

---

## TRABAJO ORIGINAL

---

Departamento infantojuvenil de SAEM

# Características clínicas y etiología de la ginecomastia en pacientes en edad prepuberal

## Clinical features and etiology of gynecomastia in patients at prepubertal age

Gottlieb S<sup>1</sup>, Pasqualini T<sup>2</sup>, Martínez A<sup>1</sup>, Bengolea SV<sup>3</sup>, Azaretzky M<sup>4</sup>, Ciaccio M<sup>5</sup>, Finkielstain GP<sup>1</sup>, Campeni S<sup>6</sup>, Suárez M<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, <sup>2</sup>Hospital Italiano, <sup>3</sup>Hospital Juan A. Fernández, <sup>4</sup>Hospital Teodoro Álvarez, <sup>5</sup>Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan, <sup>6</sup>Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA. CABA. Argentina

---

### RESUMEN

La ginecomastia es la proliferación benigna del tejido glandular mamario del varón, generalmente aparece en ciertos periodos de la vida como la época neonatal, puberal o senil, siendo la expresión de cierto desbalance en la acción de estrógenos y andrógenos en la glándula mamaria. Es poco frecuente durante la prepubertad y se debe investigar exhaustivamente el origen de la misma.

**Objetivo:** evaluar las características clínicas y poder definir la etiología en un grupo de pacientes con ginecomastia prepuberal,

**Materiales y métodos:** es un estudio retrospectivo, descriptivo y multicéntrico. Se recolectaron datos de antecedentes familiares, personales, examen físico, laboratorio, evolución, conducta terapéutica y se determinaron las posibles etiologías.

**Resultados:** Fueron evaluados 53 pacientes con ginecomastia, con edad media de 8,4 años (0,88-13,72 años), se encontró mayor prevalencia en niños mayores de 7 años (79,2 %). La presentación bilateral fue la más frecuente en el 73,5 %, 17 (32 %) presentaron obesidad, siendo en 7 (13,7 %) severa (IMC  $\geq$  3 SDS). En 34 pacientes (64,1 %) no se encontró la etiología; en 12 pacientes (23,5 %) se constató fuente exógena de estrógeno; 2 pacientes con exceso de aromatasa; 1 con neurofibromatosis tipo I y glioma del nervio óptico; 1 niño con tumor suprarrenal izquierdo productor de estrógenos y 1 paciente con síndrome de Peutz-Jeghers.

**Conclusión:** La ginecomastia prepuberal es poco común, en esta población el mayor porcentaje fue idiopática o por exposición a estrógenos exógenos, pero es una señal de alarma que obliga a descartar la presencia de un trastorno endocrinológico importante. **Rev Argent Endocrinol Metab 52:57-65, 2015**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

**Palabras clave:** Ginecomastia, ginecomastia prepuberal

### ABSTRACT

Gynecomastia is the benign proliferation of male breast glandular tissue. The occurrence of gynecomastia at prepubertal ages is very uncommon and can be a sign of severe endocrine or systemic disease. The main underlying mechanism for the development of gynecomastia appears to be the imbalance between estrogen and androgen action.

**Objective:** to assess clinical characteristics, etiology and course of prepubertal gynecomastia in a group of patients regularly followed at the endocrinology clinic. We performed a retrospective, descriptive, multicenter study.

---

Recibido: 18-11-2014    Aceptado: 04-12-2014

**Correspondencia:** Martha Suárez - Aranguren 2701 CABA (1406 FWY) Argentina - Teléfono: 54-11 - 4611-6666 Int.: 2283  
Mail: masuarez11@gmail.com.ar - Fax: 54-11 - 4501-3066

**Materials and methods:** data on family history, past history of the disease, physical examination, and clinical course were collected.

**Results:** 53 prepubertal patients were included. Median age at presentation was 8.4 years (0.88-13.72 years). An increased prevalence was observed in children > 7 years (79.2 %). Bilateral gynecomastia was the most common form of presentation, (73.5 %). Seventeen patients (32 %) were obese, 7 (13.7 %) with a BMI above 3 SDS. In 34 patients (64.1 %) the etiology of gynecomastia could not be identified (idiopathic). In 12 patients (23.5 %) estrogen exposure was detected; 2 patients suffered from aromatase excess syndrome, 1 had neurofibromatosis type I and optic glioma, 1 had a feminizing adrenocortical tumor and 1 had Peutz-Jeghers syndrome.

