

# Ginecomastia

La ginecomastia es el agrandamiento mamario producido por la proliferación benigna de tejido mamario glandular en varones.

Autor: Thiruchelvam P, Walker JV, Rose K *BMJ* 2016; 354

## Página 1

La ginecomastia es la proliferación benigna de tejido mamario glandular en varones. Se caracteriza por la presencia de tejido glandular y ductal subareolar palpable, firme, (no adiposo) que produce agrandamiento mamario.<sup>1 2</sup> El 35% de los varones tienen ginecomastia, que es más frecuente entre los 50 y los 69 años.<sup>3-7</sup> En la pseudoginecomastia no hay proliferación glandular y el aumento del tamaño mamario se debe sólo al exceso de adiposidad.<sup>8-11</sup> Puede ser difícil diferenciar entre ginecomastia y pseudoginecomastia, ya que algunos pacientes tienen tanto adiposidad como proliferación glandular.

### Causas de ginecomastia

Los estrógenos estimulan directamente el desarrollo de los conductos mamaros en ambos sexos, mientras que la testosterona es un potente inhibidor del crecimiento mamario.<sup>12-14</sup> La ginecomastia se produce sobre todo debido al exceso de estrógenos o de precursores de los mismos o a la disminución de los andrógenos o la alteración de sus acciones.<sup>16</sup>

La causa del desequilibrio hormonal puede ser fisiológica (cuadro 1), inducida por fármacos (cuadro 2), o enfermedades (cuadro 3).

#### ***Ginecomastia neonatal transitoria***

Afecta hasta el 90% de los recién nacidos, debido a la transferencia transplacentaria de estrógenos maternos

#### ***Ginecomastia puberal transitoria***

Afecta aproximadamente al 60% de los varones adolescentes de 12 - 14 años<sup>19-21</sup> y dura 6-12 meses, con regresión espontánea en el 90% de los casos.<sup>22 23</sup> Se supone que las causas son el aumento de los valores de estrógenos, la disminución de la producción de testosterona libre y el aumento de la sensibilidad a los valores normales de estrógenos. La ginecomastia se produce en un momento en que la percepción del cuerpo y la autoimagen son de gran importancia y la aparición de características femeninas produce angustia e incomodidad social.<sup>22</sup> Se recomiendan estudios o tratamiento sólo en casos persistentes (>18-24 meses).<sup>2-29</sup> En alrededor del 10% de los casos la ginecomastia persiste hasta la adultez.<sup>30</sup>

#### ***Ginecomastia relacionada con la edad***

Puede haber ginecomastia en hasta el 65% de los hombres de más de 65 años y se debe a la disminución de la testosterona y la involución testicular.<sup>4 31</sup> Causas relacionadas son enfermedades aún prevalentes en este grupo etario. Se recomienda por lo tanto estudiar al paciente si los antecedentes sugieren una causa patológica o la ginecomastia es de inicio rápido

Cuadro 1: Ginecomastia fisiológica

Antiandrógenos - bicalutamida, flutamida, finasteride, dutasteride (antiandrogénicos)

Antihipertensivos - espironolactona (antiandrogénico)

Antiretrovirales - inhibidores de las proteasas (saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir), inhibidores de la transcriptasa reversa (stavudine, zidovudine, lamivudine) (mecanismo desconocido)

Exposiciones ambientales - fenotrin (antiparasitario)

Hormonas exógenas - estrógenos, prednisona (adolescentes varones), gonadotropina coriónica humana E

Fármacos gastrointestinales - bloqueantes del receptor de histamina H2 (cimetidina) (antiandrogénico), inhibidores de la bomba de protones (ej, omeprazol) (antiandrogénico)

Analgésicos - opioides (andrógenos disminuidos)

Antimicóticos - ketoconazol (empleo oral prolongado) (antiandrogénico)

Antihipertensivos - bloqueadores de los canales de calcio (amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamilo) (mecanismo desconocido)

Antipsicóticos (primera generación) - haloperidol (aumento de prolactina), olanzapina, paliperidona (dosis altas), risperidona (dosis altas), ziprasidona

Antiretrovirales - efavirenz (mecanismo desconocido)

Quimioterápicos - metotrexato, agentes alquilantes - ej, ciclofosfamida, melfalan (antiandrogénicos) carmustina, etoposida, citarabina, bleomicina, cisplatino (antiandrogénicos), vincristina (antiandrogénico), procarbazona

Hormonas exógenas - andrógenos (uso incorrecto por deportistas)

Fármacos cardiovasculares - fitoestrógenos (productos a base de soja, grandes cantidades)

Sustancias recreativas/ilegales - marihuana, anfetaminas, heroína, metadone (mecanismo desconocido), alcohol

Hierbas - lavanda, aceite de árbol del té, dong quai (ginseng hembra), *Tribulus terrestris*, proteína de soja (300 mg/día), *Urtica dioica* (ortiga)

Cuadro 2: Ginecomastia inducida por fármacos <sup>33-36</sup>

### *Insuficiencia gonadal*

El hipogonadismo produce insuficiencia de la función testicular.

