mamilo. Classifica-se como fisiológica (neonatal, pubertária e do adulto) ou patológica.

É frequente e geralmente resulta de um desequilíbrio entre os níveis de estrogénios e os de androgénios livres.

A história clínica e o exame objectivo são fundamentais na sua avaliação: num doente com ginecomastia assintomática (sobretudo de longa duração), sem alterações na história clínica e no exame objectivo, poderá apenas optar-se por aconselhar a perda de peso e o seguimento periódico.

O tratamento deve ser dirigido à sua etiologia. Se a ginecomastia está presente há mais de 1 ano, é improvável que regrida substancialmente, de forma espontânea ou com tratamento médico, devido à provável presença de fibrose. Se é mais recente e está na fase proliferativa, manifestada clinicamente por dor (espontânea ou à palpação), pode tentar-se tratamento médico e se não regredir em 1 ano, a cirurgia poderá ser uma opção.

PALAVRAS-CHAVE

Ginecomastia fisiológica; Ginecomastia patológica; Estrogénios livres; Androgénios livres.

ABSTRACT

Gynecomastia is defined as a benign mammary gland tissue proliferation in man, extending concentrically from the nipple. It can be classified as physiologic (neonatal, pubertal and of the adult) or pathologic.

It is common and generally results from disequilibrium between free estrogens and androgens levels. Clinical history and physical examination are fundamental in its evaluation: in a patient with asymptomatic gynecomastia (especially with long duration), without alterations in clinical history and physical examination, we can recommend the lost of weight and follow-up.

Treatment should be directed to its etiology. If gynecomastia is present for more than a year, it is unlikely to regress substantially, spontaneously or with medical treatment, due to the probable presence of fibrosis. If it is recent and is in the proliferative phase, manifested clinically by pain (spontaneously or at palpation), it can be tried medical treatment and if doesn't regress in a year, surgery can be an option.

KEYWORDS

Physiologic gynecomastia; Pathologic gynecomastia; Free estrogens; Free androgens.

INTRODUÇÃO

A ginecomastia define-se como uma proliferação benigna do tecido glandular mamário no homem que se estende de forma concêntrica a partir do mamilo.^{1,2,3,4} É a condição mamária benigna mais frequente no sexo masculino.⁵ Normalmente é bilateral e relativamente simétrica, mas pode ser assimétrica ou unilateral.^{2,6} A palavra ginecomastia vem do grego *Gyne* (mulher) + *mastos* (mama).⁷ Note-se que, mesmo com a ginecomastia severa, a galactorreia é rara, presumivelmente porque o desenvolvimento completo do tecido acinar mamário requer a presença de progestagénios.³

Deve ser diferenciada do carcinoma da mama no homem, que surge numa frequência de 1/100 da observada na mulher, correspondendo a menos de 1% (cerca de 0,2%) das neoplasias malignas do homem.^{2,6} Este carcinoma, normalmente, apresenta-se como uma tumefacção firme, aderente, dura, irregular, unilateral, localizada fora do complexo aréola-mamilo, podendo acarretar retracção mamilar, repuxamento da pele, ou adenopatias axilares.^{2,6}

Não está bem definido que a ginecomastia *per se* aumente a frequência de carcinoma da mama, excepto no síndrome de Klinefelter,^{3,6} em que foi proposto um aumento do risco em cerca de 10-20 vezes.^{1,6} Estima-se que o carcinoma mamário ocorra em 1/5 dos doentes com este síndrome, o que poderá estar relacionado com a existência de receptores estrogénicos e progestagénicos elevados, ausentes em doentes com ginecomastia idiopática.⁸ Homens com esta patologia devem ser encorajados a realizar o autoexame mamário regular. O papel do rastreio mamográfico ainda não foi provado.¹

O diagnóstico diferencial de ginecomastia inclui ainda a pseudoginecomastia ou lipomastia que corresponde a uma deposição de gordura subareolar, sem proliferação glandular.^{1,3,4,6} Ocorre frequentemente em obesos.^{2,4} A comparação do tecido subareo-

lar com a prega axilar anterior ou outro tecido subcutâneo pode ajudar na diferenciação.⁶

HISTOLOGIA

As alterações histológicas da glândula mamária são iguais, independentemente da etiologia da ginecomastia. A extensão da proliferação glandular depende da intensidade e duração da estimulação. Num estágio inicial (florido), com menos de 6 meses de evolução, existe hiperplasia epitelial ductal extensa, proliferação e alongamento ductal, aumento do tecido conjuntivo estromal e periductal, bem como proliferação de células inflamatórias peri-ductais. É frequente haver dor espontânea ou à palpação.^{4,9} Num estágio tardio (quiescente), com mais de 12 meses de evolução, tende a haver dilatação ductal, sem proliferação celular e aumento do estroma, acompanhado de fibrose e desaparecimento da reacção inflamatória. É raro haver dor.^{5,6,9} É pouco provável que o tratamento médico seja eficaz na fase fibrótica, pelo que se for usado, deve ser tentado na fase inicial.⁴

CLASSIFICAÇÃO

A ginecomastia classifica-se em fisiológica^{10,11} (normalmente menos de 2cm de diâmetro ou entre 2 e 4 cm, mas não dolorosa e sem tendência para aumentar) ou patológica (normalmente mais de 4cm de diâmetro ou com mais de 2cm, acompanhada de dor ou crescimento durante o seguimento).^{11,12} No primeiro caso estão descritos três picos etários: neonatal, pubertário e adulto (também chamado de involucional ou pubertário persistente).^{2,6,7,10,11}

A ginecomastia neonatal resulta do efeito dos estrogénios maternos que passaram através da placenta,⁶ ocorrendo em cerca de 20-30% dos recém-nascidos em algumas séries³ ou em percentagens mais elevadas (60-90%) noutras.^{2,6}