**Conclusion:** Prepubertal gynecomastia is rare. In this cohort of 53 children, the most common etiologies were idiopathic or exogenous estrogens exposure. Although gynecomastia may be due to benign causes, in the majority of patients evaluations should be performed to rule out a severe underlying systemic or endocrine disease. *Rev Argent Endocrinol Metab* 52:57-65, 2015

No financial conflicts of interest exist.

**Key words:** Gynecomastia, Prepubertal Gynecomastia

## INTRODUCCIÓN

Se define ginecomastia como la proliferación benigna del tejido glandular mamario en el varón. El sustrato anatomopatológico se caracteriza por hiperplasia ductal epitelial, infiltrado inflamatorio periductal y aumento de tejido graso subareolar. La fibrosis periductal, hialinización estromal e infiltración grasa subareolar caracterizan la forma crónica. Tiene una incidencia etaria trimodal: 60-90 % en etapa neonatal, 50-60 % en la pubertad y 70 %, en edades avanzadas (entre 50-69 años)<sup>(1-3)</sup>.

La aparición de ginecomastia en la etapa puberal es un hallazgo frecuente, considerándose como parte de la fisiología normal; en general se observa en los primeros estadios de desarrollo y es secundaria al desbalance de la relación andrógenos/estrógenos típica de esta etapa<sup>(4,5)</sup>. En cambio, en etapa prepuberal es muy poco frecuente, a excepción de la que puede observarse en los primeros meses de vida relacionada a la producción de esteroides en la unidad feto-placentaria durante el embarazo. Si persiste o comienza después del primer año de vida, su origen debe investigarse exhaustivamente, realizando un interrogatorio completo, un examen físico cuidadoso y exámenes de laboratorio y radiológicos adecuados<sup>(1-3)</sup>.

La ginecomastia prepuberal puede responder a distintas etiologías:

### 1. EXCESO DE ESTRÓGENOS

Ante la presencia de ginecomastia prepuberal se debe descartar en primer término, la exposición a estrógenos exógenos, ya sea por la ingestión

de los mismos en medicamentos o en alimentos tratados con hormonas, preparaciones cosméticas (cremas con estrógenos y lociones). También puede ser por compuestos de similar acción, que actúan como disruptores endocrinos, que ingresan al organismo por ingestión, inhalación y/o exposición dérmica (ej.: productos que contienen lavanda o aceite de té<sup>(6-10)</sup>) (Tabla I) e interfieren sobre el desarrollo glandular normal, vía interacción con los receptores estrogénicos (receptor de estrógeno nuclear (ERs), receptores de estrógenos unidos a la membrana, o el receptor de estrógeno acoplado a la proteína G (GPR30))<sup>(11)</sup>.

Algunos medicamentos, drogas y el abuso de alcohol pueden causar ginecomastia. Tabla II<sup>(12-18)</sup>.

## 2. INCREMENTO DE LA PRODUCCIÓN ENDÓGENA DE ESTRÓGENOS

### A) Por el testículo

*Tumores productores de estrógenos o sus precursores*

- El tumor de células germinales segrega gonadotropina coriónica humana ( $\beta$  hCG) que produce disfunción de las células de Leydig a través de la inhibición de la enzima citocromo P450c17 que media la actividad 17-hidroxilasa y 17,20-liasa<sup>(19)</sup>, causando una disminución de la producción de andrógenos. Por otra parte, la  $\beta$  hCG estimula la secreción de testosterona y la actividad aromatasa en las células de Leydig por lo que los precursores androgénicos se convierten a estrona y a estradiol. El resultado es un aumento relativo de la producción de estrógenos sobre testosterona.

