

GINECOMASTIA PREPUBERAL

37º Congreso Argentino de Pediatría

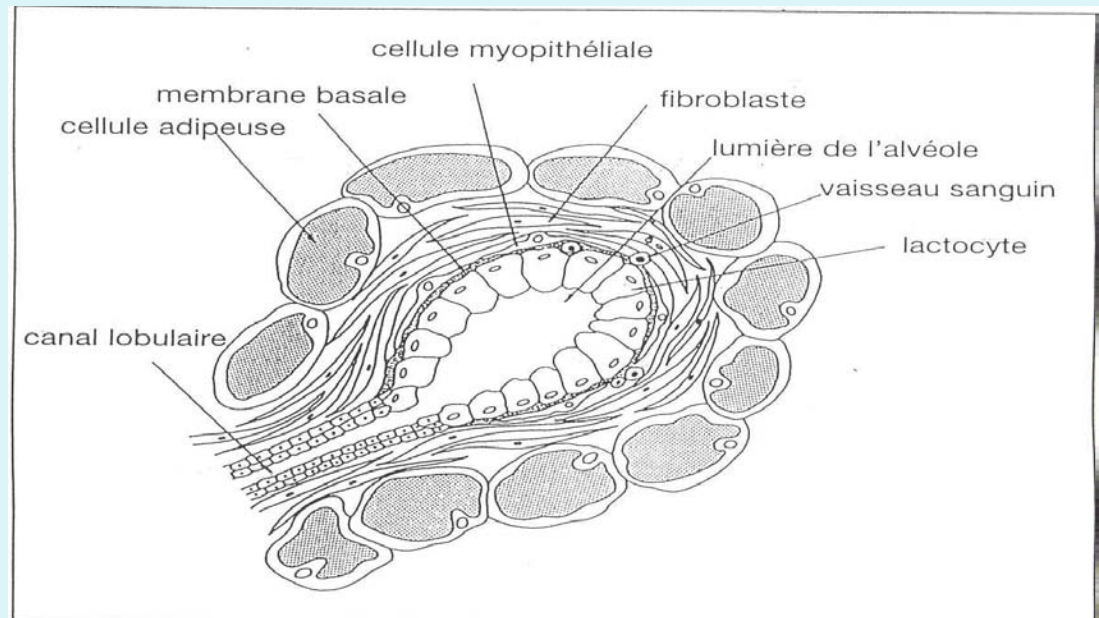


Dra. Carina López Avellaneda
Servicio de Endocrinología y Adolescencia
Hospital Humberto Notti
Mendoza

Glándula mamaria

- Esbozo mamario: aparece a las 6ª sem de la gesta, diferencia al 2º mes
- Origen: ectodérmico
- Tiene dos componentes:

{	- Epitelio ductal glandular
	- Tejido periductal conectivo



Glándula mamaria

- Idéntica en varón y mujer al nacer
- Prepubertad: crecimiento escaso en ambos sexos
- Maduración sexual: dimorfismo
 - varón*: proliferación transitoria del epitelio ductal y tejido mesenquimatoso periacinar, seguido de involución.
 - mujer*: desarrollo de acinos (acción conjunta de estrógenos y progesterona), aumento de tejido periductal y grasa mamaria.

Desarrollo mamario normal

- Sensible a la acción de los estrógenos (que favorecen crecimiento en presencia de PRL y GH)
- Progesterona
- En el varón: LH y hCG
- PRL
- Otras hormonas: GH, Insulina, GC, hormonas Tiroideas
- Andrógenos
- Factores de crecimiento: IGF-I, IGF-II, PDGF, TGF- α , TGF- β , EGF
- Aromatasa

Ginecomastia: definición

Crecimiento de la glándula mamaria en el varón, debido a un aumento concéntrico del tejido glandular y del estroma mamario.



Etiopatogenia

Aumento de los E libres circulantes

- ***Secreción directa de E o precursores***
 - En la unidad materno-feto-placentaria
 - Testicular
 - Suprarrenal
- ***Aromatización extragonadal de sus precursores***
- ***Desplazamiento de SHBG***
- ***Menor metabolismo o aclaramiento***
- ***Administración exógena de E o sustancias con acción E***

Disminución de los A libres circulantes

- ***Menor secreción testicular o suprarrenal***
- ***Mayor metabolismo***
- ***Aumento de su unión a SHBG***

Defectos en el rp Androgénico

- ***Alteraciones de su estructura y función***
- ***Desplazamiento de los A de su rp***

