

# Klinički pristup ginekomastiji

---

**Novak, Anela; Kaštelan, Darko**

*Source / Izvornik:* Liječnički vjesnik, 2017, 139, 75 - 81

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:008685>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine](#)  
[Digital Repository](#)



- thology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol 2016;40:244–52.
11. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjöberg DD i sur. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol 2016;69:428–35.
12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb, Registar za rak. 2015, Bilten br. 38.
13. Prijedlog smjernica za patohistološke nalaze zločudnih tumora. 5. Hrvatski kongres patologa i sudskih medicinara. Zagreb, listopad 2012.
14. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, ur. AJCC Cancer Staging Handbook, 7. izd. New York: Springer-Verlag; 2010.

## KLINIČKI PRISTUP GINEKOMASTIJI

### CLINICAL EVALUATION OF GYNECOMASTIA

ANELA NOVAK, DARKO KAŠTELAN\*

**Deskriptori:** Ginekomastija – dijagnoza, etiologija, liječenje, patofiziologija; Androgeni – fiziologija; Estrogeni – fiziologija

**Sažetak.** Ginekomastijom nazivamo povećanje dojke u muškaraca uzrokovano proliferacijom žlezdanog tkiva. Posljedica je poremećenog omjera estrogena i androgena u plazmi ili lokalno u žlezdanom tkivu dojke. Uzroci ginekomastije uglavnom su benigni. Fiziološka ginekomastija česta je pojava i nalazimo ju u novorođenčadi, u pubertetu i u starijoj dobi. Nefiziološka ginekomastija može nastati kao posljedica raznih kroničnih bolesti (npr. hipogonadizam, ciroza jetre, zatajenje bubrega), upotrebe lijekova ili drugih tvari i, rijetko, tumora. Obradu započinjemo pažljivim uzimanjem anamneze i fizičkim pregledom, nakon čega, prema potrebi, obradu proširujemo ciljanim radiološkim i laboratorijskim pretragama. Terapija ginekomastije temelji se na liječenju bolesti koja ju je uzrokovala, odnosno prekidu primjene lijekova/tvari koji su je potencijalno izazvali.

**Descriptors:** Gynecomastia – diagnosis, etiology, physiopathology, therapy; Androgens – physiology; Estrogens – physiology

**Summary.** Gynecomastia is characterized by the enlagement of the male breast caused by glandular proliferation. Gynecomastia occurs when the estrogen-to-androgen ratio is disrupted, in plasma or locally in the breast tissue. The etiology is usually benign. Physiologic gynecomastia is common in newborns, adolescents, and older men. Nonphysiologic gynecomastia may be caused by chronic conditions (e.g. hypogonadism, liver cirrhosis, renal insufficiency), use of certain medications or substances, and, rarely tumors. The diagnostic evaluation starts with careful history taking and physical examination which may be followed by extensive work-up that includes selective imaging and laboratory testing. Discontinuing the use of contributing medications and treating the underlying disease are the mainstay of treatment.

Liječ Vjesn 2017;139:75–81

Naziv ginekomastija potječe od grčkih riječi: *gynaikos* – žena i *mastos* – dojka. U užem smislu ginekomastija je samo povećanje žlezdanog tkiva dojke oko areole promjera 2 cm i više, dok u praktičnom smislu pod nazivom ginekomastija razumijevamo abnormalno povećanje dojke u muškaraca, odnosno svako opipljivo tkivo dojke, što ima šire značenje.<sup>1</sup> Ginekomastija je čest kliničkih nalaz u zdra-vih muškaraca i nerijetko je nalazimo pri rutinskom fizi-kalnom pregledu. To je fiziološka pojava u novorođenčadi, u pubertetu i u starijoj dobi, ali se javlja i kao patološko stanje kod suviška estrogena ili manjka androgena.<sup>2</sup> Iako su tumori dojke i testisa rijetko uzroci ginekomastije, bojazan od ovih bolesti kao mogućih uzroka ginekomastije često je razlog najčešće nepotrebogn provođenja laboratorijskih i radioloških pretraga u bolesnika s ginekomastijom. Stoga je cilj ovog rada, uz prikaz etiopatogeneze ginekomastije, iznijeti prijedlog racionalne dijagnostičke obrade bolesnika s ginekomastijom.

#### Patogeneza

U dojkama muškaraca normalno nalazimo žlezdano tkivo koje je u rudimentarnom obliku i nije palpabilno. Razvoj muške dojke do puberteta zbiva se istovjetno kao

kod žena. Embrionalni razvoj dojke započinje, bez obzira na genski spol, u petom tjednu gestacije, dok su spolne žlezde još u indiferentnom stadiju. Tada se na ventralnim stranama embrija pojavljuju dva okomita zadebljanja ektoderma, tzv. mlječne pruge, koje se protežu od pazušne jame do prepona. Osim početnog dijela smještenog u prsnom području, iz kojeg se razvija osnova bradavice, veći dio mlječne pruge tijekom fetalnog razvoja nestaje. Grananje epitelnih tračaka, budućih mlječnih kanalića, nastavlja se i nakon rođenja. Kod muškaraca grananje prestane prije pu-berteta pa mlječna žlijezda ostane nerazvijena. Kod žena parenhim dojke složenim međudjelovanjem raznih hormona doseže svoj puni razvojni potencijal i funkcionalnost u trudnoći, a nakon menopauze involuiru.<sup>3</sup>

\* Zavod za endokrinologiju i dijabetologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (dr. sc. Anela Novak, dr. med.), Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. A. Novak, Zavod za endokrinologiju i dijabetologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Šoltanska 1, 21000 Split, Hrvatska, e-mail: anela.novak@gmail.com

Primljeno: 6. veljače 2017., prihvaćeno 5. travnja 2017.