TABLA I. Disruptores endocrinos, causantes de ginecomastia

Químicos	Vía de exposición
<b>DDT y metabolitos</b>	Uso en pesticidas para la agricultura.
<b>Insecticidas organoclorados</b>	En la cadena alimentaria (leche y derivados, alimentos ricos en grasa como pescados grasos)
<b>Bisfenol A</b>	Productos plásticos (policarbonados y resinas): 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.
<b>Ftalatos</b>	Plasticidas, 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.
<b>Atrazine</b>	Se encuentra en herbicidas
<b>Zeranol</b>	Contaminante natural de alimentos, más común en el trigo (hongo <i>Fusarium</i> ).
<b>Nonilfenol</b>	Ingestión de alimentos contaminados y agua.
<b>Esteres de difenil polibrominado</b>	Químicos adheridos a los plásticos, usados en monitores de computadoras, televisores, textiles y plásticos.
<b>Dioxinas</b>	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.
<b>Fitoestrógenos</b>	1. <i>Flavonas e Isoflavonas</i> (genisteína, biochanina A, daidzeína y la formononetidina, presente en la soja, leguminosas, cerezas, ciruelas, en el garbanzo, y en el trébol) 2. <i>Cumestas</i> (cumestrol y su o-p'- metileter, en la alfalfa) 3. Lignanosterolactona y enterodio en semillas no refinadas que son activadas por las bacterias de la flora intestinal

- Los tumores de células de Leydig segregan mayor cantidad de estradiol y aromatizan más los precursores androgénicos a estrógenos<sup>(20,21)</sup>.
- Los tumores de células de Sertoli se asocian con ginecomastia por aumento de la actividad aromatasa. Pueden ocurrir en forma aislada o estar asociados al síndrome de Peutz-Jeghers o al complejo de Carney<sup>(22,23)</sup>.

#### B) Por la adrenal

- La mayoría de los tumores suprarrenales se asocian a aumento en la producción de andrógenos adrenales, androstenediona, y dehidroepiandrosterona. La producción de estrógenos está aumentada por la mayor disponibilidad de estos andrógenos que sirven como sustrato para la aromatización extraglandular o más raramente, el tumor segrega estrógenos por sí mismo<sup>(24,25)</sup>.

- La hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa ha sido referida muy raramente como posible causa de ginecomastia en pacientes prepuberales sin tratamiento<sup>(26)</sup>.

#### C) Por un aumento de la aromatización de andrógenos a estrógenos

- **Aumento de la actividad aromatasa** se encuentra en el hiperestrogenismo familiar o síndrome de exceso de aromatasa secundario a mutaciones con ganancia de función del gen de la aromatasa. El gen p450 aromatasa, también llamado CYP19 se halla en el cromosoma 15q21.2<sup>(27)</sup>.

La enzima cP450 aromatasa es la que cataliza la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos. Su importancia biológica no solo se relaciona con

**TABLA II.** Drogas causantes de ginecomastia (Adaptada de Bembo SA, y col. Clin J Med 2004)<sup>(18)</sup>

Droga	Mecanismo
Amiodarona	Desconocido
Bloqueantes del canal de calcio (diltiazem, verapamilo, nifedipina)	Desconocido
Agentes del sistema nervioso central (anfetaminas, diazepam, metildopa, 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

la síntesis de estrógenos, sino que además influye en la relación andrógeno/estrógeno en diferentes tejidos. Se expresa en múltiples sitios: gónadas, tejido adiposo, hueso, cerebro (hipotálamo, hipocampo, amígdala) arterias coronarias, etc. Androstenediona y testosterona son sus sustratos fisiológicos más importantes, sin embargo, la dehidroepiandrosterona (DHEA) puede convertirse en androstenediona, estradiol y estrona en los tejidos periféricos dependiendo de la actividad de las enzimas 17[beta]-hidroxiesteroide dehidrogenasa, 5[alfa]-reductasa, y aromatasa). La DHEA puede ser fuente de estrógenos durante la adrenarca, dando origen a ginecomastia en esta etapa del desarrollo<sup>(28)</sup>.

El tejido adiposo es un sitio activo de aromatización extraglandular de testosterona a estradiol y de androstenediona a estrona, por lo tanto la

obesidad predispone al desarrollo de ginecomastia<sup>(29,30)</sup>.

