

## Ginekomastia w wieku rozwojowym

### *Gynecomastia in children and teenaged boys*

Witold Kołłątaj, Leszek Szewczyk

Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie

Adres do korespondencji: Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin, tel. +4881-7185440, e-mail: wk@data.pl

Słowa kluczowe: ginekomastia, patogeneza, leki, leczenie

Key words: gynecomastia, pathogenesis, drugs, therapy

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

W pracy przedstawiono najistotniejsze informacje dotyczące embriogenezy, czynników warunkujących dojrzewanie i rozwój gruczołu piersiowego, etiologię i patogenezę ginekomastii oraz poglądy na temat możliwych metod terapii ginekomastii.

This paper contains the most important informations concerning factors determining embryogenesis and the development of breast tissues. We present some opinions on aetiology and pathogenesis of gynecomastia. There are presented opinions on management of this kind of pathology of male breast.

#### Wstęp

Ginekomastia to nienowotworowe powiększenie jednego lub obu gruczołów piersiowych u osobników płci męskiej.

Gruczoły piersiowe u mężczyzn mają charakter szczytkowy i składają się z kilkunastu przewodów wyprowadzających rozgałęziających się tuż pod brodawką. Brak zrazików i rozwiniętej tkanki podścieliska powoduje, iż są one niemacalne.

Rozrost przewodów mlecznych i podścieliska, niekiedy z towarzyszącym także rozrostem zrazików gruczołu piersiowego u mężczyzn powodu-

je uwypuklenie powłok ciała początkowo na wysokości brodawki piersiowej, następnie, koncentrycznie na większym obszarze w okolicach piersiowych. Stan taki określamy terminem ginekomastia (ang. gynaecomastia, gynecomasty, łac. ginaecomastia), nawiązującym do słów języka starogreckiego (gyne – kobieta i mastos – pierś). Ginekomastia bywała niekiedy nazywana ginekomastią prawdziwą [1], w celu wyraźnego odróżnienia od pseudoginekomastii (ginekomastii rzekomej), czyli lipomastii (łac. liposis – otłuszczenie) zwanej też steatomastią (starogr. stear – tłuszcz). Pseudoginekomastia oznacza nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy

piersiowej u osobników płci męskiej. Jej pojawianie często towarzyszy nadwadze lub otyłości.

Stwierdzenie ginekomastii wymaga diagnostyki, a w niektórych przypadkach leczenia przyczynowego i/lub objawowego.

## Występowanie

Ginekomastia pojawiać się może w każdym wieku (od okresu niemowlęctwa do późnej starości). Spotykana bywa sporadycznie w wieku przedшкоlnym i młodszym szkolnym. Wśród dorosłych młodych mężczyzn pojawia się średnio z częstością około 1% [2].

W okresie życia chłopców i mężczyzn spotykamy 3 szczyty zwiększonej częstości pojawiania się wspomnianego objawu: okres noworodkowy (zwykle ustępuje przed ukończeniem 4 miesiąca życia) [3]; okres pokwitaniowy (ginekomastia pokwitaniowa, łac. ginaecomastia pubertalis) pojawia się u 38% [3], 70% [2, 4], 75% [5] chłopców (szczyt notuje się około 14 roku życia) [3]. W 73% procentach przypadków ustępuje w okresie do 2 lat od chwili rozpoznania (w 92% przypadków w ciągu 3 lat od chwili zauważenia pierwszych objawów) [3]. W 25% przypadków ginekomastia pokwitaniowa jest jednostronna [3], u pacjentów z ginekomastią obustronną często stwierdza się asymetrię wielkości gruczołów; okres andropauzy (ginekomastia inwolucyjna, ginekomastia okresu andropauzy, ginekomastia starcza – łac. ginaecomastia senilis) – objaw względnego hiperestrogenizmu – pojawia się (nawet) u 60–70% mężczyzn w wieku podeszłym [3, 5].

## Obraz histopatologiczny

Ginekomastia charakteryzuje się rozrostem przewodów mlecznych i podścieliska, a niekiedy także zrazików gruczołu piersiowego z towarzyszącym mniej lub bardziej wyrażonym zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej w otoczeniu gruczołów. W miarę upływu czasu zwiększa się ilość fibroblastów w podścielisku, następnie pojawia i nasila się proces włóknienia z ewentualną hialinizacją przy spowolnieniu tempa proliferacji nabłonków i fibroblastów [6].

W zależności od zaawansowania rozrostu poszczególnych, wymienionych elementów wyróżnić można kilka typów histologicznych: 1) pączkowanie przewodników, proliferacja nabłonka przewodników i obrzęk okołoprzewodowy z niewielkim rozplem podścieliska; 2) wyraźny rozplem podście-

liska bogatokomórkowego (fibroblasty), pączkowanie przewodników, proliferacja nabłonka przewodników i obrzęk okołoprzewodowy – tak zwany typ rozwinięty [2]; 3) rozplem przewodników, proliferacja nabłonków na obszarze z postępującym włóknieniem (podścielisko bogate we włókna, ubogie w fibroblasty) – tak zwany typ włóknisty [2]; 4) rozplem podścieliska bogatokomórkowego (fibroblasty), pączkowanie przewodników, rozwój zrazików (w tym typie może pojawiać się mlekotok, łac. galactorrhoea, lacorrhoea); 5) typy pośrednie.

## Objawy

Jedno lub obustronne powiększenie sutka, w zaawansowanych przypadkach sutki wykazują pełne podobieństwo do sutek kobiecych.

Powiększeniu sutka towarzyszyć mogą: bolesność samoistna, bolesność uciskowa, mlekotok.

Badanie palpacyjne: obecność dość twardego, spoiściego tworzywa pod brodawką sutkową.

## Rozwój gruczołów piersiowych i wpływ hormonów na tkankę gruczołową

### Rozwój gruczołów piersiowych

Związki gruczołów piersiowych (sutkowych) powstają około 6 tygodnia życia płodowego z symetrycznych pasmowatych zgrubień ektodermy zlokalizowanych na przednio-bocznej powierzchni zarodka. Z punktu widzenia rozwoju są to gruczoły skórne. Zgrubienia te noszą nazwę listewek mlekowych (grzebień gruczołu mlekowego) i sięgają od okolicy pachowej do okolic pachwinowych [7]. Listewki mlekowe stopniowo zagłębiają się w warstwę mezenchymy (są to początkowo lite sznury nabłonkowe). Listewki mlekowe w kolejnych tygodniach zanikają niemal całkowicie, pozostawiając symetryczny, tak zwany pierwotny, pączek ektodermalny zlokalizowany w okolicy piersiowej. W okresie zarodkowym w obrębie tego pączka powstają pączki wtórne, a następnie przewody mlekowe (pochodzą ze wspomnianych sznurów nabłonkowych, które w części stają się związkami pęcherzyków wydzielniczych, w części strukturami o budowie cewkowej – w przyszłości będą to przewody wyprowadzające gruczoły), w otaczającej zaś mezenchymie rozwijają się komórki mięśniowo-nabłonkowe, tkanka łączna i tkanka tłuszczowa stanowiąca podstawę przyszłego gruczołu piersiowego. Brodawka i ujścia przewodów wyprowadzają-

cych wykształcają się ostatecznie dopiero pod koniec okresu płodowego [7]. Uwypuklenie brodawki wynika ze stopniowego rozwoju struktur pochodzenie mezenchymalnego.