Mayor sensibilidad de la glándula a los E

Clasificación de la ginecomastia en niños y adolescentes

- Ginecomastia Neonatal
- Ginecomastia Prepuberal
- Ginecomastia Puberal

Ginecomastia Neonatal

- Presente hasta en un 60% de RN , de término
- Botón o ingurgitación mamaria
- Puede alcanzar hasta 2 cm de tamaño
- Es transitoria, se resuelve espontáneamente
- Puede manifestarse con secreción “líquido lechoso”
- Es debida al paso de estrógenos de la madre al feto
- No necesita tratamiento



Ginecomastia Prepuberal

Ginecomastia Prepuberal

Poco frecuente: 5%; **es un signo de alarma!**

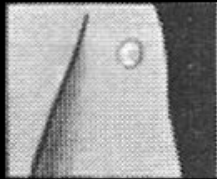
Anamnesis

- Antecedentes familiares de ginecomastia u otros trastornos endócrinos
- Tiempo de evolución
- Ingesta de medicamentos u otras sustancias
- Síntomas acompañantes

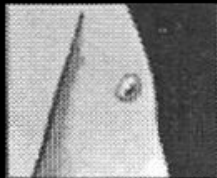
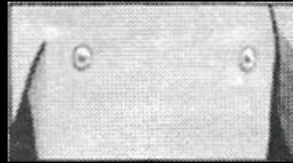
Examen físico:

- Estadio de desarrollo sexual
- Sg o St locales o sistémicos
- Características palpatorias de las mamas

Clasificación de Tanner



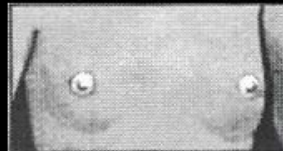
Grado 1



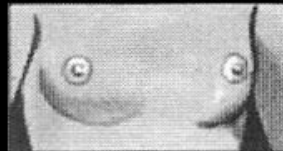
Grado 2



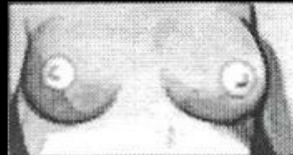
Grado 3



Grado 4



Grado 5



Grado 1 Prepuberal (Aspecto Infantil):

Solamente elevación del pezón.

Grado 2:

Mamas en etapa de botón: elevación de la mama y pezón en forma de un pequeño montículo.

Grado 3:

Mayor agrandamiento y elevación de la mama y la areóla, sin separación de sus contornos.

Grado 4:

Proyección de la areóla y pezón para formar un montículo secundario por encima del nivel de la piel de la mama.

Grado 5:

Aspecto adulto: proyección del pezón solamente, debido a la recesión de la areóla al nivel de la piel de la mama.

Ginecomastia Prepuberal: causas

Administración de estrógenos o compuestos estrogénicos (andrógenos aromatizables, clomifeno, fitoestrógenos, xenoestrógenos ambientales)

Administración de drogas no estrogénicas (digoxina, hrGH)

Tumores secretores de hormonas esteroideas: testiculares, adrenales,

Tumores secretores de hCG

Exceso de aromatasa e hiperestrogenismo familiar

Pubertad precoz central o periférica

Tumores mamarios o extra-mamarios benignos (unilateral)

Ginecomastia idiopática.

Disruptores endócrinos

Químicos	Vía de exposición
DDT y metabolitos	<u>Uso en pesticidas para la agricultura.</u>
<u>Insecticidas organoclorados</u>	En la cadena alimentaria (leche y derivados, alimentos ricos en grasa como pescados grasos)
Bisfenol A	<u>Productos plásticos (policarbonados y resinas):</u> contenedores plásticos, tupperware, mamaderas, selladores dentales. Aglutinantes, estabilizantes, plastificantes, lacas, pinturas, colas, y materiales de relleno. Producto intermedio en la fabricación de fungicidas, antioxidantes, tintes, resinas fenoxi y de poliéster y algunos productos farmacéuticos.
Ftalatos	<u>Plasticidas,</u> contaminan los alimentos y bebidas contenidas en envase y botellas plásticas expuestas a cambios de temperatura. Presentes en tintas, productos de empaque, adhesivos, fórmula de leche para niños, quesos, margarinas, fluoruro de vinilo, pesticidas, repelentes de insectos. Usados en la fabricación del policloruro de vinilo (al incinerar forman dioxinas y furanos) y como conservantes alimentarios.
Atrazine	Se encuentra en <u>herbicidas</u>
Zeranol	Contaminante natural de alimentos, más común en el trigo (hongo <i>Fusarium</i>).
Nonilfenol	Ingestión de alimentos contaminados y agua.
Esteres de difenil polibrominado	<u>Químicos adheridos a los plásticos,</u> usados en monitores de computadoras, televisores, textiles y plásticos.
Dioxinas	Grupo de químicos con similares estructuras, modo de acción y características biológicas. Uso en combustión, blanqueo con cloro, reciclado de materiales, fabricación de papel. Exposición con suplementos alimentarios, leche.
Fitoestrógenos	1. <u>Flavonas e Isoflavonas</u> (genisteína, biochanaina A, daidzeína y la formononetidina, presente en la soja, leguminosas, cerezas, ciruelas, en el garbanzo, y en el trébol) 2. <u>Cumestas</u> (cumestrol y su o-p'- metileter, en la alfalfa) 3. <u>Lignanoserolactona y enterodio</u> en semillas no refinadas que son activadas por las bacterias de la flora intestinal