### 3. ALTERACIÓN DE LAS PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

**Cambios en los niveles séricos de la globulina transportadora de andrógenos** pueden producir alteración en el balance entre los niveles de testosterona y estrógenos libres, como ocurre en la ginecomastia del hipertiroidismo<sup>(31)</sup> y la enfermedad hepática crónica<sup>(32)</sup>.

#### OBJETIVO

Evaluar características clínicas y definir etiología en un grupo de pacientes con ginecomastia prepuberal

## SUJETOS Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo y multicéntrico de una cohorte de varones con ginecomastia prepuberal, en el que participaron profesionales integrantes del Departamento Infantojuvenil de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo.

### Pacientes y procedimientos:

*Criterios de inclusión:* niños de sexo masculino, prepuberales, que presentan ginecomastia.

*Criterios de exclusión:* pacientes con genitales ambiguos

Procedimientos del estudio:

1. Se recolectaron los datos de antecedentes familiares, edad de comienzo y tiempo de evolución.
2. Se estimó el grado de desarrollo de la ginecomastia de acuerdo a los grados de Tanner de desarrollo mamario y en centímetros de diámetro mayor.
3. Se analizaron los datos de peso, talla y edad ósea, se calculó el índice de masa corporal (IMC).
4. Se registraron los datos, en condiciones basales o estimuladas, de los niveles de hormona luteinizante (LH), hormona folículoestimulante (FSH), estradiol (E2), estrona (E1), prolactina (PRL), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), androstenediona (A), testosterona (T),  $\beta$ -HCG y  $\alpha$  feto proteína.
5. Se evaluó la conducta asumida en cada caso: tratamiento o control clínico y la evolución.
6. Interpretación de los resultados de determinaciones hormonales. Debido a que los estudios

hormonales fueron realizados con distintas metodologías, se interpretaron de acuerdo a los rangos de cada método.

7. Se evaluaron los datos para determinar posible etiología.

### Consideraciones éticas

Por tratarse de un estudio retrospectivo la evaluación, tratamiento y seguimiento de estos pacientes fue el habitual en cuanto a los controles clínicos, ecográficos y de laboratorio que se han realizado.

Todos los procedimientos de este estudio se llevaron a cabo bajo el compromiso de los investigadores de cumplir estrictamente las normas éticas que rigen las investigaciones en humanos, enumeradas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Se aseguró la confidencialidad del uso de la información con resguardo de su privacidad.

## RESULTADOS

### Datos clínicos

- Se analizaron las historias clínicas de 53 pacientes con diagnóstico de ginecomastia: mediana de edad: 8,4 años (rango: 0,88-13,72 años). La mayor prevalencia se observó en niños mayores de 7 años (79,2 %) (Figura 1).

La forma de presentación más frecuente fue la ginecomastia bilateral en el 73,5 % de los niños, de los cuales 45,3 % presentaban grado III de Tanner y 19 % grado IV.

A pesar que todos los pacientes eran prepuberales, 10 de ellos presentaban vello pubiano, 8 grado II y 2 grado III.

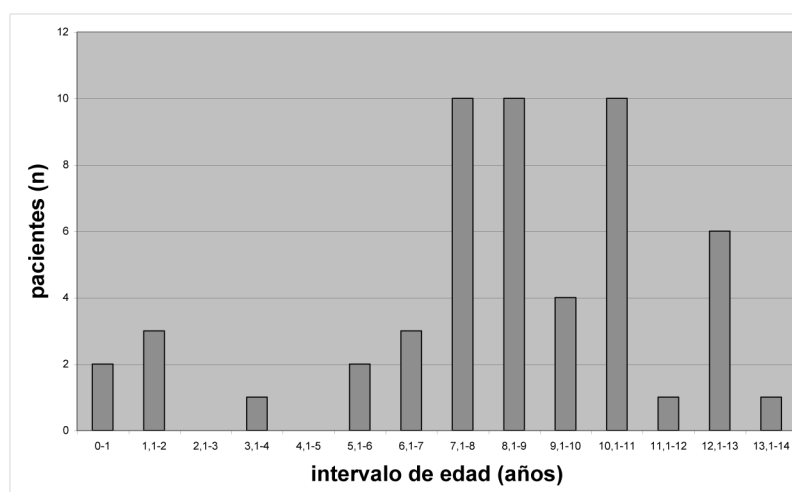


Figura 1. Distribución etaria al momento del diagnóstico.