Do czasu pokwitania gruczoły piersiowe u obojga płci mają charakter szczątkowy i składają się z kilkunastu przewodów wyprowadzających rozgałęziających się tuż pod brodawką. Brak zrazików i rozwiniętej tkanki podścieliska powoduje, iż są one niemacalne.

Prawidłowo przebiegający okres płodowy oraz niezakłócony rozwój w okresie przedpokwitaniowym warunkują, iż tkanka gruczołowa dziewcząt może wykazywać wyższą wrażliwość na estrogeny niż tkanka gruczołowa chłopców.

W okresie pokwitania u dziewcząt obserwuje się rozwój tkanki łącznej oraz tłuszczowej, w mniejszym stopniu gruczołowej. Pełny rozwój tkanki gruczołowej następuje dopiero w czasie pierwszej ciąży. Wraz z wiekiem wzrasta ilość tkanki tłuszczowej, by po menopauzie zastąpić w większości tkankę gruczołową (Speroff L., Glass R.H., Kase N.H. et al., cyt. [8]). Przy idealnej równowadze hormonalnej oraz braku narażenia na dodatkowe czynniki zewnętrzne, mogące stymulować rozwój tkanki gruczołowej lub zmieniających jej wrażliwość na działanie estrogenów, u młodzieży męskiej oraz u mężczyzn gruczoły piersiowe pozostają na etapie spotykanych w okresie przedpokwitaniowym.

### **Wpływ czynników hormonalnych na rozwój gruczołów piersiowych**

Gruczoły piersiowe, zarówno u płci męskiej, jak i żeńskiej mogą stanowić efektor dla szeregu substancji będących zarówno hormonami, jak i metabolitami hormonów oraz substancji pełniących rolę lokalnych czynników wzrostowych. Niektóre z tych czynników manifestują swoje działanie dopiero w okresie dojrzewania i osiągnięcia dojrzałości, inne mogą działać już w okresie płodowym i przedpokwitaniowym, programując na przyszłość wrażliwość tkanek na hormony i czynniki wzrostowe.

W okresie pokwitania na rozwój gruczołów piersiowych mają wpływ: estrogeny, progesteron, prolaktyna, insulina i IGF1, hormon wzrostu, retinoidy, tyroksyna i kortyzol [8, 9].

Badania histochemiczne, techniki PCR (ang. polymerase chain reaction), metody hybrydyzacji pozwoliły na zidentyfikowanie obecności receptorów (lub subtypów) innych hormonów i substancji biologicznie czynnych na terenie gruczołów piersiowych, w tym receptorów somatostatyny [10] i

kalcytoniny [11], naskórkowego czynnika wzrostowego (ang. epidermal growth factor, EGF), metabolitów witaminy D. Ich rola w rozwoju gruczołów piersiowych i patologii sutka jest przedmiotem intensywnych badań [12].

Brak stymulacji hormonalnej powoduje, iż gruczoły piersiowe u obydwójga płci zatrzymują rozwój na etapie kilkunastu przewodów wyprowadzających rozgałęziających się tuż pod brodawką.

Stymulacja hormonalna, oddziałująca na elementy pochodzenia nabłonkowego, warunkuje powstanie struktury zrazikowej (struktura typowa dla piersi kobiecej).

Podstawową jednostką strukturalną dojrzałego gruczołu są zespoły przewodnikowo-zrazikowe (ang. terminal ductal lobular units, TDLUs), uchodzące z nich przewody śródzrazikowe łączą się w przewody wyprowadzające. W obrębie zrazików znajdują się cewki gruczołowe wysłane komórkami nabłonkowymi oplecione komórkami nabłonkowo-mięśniowymi (ang. myoepithelial cells) i otoczone błoną podstawną. Elementy nabłonkowe otoczone są luźną tkanką łączną składającą się z fibroblastów „zanurzonych” w bezkomórkowym zrębie (stroma).

Spośród wielu czynników wywierających wpływ na rozwój i dojrzewanie sutka, do chwili obecnej najlepiej poznano rolę estrogenów oraz progesteronu. Estrogeny wywierają wpływ na sutek na drodze receptorowej (w gruczołach piersiowych zlokalizowano błonowe receptory estrogenowe typu  $\alpha$  i  $\beta$ ) [13] i pozareceptorowej [8]. Receptory estrogenowe (zwłaszcza ER $\alpha$ ) oraz progesteronowe (PR) znajdują się jedynie w strukturach nabłonkowych gruczołu, nie ma ich natomiast w komórkach nabłonkowo-mięśniowych i zrębie łącznotkankowym [14]. Wiele danych wskazuje, iż aktywacja receptorów ER $\alpha$  i ER $\beta$  wywołuje skrajnie różne (przeciwstawne) efekty [13]. Aktywacja ER $\alpha$  zwiększa aktywność mitotyczną, ER $\beta$  – hamuje. Rozwój gruczołów, dojrzewanie i ewentualna onkogeneza zależą może między innymi od aktywacji i proporcji ilościowych ER $\alpha$  oraz ER $\beta$  w sutku [13]. Estrogeny pobudzają wzrost nabłonka przewodów wyprowadzających, pęcherzyków gruczołowych, rozwój podścieliska łącznotkankowego i tkanki tłuszczowej.

Dotychczas opisano 2 rodzaje receptorów progesteronowych: PR $_A$ , pełniący rolę inhibitora transkrypcji wszystkich receptorów sterydowych (między innymi antagonistami estrogenów) [15], oraz PR $_B$ , odpowiedzialny za typowe, szeroko opisywane w literaturze, metaboliczne efekty działania proge-

steronu, w tym działanie [16]. Aktywacja receptora  $PR_A$  może blokować funkcję receptora  $PR_B$ .

Wykazano, iż zarówno estradiol ( $E_2$ ,  $17\beta$  estradiol) i jego metabolit  $16\alpha$ -hydroksysteron (dalszy metabolizm prowadzi do powstania estriolu), jak i progesteron działają synergistycznie [17] i zwiększają aktywność mitotyczną w gruczołach piersiowych [8].

### Czynniki wpływające na wrażliwość receptorów na estrogeny

Efekty metaboliczne wymienionych hormonów wynikają z wrażliwości receptorów (dojrzenie receptorów), ilości i wzajemnych proporcji poszczególnych receptorów, lokalnych stężeń hormonów, zachowania proporcji androgenów, estrogenów i progesteronu na terenie tkanki gruczołowej oraz lokalnej aktywności enzymów uczestniczących w metabolizmie wspomnianych hormonów (np.  $5\alpha$ reduktaza, sulfataza, aromataza) [3, 5, 6, 14, 15].