Tablica 1. Uzroci ginekomastije  
Table 1. Etiology of gynecomastia

Fiziološki / Physiological	Novorođenče, pubertet, starenje / Newborn, puberty, aging
Idiopatski / Idiopathic	
Lijekovi i druge tvari / Drug-induced factors	Lijekovi, steroidi, droge, endokrini disruptori / Medications, anabolic steroids, illicit drugs, endocrine disruptors
Endokrini tumori / Endocrine tumors	Tumori testisa, nadbubrežne žljezde ili hipofize; ektopično lučenje hCG-a / Testicular, adrenocortical or pituitary tumors, ectopic hCG-secretion
Drugi endokrini poremećaji / Other endocrine dysfunctions	Hipogonadizam, hipertireoza, deblijna / Hypogonadism, hyperthyroidism, obesity
Neendokrine bolesti / Non-endocrine diseases	Ciroza, bubrežno zatajenje, HIV / Cirrhosis, renal failure, HIV

U tkivu dojki postoje receptori za estrogene, progesteron, androgene, prolaktin i faktore rasta kao što su čimbenik rasta sličan inzulinu (engl. *insulin growth factor* – IGF-1), epidermalni faktor rasta (engl. *epidermal growth factor* – EGF) itd. Estrogen stimulira proliferaciju žlezdanog tkiva, dok androgeni inhibiraju ovaj proces. Uloga prolaktina, progesterona i cirkulirajućih ili lokalno stvorenih faktora rasta još je nejasna. Ginekomastija je najčešće posljedica neravnoteže u djelovanju estrogena i androgena zbog: a) povećane razine estrogena u plazmi ili lokalno u žlezdanom tkivu, b) povećane osjetljivosti dojki na estrogen (npr. povećanje broja estrogenih receptora), c) smanjene razine androgena u plazmi ili lokalno u žlezdanom tkivu ili d) smanjene osjetljivosti dojki na androgene (npr. androgena neosjetljivost zbog mutacije receptora ili djelovanjem lijekova). Često kod jednog bolesnika nalazimo više navedenih uzroka, npr. povećana prevalencija ginekomastije u starijih muškaraca može biti povezana s povećanjem masnog tkiva koje je glavno mjesto pretvorbe androgena u estrogene djelovanjem enzima aromataze, snižene razine slobodnog testosterona zbog smanjene sinteze i njegova povećanog spajanja s globulinom koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin* – SHBG) čija se razina povisuje s dobi, odnosno uzimanjem niza lijekova koji mogu na različite načine remetiti omjer estrogena i androgena.<sup>4</sup>

### Etiologija

Ginekomastija je čest klinički nalaz koji ima mnogobrojne, uglavnom benigne uzroke (tablica 1.). Pri rutinskim fizikalnim pregledima nalazimo je u 36 do 57% muškaraca.<sup>5</sup> Najčešći su uzroci fiziološka ginekomastija (25%), idiopatska ginekomastija (25%) i ginekomastija uzrokovana lijekovima (oko 20%), dok su drugi uzroci mnogo rijedi (ciroza jetre 8%, primarni hipogonadizam 8%, tumor testisa 3%, sekundarni hipogonadizam 2%, hipertireoza 1,5% i bubrežne bolesti 1%).<sup>6</sup>

### Fiziološka ginekomastija

Fiziološka ginekomastija pokazuje trimodalnu dobnu distribuciju s vrhovima u novorođenčkoj i adolescentnoj dobi te u muškaraca starijih od 50 godina, kada se u tijelu događaju hormonalne promjene koje dovode do neravnoteže omjera estrogena i androgena.

Od 60 do 90% novorođenčadi ima prolaznu ginekomastiju kao rezultat transplacentarnog prijelaza majčinih estrogena koja spontano nestane do četiri tjedna od rođenja. Djeca

kod koje simptomi potraju do druge godine života imaju povećan rizik od nastanka perzistentne pubertetske ginekomastije.<sup>2</sup>

Tijekom puberteta kod oko polovice dječaka (48 – 64%) pojavljuje se ginekomastija, obično oko 13. godine života (Turnerov stadij 3 ili 4). Često je jednostrana i asimetrična, a žljezde mogu biti osjetljive na pritisak.<sup>7</sup> Mogući uzrok viška estrogena tijekom puberteta relativno je veće stvaranje ovog hormona u testisima i perifernom tkivu u periodu dok sekrecija testosterona još nije dosegla razinu odrasle dobi. Neke su studije pokazale povećanu aktivnost aromataze u fibroblastima kože dječaka s ginekomastijom. Simptomi se obično pojavlje do 18. godine života, a ako ginekomastija perzistira i nakon tog perioda, treba razmotriti i drugu etiologiju kao što su uzimanje raznih supstancija i dodataka prehrani, testikularni tumori i tumori nadbubrežne žljezde ili, do tada neprepoznati, genetski poremećaji koji dovode do zakasnjelog puberteta.<sup>5</sup> Pozitivnu obiteljsku anamnezu ginekomastije nalazimo u 58% slučajeva perzistentne pubertetske ginekomastije.<sup>8</sup>

Ginekomastija starije dobi pojavljuje se u više od 50% muškaraca starijih od 50 godina, a prevalencija raste i do 80% kod onih s ITM-om (indeks tjelesne mase)  $> 25 \text{ kg/m}^2$ . Iako točan mehanizam nije potpuno jasan, smatra se da je to vjerojatno rezultat smanjenog stvaranja testosterona sa starenjem, odnosno povećane aktivnosti periferne aromataze zbog povećanja ukupne količine masti u tijelu. Osim toga sa starenjem raste razina SHBG-a koji s manje afiniteta veže estrogen u odnosu prema testosteronu, što može dovesti do povećanja omjera estrogena i androgena. Naposljetu, stariji ljudi uzimaju niz lijekova koji mogu pridonijeti nastanku ginekomastije.<sup>9</sup>

### Nefiziološka (patološka) ginekomastija

#### Višak estrogena

U muškaraca testisi stvaraju 95% cirkulirajućeg testosterona i manju frakciju estrogena (15% estradiola i 5% estrona). Većina cirkulirajućeg estrogena (80%) nastaje ekstraglandularnom aromatizacijom testosterona i androstendiona u estradiol i estron. Višak estrogena može nastati povećanom sekrecijom, povećanom aromatizacijom androgena ili unosom izvana.<sup>10</sup>