Diecisiete (32 %) de los pacientes presentaron obesidad con un IMC  $\geq$  2 SDS, en 7 (13,7 %) la obesidad era severa con un IMC  $\geq$  3 SDS. (Fig. 2).

Todos los niveles hormonales se hallaron en rangos normales, excepto 14 pacientes que presentaron niveles estradiol  $\geq$  10 pg/ml, cuya etiología se muestra en la Tabla III.

### Etiologías y evolución

1. En 34 pacientes (64,1 %) no se pudo determinar la etiología de la ginecomastia, 12 eran obesos de los cuales 7 presentaban IMC superior a 3 SDS. Durante la evolución 14 presentaron persistencia de la ginecomastia, 8 remitieron espontáneamente; 2 requirieron cirugía, 1 tratado con citrato de clomifeno sin resolución y 10 no retornaron a la consulta.
2. En 12 pacientes (23,5 %) se pudo constatar una fuente exógena (cremas, soja, ranitidina, etc.).
3. En 2 pacientes de 8,4 y 11,5 años se sospechó exceso de aromatasa, por presentar talla elevada (3,5 y 3,0 SDS), edad ósea adelantada, antecedentes familiares de ginecomastia y niveles de estradiol elevados (29,6 y 83,1 pg/ml). En uno de ellos se realizó la resección del tejido mamario y el otro no retornó a la consulta, luego de 18 meses de seguimiento.
4. En un paciente con neurofibromatosis tipo I y glioma del nervio óptico y niveles elevados de estradiol (43,3 pg/ml) la ginecomastia persistió a los 18 meses de evolución.
5. En un niño con tumor suprarrenal izquierdo (12x15 mm en TAC) productor de estrógenos (estradiol: 16,6 y 38 pg/ml), la ginecomastia retrogradó luego de la resección de la masa tumoral.
6. Un paciente que presentaba pólipos del aparato digestivo, zonas hiperpigmentadas en la mucosa bucal y tumor de células de Sertoli se diagnosticó síndrome de Peutz-Jeghers. Al examen físico presentaba talla elevada (3,07 SDS), edad ósea adelantada, ginecomastia grado IV con una evolución de 4,5 años. Como único hallazgo bioquímico presentó niveles elevados de estradiol

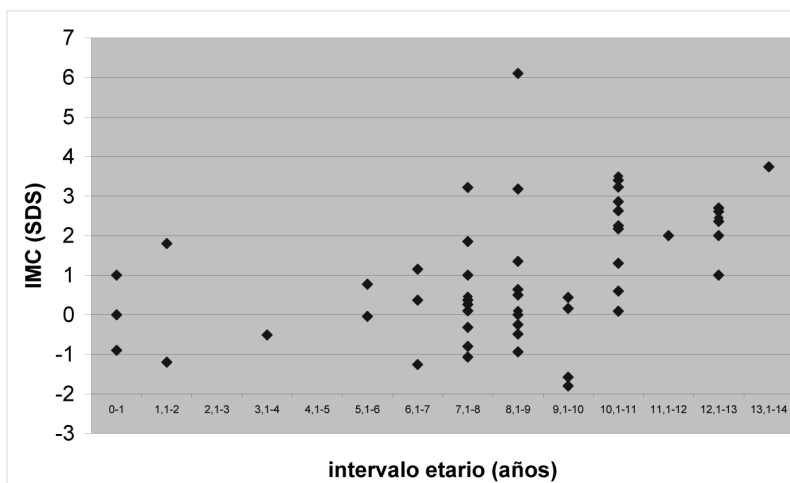


Figura 2. Distribución etaria según IMC.

TABLA III. Pacientes con niveles elevados de estrógenos. Etiología

Etiología	Pacientes (n)	Niveles de E2 (pg/ml)
Idiopático	5	11 - 28,4 (3 obesos)
Origen exógeno	4	15 - 26 (uso de jugos de soja, cremas cosméticas, gel capilar, ranitidina)
Exceso de aromatasa	2	29,6 y 83,1
Neurofibromatosis tipo I y glioma del nervio óptico	1	43,3
Tumor suprarrenal izquierdo	1	16,6 y 38
Sme. de Peutz-Jeghers y tumor de células de Sertoli	1	43,3



(43,3 pg/ml). Durante el seguimiento se decidió conducta quirúrgica.