Las causas del hipogonadismo primario son los traumatismos, la quimioterapia y el daño por inflamación. La causa cromosómica es el síndrome de Klinefelter

El hipogonadismo secundario es causado por insuficiencia del eje hipotálamo-hipofisario. Entre sus causas están los adenomas hipofisarios no funcionantes

La hiperprolactinemia puede producir hipogonadismo secundario y galactorrea por efecto directo sobre el tejido mamario

### **Otras causas de ginecomastia**

*Disfunción tiroidea* <sup>39 40 41 44</sup>

*Cirrosis hepática*

*Insuficiencia renal* <sup>45</sup>

*Tumores secretores de hormonas* <sup>46 47 48 49</sup>

*Obesidad* <sup>50</sup>

*Otras enfermedades asociadas con ginecomastia:* colitis ulcerosa, fibrosis, síndrome de realimentación tras un tiempo prolongado de desnutrición, infiltración testicular—tuberculosis, hemocromatosis

Cuadro 3: Causas patológicas de ginecomastia

### **¿Quiénes sufren ginecomastia?**

La mayoría de los hombres con ginecomastia son asintomáticos y no registran su exceso de tejido mamario. La ginecomastia se produce típicamente como parte de los cambios fisiológicos normales (GINECOMASTIA FISIOLÓGICA) y se observa a menudo en neonatos, adolescentes y ancianos (cuadro 1). Se relaciona mucho con la obesidad, que produce aumento de la aromatización periférica de los precursores estrogénicos <sup>4-51</sup> Varios fármacos y causas patológicas causan ginecomastia (cuadros 2 y 3).

### **Impacto psicológico de la ginecomastia**

La ginecomastia se asocia con un estado de salud más precario y mala imagen corporal, aislamiento social, aumento de cuestiones de salud mental, baja autoestima, bajo funcionamiento sexual y trastornos alimentarios, como la bulimia nerviosa.<sup>8-53</sup> Un gran estudio unicéntrico sobre la ginecomastia adolescente idiopática destacó problemas como trastorno de adaptación (72,9%), trastornos de ansiedad (16,7%), distimia (16,7%), trastorno de ansiedad generalizado (4,2%) y fobia social (4,2%).<sup>30</sup>

### **Diagnóstico**

Los antecedentes son de agrandamiento mamario lento, bilateral o unilateral.<sup>4 19</sup> El tamaño es variable, desde una pequeña cantidad de tejido extra alrededor de los pezones hasta mamas prominentes. La clasificación de Simon ordena

la ginecomastia en cuatro grupos según el grado de agrandamiento mamario.<sup>54</sup> La mastodinia y el dolor alrededor de los pezones son comunes, debido a la proliferación de tejido glandular. Se debe pensar en un tumor maligno y derivar urgentemente a un especialista a todo varón que consulte por una masa mamaria sospechosa.<sup>55</sup>

### **Antecedentes a tener en cuenta**

Varias enfermedades pueden producir ginecomastia. Es necesaria una revisión detallada de todos los fármacos que recibe el paciente, así como tener en cuenta las exposiciones ambientales que causan ginecomastia (cuadro 2). En varones jóvenes se indagará sobre el empleo de drogas ilegales y suplementos para fisicoculturismo. Los esteroides androgénicos anabólicos suprimen el sistema hipotálamohipofisario, lo que produce niveles bajos de testosterona endógena circulante, que causan ginecomastia.<sup>56</sup>

Algunos deportistas intentan superar el hipogonadismo tomando gonadotrofina coriónica humana<sup>6</sup>; ésta se puede asociar con el tamoxifeno o el clomifeno para contrarrestar el aumento de los valores de estrógeno causados por la gonadotrofina coriónica humana, que induce o empeora la ginecomastia.<sup>57</sup> Varios “esteroides anabólicos de diseño,” potentes tales como dimetazina, metilclotestebol, mentabolan, metoxigonadiene, metilepitiostanol y metilstenbolona se asocian con ginecomastia.<sup>58</sup>

La evidencia sobre la ginecomastia inducida por la marihuana es contradictoria, pero la experiencia de los autores sugiere que es una posible causa de ginecomastia, aunque su mecanismo de acción no se conoce del todo.<sup>59-63</sup>