Drogas no estrogénicas

Droga	Mecanismo
Amiodarona	Desconocido
Bloqueantes del canal de calcio (diltiazem, verapamilo, nifedipina)	Desconocido
Agentes del sistema nervioso central (anfetaminas, diazepam, metidopa, fenoteína, reserpina, antidepresivos tricíclicos)	Desconocido
Cimetidina	Antagonista del receptor de andrógenos
Ranitidina	Aumento de prolactina
Agentes citotóxicos (agentes alquilantes, vincristina, nitrosureas, metotrexate)	Hipogonadismo primario debido a daño de célula de Leydig
Hormonas	
• Andrógeno	Aromatización a estrógenos, ¿otro mecanismo?
• Estrógeno	Estimulación directa de la mama
• Gonadotrofina coriónica	Estimulación de la secreción de estrógeno por la célula de Leydig testicular
• Hormona de Crecimiento	Aumento de IGF-I
Isoniacida	Altera la activación del complejo de la vitamina B6 en hígado. Durante el restablecimiento de peso, puede producir "Ginecomastia de recuperación"
Ketoconazol, metronidazol	Inhibición de la síntesis de testosterona
Marihuana	Antagonista del receptor de andrógenos
D`penicilamina	Desconocido
Fenotiazinas	Aumento de secreción de prolactina
Espironolactona	Antagonista del receptor de andrógenos; a altas dosis interferencia con biosíntesis de testosterona
Teofilina	Desconocido

Tu secretores de hormonas esteroideas

- **Tu Testiculares:** presencia de nódulos !
 - *Tu cel. de Leydig:* predominio de sg androgénicos
 - *Tu de Sertoli:* predominio de ginecomastia
 - ptes en alteraciones congénitas múltiples
(Sd de Peutz- Jeghers o en el Sd de Carney)
- **Tu Adrenales Feminizantes:** muy raros en los niños

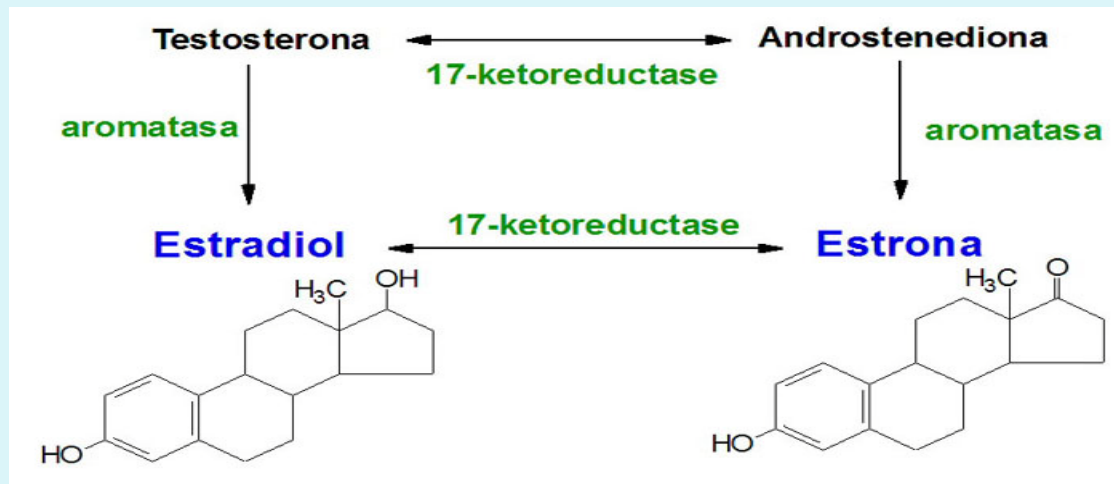
Tu productores de hCG

- Existe una sobre-estimulación de las cel. de Leydig por la hCG tumoral
- Predominan los sg androgénicos, puede haber ginecomastia
- *Son de localización variable* (intracraneana, torácica, intraabdominal, gonadal)