W kształtowaniu się wrażliwości receptorów na działanie estrogenów istotne znaczenie ma prolaktyna oraz ekspozycja na estrogeny i androgeny w okresie płodowym i przedpokwitaniowym. Dość śmiało koncepcje sugerują udział także innych czynników, w tym jodu (tkanka gruczołu piersiowego zawiera między innymi NIS, ang. sodium iodine symporter); w komórkach pęcherzykowych oraz przewodach mlecznych wykazano obecność specyficznej peroksydazy, aktywność procesów organifikacji jodu [18], a także leków o działaniu androgennym i estrogenym.

U dzieci w okresie przedpokwitaniowym osoczowe stężenia hormonów odgrywających szczególnie istotną rolę w rozwoju gruczołów piersiowych są niskie (dotyczy to estrogenów, testosteronu, DHT i progesteronu).

Zupełnie inaczej kształtuje się sytuacja w okresie dojrzewania i po osiągnięciu dojrzałości, kiedy to ilości ww. hormonów wielokrotnie przekraczają koncentracje spotykane w surowicy w okresie przedpokwitaniowym.

U dojrzałych mężczyzn 50%  $17\beta$ -estradiolu pochodzi z syntezy jądrowej, 50% z konwersji obwodowej. Głównym źródłem testosteronu są jądra (95%). Stąd też pochodzą istotne ilości DHT, jednak prawie 70% DHT to wynik konwersji obwodowej testosteronu [19]. Jądra są też źródłem niewielkich ilości progesteronu (progesteron jest metabolitem pośrednim na drodze syntezy androgenów w komórkach Leydiga) [20].

Wśród substancji estrogennych krążących we krwi najistotniejsze znaczenie w rozwoju sutka

ma  $17\beta$ -estradiol (a właściwie jego wolna frakcja). Obecne, w niewielkich ilościach, w surowicy estron ( $E_1$ ) i estriol ( $E_3$ ) wykazują też zdecydowanie mniejszą aktywność estrogeną: estron 5 do 10-krotnie mniej aktywny niż  $E_2$ ; estriol (wętrobowy produkt przemiany  $E_2$  i  $E_1$ ) – o aktywności znikomej. Rola metabolitów estrogenów jest marginalna.

Źródłem estradiolu jest konwersja obwodowa testosteronu lub słabych androgenów nadnerczowych. Konwersja odbywa się w tkankach posiadających aromatazę (przede wszystkim tkanka tłuszczowa, ale także mięśniowa, wątroba, tkanka gruczołów piersiowych oraz tkanka niektórych nowotworów, w tym w nowotworów sutka) [21]. Wspomniana konwersja androgenów jest katalizowana przez kompleks enzymatyczny cytochromu P-450, pozostający pod kontrolą genu CYP19. Ekspresję białek pozostających pod kontrolą tego genu spotkać można także w warstwie siatkowatej nadnerczy oraz w jądrach i jajnikach.

### Rola globuliny wiążącej hormony płciowe

Na aktywność biologiczną estrogenów, progesteronu, testosteronu i DHT wpływa obecność białka modyfikującego ilość frakcji wolnej wspomnianych hormonów sterydowych. Tym białkiem jest SHBG (globulina wiążąca hormony płciowe, ang. sex hormones binding globulin), globulina syntetyzowana w wątrobie.

Pośród hormonów sterydowych największe powinowactwo do SHBG mają: DHT [20], dwukrotnie mniejsze – testosteron (55% krążącego testosteronu łączy się SHBG, około 43% z albuminami 2% tworzy frakcję niezwiązaną), niewielkie –  $17\beta$ estradiol (2 razy słabsze niż testosteron). Silne powinowactwo testosteronu (i DHT) do wspomnianego białka tłumaczy historyczną (już) nazwę tej globuliny: TeBG (ang. testosterone binding globulin). Progesteron wykazuje minimalne powinowactwo do SHBG (około 1% krążącego progesteronu tworzy kompleksy z tą globuliną).  $17$ -ketosteroidy (androstendion i DHEA) praktycznie nie wiążą się z SHBG [22].

Wszelkie zmiany w zakresie produkcji lub degradacji globuliny wiążącej hormony płciowe lub też stosowanie leków wykazujących silniejsze powinowactwo do SHBG aniżeli wspomniane hormony (wypieranie z połączenia z białkiem) może w istotny sposób wpływać na stężenia oraz proporcje stężeń wolnych frakcji hormonów mających wpływ na rozwój gruczołów piersiowych.



Wyższe stężenia frakcji wolnej estradiolu pojawiają się we wszystkich przypadkach obniżenia poziomu SHBG. Jeżeli towarzyszą temu obniżone poziomy T (testosteron) i DHT (dihydro-testosteron, dwuhydrottestosteron, 5-dwuhydrottestosteron) – hipogonadyzm – obserwować możemy zwiększony efekt estrogenny na terenie gruczołów piersiowych.

Obniżenie SHBG zwiększa wyraźnie pulę wolnego testosteronu, w mniejszym stopniu estradiolu (co wynika z powinowactwa ww. hormonów do SHBG), podwyższenie poziomu SHBG w większym stopniu przesuwają równowagę wolnych frakcji estradiolu, DHT i testosteronu na korzyść estradiolu (mniejsze powinowactwo do SHBG).

Globulina SHBG nazwana została „samowzmacniaczem” hormonów płciowych (Burke C. W. i Anderson D. – cyt. [23]), gdyż zwiększeniu syntezy androgenów towarzyszy obniżenie produkcji SHBG i wzrost frakcji wolnej androgenów, a zwiększeniu produkcji estrogenów – zwiększenie produkcji SHBG, większe wiązanie androgenów z białkiem i przesunięcie wzajemnych proporcji  $fE_2/fT$  na korzyść frakcji wolnej estrogenów. Znajduje to odzwierciedlenie w poziomie SHBG w okresie pokwitania u obojga płci (mniejsze poziomy SHBG u chłopców).

Białko SHBG produkowane jest w wątrobie, a jego synteza wzrasta pod wpływem hormonów tarczycy i estradiolu, hamowana jest przez: testosteron (ale nie androgeny nadnerczowe!), niektóre egzogenne androgeny i anaboliki, progesteron, insulinę [20], glikokortykoidy oraz hormon wzrostu (sprężenie zwrotne z IGF-1: obniżenie SHBG powoduje wzrost poziomu IGF1 [22], wzrost poziomu GH i IGF1 obniża poziom SHBG). Poziom SHBG obniża się także u osób otyłych (być może ma to związek z hiperinsulinemią).