#### Sekretorni tumori

Testisi mogu stvarati previše estradiola zbog tumora stromalnih stanica ili kao posljedica stimulacijskog učinka humanoga korionskog gonadotropina (engl. *human chorionic gonadotropin* – hCG) iz tumora germinativnih stanica gonadalnog ili ekstragonadalnog podrijetla. hCG može potjecati i iz tumora netrofoblastičnog podrijetla poput karcinoma pluća, želuca ili bubrega (ektopično lučenje hCG-a). Osim toga tumori testisa ili nadbubrežne žljezde mogu stvarati previše androgena koji se potom povećanom perifernom aromatizacijom pretvaraju u estrogene.<sup>2</sup>

#### Povećana aktivnost aromataze

Višak estrogena može biti posljedica povećane aktivnosti aromataze koju najčešće nalazimo kod pretih muškaraca zbog suviška masnog tkiva koje je glavno mjesto pretvorbe androgena u estrogene.<sup>11</sup> Povećanu aktivnost aromataze nalazimo i u hipertireozi, kao i u nekim obiteljskim oblicima ginekomastije zbog mutacije 15. kromosoma ili polimorfizma gena za citokrom-P450-podjedinicu aromataze.

Tablica 2. Lijekovi i druge tvari koje mogu uzrokovati ginekomastiju  
Table 2. Medications and substances associated with gynecomastia

Terapijske skupine / Type of agent	Lijekovi i druge tvari / Medications and substances
Antiandrogeni / Antiandrogens	Ciproteron acetat, bikalutamid, finasterid, flutamid, spironolaktone / Cyproterone acetate, bicalutamide, finasteride, flutamide, spironolactone
Antibiotici / Antibiotics	Etionamid, izoniazid, ketokonazol, metronidazol, minociklin / Ethionamide, isoniazid, ketoconazole, metronidazole, minocycline
Citostatici / Cytostatics	Alkilirajući agensi (ciklofosfamid, melfalan), cisplatin, inh. tirozin kinaze, metotreksat, vinika-alkaloidi / Alkylating agents (cyclophosphamide, melphalan), cisplatin, tyrosine kinase inhibitor, methotrexate, vinca alkaloids
Hormoni / Hormones	Androgeni, anabolički steroidi, estrogeni i agonisti estrogeena, gonadotropini, hCG, hormon rasta / Androgens, anabolic steroids, estrogens and estrogen agonists, gonadotropins, hCG, growth hormone
Kardiovaskularni sustav / Cardiovascular system	Amiodaron, ACE-inhibitori (captopril, enalapril), blokatori kalcijevih kanala, digoksin, metildopa, reserpina, minoksidil, spironolaktone / Amiodarone, ACE inhibitors (captopril, enalapril), calcium channel blockers, digoxin, methyldopa, reserpine, minoxidil, spironolactone
Lijekovi (tvari) koji stvaraju ovisnost / Drugs of abuse	Amfetamin, alkohol, heroin, marihuana, metadon / Amphetamines, alcohol, heroin, marijuana, methadone
Probavni sustav / Gastrointestinal system	Cimetidin, domperidon, metoklopramid, ranitidin, omeprazol / Cimetidine, domperidone, metoclopramide, ranitidine, omeprazole
Psihiatrski lijekovi / Psychiatric agents	Anksiolitici (benzodiazepini), antipsihotici (haloperidol, fenotiazin, risperidon), benserazid, fenitoin, fluoksetin, pregabalin, triciklički antidepresivi / Anxiolytic agents (benzodiazepam), antipsychotic (haloperidol, phenothiazines, risperidone), benserazide, phenytoin, fluoxetine, pregabalin, tricyclic antidepressants
Ostali / Others	Antiretrovirusna terapija za HIV, atorvastatin, etretinat, fenofibrat, penicilamin, sulindak, talidomid, teofilin / Antiretroviral therapy for AIDS, atorvastatin, etrinate, fenofibrate, penicillamine, sulindac, thalidomide, theophylline Fitoestrogeni (azjiski ginseng, kineska andelika, tribulus, soja), endokrini disruptori (ftalati, insekticidi npr. fenotrin, pesticidi), ulje čajevca ili lavande / Phytoestrogens (panax ginseng, dong quai, tribulus, soy), endocrine-disrupting chemicals (phthalate, insecticide e.g. phenoxyphenol, pesticides), tea tree oil or lavender

### Pomak estrogena sa SHBG-a

Estrogeni su vezani za SHBG manjim afinitetom od androgena. Mnogi lijekovi, kao npr. spironolaktone, mogu istisnuti relativno više estrogena nego androgena s ovog proteina povećavajući frakciju slobodnog estrogena te tako remetiti omjer estrogena i androgena. Slično tomu stanju s povišenom razinom SHBG-a poput starije dobi, hipertireoze i ciroze jetre mogu biti povezana s relativno više vezanog testosterona za protein u odnosu prema estrogenu.<sup>2</sup>

### Manjak testosterona i androgena rezistencija

Smanjeno stvaranje testosterona također može biti uzrok ginekomastije. U primarnom hipogonadizmu smanjeno stvaranje testosterona dovodi do porasta razine luteinizirajućeg hormona (engl. *luteinizing hormone* – LH) kojim se pokušava povećati stvaranje testosterona u ostatnim Leydigovim stanicama, a time se povećava i stvaranje estrogena, što dovodi do porasta omjera estrogena i androgena. Najčešći uzrok primarnog hipogonadizma kod muškaraca jest Klinefelterov sindrom koji karakteriziraju dva ili više kromosoma X. Osim klasičnog kariotipa 47,XXY nalazimo i razne druge varijante. Učestalost je oko 1 : 500 muškaraca, a ginekomastija je prisutna u njih oko 50%.<sup>11</sup> Osim toga druge stečene bolesti testisa poput virusnog ili bakterijskog orhitisa, traume ili radijacije mogu dovesti do hipogonadizma. Sekundarni hipogonadizam, nastao zbog oštećenja hipofize ili hipotalamus, kao i nasljedni poremećaji enzima potrebnih za sintezu testosterona, također rezultiraju sniženim razinama testosterona i relativnim viškom estrogena.