A ginecomastia pubertária normalmente começa por volta dos 10-11 anos^{6,10} (detectável em 30% dos casos, isto é, tecido glandular com mais de 0,5cm de diâmetro)¹¹ e tem um pico aos 13-14 anos,^{2,6} sendo normalmente bilateral. Ocorre em cerca de 4-70% dos jovens.^{1,2,6,7} Na maioria dos casos há regressão espontânea dentro de 1 a 2 anos,^{1,6,9} persistindo aos 20 anos em menos de 20% dos casos (causa mais provável de ginecomastia em jovens na 3ª década).^{1,3} Na transição do estágio pré-pubertário para o estágio pós-pubertário pode haver um desequilíbrio hormonal, com maior produção relativa de estrogénios, antes da secreção de testosterona atingir os níveis do adulto, altura em que a ginecomastia tende a resolver.^{1,3,4,9,13} A elevação dos níveis de IGF1 na

puberdade também poderá desempenhar um papel na ginecomastia pubertária.¹

A ginecomastia adulta tem maior prevalência entre os 50-80 anos (24-65%),^{5,10} aumentando com a idade (36% dos homens adultos jovens; 57% dos homens saudáveis mais velhos^{2,6}; 50-70% dos homens hospitalizados;^{1,2,3,6,11} 40-55% dos homens autopsiados).^{1,4} Tem etiologia mal esclarecida, mas parece resultar de alterações relacionadas com a idade: aumento do tecido adiposo, aumento da actividade da enzima aromatase, diminuição dos níveis de androgénios e aumento da SHBG.⁴

Por seu lado, a ginecomastia patológica resulta de um desequilíbrio entre os estrogénios e os androgénios livres, por diferentes mecanismos^{1,2,3,4,11,14} (tabela I).

TABELA I: Principais mecanismos patofisiológicos da ginecomastia patológica^{1,2,3,4,6}

<p>Excesso de Estradiol Excesso de secreção de estradiol Elevação dos precursores estrogénicos (androgénios aromatizáveis) Substâncias estrogénicas exógenas Fármacos</p> <p>Défice de Testosterona Anorquidía Síndromes hipogonadotróficas Fármacos</p> <p>Perturbação da relação Estrogénios/Testosterona Síndromes hipogonadotróficas Pan-hipopituitarismo Doenças gonadais primárias Insensibilidade aos androgénios Fármacos Tumores Doenças sistémicas (p. e., renal, hepática)</p>	<p>Excesso de Hormonas Reguladoras Hipertiroidismo Acromegalia Hiperprolactinemia Síndrome de Cushing</p> <p>Outras Causas Trauma local Lesão torácica Lesão da espinal medula Fármacos Causas Incertas Hipersensibilidade do tecido mamário Idiopática</p>
--	---

GINECOMASTIA PATOLÓGICA

A sua prevalência aumenta com a idade e com o índice de massa corporal, por aumento da actividade aromatase do tecido adiposo.^{1,3,6} Além disso, com a idade, há um aumento da prevalência de hipogonadismo. Há estudos que apontam para que 20% dos homens com mais de 60 anos de idade e 50% dos homens com mais de 80 anos de idade possam apresentar hipogonadismo, com base

no valor da testosterona total e, uma percentagem ainda maior, com base na testosterona livre. A função do eixo hipotálamo-hipófise-testículos é variável no que respeita ao declínio da testosterona relacionado com a idade: as gonadotrofinas podem estar elevadas, mas na maioria dos casos estão normais.^{1,6} Adicionalmente, os homens mais velhos têm múltiplos problemas de saúde e requerem múltiplos fármacos, alguns dos quais podem contribuir para a ginecomastia.¹

1-EXCESSO DE SECREÇÃO DE ESTRADIOL

Os tumores adrenocorticais (adenomas e carcinomas) podem produzir uma ou várias hormonas em excesso, por exemplo androstenediona, di-hidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA (DHEAS), aromatizáveis na periferia, ou até produzir, directamente, estradiol.^{1,6} Em cerca de 50% dos casos há uma massa abdominal palpável.⁶ A frequência de feminização é de 1-2%. O pico de incidência ocorre em jovens e em homens de meia-idade. O prognóstico é mau pelo excesso de invasão local e metástases à distância.¹

Por seu lado, os tumores testiculares⁴ (germinativos, células de Leydig ou de Sertoli, cordão sexual) podem também secretar estrogénios ou precursores estrogénicos, ou produzir gonadotrofina coriónica humana (hCG) in situ (focos de células trofoblásticas ou de coriocarcinoma), que estimula a aromatase das células de Leydig.^{1,5,6}

Pode ainda haver tumores que produzem hCG ectopicamente¹⁵ (neoplasias não trofoblásticas) como é o caso de carcinomas do pulmão, rim, fígado e estômago.^{4,6}

2-EXCESSO DE AROMATASE

A enzima aromatase (CYP19A1) ou estrogénio sintetase cataliza a conversão dos precursores esteróides C19 em estrogénios C18. Está presente no tecido adiposo, o principal local de aromatização periférica dos androgénios em estrogénios, mas também nos testículos, osso, cérebro, músculo e folículos pilosos.¹ O seu gene reside no cromossoma 15.^{1,16} Dados recentes da biologia molecular permitem compreender melhor alguns mecanismos que poderão levar à expressão da aromatase em excesso. O gene da aromatase utiliza 9 promotores alternativos para regular a sua transcrição. Diferentes estímulos podem actuar nestas regiões de DNA modulando este processo, como é o caso do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) que parece estar envolvido no excesso de aromatase associado a diferentes neoplasias.¹⁶

Pode ocorrer excesso de actividade aromatase em diferentes patologias, por exemplo, na obesidade, no hipertiroidismo e em neoplasias esporádicas, tais como, tumores de células de Sertoli, carcinomas hepatocelulares, melanomas, coriocarcinomas, tumores adrenais (tabela II).⁴ A própria ginecomastia idiopática pode reflectir aumento da actividade aromatase, tendendo a aumentar com a idade, provavelmente por aumento da percentagem de gordura corporal.^{4,17,18}