SHBG może wywierać wpływ na uwalnianie androgenów z komórek [22], a także działać protekcyjnie wobec hormonów – głównie androgenów (chronić przez dezaktywacją enzymatyczną).

Globulinę wiążącą hormony płciowe należy uznać za jeden z istotniejszych czynników biorących udział w przywracaniu właściwej proporcji androgeny/estrogeny w surowicy krwi. Opisywano nieliczne przypadki genetycznie uwarunkowanych niedoborów lub nadmiaru SHBG.

### Lokalne stężenie $E_2$

Kolejnymi istotnymi, warunkującymi pojawianie się efektów estrogennych, są czynniki wpływające na lokalne stężenie  $E_2$ : lokalna aromataza; lo-

kalna  $5\alpha$  reduktaza; aktywność enzymów sprzęgających estrogeny z resztami kwasu siarkowego (sulfotransferaza i sulfataza); aktywność dehydrogenazy warunkująca lokalną konwersję na drodze estradiol – estron (słabszy estrogen).

Szczególnie istotne znaczenie dla rozwoju tkanki gruczołowej ma aktywność lokalnej aromatazy. Efekty aromatyzacji DHEA (dehydroepiandrosteron) oraz retencja krążących we krwi estrogenów powodują, iż w tkance gruczołowej estradiol może osiągać 10–40-krotnie większe stężenia aniżeli we krwi [24].

Dla wyjaśnienia niektórych przypadków ginekomastii aromatazy niezwykle istotne mogłoby być ustalenie przyczyn lokalnego wzrostu aktywności aromatazy. Wśród czynników biorących udział w zwiększaniu aktywności tego enzymu wymienia się między innymi:  $PGE_2$  [9], COX-2 (cyklooksygenaza 2) [9], IL-6 (interleukina 6) i TNF $\alpha$  (ang. tumour necrosis factor  $\alpha$ ) [21].

## Przyczyny ginekomastii

Wśród czynników patogenetycznych ginekomastii wymienić można 10 grup: 1) podwyższony stosunek wolnego estradiolu do wolnego testosteronu; 2) substancje obecne w diecie, wykazujące aktywność estrogenną; 3) leki wykazujące aktywność estrogenną; 4) nadmierna wrażliwość sutka na estrogeny (następstwo m.in. niedostatecznej ekspozycji tkanki gruczołowej na działanie androgenów w okresie płodowym lub nadmiernej ekspozycji na estrogeny); 5) nadmierna wrażliwość sutka na estrogeny spowodowana działaniem czynników w okresie pozapłodowym; 6) lokalnie zwiększona aktywność aromatazy; 7) obecność przetrwałej aromatazy płodowej w tkankach obwodowych; 8) niska aktywność enzymów degradujących estrogeny na terenie gruczołu piersiowego; 9) wrodzony defekt receptora androgenowego; 10) pomimo zaangażowania coraz nowszych metod diagnostycznych i stałego postępu wiedzy medycznej, ocenia się, że nawet 25% pacjentów z ginekomastią reprezentuje tak zwana postać idiopatyczna [5].

### Podwyższony stosunek wolnego estradiolu ( $fE_2$ ) do wolnego testosteronu ( $fT$ )

Podwyższony stosunek wolnego estradiolu do wolnego testosteronu jest najczęstszą przyczyną ginekomastii wieku dziecięcego, w tym ginekomastii okresu noworodkowego i ginekomastii pokwitaniowej (jest też najczęstszą przyczyną ginekomastii starczej).

Zjawisko występuje przede wszystkim u dzieci otyłych (wzmoczona konwersja obwodowa androgenów do  $E_2$  – tkanka tłuszczowa produkuje aromatazę – w efekcie obserwuje się u tych pacjentów obniżone poziomy testosteronu i androstendionu przy wyższych stężeniach estronu i estradiolu w surowicy krwi) lub jest wyrazem niepełnej dojrzałości enzymatycznej szlaku metabolizmu testosteronu (m.in. niewystarczająca aktywność reduktazy 17-ketosteroidowej przy dobrej aktywności aromatazy, co daje względną przewagę konwersji androstendionu do estronu, a nie testosteronu) w początkowym okresie dojrzewania.

Rzadziej, towarzyszyć może także stosunkowo rzadkim (w okresie rozwojowym) schorzeniom i stanom chorobowym, jak:

a. Choroby tarczycy. W nadczynności tarczycy pojawia się wzrost stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. sex hormone binding protein), SHBG – mającej większe powinowactwo do wolnego T niż  $E_2$ , ponadto w nadczynności tarczycy spotykany jest wzrost nadnerczowej syntezy androstendionu, łatwo ulegającego obwodowej konwersji do estronu [3, 4]. W niedoczynności tarczycy występuje niekiedy hiperprolaktynemia (możliwe, że jest to wynik stymulowania sekrecji PRL przez TRH [25, 26]).

b. Choroby wątroby. Upośledzony wątrobowy metabolizm androstendionu [3, 4], ulegającego łatwej obwodowej aromatyzacji do estradiolu, obniżony wątrobowy metabolizm estradiolu, stymulowany zwiększonym poziomem estrogenów wzrost syntezy SHBG w wątrobie, warunkujący obniżenie biodostępności testosteronu.

c. Niewydolność nerek. W niewydolności nerek obserwuje się hiperprolaktynemię bez wyraźnego wpływu antygonadotropowego lub z efektem hipogonadotropowym [3]. Mechanizm pojawiania się hiperprolaktynemii jest złożony i obejmuje między innymi niekorzystny wpływ toksemii mocznicowej na czynność podwzgórza oraz upośledzoną nerkową degradację prolaktyny. W jądrach i nadnerczach obecne są receptory prolaktynowe. Wzrost PRL powoduje wzrost syntezy androstendionu pochodzenia nadnerczowego i obniżenie aktywności szlaku syntezy testosteronu w jądrach, mimo prawidłowych, a nawet podwyższonych poziomów LH.

d. Stany przewlekłego niedożywienia. Upośledzony wątrobowy metabolizm androstendionu; tendencja do hiperprolaktynemii i hipogonadyzmu hipogonadotropowego [3] i w efekcie obniżony poziom jądrowego testosteronu przy nieco wyższym

poziomie nadnerczowego androstendionu i DHEA – wynik stymulacji warstwy siatkowatej kory nadnerczy przez PRL.

e. Hipogonadyzm hiper- i hipogonadotropowy. Niska produkcja testosteronu, androgeny ustrojowe reprezentowane głównie przez androgeny nadnerczowe łatwo ulegające aromatyzacji do estradiolu – w efekcie niska wartość wskaźnika T/ $E_2$  w surowicy krwi, a zwłaszcza fT / f $E_2$  (przykłady: zespół Klinefeltera, anorchia, gonadotropowa niedoczynność przysadki).