Sindrom androgene rezistencije uzrokovani je poremećajem na razini androgenog receptora. Klinička je slika variabilna u rasponu od potpune neosjetljivosti (Morrisonov sindrom – ženski fenotip), djelomične neosjetljivosti (Reifensteinov sindrom) do neploidnog muškarca normalna izgleda. Kod ovih bolesnika ginekomastija je posljedica povišene razine testosterona koji se na periferiji aromatizira u estrogen, kao i neosjetljivosti dojki na androgene.<sup>11</sup>

### Ciroza jetre

Uzrok ginekomastije u cirozi jetre nije jasan i vjerojatno je multifaktorski. Kao mogući uzroci navode se smanjenjetreni klirens estrogena i povišene razine SHBG-a. Nадаље, kod alkoholnog oštećenja jetre poremećaju omjera estrogena i androgena pridonosi i unos fitoestrogena u alkoholu, kao i direktna inhibicija stvaranja testosterona etanolom.

### Hipertireoza

Ginekomastija je prisutna u 10 – 40% bolesnika s hiper-tireozom, a obično se povlači 1 – 2 mjeseca nakon postizanja eutiroidnog stanja. Mechanizam nastanka uključuje stimulacijski učinak hormona štitnjače na aktivnost periferne aromataze, porast razine SHBG-a, kao i porast razine LH koji može potaknuti veće stvaranje estrogena u testisima.

### Kronična bubrežna bolest

U bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije često nalazimo neravnotežu hormona koja se očituje u supresiji lučenja testosterona, direktnom oštećenju testisa uremijom ili malnutricijom koju nalazimo u oko 40% bolesnika. Hemodializa dovodi do djelomične regresije ginekomastije uzrokovane malnutricijom, no tek transplantacijom bubrega ginekomastija se kod ovih bolesnika rješava potpuno.<sup>12</sup>

### Druga stanja i bolesti

Stanja koja su udružena s malapsorpcijom poput ulceroznog kolitisa ili cistične fibroze također mogu rezultirati ginekomastijom. I u fazi oporavka nakon produžene malnutripcije, vjerojatno zbog razlike u oporavku stvaranja ili razgradnje hormona, nastaje neravnoteža omjera estrogena i testosterona koja može biti okidač za reverzibilnu proliferaciju tkiva dojke.<sup>11</sup>

### Lijekovi i druge tvari

U obradi ginekomastije posebna se pozornost mora obratiti detaljnoj anamnezi o uzimanju lijekova ili različitih drugih tvari (prirodnog ili sintetskog podrijetla) koje su uzrok oko 20% slučajeva ginekomastije. Mechanizmi nastanka ginekomastije uključuju učinak sličan estrogenskomu, poticanje endogenog stvaranja estrogena, inhibiranje sinteze testosterona, blokiranje učinka androgena i povišenje razine prolaktina. Tablica 2. prikazuje lijekove i druge tvari koji mogu uzrokovati ginekomastiju.<sup>13,14</sup>

Citostatici, poput alkilirajućih agensa, oštećuju zametne i Leydigove stanice uzrokujući primarni hipogonadizam. Flutamid, antiandrogen koji se rabi u liječenju karcinoma prostate, blokira učinak androgena u perifernim tkivima, dok cimetidin blokira vezanje androgena za receptor u citooplazmi ciljnog tkiva. Ketokonazol inhibira enzime potrebne u sintezi testosterona, a inhibitori 5 $\alpha$ -reduktaze, finasterid i dutasterid, reduciraju konverziju testosterona u dihidrostestosteron.

Poput ketokonazola, i spironolakton inhibira enzime uključene u sintezu testosterona i blokira vezanje androgena za receptor čime snižava i razinu testosterona i njegov bioški učinak. Osim ovih učinaka spironolakton istiskuje estradiol sa SHBG-a čime dovodi do porasta frakcije slobodnog estradiola. Zbog ovih razloga spironolakton se rabi u liječenju hiperandrogenemije kod žena. Eplerenon ima selektivniji učinak na mineralokortikoidne receptore i, sukladno tomu, manji antiandrogeni učinak u usporedbi sa spironolaktonom. Za digitalis se pretpostavlja da uzrokuje ginekomastiju vezanjem za estrogenreceptore.<sup>11</sup>

Etanol povećava omjer estrogena i androgena na više načina: povisuje razinu SHBG-a, što dovodi do sniženja razine slobodnog testosterona, povećava jetreni klirens testosterona te ima izravan toksični učinak na same testise. Upotreba droga, poput kokaina, heroina, amfetamina ili marihuane, povezana je s ginekomastijom. Za marihuanu se smatra da djeluje poput fitoestrogena. Doping s anaboličkim steroidima, gonadotropinima ili hormonom rasta može biti povezan sa supresijom spermatogeneze i/ili ginekomasti-

jom. Uporaba aromatizirajućih androgena dovodi do porasta razine cirkulirajućeg estrogena zbog povećane periferne konverzije androgena. Primjena egzogenog testosterona inhibira vlastitu proizvodnju testosterona, koja se ne može dovoljno brzo oporaviti u periodu između dva ciklusa primjene da bi nadvladala prevagu estrogena.<sup>12</sup> Biljni pripravci koji sadržavaju fitoestrogene ili im je grada molekula slična gradi estrogena mogu uzrokovati ginekomastiju (ginseng, tribulus). Konzumacija soje smatra se sigurnom iako postoji nekoliko izvještaja o pojavi ginekomastije kod konzumiranja više od 300 mg soje na dan. Ulja čajevca ili lavande koja se rabe u nekim šamponima, sapunima ili losionima mogu se povezati s pojmom ginekomastije.<sup>15-17</sup> Insekticid fenotrin ima antiandrogeni učinak i smatra se da je bio uzrok epidemije ginekomastije među izbjeglicama s Haitija u američkim prihvavnim centrima.<sup>18</sup>