## DISCUSIÓN

La ginecomastia prepuberal es poco frecuente y su etiología no puede ser determinada en la mayoría de los casos (1-3), por lo general es asintomática y bilateral. Su incidencia no puede ser determinada, en 1983 Haibrach y col. reportaron 41 casos<sup>(33)</sup>, y en 1985 Descamps y col. refirieron que entre 16 casos trece se consideraron de origen idiopático<sup>(34)</sup>. Eivan-Bachard y col. en 2004 encontraron 27 idiopáticos entre 29 niños prepuberales con ginecomastia<sup>(2)</sup>. En el 64 % de nuestra población no pudo encontrarse una causa determinante, siendo la forma de presentación más común la bilateral (73,5 %).

La ginecomastia es consecuencia del desbalance entre la acción estimulante de los estrógenos y la inhibitoria de los andrógenos o a una combinación de ambos factores, sobre la proliferación del tejido mamario. El aumento de la producción estrogénica (ya sea por un aumento de la actividad de la aromatasa, o por una disminución de la inactivación estrogénica), la disminución de la producción local de testosterona desde androstenediona o cambios en el receptor de estrógenos o andrógenos en el órgano blanco, son causas frecuentes de ginecomastia<sup>(3,35)</sup>.

Se debe investigar el uso de fármacos o sustancias químicas ambientales (disruptores endocrinos) que producen ginecomastia. Se ha publicado que la aplicación tópica de aceites de lavanda y árbol de té (tienen acción estrogénica débil y propiedades antiandrogénicas) provocó ginecomastia en 3 chicos prepúberes de 3-10 años y que el cese en la aplicación condujo a una resolución espontánea de la misma. También se ha asociado ginecomastia con la ingestión de un té de hierbas<sup>(36)</sup>. En 26,4 % de nuestros niños se pudo constatar uso de productos con actividad estrogénica.

La asociación entre ginecomastia y obesidad ya ha sido descripta. La prevalencia de obesidad en la población argentina normal en la última década oscila entre 4,1 % y 11 %, cifra menor que la encontrada en nuestro grupo ya que 32 % de los casos eran obesos; 18,8 % de niños con un IMC igual o mayor a 2 SDS y 13,2 % con obesidad severa. Nuestros hallazgos concuerdan con los descriptos por Einay-Bachar y col. los cuales hallaron similar porcentaje de obesidad (31 %) al estudiar 29 niños con ginecomastia prepuberal<sup>(2)</sup>.

Aunque las etiologías más frecuentes en la ginecomastia prepuberal son en general benignas también puede ser un signo de una patología severa o un efecto colateral de una droga prescrita, por lo que una vez detectada se requiere una adecuada y rápida evaluación para identificar su causa. En el presente estudio en 5 niños la ginecomastia estuvo asociada a patología tumoral o defectos genéticos, dos con posible exceso de aromatasa, uno con un tumor suprarrenal productor de estrógenos, uno con neurofibromatosis<sup>(37)</sup> y uno con síndrome de Peutz-Jeghers y tumor de células de Sertoli<sup>(23)</sup>.

El exceso de aromatasa se caracteriza por presentar aumento de la aromatización extraglandular de los andrógenos en varios tejidos como placenta, gónadas, cerebro, tejido adiposo y piel<sup>(27,35)</sup>. La combinación de ginecomastia prepuberal, aceleración de crecimiento con talla alta en esta etapa del desarrollo, edad ósea acelerada y antecedentes familiares de ginecomastia, (herencia presumiblemente autosómica dominante) sugiere este síndrome<sup>(38)</sup>. Dos de nuestros pacientes presentaron estas características clínicas con niveles elevados de estradiol sugiriendo esta posible etiología.

El paciente con diagnóstico de tumor suprarrenal presentó disminución de la ginecomastia y los niveles de estrógenos luego de la extirpación del mismo. Los tumores adrenales constituyen solo el 0,2 % de las neoplasias pediátricas, siendo más frecuentes en menores de 5 años y en niñas, la ginecomastia es una rara forma de presentación clínica<sup>(24)</sup>.