Do bardzo rzadkich przyczyn należy ginekomastia pojawiająca się u pacjentów:

f. Z obecnością nowotworów produkujących  $E_2$  (rzadkie nowotwory jąder, np. niektóre potworniaki lub niektóre nowotwory nadnerczy, inne nowotwory produkujące estrogeny [3]).

g. Z obecnością nowotworów produkujących hCG (np. seminoma, hepatoblastoma, germinoma).

h. Z genetycznie uwarunkowaną nadprodukcją SHBG.

### **Substancje obecne w diecie, wykazujące aktywność estrogeną**

Aktywność estrogenopodobną mogą wykazywać substancje obecne w pokarmach. Szczególny wpływ na wzrost udziału estrogenów w diecie człowieka mają diety wegetariańskie. Podobny wpływ mogą wykazywać składniki odżywek i „leków roślinnych” ordynowanych w ramach tak zwanej medycyny alternatywnej, „tradycyjnej medycyny chińskiej” [27], roślinnych preparatów anabolicznych lub „wzmacniających” [28] nabywanych pokątnie, np. w siłowniach, czy klubach sportowych.

### **Uboeczne objawy stosowanych leków**

W pediatrii gama leków sprzyjających pojawianiu się ginekomastii jest stosunkowo niewielka.

Wśród tego typu leków, przyjmowanych przewlekle, w grę wchodzi przed wszystkim:

- leki blokujące receptor androgenowy (spironolakton, cimetidine [4], phenytoin [3]);
- leki blokujące aktywność  $5\alpha$  reduktazy (w pediatrii praktycznie niestosowane);
- leki blokujące syntezę testosteronu (cyclophosphamide, ketokonazole) [4];
- leki posiadające słabą aktywność estrogeną (glikozydy nasercowe);
- androgeny ulegające aromatyzacji (estry testosteronu, DHEA) [3];
- sterydy anaboliczne (jeżeli ich struktura pozwala na aromatyzację), np. metandienone (Metanabol);

- leki zakłócające podwzgórzowo-przysadkową regulację wydzielania PRL, LH i FSH, indukują hiperprolaktynemię i obniżają sekrecję LH w efekcie zmniejszając syntezę testosteronu w jądrach (receptory PRL i LH w jądrach) [26]; Do takich należą:

- neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne oraz niektóre leki wpływające na motorykę przewodów pokarmowego (przyspieszenie metabolizmu dopaminy w podwzgórzu lub blokowanie receptorów dopaminowych), np. chlorpromazine (np. Fenactil), haloperidol, sulpiride, imipramine, metoclopramide, thiethylperazine (Torecan),

- leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptorów histaminowych; histamina pełni rolę neurotransmitera, uczestniczy między innymi w mechanizmie regulacji sekrecji PRL i LH, zwiększając sekrecję PRL i zmniejszając wyrzut LH [29]) cimetidine (Altramet, Cimetidine, Tagemet), meclozine,

- leki-agoniści receptora serotoninowego lub inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (zwiększają uwalnianie PRL w laktotropów), np. fluoxetine, paroxetine,

- rezerpina i metyldopa – wypłukują dopaminę z zakończeń postsynaptycznych [26], sporadycznie stosowane w pediatrii,

- opioidy (pobudzenie receptorów opioidowych i w efekcie zwiększanie wyrzutu PRL przez laktotropę),

- leki wypierające estrogeny z połączeń z SHBG (d-penicillamine, furosemidum, ibuprofen, a także spironolactone i ketokonazole [30]);

- hCG. Preparaty hCG stymulują szybki i znaczny wyrzut  $E_2$ , którego największy poziom pojawia się znacznie szybciej (w ciągu 24 godzin) niż wyrzut T (szczyt dopiero po około 72 godzinach) [31], w konsekwencji pojawiają się epizody hiperestrogenemii. Wysokie dawki hCG mogą też stymulować gonady męskie do produkcji hormonów sterydowych w stopniu przekraczającym wydolność enzymatyczną reduktazy 17-ketosteroidowej. Istnieje też możliwość, że znaczna aktywizacja szlaku produkcji testosteronu dostarcza większą ilość substratu dla szlaku syntezy  $E_2$  w komórkach Sertoliego. Duże dawki LH mogą powodować zjawisko down regulation receptorów LH w jądrach i zmniejszać syntezę testosteronu [32], a wreszcie nadmiar LH może stymulować nadnercza do produkcji słabych androgenów (m.in. androstendionu), łatwo ulegających obwodowej aromatyzacji do estrogenów;

- hormon wzrostu (zwiększenie syntezy androgenów nadnerczowych poprzez bezpośredni wpływ

GH lub IGF na nadnercza [33] – w efekcie wzrost poziomu słabych androgenów ulegających stosunkowo łatwej, obwodowej aromatyzacji do  $E_2$  [2, 33]; u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy GH, poprzez stymulację 5'-dejdodynyzy i zwiększenie frakcji T3 kosztem T4 [33], może pośrednio wpływać na wzrost TRH i w efekcie na większy wyrzut PRL);

- inne, o nie do końca wyjaśnionym mechanizmie działania [3, 34, 35]: blokery kanału wapniowego (amlodipine, nifedipine, nitrendipine, verapamil), clonidine, diazepam, inhibitory konwertazy angiotensyny (np. enalapril), isoniazidum, leki alkilujące (busulfan) i theophylline.

### **Nadmierna wrażliwość sutka na estrogeny w wyniku niedostatecznej ekspozycji tkanki gruczołowej na działanie androgenów lub nadmiernej ekspozycji na estrogeny w okresie płodowym**

Ginekomastia może być następstwem: niewydolności podwzgórzowo-przysadkowej w okresie płodowym (obniżona synteza testosteronu); zespołu niewrażliwości lub obniżonej wrażliwości na androgeny (zespół Morrisa zwany też zespołem Goldberga-Maxwella oraz niekompletny zespół feminizujących jąder); dysgenezji, agenezji lub aplazji gonady męskiej; stosowania estrogenów syntetycznych, zwłaszcza stilbestrolu, kobiecie ciężarnej (matce); narkomanii matki w okresie ciąży (marihuana); obecności nadmiaru fitoestrogenów w diecie matki

### **Nadmierna wrażliwość sutka na estrogeny spowodowana działaniem czynników w okresie pozapłodowym.**

Do czynników wpływających na tkankę gruczołową w okresie pozapłodowym i usposabiających do ginekomastii poprzez zwiększenie wrażliwości sutka na działanie estrogenów zaliczamy: ekspozycję na działanie prolaktyny [36, 37]; niedobór androgenów nadnerczowych, np. w zespołach przebiegających z zaburzeniem aktywności 17,20-desmolazy nadnerczowej lub dehydrogenazy  $3\beta$  hydroksysteroidowej, bądź w niewydolności kory nadnerczy leczonej wyłącznie gliko- i mineralosteroidami (androgeny nadnerczowe w okresie przedpokwitaniowym odgrywać mają rolę w kształtowaniu się mniejszej wrażliwości tkanki gruczołowej na estrogeny) [37].