Endokrini disruptori prirodne su ili sintetske kemikalije koje mimikrijom interferiraju sa stvaranjem ili djelovanjem hormona i tako remete endokrini sustav, a nalazimo ih u plastici, detergentima, pesticidima, herbicidima, ali i kao sastojke hrane, igračaka i kozmetike. Studije su pokazale da, u usporedbi sa zdravom populacijom, dječaci s perzistentnom pubertetskom ginekomastijom imaju u krvi više razine ftalata koji imaju antiandrogeni učinak, a nalazimo ih u plastici.<sup>19</sup>

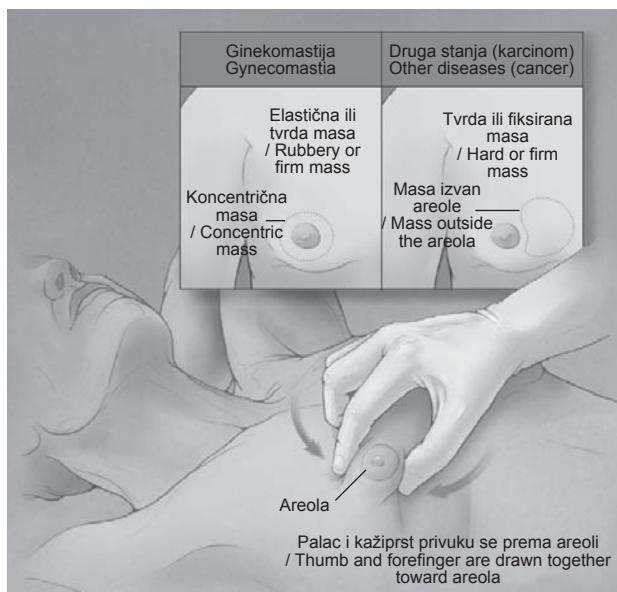
### Dijagnostički postupak

Prvi korak u kliničkom pristupu ginekomastiji jest projena o kakvom se palpabilnom tkivu dojke radi. Ginekomastija je povećanje žljjezdanog tkiva dojke oko areole promjera 2 cm i više. Potrebno ju je razlikovati od pseudoginekomastije, koja podrazumijeva nakupinu masnog tkiva u dojci koje je mekše konzistencije i nalazimo ju u muškaraca s prekomernom tjelesnom težinom. Drugi mogući uzroci palpabilnog tkiva dojke poput karcinoma, lipoma, hematoma itd. mnogo su rijeci i uglavnom je samo palpacija dojki dovoljna za njihovo razlikovanje od ginekomastije (tablica 3.).<sup>12</sup>

Pregled je najbolje obaviti u ležećem položaju bolesnika s rukama sklopljenim ispod glave. Dojka se palpira ispru-

Tablica 3. Uzroci palpabilne mase dojke i njihova učestalost. Prilagođeno prema Gretchen Dickson<sup>12</sup>  
Table 3. Causes of breast enlargement and their frequency. Adapted from Dickson<sup>12</sup>

Dijagnoza / Diagnosis	Učestalost (%) / Frequency (%)	Klinički nalaz / Findings
Ginekomastija / Gynecomastia	63 – 93	Koncentrična, pomicna masa oko areole, obično bilateralna / Discrete, round, mobile mass under areola, usually bilateral
Pseudoginekomastija / Pseudogynecomastia	5,4	Nakupina mekanog, masnog tkiva / Increased adipose, soft tissue
Karcinom dojke / Breast cancer	1,4 – 2,9	Tvrda, fiksirana masa izvan areole, moguće promjene na koži, obično jednostrana / Hard or firm, fixed mass outside the areola, skin changes, unilateral
Lipom / Lipoma	0,9 – 2,9	Asimetrično povećanje dojke / Asymmetric breast enlargement
Lojna cista / Sebaceous cyst	1,4 – 2	Oteklična je smještena bliže koži, asimetrična, prisutnost drenažnog sadržaja / Swelling feels closer to skin, asymmetric, drainage of material from site
Mastitis / Mastitis	0,8 – 1,1	Sistemski znakovi upale / Systemic signs of infection
Masna nekroza / Fat necrosis	0,3 – 0,9	Anamneza o ozljedi na tom području, asimetrična oteklična koja se ne nalazi u području bradavice / History of injury, asymmetric, may be a local swelling not over nipple areolar complex
Dermoidna cista / Dermoid cyst	0,9	Bezbolna masa koja se može povećavati i nalaziti u bilo kojem području dojke / Painless lump that may enlarge; may be anywhere in the breast
Hematom / Hematoma	0,9	Anamneza o ozljedi na tom području / History of injury to the area
Metastatska bolest / Metastatic disease	0,8	Anamneza o malignoj bolesti / History of cancer
Duktalna ektazija / Ductal ectasia	0,5	Nespecifična, mekana masa / Nonspecific breast tenderness
Hamartom / Hamartoma	0,5	Čvrsta, palpabilna masa, dijagnoza je patohistološka / Solid mass, diagnosis made with pathologic examination
Poslijeoperacijske promjene / Postsurgical changes	0,5	Anamneza o kirurškom zahvatu / History of surgery



Slika 1. Klinički pregled dojki. S dopuštenjem G. D. Braunsteina<sup>2</sup>  
Figure 1. Physical examination of the breasts. With permission Braunstein GD<sup>2</sup>

ženim dlanom ruke od lateralnog prema medijalnom dijelu, tako da se dlanom pritiskuje dio po dio dojke u smjeru prema prsnom košu. Područje oko bradavice uhvati se između kažiprsta i palca postepeno ih dovodeći s obje strane areole (slika 1.).<sup>20</sup>

U bolesnika s ginekomastijom palpira se mekano, elastično tkivo, grozdaste konzistencije, smješteno koncentrično oko areole, dok kod pseudoginekomastije palpiramo jednoliko, mekano, masno tkivo bez diskoidne mase oko areole karakteristične za ginekomastiju. Ako se radi o pseudoginekomastiji, nije potrebna daljnja obrada.<sup>2</sup>

Za karcinom dojke karakteristično je da se palpabilna masa obično nalazi jednostrano, na palpaciju je tvrde konzistencije, fiksirana i smještena izvan areole. Katkad nalazimo krvavi iscjedak iz bradavice, uvlačenje bradavice ili kože koja može biti promijenjena (crvenilo, ljuštenje, narančina kora) i povećane regionalne limfne čvorove, što nikada ne nalazimo kod ginekomastije (tablica 4.).