El síndrome de Peutz-Jeghers se hereda en forma autosómica dominante, en los casos familiares el gen más frecuentemente mutado es el STK11, 19p13.3. Un 40 % de los casos pueden ser esporádicos. En nuestro paciente hallamos ginecomastia con aumento de estrógenos circulantes. Sin embargo algunos niños con tumor de células de Sertoli pueden no presentar aumento en los niveles circulantes de estradiol, como causa de la ginecomastia se ha postulado que pequeñas cantidades de estrógenos serían secundarias al exceso de aromatasa tumoral<sup>(24,25)</sup> o alternativamente un aumento de biodisponibilidad, síntesis tisular local o aumento de sensibilidad del órgano blanco pueden contribuir<sup>(35)</sup>.

## CONCLUSIONES

La ginecomastia es un hallazgo físico poco común en edad prepuberal, siendo generalmente de origen

idiopático o por exposición a estrógenos exógenos. Su presencia en esta etapa puede ser debida a un trastorno endocrinológico grave por lo tanto es importante establecer el origen de la misma y realizar rápidamente un tratamiento médico seguro y eficaz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Braunstein GD.** Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 357: 1229-37, 2007
2. **Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach-Klipper Y, Lazar L.** Prepubertal gynecomastia: aetiology, course and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:55-60, 2004
3. **Ma NS, Geffner ME** Gynecomastia in prepubertal and pubertal men. *Curr Opin Pediatr.* 20:465-70, 2008
4. **Moore DC, Schlaepfer LV, Paunier L, Sizonenko PC.** Hormonal changes during puberty: V. Transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab*; 58:492-9, 1984
5. **Large DM, Anderson DC.** Twenty-four hour profiles of circulating androgens and oestrogens in male puberty with and without gynecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 11:505-21, 1979
6. **Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA.** Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med* 356:479-85, 2007
7. **Waring RH, Harris RM.** Endocrine disruptors: a human risk? *Mol Cell Endocrinol.* 244:2-9, 2005
8. **Brody SA, Loriaux DL.** Epidemic of gynecomastia among haitian refugees: exposure to an environmental antiandrogen. *Endocr Pract* 9:370-5, 2003
9. **Braunstein GD.** Environmental gynecomastia. *Endocr Pract* 14:409-11, 2008
10. **Giampietro PG, Bruno G, Furcolo G, Casati A, Brunetti E, Spadoni GL, Galli E** Soy protein formulas in children: no hormonal effects in long-term feeding. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:191-6, 2004
11. **Pellegrini M, Bulzomi P, Lecis M, Leone S, Campesi I, Franconi F, Marino M.** Endocrine Disruptors Differently Influence Estrogen Receptor  $\beta$  and Androgen Receptor in Male and Female Rat VSMC. *J Cell Physiol.* 229:1061-8, 2014
12. **Goldman RD.** Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. *Can Fam Physician.* 56 (4):344-5, 2010
13. **Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ.** Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy.* 32 (12):1123-40, 2012
14. **Bera F, Jonville-Bera AP, Doustin P, Autret E.** Impotence and gynecomastia secondary to hyperprolactinemia induced by ranitidine. *Therapie.* 49:361-2, 1994
15. **Goud BK, Devi OS, Nayal B, Devaki RN** A rare case of unilateral gynecomastia during antituberculous chemotherapy with isoniazid.. *Indian J Pharmacol.* 44:521-2, 2012
16. **Malozowski S, Stadel BV.** Prepubertal gynecomastia during growth hormone therapy. *J Pediatr.* 126:659-61, 1995
17. **Mieritz MG1, Sorensen K, Aksglaede L, Mouritsen A, Hagen CP, Hilsted L, Andersson AM, Juul A.** Elevated serum IGF-I, but unaltered sex steroid levels, in healthy boys with pubertal gynecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 80:691-8, 2014
18. **Bembo SA, Carlson HE.** Gynecomastia: its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med* 71:511-7, 2004
19. **Forest MG, Lecoq A, Saez JM.** Kinetics of human chorionic gonadotropin-induced steroidogenic response of the human testis. II. Plasma 17 alpha-hydroxyprogesterone, delta4-androstenedione, estrone, and 17 beta-estradiol: evidence for the action of human chorionic gonadotropin on intermediate enzymes implicated in steroid biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 49:284, 1979
20. **Bercovici JP, Nahoul K, Ducasse M, Tater D, Kerlan V, Scholler R.** Leydig cell tumor with gynecomastia: further studies-the recovery after unilateral orchidectomy *J Clin Endocrinol Metab.* 61:957-62, 1985
21. **Kayemba-Kays S, Fromont-Hankard G, Lettelier G, Gabriel S, Levard G.** Leydig cell tumour revealed by bilateral gynecomastia in a 15-year-old adolescent: a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 23:1195-9, 2010
22. **Gourgari E, Saloustros E, Stratakis CA.** Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of the testes in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 24:518-22, 2012
23. **Lefevre H, Bouvattier C, Lahlou N, Adamsbaum C, Bougnères P, Carel JC.** Prepubertal gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome: incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. *Eur J Endocrinol.* 154:221-7, 2006
24. **Chen QL, Su Z, Li YH, Ma HM, Chen HS, Du ML.** Clinical characteristics of adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 24:535-41, 2011
25. **Watanabe T, Yasuda T, Noda H, Wada K, Kazukawa I, Someya T, Minamitani K, Minagawa M, Wataki K, Matsunaga T, Ohnuma N, Kohno Y, Harada N.** Estrogen secreting adrenal adenocarcinoma in an 18-month-old boy: aromatase activity, protein expression, mRNA and utilization of gonadal type promoter. *Endocr J.* 47:723-30, 2000
26. **Wasniewska M, Raiola G, Galati MC, Salzano G, Rulli I, Zirilli G, De Luca F.** Non-classic 21-hydroxylase deficiency in boys with prepubertal or pubertal gynecomastia. *Eur. J Pediatr.* 176:1083-4, 2008
27. **Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, Kirschner LS, DeAtkine D, Lu Qing, Yue W, Mitsiades CS, Flor AW, Chrousos GP.** The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant p450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1348-57, 1998
28. **Reed MJ, Purohit A, Woo LW, Newman SP, Potter BV.** Steroid sulfatase: molecular biology, regulation, and inhibition. *Endocr Rev.* 26:171-202, 2005