### **Lokalnie zwiększona aktywność aromatazy [38]**

Do rzadszych czynników biorących udział w patogenezie ginekomastii należy lokalnie podwyższono-

na aktywność aromatazy. Jest to defekt uwarunkowany genetycznie, problem zdrowotny występujący rodzinnie. Gdy dotyczy tylko jednego gruczołu, odpowiada za pojawienie się jednostronnej ginekomastii. Aromatyzacji ulegają słabe androgeny (androstendion, DHEA). U tych pacjentów ginekomastia jest jedynym odchyleniem od normy w zakresie formowania się drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych. Poziomy 17 $\beta$  estradiolu i SHBG w surowicy pozostają w zakresach normy płci i wieku.

### **Obecność przetrwałej aromatazy płodowej w tkankach obwodowych**

Obecność przetrwałej aromatazy płodowej w tkankach obwodowych należy do rzadkich przyczyn ginekomastii. Defekt ten może pojawiać się rodzinnie, co sugeruje podłoże genetyczne. Istotą schorzenia jest nadmierna aromatyzacja słabych androgenów (androstendion, DHEA). Proces aromatyzacji ma miejsce poza obszarem tkanki gruczołowej. Jeżeli zjawisko aromatyzacji wykazuje znaczne nasilenie, dochodzić może nawet do wyraźnej feminizacji [39].

### **Niska aktywność enzymów uczestniczących w metabolizmie estrogenów na terenie gruczołu piersiowego**

Tkanka gruczołu piersiowego jest w stanie metabolizować (w praktyce – obniżać aktywność biologiczną) estradiol i estron. Od tempa tych przemian zależą między innymi lokalne koncentracje E<sub>2</sub>. Metabolizm ten zapewniają układy enzymatyczne obejmujące: sulfotransferazę, sulfatazę i dehydrogenazy. W efekcie ich działania nasila się lokalna konwersja na drodze estradiol – estron (słabszy estrogen) oraz obniża pula estradiolu i estronu.

### **Wrodzony defekt receptora androgenowego**

Kliniczną manifestacją wrodzonego defektu receptora androgenowego jest zespół niewrażliwości lub obniżonej wrażliwości na androgeny (zespół Morrisa zwany też zespołem Goldberga-Maxwella – kompletny feminizujących jąder oraz różne warianty zespołu niekompletnego – zespół Reifensteina).

Możliwe, ale w praktyce bardzo trudne do zdiagnozowania, są lokalne (dotyczące jedynie tkanki gruczołowej) defekty receptora androgenowego.

## **Diagnostyka**

Do rozpoznania ginekomastii na ogół wystarczy badanie palpacyjne. Badanie powinno być przepro-

wadzane u pacjenta leżącego z rękami założonymi za głowę – pozycja ta zwiększa napięcie mięśni piersiowych większych i ułatwia palpację elementów znajdujących się w okolicy piersiowej. Tkan-ka gruczołowa wyczuwalna jest w postaci twardego, dobrze spoiściego, ziarnistego utkania znajdującego się pod (zwykle powiększoną) brodawką sutkową. Spotykana bywa bolesność uciskowa badanej struktury. Brak wyraźnie odgraniczzonego, spoiściego utkania usytuowanego pod brodawką sutkową i możliwość przeprowadzenia sprawnej palpacji mięśnia piersiowego palcami ułożonymi na otocze brodawki sutkowej, ma według wielu klinicystów wykluczać rozpoznanie ginekomastii. W razie wątpliwości (zwłaszcza w diagnostyce różnicowej lipomastii) pomocne jest badanie ultrasonograficzne. Nie ma konieczności wykonywania badań histopatologicznych, chyba że istnieje podejrzenie nowotworu tkanki gruczołowej.

W diagnostyce przyczyn ginekomastii najczęściej wystarczają następujące procedury niewykraczające poza niżej wymienione: wywiad rodzinny (rodzinne przypadki ginekomastii); wywiad dotyczący przebytych i aktualnych chorób (np. zapalenia jąder, choroby wątroby, choroby płuc – gruźlica, niewydolność nerek, objawy niedoczynności lub nadczynności tarczycy); wywiad dotyczący aktualnie stosowanych leków; wywiad dotyczący stosowanej diety (nadmiar kalorii, fitoestrogeny – w tym piwo i narkotyki u młodocianych, „odchudzanie”); dokładne badanie fizykalne (stan odżywienia – otyłość lub cechy niedożywienia, poszukiwanie cech zaburzenia różnicowania płci, zaburzenia migracji jąder, stopień zaawansowania pokwitania lub obecność cech hipogonadyzmu, badanie jąder – guzy, atrofia, hipotrofia, zwiększona konsystencja, np. zespół Klinefeltera); badania biochemiczne (cholesterol, bilirubina, transaminazy, kreatynina, proteinogram surowicy krwi); badania hormonalne (LH, TSH, fT<sub>4</sub>, PRL, ewentualnie PRL w teście z metoklopramidem, E<sub>2</sub>, testosteron); USG sutków (oraz ewentualnie USG jąder – badanie z opcją Doppler!).

### **Diagnostyka różnicowa [3, 6, 40]**

Diagnostyka różnicowa obejmuje: lipomastię, gruczolaki, raka, ropień, zapalenie bakteryjne (ropne, gruźlicze), zapalenia grzybicze, tłuszczaki, włókniakonerwiaki, następstwa urazu i wynaczenia do mięśnia piersiowego lub pod torebkę mięśnia piersiowego.



Tłuszczaki, włókniakonerwiaki i raki – są zwykle jednostronne, niebolesne i położone ekscentrycznie w stosunku do brodawki sutkowej.

Gruzołaki występują zwykle pojedynczo, są okrągłe, o gładkiej powierzchni, dobrze odgraniczone. Położone zwykle ekscentrycznie.

Ropień – zwykle znaczna bolesność miejsca i typowy wywiad. Ropień brodawki sutkowej u noworodków spowodowany infekcją *Staphylococcus aureus* (ang. Mondor's disease) – charakteryzuje się obecnością bolesnych wałkowatych zgrubień odchodzących promieniście od brodawki sutkowej (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych) [3].

Zapalenie bakteryjne (najczęstsze patogeny: *Staphylococcus aureus*, salmonelle, *Escherichia coli*, rzadziej *Pseudomonas aeruginosa*, rzadko inne) – zwykle pojawia się w okresie noworodkowym (na ogół w pierwszych 2 tygodniach życia pozamacicznego) [3], na ogół jednostronne, przebiega ze znaczną bolesnością, charakteryzuje się szybką ewolucją objawów, z reguły towarzyszy mu odczyn ogólnoustrojowy (gorączka, leukocytoza, charakterystyczne przesunięcie w obrazie proteinogramu krwi obwodowej), szybko ustępuje po wdrożeniu skutecznej antybiotykoterapii.