Ako na temelju kliničkog nalaza posumnjamo na karcinom dojke, indicirano je učiniti ultrazvuk dojke ili mamografiju koji imaju 90%-tnu osjetljivost i specifičnost u razlučivanju benignih i malignih bolesti dojke. Ako na osnovi kliničkog i radiološkog nalaza ne možemo razlučiti radi li se o ginekomastiji ili eventualno karcinomu dojke, indicirana je citološka punkcija.<sup>2</sup> Većina autora slaže se da nije potrebno raditi radiološke pretrage svim bolesnicima s palpabilnom masom dojke, već samo kod sumnjivoga kliničkog nalaza ili postojanja rizičnih faktora za nastanak karcinoma dojke (Klinefelterov sindrom, mutacije BRCA, pozitivna obiteljska anamneza, criptorhizam, trauma ili zračenje prsišta).<sup>21</sup> Takoder, niz studija jasno je pokazao da postojanje ginekomastije ne povećava od rizika razvoja karcinoma dojke.<sup>22-23</sup>

Nakon što smo kliničkim pregledom utvrđili da se radi o ginekomastiji potrebno je uzeti detaljnu anamnezu i napraviti fizikalni pregled kao što je prikazano u tablici 5.<sup>8</sup>

Detaljna anamneza uključuje podatke: o trajanju simptoma, prisutnosti boli i osjetljivosti dojki, sistemskim bolestima (jetrenim, bubrežnim, hipertireozi, infekciji HIV-om,

Tablica 4. Razlike u kliničkom nalazu između ginekomastije i karcinoma dojke  
Table 4. Differentiation between gynecomastia and breast carcinoma by physical examination

Ginekomastija / Gynecomastia	Karcinom dojke / Breast carcinoma
Uglavnom obostrana / Most often bilateral	Jednostran / Unilateral
Elastične, mekane konzistencije, pomična / Rubber, mobile, tenderness	Tvrde konzistencije, fiksiran uz podlogu / Hard or firm mass, fixed to the skin or chest wall
Koncentrična, diskoidna masa oko areole / Concentric, disclike mass with the nipple-areolar complex	Uglavnom izvan areole / Mass outside the areola
Nema iscjedka iz bradavice / No nipple discharge	Krvarenje ili iscjedak iz bradavice / Nipple bleeding or discharge
Nema promjena na koži ili bradavici / No skin or nipple changes	Uvlačenje bradavice ili kože / Nipple or skin retraction

Tablica 5. Elementi anamneze i fizikalnog pregleda važni za obradu ginekomastije  
Table 5. Elements of patient history and physical examination relevant for evaluation of gynecomastia

#### Anamneza / History

Trajanje simptoma, prisutnost boli ili osjetljivosti dojki / Duration of symptoms, the presence of breast pain or tenderness  
Prethodne bolesti: parotitis, nespušteni testisi, bolesti jetre ili bubrega / History of an undescended testis, mumps, or liver or kidney disease  
Detaljna anamneza o uzimanju lijekova ili supstancija / Detailed history of medications, supplements or drugs  
Anamneza o erektilnoj funkciji, libidu i plodnosti / History of erectile function, libido and fertility  
Je li povećanje prsa problem za bolesnika / Potential distress caused by breast condition

#### Fizikalni pregled / Physical examination

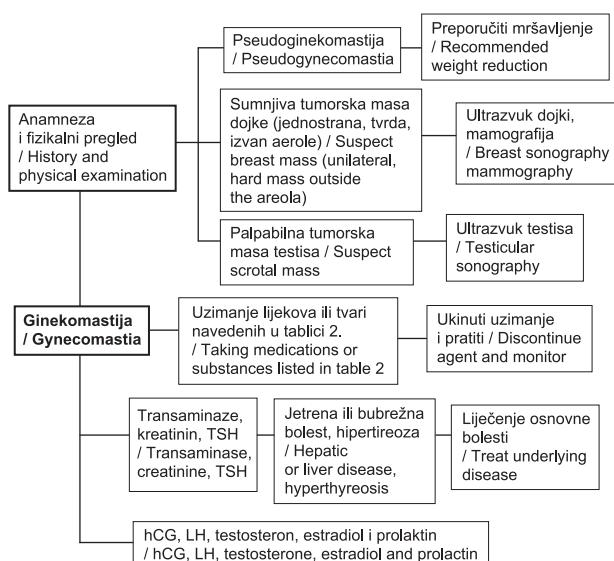
Visina i težina / height, weight  
Znakovi feminizacije, Turnerov stadij / Signs of feminization, current Tanner stage  
Pregled testisa / Testicular inspection  
Pregled dojki / Breasts examination  
Znakovi jetrene ili bubrežne bolesti / Stigmata of liver or kidney disease  
Štitnjača, regionalni limfni čvorovi / Thyroid, regional lymph nodes