29. **Ersöz Hö, Onde ME, Terekeci H, Kurtoglu S, Tor H.** Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. *Int J Androl.* 25:312-6, 2002
30. **Dundar B, Dundar N, Erci T, Bober E, Büyükgöbüz A.** Leptin levels in boys with pubertal gynaecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 18:929-34, 2005.
31. **Meikle AW.** The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid.* 14 Suppl 1:17-25, 2004
32. **Pugeat M, Nader N, Hogeveen K, Raverot G, Déchaud H, Grenot C.** Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver: drugs and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 316:53-9, 2010
33. **Haibach H, Rosenholtz MJ.** Prepubertal gynaecomastia with lobules and acini: a case report and review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 80:252-5, 1983
34. **Descamps H, Chaussain JL, Job JC.** Les Gynecomasties du garçon avant le puberté. *Arch Fr Pediatr* 42:87-9, 1985
35. **Miller WR, Mullen P, Sourdain P, Watson C, Dixon JM, Telford J.** Regulation of aromatase activity within the breast. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 61:193-202, 1997
36. **Rudel RA, Fenton SE, Ackerman JM, Euling SY, Makris SL.** Environmental exposures and mammary gland development: state of the science, public health implications, and research recommendations. *Environ Health Perspect.* 119:1053-61, 2011
37. **Metwalley KA, Farghaly HS.** Aromatase excess syndrome presenting with prepubertal gynaecomastia in an Egyptian child with type 1 neurofibromatosis. *Indian J Hum Genet.* 19:472-74, 2013
38. **Binder G, Iliev DI, Dufke A, Wabitsch M, Schweizer R, Ranke MB, Schmidt M.** Dominant transmission of prepubertal gynaecomastia due to serum estrone excess: hormonal, biochemical, and genetic analysis in a large kindred. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:484-92, 2005