Zapalenie grzybicze – zwykle towarzyszą zmiany węzłowe, w rtg klatki piersiowej często obecność zespołu pierwotnego, diagnostyczne (dodatnie) odczyny tuberkulinowe.

Zapalenia grzybicze (tym *Candida albicans* i *Cryptococcus*, zwłaszcza u pacjentów w trakcie chemioterapii) mają przebieg burzliwy, w wywiadzie czynniki znacznie upośledzające odporność komórkową.

Lipomastia – brak dobrze spoiwego, ziarnistego utkania typowego dla tkanki gruczołowej.

Wynacznienie krwi do mięśnia piersiowego lub pod torebkę (krwiak pourazowy) – uraz w wywiadzie, zmiana jednostronna, szybka ewolucja. W razie wątpliwości pomocne USG.

W przypadkach wątpliwych, diagnostykę palpacyjną bardzo skutecznie uzupełnia diagnostyka ultrasonograficzna (zaleca się USG z użyciem wysokich częstotliwości – nawet rzędu 10–13 MHz) [41], a zwłaszcza wtedy, gdy daje możliwość badania perfuzji tkankowej metodą Dopplera (np. ropień – bardzo typowy obraz USG – obszar bezechowy lub z delikatnymi odbiciami tkankowymi wewnątrz; brak unaczynienia w obrębie podejrzanego struktury, obecne unaczynienie brzeżne).

Niezwykle rzadko zachodzić może konieczność badania histopatologicznego (biopsja aspiracyjna

cienkoigłowa – BAC lub lepiej biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana – BACC) i to tylko w przypadku podejrzenia nowotworu tkanki gruczołowej.

## Leczenie ginekomastii

Ginekomastia fizjologiczna przebiegająca z miernie wyrażonymi objawami, stanowiąca niewielki defekt kosmetyczny, zwykle nie wymaga leczenia. Leczenie stosowane jest u pacjentów z ginekomastią patologiczną lub takimi wariantami ginekomastii fizjologicznej, które stwarzają istotne problemy psychologiczne i/lub kosmetyczne. Leczenie ginekomastii polega na postępowaniu: a) przyczynowym, objawowym – farmakoterapia, leczenie chirurgiczne, c) psychoterapii.

### Leczenie przyczynowe

W ramach leczenia przyczynowego zalecane są (zależnie od patomechanizmu prowadzącego do ginekomastii): redukcja nadwagi, zmiana schematu odżywiania (redukcja kalorii u pacjentów z nadwagą, rozszerzanie diety u pacjentów preferujących pokarmy bogate w fitoestrogeny, ograniczenie lub wyłączenie z diety pokarmów podejrzanych o zawartość estrogenów, mykoestrogenów lub hormonalnie czynnych metabolitów substancji stosowanych do przemysłowego tuczu zwierząt (np. wykluczenie mięsa drobiowego z niepewnych źródeł); ewentualna zmiana schematu przewlekłego leczenia, odstawienie leków indukujących powstanie ginekomastii lub zmiana dawek stosowanych leków (np. hCG lub androgenów); leczenie chorób tarczycy; leczenie hipogonadyzmu; inne (w pediatrii rzadziej stosowane, np. agoniści dopaminy w prolactinoma, leczenie operacyjne i chemioterapia innych nowotworów hormonalnie czynnych).

### Leczenie objawowe obejmuje

#### Farmakoterapia

Miejscowo DHT (2,5% żel Andractim). Nie podlega aromatyzacji. Praktycznie bardzo trudno dostępny. Bardzo dobre efekty.

Miejscowo Testosterone enantate (np. Testosteronum prolongatum amp. à 0,1 + krem lanoliny – umożliwia uzyskanie emulsji olejowo-wodnych – opakowanie à 50,0 g, po wymieszaniu powstaje krem-emulsja do stosowania miejscowego). Obserwowano poprawę subiektywną i obiektywną (potwierdzona wynikami badania USG). Efekt po 3 04 miesiącach, wszakże pod warunkiem stosunkowo niskiej lokalnej aktywności aromatazy.

Teoretycznie uzasadnione, ale niestosowane w praktyce pediatrycznej:

- antyestrogeny (clomiphen, tamoxifen) [42];
- inhibitory aromatazy (testolactone np. prep. -Fludestrin);
- pochodna 17 $\alpha$ -etanolo-testosteronu (Danazol) [3] o słabym działaniu androgennym, antyestrogenym oraz silnym antygonadotropowym.

### Leczenie chirurgiczne

W okresie rozwojowym przyjmuje się na ogół postawę wyczekującą. Leczenie chirurgiczne (mammoplastyka) zarezerwowane jest do przypadków istotnej asymetrii sutków, znacznego powiększenia piersi przebiegającego z pojawianiem się wyraźnego włóknienia oraz złej psychicznej tolerancji defektu kosmetycznego. Przeprowadzane jest ono dopiero po zakończeniu dojrzewania.

W razie stwierdzenia znacznego miejscowego rozwoju tkanki tłuszczowej uzasadnienie może mieć odsysanie tłuszczu (ang. liposuction). Zabiegi tego typu stosowane bywają bardzo rzadko, ostatnio pod kontrolą USG, i na ogół tylko u dorosłych [43].

W niektórych, rzadkich przypadkach, leczenie chirurgiczne może być elementem profilaktyki raka sutka (zespół Klinefeltera) [3].

### Psychoterapia

Ginekomastia w zdecydowanej większości dotyczy chłopców otyłych. Psychoterapia ma na celu nie tylko niwelowanie skutków psychicznych defektu kosmetycznego, ale służy także wytwarzaniu postawy wzmacniającej motywację do redukcji nadwagi. Chłopcy otyli są niejednokrotnie bardzo słabi psychicznie, pełni kompleksów i mało wytrwali.

### PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] Narbutt B.: Diagnostyka różnicowa ginekomastii. [w:] Szczeklik E.: Diagnostyka różnicowa w chorobach wewnętrznych. PZWL, Warszawa 1976;2, 1148–1156.
- [2] Braunstein G. D.: Jądra. [w:] Greenspan F.S., Gardner D.G.: Endokrynologia ogólna i kliniczna. Czelej, Lublin 2004, 453–485.
- [3] Gateley C.A.: Male breast disease. *The Breast*, 1998;7, 121–127.
- [4] Burch W.M.: Ginekomastia. [w:] Endokrynologia. Red. Burch W.M., Urban & Partner, 1996, 123–127.
- [5] Mędraś M.: Ginekomastia. [w:] Andrologia. Red. Semczuk M., Kurpisz M., PZWL, Warszawa 1998, 162–171.
- [6] Wilson J.D.: Endocrine disorders of the breast. [w:] Harrison's Principles of Internal Medicine. Red. Braunwald E., Isselbacher K. J., Petersdorf R.G. et al., McGraw-Hill Book Company, New York–Toronto 1987, 1838–1840.
- [7] Bartel H.: Embriologia. PZWL, Warszawa 2002, 442–448.
- [8] Miturski R.: Fizjologia i patologia gruczołu piersiowego u kobiet w okresie klimakterium. [w:] Klimakterium. Red. Jakowicki J.A., BiFolium 2001, 121–150.
- [9] Serrano D., Bonanni B., Cazzaniga M. et al.: Pharmacological prevention of breast cancer: Quo Vadis? *The Breast*, 2003;12, 379–386.
- [10] Evans A.A., Crook T.R., Laws S.A. et al.: Somatostatin receptor mRNA expression in normal and malignant breast tissue. *The Breast*, 1995;3, 234.
- [11] Nakamura M., Jing X., Zhang Z.: Genetic variants of calcitonin receptor and breast cancer in Japanese. *The Breast*, 1999;8, 104–106.
- [12] Sharma A. K., Grimshaw D., Horgan K. et al.: Analysis of the genes for oestrogen and epidermal growth factor receptors in human breast cancer. *The Breast*, 1996;5, 344–350.
- [13] Girdler F., Brothrick I.: The oestrogen receptors (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ) and their role in breast cancer: a review. *The Breast*, 2000, 194–200.
- [14] Anderson E.: Ovarian steroids control of proliferation in the normal human breast. *The Breast*, 2001;10, 273–278.
- [15] Horwitz K.B., Tung L., Takimoto G.S.: Why are there two progesterone receptors? *The Breast*, 1996;5, 216–223.
- [16] Christin-Maitre S., Chabbert-Buffet N., Bouchard P.: Action of estrogen and progesterone at the cellular level. [w:] Estrogens and Progestogens in Clinical Practice Fraser. Red. I.S., Jansen P.S., Lobo R.A. et al. Churchill Livingstone, London 1998, 119–133.
- [17] Skalba P.: Progesteron. [w:] Endokrynologia ginekologiczna. Red. Skalba P., PZWL, Warszawa 1998, 70–76.
- [18] Venturi S.: Is there a role for iodine in breast diseases. *The Breast*, 2001;10, 379–382.
- [19] Mędraś M., Bablok L.: Badania endokrynologiczne w andrologii. [w:] Andrologia. Red. Semczuk M., Kurpisz M., PZWL, Warszawa 1998, 285–289.

- [20] Trzeciak W.H.: Synteza, transport i mechanizm działania androgenów. [w:] *Andrologia*. Red. Semczuk M., Kurpisz M., PZWL, Warszawa 1998, 81–100.
- [21] Jon P., Blankenstein M.A., Ven (van de) J. et al.: Importance of local aromatase activity in hormone-dependent breast cancer: a review. *The Breast*, 2001:10, 91–99.
- [22] Skalba P.: Androgeny. [w:] *Endokrynologia ginekologiczna*. Red. Skalba P., PZWL, Warszawa 1998, 76–80.
- [23] Szamotowicz M. Przenoszenie androgenów we krwi. [w:] *Choroby kory nadnerczy u dzieci*. Red. Romer T., Żukowski M.A., PZWL, Warszawa 1987, 291–292.
- [24] Eden J.: Can we alter breast cancer risk? *Climacteric*, 2000:3, 22–26.
- [25] Pawlikowski M. red.: Hiperprolaktynemia. [w:] *Zarys endokrynologii*. Red. Pawlikowski M., PZWL, Warszawa 1996, 36–37.
- [26] Skalba P.: Prolaktyna. [w:] *Endokrynologia ginekologiczna*. Red. Skalba P., PZWL, Warszawa 1998, 53–57.
- [27] Wang R.G., You Z.L., Feng G. R.: Study on the plant estrogen in Chinese herbal medicine. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2004:2 (24) 169–171.
- [28] Jameel J.K.A., Kneeshaw P.J., Rao V.S.R.: Gynaecomastia and the plant product “*Tribulis terrestris*”. *The Breast*, 2004:13, 428–430.
- [29] Romer T.E.: Neurohormony, neuroprzekazniki, neuropeptydy. [w:] *Endokrynologia kliniczna*. Red. Romer T.E., PZWL, Warszawa 1998, 20–23.
- [30] Syrenicz M., Syrenicz A., Garanty-Bogacka B.: Ginekomastia pokwitaniowa. *Klinika, Endokrynologia*, 1998:5 (8), 859–863.
- [31] Kula K., Walczak-Jędrzejowska R.: Nowe poglądy na temat roli steroidów płciowych u mężczyzn. *Endokr. Pol.*, 2002:53, 196–201.
- [32] Łukaszczyk A.: Kontrola hormonalna męskiego układu rozrodczego w okresie od urodzenia do pokwitania. [w:] *Andrologia*. Red. Semczuk M., Kurpisz M., PZWL, Warszawa 1998, 40–47.
- [33] Baumann G.: Interaction of the growth hormone/insulin-like growth factor axis and other hormone axes. [w:] *Growth Hormone Deficiency in Adults. 10 Years of KIMS*. Red. Abs R., Feldt-Rasmussen U., Oxford PharmaGenesis Ltd. 2004, 39–50.
- [34] Cornes P.G., Hole A.C.: Amlodipine gynaecomastia. *The Breast*, 2001:10, 544–545.
- [35] Key A.: European League against Rheumatism Study of adverse reactions to D-Penicillamine. *Br. J. Reum.*, 1986:25, 193–198.
- [36] Lee P.A.: The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynaecomastia. *J. Pediatr*, 1975:86, 212–215.
- [37] Moore D.C., Schlaepfer L.V., Paunier L. et al.: Hormonal changes during puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984:58, 492–499.
- [38] Bulard J., Mowszuwicz I., Schaison G.: Increased aromatase activity in pubic skin fibroblasts from patients with isolated gynaecomastia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987:64, 618–623.
- [39] Hemsell D.J., Edman C.D., Merks J.F. et al.: Massive extraglandular aromatisation of plasma androstendione resulting feminisation of a prepubertal boy. *J. Clin. Invest.*, 1977:60, 455–464.
- [40] Luna A., Julian J.F., Mariscal A. et al.: Breast tuberculosis in a man. *The Breast*, 2000:9, 58–59.
- [41] Cilotti A., Campassi C., Bagnolesi P. et al.: Gynaecomastia: Diagnostic Value of High-Frequencies Ultrasound (10–13 MHz). *Breast Dis*, 1996:9, 61–69.
- [42] Khan N.H., Rampaul R., Blamey R.W.: Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *The Breast*, 2004:13, 61–65.
- [43] Iwuagwu O., Ilsley D., Calvey T. et al.: Ultrasound guides minimally invasive breast surgery (UMIBS): a superior technique for gynaecomastia. *Ann. Plast. Surg.*, 2004:52, 131–133.