TABELA II: Excesso de Actividade Aromatase (adaptado de Braunstein GD)²³

I. Aumento da Aromatase
A. Aumento da actividade em tecido normal
1. Obesidade
2. Idade e aumento da percentagem de gordura
B. Desregulação da aromatase
1. Síndrome de excesso de aromatase
a. Familiar
b. Esporádico
C. Neoplasias
1. Produção eutópica
a. Tumores das Células de Sertoli
i. Isolado
ii. Síndrome de Peutz-Jeghers
iii. Complexo de Carney
b. Tumores do trofoblasto
2. Produção ectópica
a. Neoplasias adrenocorticais feminizantes
b. Carcinoma hepatocelular
Melanoma
II. Mecanismo Desconhecido
A. Ginecomastia idiopática
B. Tirotoxicose

Existem ainda formas de ginecomastia familiar que se associam a excesso de actividade desta enzima: síndrome de Peutz-Jeghers (ginecomastia, tumores de células de Sertoli, lesões pigmentadas mucocutâneas, tumores malignos gastro-intestinais, genito-urinários e pancreáticos)^{3,11,19} e complexo de Carney (doença supra-renal nodular pigmentada primária, mixomas cardíacos, tumores endócrinos, por exemplo, síndrome de Cushing, lântigos, tumores de células de Sertoli calcificados), ambos de transmissão autossómica dominante.^{3,11,20}

É de referir, ainda, o síndrome de excesso de aromatase que, embora raro, tem um

impacto clínico significativo. Parece relacionar-se com inversões e polimorfismos do gene da aromatase, com transmissão autossômica dominante.^{21,22} Caracteriza-se por puberdade precoce, ginecomastia familiar de início precoce (pré-pubertária) que ocorre na altura da adrenarca, idade óssea acelerada na infância e altura adulta final diminuída, devido à fusão epifisária prematura.^{1,3} Apesar das gonadotrofinas poderem estar suprimidas pelos estrogénios elevados e a concentração de testosterona, bem como os volumes testiculares poderem estar diminuídos, a fertilidade e a libido normalmente são normais.¹ Em algumas formas, existe conversão sistémica de androgénios a estrogénios em até 50%.^{21,22}

3-EXCESSO DE PRECURSORES AROMATIZÁVEIS

A ginecomastia pode resultar de um excesso de precursores aromatizáveis em situações de tumores supra-renais ou hiperplasia supra-renal congénita.^{1,4,6}

4-ADMINISTRAÇÃO EXÓGENA DE SUBSTÂNCIAS ESTROGÉNICAS

Muitas medicações ou cremes tópicos fornecem estrogénios ou substâncias estrogénicas passíveis de absorção e acção sistémicas.⁴ É o caso do dietilstilbestrol,²⁴ digoxina,²⁵ anticoncepcionais orais,²⁶ fitoestrogénios,²⁷ marijuana,^{8,9} óleo de lavanda,²⁸ bem como produtos alimentares em que tenham sido usados estrogénios como anabolizantes (por exemplo, carnes, leite ou outros derivados animais).^{1,3}

5-ADMINISTRAÇÃO EXÓGENA DE PRECURSORES ESTROGÉNICOS

A administração de precursores estrogénicos também pode causar ginecomastia. A título de exemplo, refere-se os esteróides anabólicos em jovens que os utilizam para desenvolvimento da massa muscular.¹

6-DÉFICE DE ANDROGÉNIOS

Existem situações que cursam com estradiol normal e testosterona diminuída, como é o caso do hipogonadismo,⁴ com défice incompleto de gonadotrofinas (relativa preservação da hormona folículo estimulante - FSH), em que há uma maior perturbação da secreção de androgénios do que estrogénios (por exemplo, síndrome do eunuco fértil,²⁹ hipopituitarismo).³⁰ Tal também ocorre na anorquidia, em que os homens têm ginecomastia por défice de androgénios testiculares, mas produção normal de androgénios supra-renais,³¹ na utilização de alguns fármacos (quetozonazol, espironolactona),⁴ que diminuem a ligação dos estrogénios à SHBG e inibem a síntese de testosterona, e com o consumo de drogas (metadona, heroína) e de álcool.^{1,4,6}

diol normal e testosterona diminuída, como é o caso do hipogonadismo,⁴ com défice incompleto de gonadotrofinas (relativa preservação da hormona folículo estimulante - FSH), em que há uma maior perturbação da secreção de androgénios do que estrogénios (por exemplo, síndrome do eunuco fértil,²⁹ hipopituitarismo).³⁰ Tal também ocorre na anorquidia, em que os homens têm ginecomastia por défice de androgénios testiculares, mas produção normal de androgénios supra-renais,³¹ na utilização de alguns fármacos (quetozonazol, espironolactona),⁴ que diminuem a ligação dos estrogénios à SHBG e inibem a síntese de testosterona, e com o consumo de drogas (metadona, heroína) e de álcool.^{1,4,6}

7-PERTURBAÇÃO DA RELAÇÃO ESTRADIOL/TESTOSTERONA

Hipogonadismo Primário

Associa-se a défice de secreção de androgénios e aumento compensatório da hormona luteinizante (LH) e FSH (hipogonadismo hipergonadotrófico) que estimula a secreção de estradiol pela enzima aromatase das restantes células de Leydig testiculares, com aumento da relação estradiol/testosterona.^{1,6,9,31} Adicionalmente a aromatização periférica dos androgénios supra-renais permanece inalterada.⁶ Tal ocorre nas diferentes etiologias do hipogonadismo primário: síndrome de Klinefelter (50-80% dos doentes têm ginecomastia),^{1,6} infecções (orquite associada a parotidite),³² traumas, doenças infiltrativas, insuficiência vascular, quimioterapia e radioterapia.^{6,33}

Hipogonadismo Secundário

Embora seja menos comum do que no hipogonadismo primário, a ginecomastia também pode ocorrer no hipogonadismo secundário por hipopituitarismo parcial.⁶ Neste caso há hipogonadismo hipogonadotrófico (diminuição da produção de LH) por patologia hipotálamo-hipofisária, que leva a diminuição da produção de testosterona e estradiol pelos testículos, enquanto a glân-

dula supra-renal continua a produzir androgénios aromatizáveis e estrogénios.^{1,6}