Investigue sobre la exposición laboral o accidental a estrógenos—por ejemplo los preparados que contienen ftalatos. Son ésteres del ácido ftálico con efectos antiandrogénicos y estrogénicos y se los encuentra en cosméticos, perfumes, ropas, pinturas, solventes, insecticidas, plastificadores, alimentos, agua y productos farmacéuticos.<sup>65 66</sup> Sus efectos dependen de la dosis y la duración de la exposición.<sup>37</sup> Interrogue sobre el consumo de alcohol, ya que el consumo durante mucho tiempo de grandes cantidades causa aumento de la actividad de la aromatasa y de la producción suprarrenal de precursores del estrógeno.<sup>67-71</sup> Interrogue sobre los antecedentes familiares de ginecomastia y problemas mamarios, ya que el 58% de los pacientes con ginecomastia puberal persistente benigna tienen antecedentes familiares.<sup>74</sup>

### **Examen físico**

Calcule el índice de masa corporal y evalúe las características sexuales secundarias. Examine las mamas palpando todas las zonas de tejido mamario (incluido el pezón) y examine la axila. Compare y observe si el agrandamiento es unilateral o bilateral. El tejido glandular palpable, (>2 cm), firme, en una masa glandular concéntrica alrededor de la areola del pezón es muy indicativo de ginecomastia. El tejido mamario < 2 cm en varones se define como tejido mamario palpable y su frecuencia aumenta con la edad y la adiposidad.<sup>3</sup> Derive con urgencia a un especialista en mamas si detecta alguna masa mamaria sospechosa. Examine los testículos si los antecedentes sugieren hipogonadismo (para medir el volumen testicular) o si hay alguna indicación de un tumor testicular. Si el examen testicular revela un tumor, solicite una ecografía urgente y derive al urólogo. Tenga en cuenta el síndrome de Klinefelter y el síndrome de Kallmann<sup>75</sup> en pacientes puberales con hipogonadismo.

### **Otras investigaciones**

No son necesarias otras investigaciones si el paciente está dentro de los límites etarios de la ginecomastia fisiológica (cuadro 2), siempre y cuando el agrandamiento mamario haya sido gradual y no se encuentren signos de enfermedad subyacente. Fuera de estos grupos etarios, si no hay empleo de fármacos o drogas, solicite análisis de sangre y otros estudios por imágenes, según los antecedentes.

#### **► Análisis de sangre**

Los análisis iniciales son la testosterona matinal (9 am),<sup>76</sup> y las pruebas de función hepática, tiroidea y renal. Si la concentración de testosterona es baja, otras investigaciones deben ser la hormona luteinizante, la hormona folículo estimulante, el estradiol, la globulina fijadora de hormonas sexuales (para estimar los valores de la testosterona libre) y la prolactina. Se recomienda la derivación a endocrinología si se encuentra alguna anomalía. Si los antecedentes o el examen físico sugieren un tumor testicular, controle los valores de gonadotrofina coriónica humana  $\beta$ ,  $\alpha$ -fetoproteína y lactato deshidrogenasa.

#### **► Estudios por imágenes**

No son necesarios estudios por imágenes para los pacientes con signos y síntomas típicos de ginecomastia. Se debe derivar a los pacientes cuando el examen físico es indeterminado o sospechoso. Así lo indican las recomendaciones recientes de los EEUU.<sup>77</sup>

La ginecomastia es transitoria en el 90% de los adolescentes que consultan.<sup>22</sup> Se aconseja postergar el tratamiento en los adolescentes hasta que hayan pasado más de dos años del inicio de los síntomas<sup>74</sup> y asegurar que éstos persisten sólo en el 10% de los pacientes.<sup>22-78</sup> Los varones con ginecomastia patológica se deben derivar al especialista apropiado para tratar la causa subyacente. El curso clínico de la ginecomastia es la proliferación de tejido glandular seguido de fibrosis. Si en el examen el tejido mamario es fibrótico, tratar la causa o suspender el fármaco implicado puede detener la progresión, pero es poco probable que disminuya el exceso de tejido mamario. En general no es posible predecir en qué pacientes se resolverá la ginecomastia y quiénes progresarán a la etapa fibrótica.

### Opciones terapéuticas

#### ► Médicas

El tratamiento médico suele ser exitoso y evita la intervención quirúrgica, pero cuando ya hay fibrosis es ineficaz. En el Reino Unido se emplea el danazol, con tasa de respuesta del 58-64%.<sup>79-80</sup> Se recomienda el tratamiento durante seis semanas, con reevaluación de los síntomas a las ocho semanas.<sup>7</sup> Sin embargo, el danazol se asocia con aumento de peso, que puede empeorar la ginecomastia y por lo tanto no es muy recomendable.