hipogonadizmu, bolestima testisa, postojanju maligne bolesti), dobivanju ili gubljenju na tjelesnoj masi, uzimanju lijekova i/ili drugih prirodnih ili sintetskih tvari poput alkohola, droga ili izloženosti nekim kemijskim tvarima navedenim u tablici 2. Potrebno je dobiti podatke o erektilnoj funkciji, libidu i plodnosti bolesnika. Obiteljska anamneza ginekomastije može sugerirati mogućnost postojanja sindroma androgene rezistencije ili obiteljski povećane aktivnosti aromataze. Postojanje pozitivne obiteljske anamnese za BRCA-pozitivni karcinom dojke znatno povećava rizik od nastanka karcinoma dojke u nosioca mutacije. Fizikalni pregled uključuje izračunavanje ITM-a, pregled testisa (veličina, palpabilna masa), procjenu prisutnosti fenotipskih znakova hipogonadizma (glas, dlakavost lica i tijela, mišićna masa, virilizacija), hipertireoze, jetrene i bubrežne bolesti. Ispadi vidnog polja mogu upućivati na bolesti hipofize. Zdravi muškarac koji niz godina ima stabilnu, bezbolnu ginekomastiju, uz negativnu anamnezu i uredan fizikalni pregled, uglavnom ne treba daljnju obradu. Naprotiv, kod naglog nastanka i brzog rasta mliječne žlijezde koja je osjetljiva na palpaciju, mekane i elastične konzistencije potrebna je daljnja dijagnostička obrada.<sup>4,19</sup> Ako nakon detaljno uzete anamneze, fizikalnog pregleda i uvida u funkciju jetre, štitnjače i bubrega ne znamo uzrok ginekomastije, potrebno je učiniti laboratorijsku hormonsku obradu koja uključuje određivanje: hCG-a, LH, testosterona, estradiola i prolakti-

na. Daljnja obrada i eventualno liječenje ovise o nalazima navedenih pretraga (slika 2.).<sup>2</sup>

### Liječenje

Temelj terapije ginekomastije čini liječenje osnovne endokrine ili sistemske bolesti koja ju je uzrokovala. Nado-mjesečno liječenje testosteronom može dovesti do izvanrednog poboljšanja ginekomastije u muškaraca s hipogon-

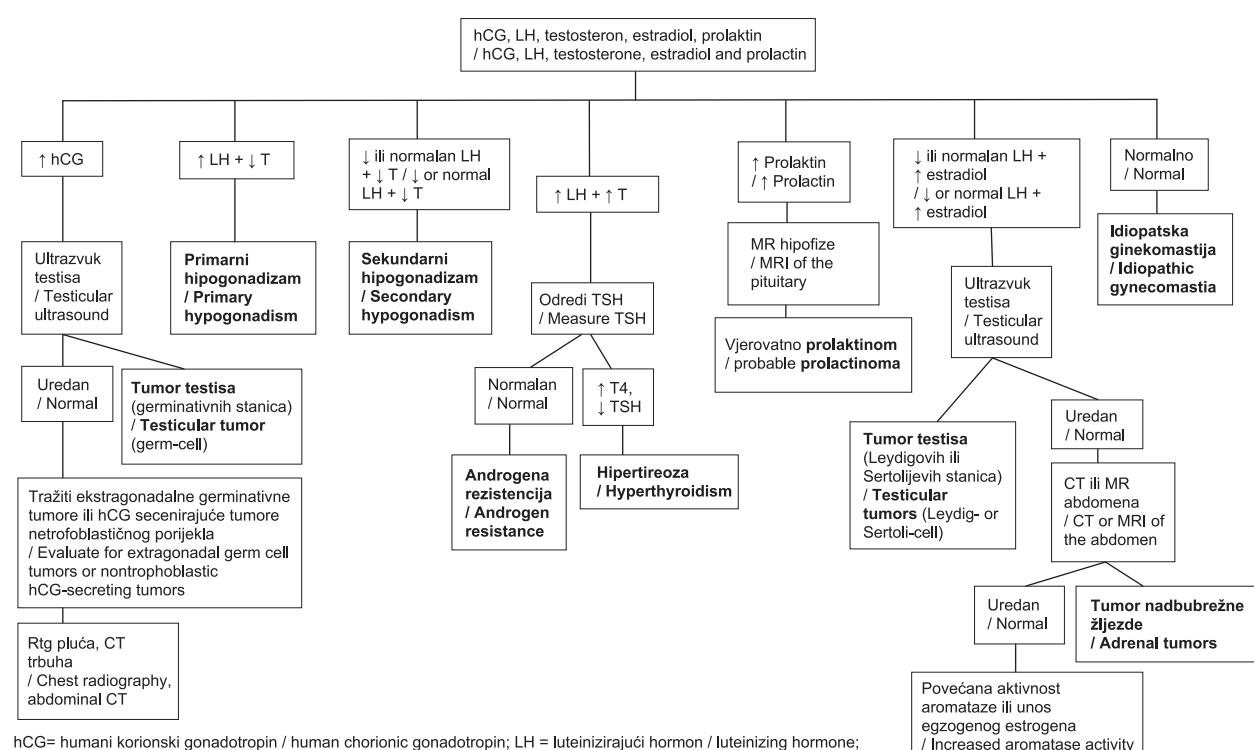


Slika 2. Hodogram obrade ginekomastije  
Figure 2. Algorithm for the evaluation of gynecomastia

dizmom. Ako se sumnja na ginekomastiju uzrokovani lje-kovima, potrebno je, ako je moguće, prekinuti njihovu upotrebu. Poboljšanje se očekuje u roku od nekoliko mje-seci nakon prestanka uzimanja lijeka. Kod dugogodišnje primjene egzogenih androgena moguća je supresija hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi u trajanju od nekoliko mje-seci do nekoliko godina.<sup>24</sup>

Ako ginekomastija traje duže od godine dana, malo je vjerojatno da će doći do znatnijeg poboljšanja, spontanog ili uz medikamentnu terapiju, zbog već izražene fibroze žlez-danog tkiva. U takvim je slučajevima jedino djelotvorno kirurško liječenje. Metode kirurškog liječenja jesu liposuk-cija i supukutana mastektomija periareolarnim ili transareo-larnim pristupom. Treba izbjegavati kirurško liječenje pu-bertetske ginekomastije do završetka puberteta zbog mo-gućnosti ponovnog rasta.<sup>19</sup>