Exceso de Aromatasa

- Complejo enzimático que cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos, codificada por el gen CYP19, localizada en el cromosoma 15q21
- Expresada en placenta, hígado fetal, ovario, testículo, cerebro, fibroblastos de la piel, adipocitos, músculo y glándula mamaria
- Expresión variable en cada tejido
- 2º a mutaciones con ganancia de función en el gen de la aromatasa
- Podrían explicar algunos casos de ginecomastia idiopática
- Cuadro clínico en el varón: ginecomastia prepuberal progresiva, adelanto de la edad ósea y compromiso de la talla adulta
- Diagnóstico: cultivo de fibroblastos (exceso de actividad E P450 aro)
- Herencia: principalmente AD

- *Testículo adulto produce*
 - 15% de estradiol plasmático, < de 5% de estrona
- *Periféricamente (por aromatización de precursores A)*
 - 85% de estradiol plasmático y 95% de estrona



Tumoraciones mamarias

- Falsas tumoraciones (necrosis grasa, hematoma o contusión)
- Infecciones: absceso mamario
- Tumores benignos (papilomas, hemangiomas, linfangiomas, lipomas, neurofibromas)
- Tumores malignos: muy infrecuentes



Ginecomastia Puberal

Ginecomastia Puberal Fisiológica

- Es frecuente, la prevalencia varía entre el 30% y 60%
- Transitoria, Moderada (mx estadio III de Tanner)
- Resuelve espontáneamente, no precisa tto
- Relación elevada E/T o mayor sensibilidad local E
- Interrogatorio y examen físico igual al niño prepuberal
- Importante consignar volumen testicular



Ginecomastia Puberal: causas

Ginecomastia fisiológica del adolescente

Causas listadas en la Tabla 1 (tumores feminizantes, drogas, familiar)

Disfunción gonadal primaria hipergonadotrófica

Síndrome de Klinefelter (47,XXY y variantes)

Varón XX

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (con genitales externos ambiguos)

Alteraciones de la biosíntesis de testosterona (con genitales externos ambiguos)

Hermafroditismo vero (con genitales externos ambiguos)

Otras causas de hipogonadismo hipergonadotrófico (infecciones, radiaciones)

Disfunción gonadal secundaria hipogonadotrófica

Hipertiroidismo

Daño hepático

Idiopática

Otras causas

- Lesión médula espinal (Tx o por enf. Del SNC): pd disfunción testicular variable
- Enfermedades inmunológicas (PAN, AR, o enf. Por inmunocomplejos) pd disfunción testicular y ginecomastia
- Hipotiroidismo 1º (por hiperprolactinemia 2º a aumento del TRH, q aumenta TSH y PRL)
- HSC : déficit de 11β hidroxilasa

Ginecomastia puberal vs Patológica

	G. Puberal	G. Patológica
Edad	pubertad	prepuberal o cq edad
Fármacos	ausencia	historia +
Evolución	transitoria	permanente
Enfermedad crónica	ausente	presente
Desarrollo genital	puberal (T III - IV)	acorde o hipogenitalismo
Inicio de la pubertad	antes	después
Exploración	botón mamario	intensa, asimétrica, dura
Dolor	hipersensibilidad	dolor intenso
Galactorrea	ausente	puede estar
Exploración gral	normal	St de enf. de base
Analítica hormonal	normal	alterada o N
Tratamiento	No precisa	Etiológico

Estudios complementarios? Cuando?

- En ginecomastia prepuberal o puberal rápidamente progresiva o con otros st acompañantes
- Dolor intenso
- Evolución prolongada
- Manifestaciones de hipogonadismo, pubertad precoz o macroginecomastia: determinaciones hormonales

Tratamiento

- **Ginecomastia Patológica: según etiología.**
- **Ginecomastia Puberales:**
- Médico: efectos temporarios, de utilidad discutida
 - Antiestrógenos : Tamoxifeno, Raloxifeno
 - Inhibidores de la Aromata : Testolactona, Anastrozole
 - Testosterona
 - Heptanoato de DHT
- Quirúrgico:
 - Mastectomía bilateral con o sin lipectomía

Conclusiones

- ***Ginecomastia en edad pediátrica es importante...***
- Momento del desarrollo sexual
- Niño prepuberal: **señal de alarma !**
- En edad puberal: *conducta expectante* (dependiendo de su grado de desarrollo y duración)
- Si persiste o hay signos anormales: descartar causa orgánica

Muchas Gracias !



Parque Provincial Aconcagua, Laguna de Horcones, 2950 msnm