Resistência / Insensibilidade aos Androgénios

A ginecomastia pode resultar da alteração da acção dos androgénios a nível tecidual por defeito nos seus receptores, como é o caso dos síndromes de insensibilidade aos androgénios, que resultam de mutações no gene do receptor dos androgénios ligadas ao cromossoma X.^{1,10,34} Podem ser completos, ocorrendo com uma prevalência de 1/20.000-64.000 nascimentos do sexo masculino, ou parciais, com uma prevalência desconhecida.³⁴

A insensibilidade completa aos androgénios, manifesta-se tipicamente por cariótipo masculino (46,XY), mas fenótipo feminino (pouco pêlo axilar e púbico; vagina curta em fundo-de-saco, sem útero, trompas ou ovários, ou testículos intra-abdominais). É raramente diagnosticada na infância. Na puberdade ocorre desenvolvimento de caracteres sexuais femininos, por exemplo, mamas, mas há amenorreia e infertilidade. Analiticamente, a testosterona e a LH tendem a estar aumentadas (uma vez que o hipotálamo e a hipófise também são resistentes), a FSH normal e o estradiol aumentado (por aromatização da testosterona).^{34,35}

Por seu lado, a insensibilidade parcial aos androgénios muitas vezes é descoberta na infância por haver características sexuais masculinas e femininas (ambiguidade sexual): fusão parcial dos lábios, aumento do clitóris, vagina curta em fundo-de-saco, hipospádias, subdesenvolvimento do sistema reprodutor masculino, infertilidade e ginecomastia. Pode haver fenótipo primariamente masculino, oligospermia e ginecomastia na idade adulta.^{34,35}

Bloqueio dos receptores androgénicos da mama

No quotidiano, para tratamento de patologias comuns, são usados diferentes fármacos, como a espironolactona,^{4,10} a flu-

tamida, a ciproterona, a cimetidina¹⁰ e a bicalutamida,^{4,10} capazes de bloquear a ligação dos androgénios aos seus receptores, impedindo a sua acção.

Doenças Sistémicas

Diferentes patologias que condicionam malnutrição (por exemplo, insuficiência renal crónica – IRC, doença hepática, colite ulcerosa, fibrose cística) podem acarretar ginecomastia⁷ por mecanismos mal esclarecidos, mas que parecem envolver alterações endócrinas.^{1,4,6}

No caso da IRC acompanha-se de muitas alterações no eixo gonadal. É frequente os homens manifestarem sinais e sintomas de hipogonadismo, com defeitos na esteroidogénese testicular e na espermatogénese.¹ As causas parecem ser disfunção das células de Leydig, diminuição da testosterona, aumento moderado da LH e, por vezes, da FSH.^{1,6} Normalmente, também há aumento dos níveis de prolactina por diminuição da sua depuração e aumento da sua produção, provavelmente por um distúrbio hipotalâmico funcional.^{1,6} Tende a haver, ainda, aumento do estradiol.⁶

Além disso, doentes com IRC desenvolvem ginecomastia quando começam a diálise (ocorre ginecomastia em 50% dos doentes em hemodiálise), o que pode indicar que o mecanismo subjacente é semelhante ao observado na fome e alimentação. Antes da diálise, estes homens estão muitas vezes nauseados e anoréticos, estando sob dieta com restrição proteica, perdendo, muitas vezes, peso. Após início da diálise, o seu estado nutricional melhora.^{1,6}

Também pode haver ginecomastia na doença hepática crónica por diferentes mecanismos, nomeadamente diminuição do metabolismo da androstenodiona (que pode ser aromatizada na periferia) e aumento da SHBG, com conseqüente diminuição da testosterona livre.¹ Ocorre ainda diminuição do metabolismo dos estrogénios, aumento da produção de androstenodiona pela supra-renal e aumento da aro-

matização dos androgénios em estrogénios a nível hepático. Além disso, a própria etiologia desta doença pode estar na base da ginecomastia, como é o caso do álcool que perturba a capacidade de esteroidogénese testicular, acarretando hipogonadismo hipergonadotrófico.^{1,6,7,36}

8-ANOMALIAS DAS HORMONAS REGULADORAS

Hiperprolactinemia

Na hiperprolactinemia, independentemente da sua etiologia, tende a haver diminuição da hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH), gonadotrofinas e testosterona (hipogonadismo secundário).⁹ No entanto, muitos homens com aumento da prolactina não têm ginecomastia, pelo que é improvável que esta hormona *per si* seja responsável pela ginecomastia.¹

Hipertiroidismo

Cerca de 10-40% dos homens com hipertiroidismo podem desenvolver ginecomastia, que resolve com a correcção da função tiroideia.^{1,6} Nesta doença há aumento da produção de SHBG que tem menor afinidade para o estradiol do que para a testosterona, ligando mais esta última hormona.^{1,4,6,9}

Síndrome de Cushing

Os glucocorticóides interferem directamente com a síntese de testosterona e induzem hipogonadismo relativo. Além disso, levam a aumento da adiposidade, com aumento da actividade aromatase. Pode ainda haver aumento dos substratos supra-renais para aromatização.^{4,37}

9-OUTRAS CAUSAS

Fármacos

A lista de fármacos que pode acarretar ginecomastia é extensa e a patofisiologia subjacente variada. Alguns já foram referidos aquando da explicação das causas anteriores de ginecomastia. De qualquer forma, a título de exemplo, são de salientar a amiodarona, a digoxina, os nitratos, os

analgésicos opióides, os β -bloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o diazepam, a heparina, o omeprazol, o metronidazol, a isoniazida, o metotrexato, a ciclosporina, a fenitoína, a quinidina, os anti-retrovíricos, a teofilina, a vitamina E,^{1,2,7,38} as estatinas¹⁰ e a pregabalina.¹⁶

A associação dos fármacos com ginecomastia nem sempre está bem estabelecida e não existe um limiar bem definido.^{1,38} Além disso, fármacos dentro da mesma classe podem causar ginecomastia em graus diferentes.³⁸ Por exemplo, entre os bloqueadores dos canais de cálcio, a nifedipina associa-se a maior frequência de ginecomastia e o diltiazem a menor.³⁸ Dentro dos inibidores da secreção ácida gástrica, existe maior frequência de ginecomastia com a cimetidina, seguindo-se a ranitidina e, em menor frequência, o omeprazol.¹⁵

Hipersensibilidade do tecido mamário

Uma outra causa de ginecomastia, por vezes esquecida, é o aumento da actividade aromatase em doentes com ginecomastia idiopática. Doentes com história de ginecomastia em recém-nascidos poderão ser mais propensos a ginecomastia pubertária persistente, devido ao tecido mamário ter aumento hereditário da sensibilidade aos estrogénios.¹⁰

10-CAUSAS INCERTAS

Existem ainda outras causas de ginecomastia cuja patofisiologia ainda não está bem esclarecidas.