Tijekom brze, proliferativne faze, koja se klinički očituje bolju i napetošću u prsim, može se pokušati s medika-mentnim liječenjem. Nedostatak većine istraživanja naprav-ljenih u tom smislu jest to što nisu kontrolirana placebo te je iz njihovih rezultata teško donijeti definitivne zaključke zbog mogućnosti da se ginekomastija povukla spontano. S druge strane, podaci manjeg broja randomiziranih, dvostru-ko slijepih studija i onih kontroliranih placebo ograničeni su malim brojem ispitnika.<sup>2</sup> Postoje tri skupine lijekova za ginekomastiju: lijekovi s androgenim učinkom (testosteron, dihidrotestosteron, danazol), antiestrogeni (klomifen citrat, tamoksifen) i inhibitori aromataze (anastrazol, letrozol). Ta-moksifen, selektivni modulator estrogenih receptora, pok-a-zao je u nizu randomiziranih i nerandomiziranih studija naj-bolji klinički učinak smanjenjem bolnosti i veličine žlezda-nog tkiva u dvije trećine bolesnika. S obzirom na učinkovi-tost i relativno malenu učestalost nuspojava, tamoksifen je



hCG= humani korionski gonadotropin / human chorionic gonadotropin; LH = luteinizirajući hormon / luteinizing hormone; T = testosteron / testosterone; TSH = tireotropni hormon / thyroid-stimulating hormone; T4 = tiroksin / thyroxine; CT = kompjutorizirana tomografija / computed tomography; MR = magnetska rezonancija / MRI = magnetic resonance imaging

Slika 3. Razine hormona, njihovo značenje i prijedlog daljnje obrade u bolesnika s ginekomastijom<sup>2</sup>

Figure 3. Interpretation of Serum Hormone Levels and Recommendations for Further Evaluation of Patients with Gynecomastia<sup>2</sup>

dobar izbor u liječenju ginekomastije. Uzima se u dozi od 10 mg dva puta na dan tijekom najmanje tri mjeseca. Inhibitori aromataze poput anastrazola i letrozola imaju potencijal s obzirom na mehanizam djelovanja, ali dosadašnje studije nisu potvrdile njihovu učinkovitost. U bolesnika, koji se zbog karcinoma prostate liječe lijekovima s antiandrogenim učinkom, u 80% slučajeva razvija se ginekomastija koja je kod nekih od njih izrazito bolna. Rezultati više istraživanja pokazali su da je kod ovih bolesnika najbolji terapijski izbor u profilaksi ginekomastije primjena tamoksifena u dozi od 10 do 20 mg na dan. U perspektivi kod bolesnika s karcinomom prostate dolazi u obzir primjena antiandrogenih lijekova novije generacije, poput abirateron acetata, kod kojih se očekuje rjeđa pojava ginekomastije.<sup>11</sup>

### Zaključak

Ginekomastija je čest klinički nalaz, uglavnom benigne etiologije i samo katkad nalaže opsežniju obradu. Pažljivim uzimanjem anamneze i fizikalnim pregledom mogu se izbjegći nepotrebne radiološke i laboratorijske pretrage. Terapija ginekomastije uglavnom se temelji na liječenju bolesti koja ju je uzrokovala, odnosno prekidu primjene lijekova/tvari koji su je potencijalno izazvali. U bolesnika s perzistentnim simptomima može se pokušati medikamentno liječenje ili kirurški zahvat.

### LITERATURA

1. Nuttal FQ. Gynecomastia. Mayo Clin Proc 2010;85(10):961–2.
2. Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med 2007;357:1229–37.
3. Mills SE. Histology for Pathologists. Lippincott Williams & Wilkins; 2006, 57–71.
4. Carlson HE. Approach to the Patient with Gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(1):15–21.
5. Ladizinski B, Kachi CL, Nutan FNU, Higgins HW, Federman DG. Gynecomastia. South Med J 2014;107(1):44–9.
6. Derkacz M, Chmiel-Perzynska I, Nowakowski A. Gynecomastia – a difficult diagnostic problem. Endokrynol Pol 2011;62(2):190–202.
7. Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C i sur. Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. Ann Hum Biol 1994;21:579–87.
8. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: Pathophysiology, Evaluation and Management. Mayo Clin Proc 2009;84(11):1010–5.
9. Braunstein GD. Aromatase and Gynecomastia. Endocrine-Related Cancer 1999;6:315–24.
10. Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: Pathomechanisms and Treatment Strategies. Hormone Res 1997;48:95–102.
11. Swerdlow RS, Jason CM. Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. Endotext 2015; www.endotext.org. Datum pristupa 8. 11. 2016.
12. Dickson G. Gynecomastia. Am Fam Phys 2012;85(7):716–22.
13. Nuttal FQ, Warier RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the Literature. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:569–78.
14. Eckman A, Dobs A. Drug-induced gynecomastia. Expert Opin Drug Saf 2008;7(6):691–702.
15. Block SL. The possible link between gynecomastia, topical lavender, and tea tree oil. Pediatr Ann 2012;41:56–58.
16. Henley DV, Lipson N, Korach KS i sur. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. N Engl J Med 2007;356:479–85.
17. Kakisaka Y, Ohara T, Tozawa H i sur. Panax ginseng: a newly identified cause of gynecomastia. Tohoku J Exp Med 2012;228:143–5.
18. Brody SA, Loriaux DL. Epidemic of gynecomastia among Haitian refugees: exposure to an environmental antiandrogen. Endocr Pract 2003; 9(5):370–5.
19. Barros AC, Sampaio MdeC. Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. Sao Paulo Med J 2012;130(3):187–97.
20. Antonin B. Propedeutika interne medicine. 5. izd. Zagreb: Jumena; 1989, str. 94.
21. Senger JL, Chandran G, Kanthan R. Is routine pathological evaluation of tissue from gynecomastia necessary? A 15-year retrospective pathological and literature review. Plast Surg 2014;22(2):112–6.
22. Oren L, Folkert J, Sybren ML. Pathological Findings in Gynecomastia: Analysis of 5113 Breasts. Annals of Plastic Surgery 2015;74(2):163–6.
23. Olsson H, Bladstrom A, Alm P. Male gynecomastia and risk for malignant tumours – a cohort study. BMC Cancer 2002;2:26.
24. Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. Br Med J 2008;336:709–13.