Fome e Alimentação

A fome parece associar-se a uma diminuição da produção de gonadotrofinas e testosterona (hipogonadismo hipogonadotrófico), com níveis de estrogénios quase normais pela produção supra-renal. A alimentação permite retomar a função normal, com aumento das gonadotrofinas e do estradiol relativamente à testosterona.⁹ A fase de recuperação mimetiza as alterações que ocorrem

durante a fase inicial da puberdade (“segunda puberdade”). Normalmente, afecta homens com doenças crónicas associadas a malnutrição,^{1,6} sendo transitória e remetindo espontaneamente na maioria dos doentes, num período de 1 a 2 anos.¹

Este tipo de ginecomastia foi reconhecido pela primeira vez após a Segunda Guerra Mundial, em que homens libertados de campos de concentração, algumas semanas após retomarem a dieta normal, desenvolveram ginecomastia que persistiu cerca de 1-2 anos, com posterior resolução espontânea.^{1,6}

Um mecanismo semelhante pode estar presente noutras doenças, nomeadamente na ginecomastia associada à diálise^{1,6}, diabetes mellitus, tuberculose, lepra,³⁹ infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)⁴⁰ e até fármacos como a isoniazida, que levam a uma melhoria clínica significativa de um estado de malnutrição.¹ No caso da diabetes mellitus, ocasionalmente, também pode haver uma reacção inflamatória fibrosa, que histologicamente corresponde a uma mastite crónica perivascular e periductal, com predomínio de linfócitos B, fibrose focal e fibrose estromal epitelióide (mastopatia diabética).^{1,41} No caso da infecção pelo HIV, a ginecomastia também pode ser provocada pelo tratamento anti-retrovírico, sobretudo os inibidores da protease, como o efavirenz, que apresenta um efeito “estrogénio-like”; contudo, o aumento mamário é, geralmente, por gordura, no contexto da lipodistrofia.^{1,42}

MOTIVO DE CONSULTA POR GINECOMASTIA NOS ADULTOS

Os principais motivos de consulta por ginecomastia nos adultos são a ginecomastia idiopática (25%), ginecomastia pubertária persistente (25%), fármacos (10-20%), cirrose ou malnutrição (8%), hipogonadismo primário (8%), tumores testiculares (3%), hipogonadismo secundário (2%), hipertiroidismo (1,5%) e IRC (1%).^{6,10}

AVALIAÇÃO E ORIENTAÇÃO DIAGNÓSTICA

A apresentação clínica típica consiste no aumento mamário, bilateral em 50% dos casos, frequentemente hipersensível ou doloroso. O indivíduo deve ser avaliado em decúbito dorsal com os braços atrás da cabeça. Para determinar se se trata de ginecomastia, deve-se apertar o tecido mamário entre o dedo indicador e o polegar: na ginecomastia verdadeira palpa-se um disco retro-areolar firme, concêntrico e móvel, notando-se a demarcação entre o tecido firme e a gordura adjacente. Quando existem dúvidas sobre a consistência do tecido, se é glandular ou adiposo, pode ser útil comparar com o tecido adiposo presente na região anterior ou lateral das pregas axilares.⁴

A anamnese e o exame objectivo são geralmente suficientes para identificar a ginecomastia pubertária, causas farmacológicas, ou um processo patológico subjacente, com a possível excepção do hipogonadismo ligeiro.^{1,7}

É importante ter em conta a idade do indivíduo. No adolescente ou adulto jovem é preciso considerar o síndrome de Klinefelter, o excesso de actividade da aromatase, esporádico ou familiar, a insensibilidade aos androgénios, a existência de tumores feminizantes testiculares e da supra-renal, o hipertiroidismo e o abuso de drogas. São ainda importantes o tempo de evolução, a velocidade do aumento mamário, a existência de dor ou galactorreia, de sinais e sintomas de défice de androgénios, o uso de fármacos, a exposição a quimioterapia ou radioterapia, o estado nutricional e a concomitância de outras doenças, nomeadamente diabetes, insuficiência renal crónica, insuficiência hepática, cardíaca ou pulmonar e patologia tiroideia. Deve-se ainda procurar evidência de excesso de secreção de prolactina, hormona de crescimento, cortisol ou hormonas tiroideias, bem como história de traumatismo torácico e história familiar de ginecomastia

(por exemplo, síndrome de insensibilidade aos androgénios).¹

No que respeita à ginecomastia fisiológica, geralmente não é necessário fazer uma avaliação extensa ou iniciar tratamento dirigido. A ginecomastia pubertária resolve espontaneamente no período de várias semanas a 3 anos em 90% dos indivíduos; todavia, quando o tecido mamário é superior a 4 cm, a regressão poderá não ser completa.⁴³

Quando a ginecomastia é assintomática, estável e inferior a 4-5 cm, particularmente em obesos, a história e o exame objectivo são também, provavelmente, suficientes. Poder-se-à dosear a testosterona total e se esta estiver diminuída, dosear a testosterona livre e a LH para excluir hipogonadismo, que tende a desenvolver-se com a idade.⁴³

São indicações para uma avaliação mais extensa a presença de dor, um crescimento rápido, ou a palpação de uma massa dura, irregular ou excêntrica, bem como a existência de uma lesão superior a 4 cm. Em indivíduos magros, ginecomastia de 2 a 4 cm deve também ser avaliada mais extensivamente.¹

No adolescente ou adulto com ginecomastia uni ou bilateral dolorosa de início agudo, sem causa óbvia, deve fazer-se uma avaliação hormonal, incluindo os doseamentos de β -hCG, testosterona, LH e estradiol de modo a se excluïrem patologias graves potencialmente tratáveis, embora sejam pouco frequentes neste contexto.⁴⁴ De acordo com a situação, poderão ainda ser ponderados os doseamentos de DHEAS, SHBG, prolactina e funções tiroideia, hepática e renal.⁴³

Por seu lado, não existe consenso relativamente à abordagem bioquímica da ginecomastia no indivíduo assintomático. Num estudo retrospectivo de 87 homens com ginecomastia assintomática, 16% tinham doença renal ou hepática, 21% tinham ginecomastia induzida por fármacos e 2% tinham hipertiroïdismo; 61% considera-

ram-se casos idiopáticos. Neste último grupo, dos 53 doentes, 45 fizeram estudo endócrino; apenas 1 doente (2%) apresentava endocrinopatia, um tumor testicular oculto de células de Leydig.⁴⁴ Assim, Braunstein e colaboradores,⁴ recomendam no indivíduo assintomático, não preocupado com a ginecomastia e sem história clínica ou exame objectivo sugestivos, uma avaliação mais minimalista (doseamento da testosterona e LH), embora mesmo o uso destes seja controverso, sendo que a redução do peso é o tratamento necessário, na maioria dos casos.⁴⁵

A ecografia mamária pode ser usada para distinguir a presença de gordura (pseudoginecomastia) do tecido glandular. A mamografia e a biópsia aspirativa são importantes para o diagnóstico de carcinoma da mama. As lesões firmes, de consistência pétreia e irregulares, excêntricas, aderentes aos planos profundos e associadas a escorrência mamilar sanguinolenta ou à presença de adenopatias axilares levantam preocupação acerca de malignidade, que deve ser excluída, geralmente, por biópsia excisional.⁴³

A ecografia testicular é útil na determinação do volume testicular e contribui para a identificação de tumores testiculares, mesmo de tamanho reduzido. Deve ser realizada na suspeita destas situações, nomeadamente quando se encontram valores elevados de estradiol.¹

TRATAMENTO

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Quando existe uma causa subjacente, incluindo factores nutricionais, uso de drogas ou de determinados fármacos, a suspensão destes comportamentos deve levar à regressão da ginecomastia em algumas semanas. Se esta melhoria não se verificar ou se o fármaco não poder ser removido, pode tentar-se o tratamento médico.¹

Se o hipogonadismo primário ou secundário são a causa da ginecomastia, a terapêutica de substituição deve ser iniciada com reposição de testosterona.

Genericamente, para os doentes com ginecomastia idiopática ou para aqueles com ginecomastia residual após abordagem da causa primária, pode considerar-se a hipótese de tratamento médico ou cirúrgico. Uma vez que a ginecomastia resulta de um excesso relativo de estrogénios, o tratamento médico tem como objectivos o bloqueio da acção estrogénica no tecido mamário (anti-estrogénios como tamoxifeno, raloxifeno e clomifeno), a diminuição da produção de estrogénios (inibidores da aromata-se) ou o combate do efeito dos estrogénios pela administração de androgénios. Contudo, há poucos estudos prospectivos randomizados bem desenhados para a determinação da eficácia do tratamento médico da ginecomastia.¹

A duração da ginecomastia é um factor major de decisão quanto ao início e tipo de terapêutica. É pouco provável haver benefício da terapêutica médica em homens com ginecomastia na fase fibrótica tardia (duração superior ou igual a 12 meses). A terapêutica médica, quando indicada, deve ser começada precocemente, isto é, durante a fase rápida, proliferativa, manifestada por dor/hipersensibilidade mamária.⁴

Nos adolescentes poderá optar-se por observação 3 a 6 meses na maioria dos casos. É razoável tentar-se tratamento médico (por exemplo, tamoxifeno 10mg 2vezes/dia, durante 3 meses) em doentes com aumento mamário significativo que causa dor ou perturbação emocional. Pode ser necessário intervenção em doentes com ginecomastia persistente na adolescência tardia ou início da vida adulta.⁴³ Por seu lado, nos adultos poderá optar-se por observação 3 a 6 meses, após exclusão de causas patológicas. No homem assintomático com ginecomastia estável de longa duração não é necessário nenhum tratamento específico.¹ Se a ginecomastia for dolorosa e persis-

tir mais de 3 meses, mais uma vez poderá usar-se tamoxifeno (10mg, 2vezes/dia). Se a ginecomastia persistir mais de 1 a 2 anos e estiver associada a perturbação psico-emocional, aconselha-se o tratamento cirúrgico, uma vez que já haverá fibrose e ausência de resposta ao tratamento médico.

Nenhum dos fármacos anteriormente referidos para o tratamento da ginecomastia induz regressão completa, mas pode induzir regressão parcial e melhorar a dor. Nenhum foi aprovado pela FDA, para o tratamento da ginecomastia. Faz-se de seguida uma breve exposição sobre características de alguns deles e resultados da sua utilização prática.

1-TAMOXIFENO

O tamoxifeno é um antagonista dos estrogénios que bloqueia o seu efeito em todos os tecidos, incluindo o mamário, sendo comumente usado como agente quimioterápico no cancro da mama. É eficaz na ginecomastia de aparecimento recente quando usado nas doses de 10 a 20mg, duas vezes por dia.⁴³ Segundo Braunstein e colaboradores,⁴ na fase aguda, proliferativa da ginecomastia, pode testar-se a administração de 20mg/dia até 3 meses. Se não houver regressão ao fim de um ano, a remoção cirúrgica do tecido mamário glandular e da gordura subareolar é uma opção com bons resultados cosméticos na maioria dos doentes. Num estudo de Ting ACW e colaboradores⁴⁶ que envolveu homens com ginecomastia devido a várias causas, foi usado tamoxifeno nas doses de 10-20mg/dia durante 3 a 9 meses, ocorrendo resolução da ginecomastia em 90%.⁴⁷

Na recorrência, após paragem da medicação, pode ser tentado outro ciclo terapêutico.⁴⁵ Tem-se constatado uma redução parcial a completa em até 80%.⁴³

Este fármaco geralmente é bem tolerado, mas podem ocorrer alguns efeitos adversos, como náuseas e desconforto epigástrico.⁴³

2-RALOXIFENO

Trata-se de outro modulador selectivo

dos receptores dos estrogénios relacionado com o tamoxifeno. Lawrence e colaboradores demonstraram uma maior eficácia do raloxifeno na redução mamária na maioria de jovens com ginecomastia pubertária persistente.⁷³ Considera-se, no entanto, que os dados são insuficientes para recomendar a sua utilização.⁴⁸

3-CLOMIFENO

Trata-se de um estrogénio sintético fraco com ação anti-estrogénica, ligando-se aos receptores estrogénicos e bloqueando, assim, a ligação dos estrogénios circulantes. Estimula o eixo hipotálamo-hipófise, aumentando a produção de gonadotrofinas, o que leva ao aumento da testosterona e estrogénios.

Os resultados foram menos promissores do que com o tamoxifeno.⁴⁹ Verifica-se uma redução parcial em 50% dos indivíduos e uma remissão completa em apenas 20%. Os efeitos adversos, são raros e incluem alterações visuais, exantema, tonturas, cefaleias e náuseas.⁴³

4-TESTOLACTONA

É um inibidor da aromatase, bloqueando a formação de estrogénios. Foi usado, com sucesso variável, nas doses de 150mg, 3 vezes por dia, durante 6 meses. É referido em pequenos estudos como benéfico no tratamento da ginecomastia, embora menos eficaz do que o tratamento com tamoxifeno. Náuseas, vômitos, edemas e agravamento da hipertensão foram mencionados com a sua utilização.⁴³

5-ANASTRAZOL

É um inibidor da aromatase que não se mostrou melhor que o placebo num estudo randomizado controlado em 80 rapazes com ginecomastia, pelo que não está recomendado na ginecomastia pubertária.⁵⁰ Também em homens com cancro da próstata, com ginecomastia associada ao uso de bicalutamida, o tamoxifeno foi significativamente mais eficaz do que o anastrozole

na diminuição da dor ou hipersensibilidade mamárias e ginecomastia.⁵¹

6-DANAZOL

É um derivado sintético da testosterona que inibe a secreção de LH e FSH, diminuindo assim a secreção testicular de estradiol. A dose usada no tratamento da ginecomastia é de 200mg, duas vezes por dia. Os efeitos adversos incluem o ganho de peso, acne, cainbras, retenção de fluidos, náuseas, alterações dos parâmetros de função hepática ou até carcinoma, não devendo ser usado mais de 6 meses.⁴³

7-TESTOSTERONA

A reposição da testosterona leva à resolução da ginecomastia na maioria dos homens hipogonádicos. No entanto, uma vez que pode ser aromatizado em estradiol, pode, paradoxalmente, levar ao aparecimento de ginecomastia *de novo*. Por este motivo, foram tentados androgénios não aromatizáveis como a di-hidrotestosterona (DHT), quer por via sistémica, quer por via tópica. Como efeitos laterais da sua utilização refere-se a alopecia, a exacerbação da hiperplasia benigna da próstata e o aumento do risco de carcinoma da próstata.

Por fim, faz-se uma breve referência à utilização de radioterapia e da cirurgia na ginecomastia.

8-RADIOTERAPIA

Foi usada em doentes com carcinoma da próstata para prevenção de mastalgia de novo, hipersensibilidade mamária e ginecomastia associada ao tratamento anti-androgénico. Também já foi tentada para o tratamento da ginecomastia pubertária, sendo que no adulto jovem o risco a longo prazo de cancro da mama é preocupante.^{52,53}

9-CIRURGIA

Está indicada na ginecomastia pubertária persistente, com mais de 5cm e com duração superior a 3 anos. Está ainda indicada quando não há regressão espontânea

ou com tratamento médico, em caso de intolerância ao tratamento médico e quando a ginecomastia se associa a desconforto físico ou psicológico significativo.

Geralmente envolve excisão do tecido glandular através de incisão peri-areolar e pode incluir a lipoaspiração.⁵⁴ Mesmo esta opção terapêutica nem sempre leva a completa satisfação dos doentes, sobretudo por ginecomastia residual, persistência de prega inframamária que demarca o tórax do abdómen, persistência de tecido cutâneo em excesso ou cicatriz local.⁵⁵ Não se recomenda em adolescentes, até o tamanho testicular adulto ser atingido, uma vez que pode ocorrer aumento mamário se a cirurgia for realizada antes do término da puberdade.

No que respeita a terapêutica cirúrgica, é de referir que esta deverá ser levada a cabo por cirurgião plástico com experiência nesta área.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O algoritmo de diagnóstico não é consensual em relação aos indivíduos adultos com ginecomastia. Contudo, as medições séricas hormonais de β -hCG, LH, testosterona e estradiol provavelmente deveriam ser efectuadas em todos os doentes com ginecomastia comprovada. Na maioria dos indivíduos em que se decide por uma avaliação hormonal, a causa da ginecomastia é idiopática, mas como o hipogonadismo é uma causa importante e tratável de ginecomastia, pretende-se assim um reconhecimento e intervenção precoces.

Embora não tenha sido provado, a maioria dos casos de ginecomastia assintomática parecem dever-se à aromatização dos androgénios na gordura subareolar, assim como ao declínio na produção de testosterona associado à idade. Assim, não está esclarecido porque é que os inibidores da aromatase não são mais eficazes no tratamento destes doentes ou na prevenção do desenvolvimento da ginecomastia em doen-

tes com cancro da próstata tratados com anti-androgénios.

A maioria dos estudos com os fármacos supracitados foram não-controlados e portanto difíceis de interpretar, até porque a ginecomastia pode resolver espontaneamente. Os escassos estudos randomizados são prejudicados por se basearem em pequenas amostras.

Embora a ginecomastia seja um achado assintomático frequente ao exame físico e subvalorizado, pode representar um sinal de uma doença subjacente ou um efeito lateral farmacológico indesejável. A correcta avaliação é essencial para identificar a sua causa e para orientar o seu adequado tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Narula HS, Carlson H. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:497-519
2. Gikas P, Mokbel K. Management of gynecomastia: an update. *Int J Clin Pract* 2007;61:1209-1215
3. Bhasin S. Testicular disorders. In: Kronenberg HM, Melmed Shlomo, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology* 11th edition; Saunders Elsevier 2008:669-672
4. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007;357:1229-37
5. Daniels IR, Layer GT. Testicular tumours presenting as gynecomastia. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:437-9
6. Bembo SA, Carlson HE. Gynaecomastia: its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med* 2004;71:511-7
- 7 - Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK, Brodie A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev.* 2009;30:343-75
8. Pensler JM, Silverman BL, Sanghavi J, et al. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1011-1013
9. Braunstein GD. Testes. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Grenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 8th edition; McGraw Hill 2007:495-497
10. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993;328:490-5
11. Bhasin S, Jameson JL. Disorders of the testes and male reproductive system. In: Jameson JL, editor. *Harrison's Endocrinology*; McGraw-Hill, 2006:185-186
12. Andersen JA, Gram JB. Male breast at autopsy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1982;90:191-7
13. Moore DC, Schlaefor LV, Paunier L, Sizonenko PC. Hormonal changes during puberty: V. transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:492-9
14. Heruti RJ, Dankner R, Berezin M, et al. Gynecomastia and risk of malignant tumors: a cohort study. *BMC Cancer* 2002;2:26-31
15. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazol and other antiulcer drugs. *BMJ* 1994;308:503-6
16. Bulun SE, Noble LS, Takayama K, et al. Endocrine disorders associated with inappropriately high aromatase expression. *J. Steroids Biochem Mol Biol* 1997;61:133
17. 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
18. Shozu M, Sebastian S, Takayama K, et al. Estrogen excess associated with novel gain of function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003;348:1855-65
19. Udey M C. Gynecomastia and mucosal lentiginos in a 8-year-old boy. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:660-2
20. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4041-6
21. 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
22. Shozu M, Sebastian S, Takayama K, et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003;348:1855-65
23. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:315-24
24. Hendrickson DA, Anderson WR. Diethylstilbesterol therapy gynecomastia. *JAMA* 1970;213:468
25. Rifka SM, Pita JC, Vigersky RA, et al. Interaction of digitalis and spironolactone with sex steroid receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;46:338-44
26. Harrington JM, Stein GF, Rivera RO, et al. The occupational hazards of formulating oral contraceptives: a survey of plant employees. *Arch Environ Health* 1978;33:12-5
27. Giampietro PG, Bruno G, Furcolo G, et al. Soy protein formulas in children: no hormonal effects in long-term feeding. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:191-6
28. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and

- tea tree oils. *N Engl J Med* 2007;356:479-85
29. Shiraiishi K, Naito K. Fertile eunuch syndrome with the mutations (Trp8Arg and Ile15Thr) in the beta subunit of luteinizing hormone. *Endocr J* 2003;50:733-7
 30. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary* 2006;9:335-42
 32. Aiman J, Brenner PF, MacDonald PC. Androgen and estrogen production in elderly men with gynecomastia and testicular atrophy after mumps orchitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:380-6
 33. Harris E, Mahendra P, McGarrigle HH, *et al.* Gynaecomastia with hypergonadotropic hypogonadism and Leydig cell insufficiency in recipients of high-dose chemotherapy or chemoradiotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1141-4
 34. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mayrou A. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. *Hormones (Athens)* 2008;7:217-29
 35. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, *et al.* Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16:271- 321
 36. Cavanaugh J, Niewoehner CB, Nuttal FQ. Gynecomastia and cirrhosis of the liver. *Arch Intern Med* 1990;150:563-5
 37. Shibli-Rahhal A, Van Beek M, Schlechte JA. Cushing's syndrome. *Clin Dermatol* 2006;24:260-5
 38. Thompson DF, Carter JR. Drug induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 1993;13:37-45
 39. Morely JE, Distiller LA, Sagel J, *et al.* Hormonal changes associated with testicular atrophy and gynecomastia in patients with leprosy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;6:299-303
 40. Toma E, Therrien R. Gynecomastia during indinavir antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 1998;12:681-2
 41. Hunfield KP, Basler R, Kronsbein H. Diabetic mastopathy in male breast - a special type of gynecomastia: a comparative study of lymphocytic mastitis and gynecomastia. *Pathol Res Pract* 1997;193:197-205
 42. Gewurz BE, Dezube BJ, Plantanowitz L. HIV and the breast. *AIDS Read* 2005;15:392-6
 43. Allee MR. Gynecomastia. In *emedicine.com*, 2006.
 44. West KW, Rescorla FJ, Scherer LR III, Grosfeld JL. Diagnosis and treatment of symptomatic breast masses in pediatric population. *J Pediatr Surg* 1995;30:182-7
 45. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833-76.
 46. Ting ACW, Chow LWC, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000;66:38-40.
 47. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast* 2004;13:615
 48. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, *et al.* Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004;145(1):71-6.
 49. Plourde PV, Kulin HE, Santner SJ. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia. *Clinical and endocrine studies. Am J Dis Child* 1983;137(11):1080-2.
 50. Plourde PV, Reiter EO, Hann-Chang J, *et al.* Safety and Efficacy of Anastrozole for the Treatment of Pubertal Gynecomastia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial *J Clin Endocrinol Metab* Vol. 89, No. 9 4428-4433.
 51. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, *et al.* Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(4):808-15.
 52. Dobs A, Darkes M. Incidence and management of gynecomastia in men treated for prostate cancer. *J Urol* 2005;174:1737-42.
 53. Perdon S, Autorino R, De Placido S, *et al.* Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):295-300.
 54. Fruhstorfer BH, Malata CM. A systematic approach to the surgical management of gynecomastia. *Br J Plast Surg* 2003;237-46.