El clomifeno también se empleó con algún éxito.<sup>81</sup> El tamoxifeno es el tratamiento médico más empleado, pero no está autorizado para la ginecomastia. Se informaron tasas de repuesta de hasta el 95% con tamoxifeno (duración del tratamiento de dos a 12 meses).<sup>82-87</sup> El tamoxifeno mejora la mastodinia, que es su indicación principal y es más eficaz cuando la ginecomastia es < 4 cm.<sup>85-88</sup> No hay recomendaciones claras acerca de las dosis o la duración del tratamiento.<sup>88-91</sup> Los efectos habitualmente se observan después de tres meses. En un estudio longitudinal de 20 pacientes que recibieron tratamiento de cuatro meses con tamoxifeno para la ginecomastia puberal y fueron controlados durante un año, no se observó ningún efecto estadísticamente significativo sobre la maduración esquelética.<sup>92</sup>

En el programa de cáncer de próstata incipiente, la incidencia de ginecomastia dentro de los 6-9 meses de iniciado el tratamiento antiandrogénico fue de aproximadamente el 74%.<sup>93</sup> Este efecto secundario causó la suspensión del tratamiento en el 16,7% de los pacientes. Una revisión sistemática reciente mostró que el tamoxifeno (10-20 mg) fue más eficaz que el anastrozole tanto para prevenir como para tratar la ginecomastia y la mastodinia en pacientes que recibían antiandrogénos (bicalutamida o flutamida) para el cáncer de próstata.<sup>94</sup>

Los motivos más frecuentes para suspender el tamoxifeno en un estudio retrospectivo unicéntrico de hombres con cáncer de mama fueron episodios tromboembólicos (31%), pérdida de la libido (23%), dolor óseo (15%), deficiencias neurocognitivas (15%), calambres en las piernas (8%) y problemas oculares (8%).<sup>95</sup>

#### ► Tratamiento quirúrgico

No hay estudios comparativos sobre los resultados del tratamiento médico o quirúrgico. La cirugía es el único tratamiento definitivo para la ginecomastia en etapa fibrótica. No se recomienda en el primer año de aparición de los síntomas y mientras sea posible la resolución espontánea. En pacientes con ginecomastia idiopática persistente de más de un año la corrección quirúrgica puede ser apropiada.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es restablecer la silueta torácica normal, disminuir el desplazamiento del pezón y la areola y corregir el exceso de piel. La técnica más frecuente es la extirpación quirúrgica del tejido glandular con liposucción o sin ella.<sup>96</sup> Estudios recientes también informaron éxito con técnicas quirúrgicas endoscópicas, aunque no hay estudios comparativos a largo plazo.<sup>97-98</sup> Entre las complicaciones se observan recidiva (8%), retracción mamaria (37%), hipertrofia (14%), hiperestesia (14%), redundancia de la piel (7%) y asimetría.<sup>55</sup> Aún en estudios que mostraron altas tasas de complicaciones (53%), la satisfacción informada por los pacientes fue del 86%.<sup>55</sup> Según un estudio, el 85% de los pacientes se operaron por motivos de autoestima y por problemas emocionales.<sup>99</sup> y sólo unos pocos por dolor o molestias. Las demandas más frecuentes son por insatisfacción con el resultado estético. Por lo tanto se debe brindar suficiente información preoperatoria y asegurarse que las expectativas del paciente sean razonables.

### REFERENCIAS

1 Wise GJ, Roorda AK, Kalter R. Male breast disease. *J Am Coll Surg* 2005;200:255-69. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2004.09.042 pmid:15664102.

- 2 Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007;357:1229-37. doi:10.1056/NEJMcp070677 pmid:17881754.
- 3 Nuttall FQ. Gynecomastia. *Mayo Clin Proc* 2010;85:961-2. doi:10.4065/mcp.2010.0093 pmid:20884830.
- 4 Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984;77:633-8. doi:10.1016/0002-9343(84)90353-X pmid:6486139.
- 5 Williams MJ. Gynecomastia. Its incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. *Am J Med* 1963;34:103-12. doi:10.1016/0002-9343(63)90044-5 pmid:14000906.
- 6 Andersen JA, Gram JB. Gynecomasty: histological aspects in a surgical material. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1982;90:185-90.pmid:6285666.
- 7 Dixon JM. *Breast surgery*. Fifth edition. ed. Edinburgh; London: Saunders Elsevier, 2014.
- 8 Rosen H, Webb ML, DiVasta AD, et al. Adolescent gynecomastia: not only an obesity issue. *Ann Plast Surg* 2010;64:688-90.pmid:20395797.
- 9 Sher ES, Migeon CJ, Berkovitz GD. Evaluation of boys with marked breast development at puberty. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:367-71. doi:10.1177/000992289803700606 pmid:9637901.
- 10 Yazici M, Sahin M, Bolu E, et al. Evaluation of breast enlargement in young males and factors associated with gynecomastia and pseudogynecomastia. *Ir J Med Sci* 2010;179:575-83. doi:10.1007/s11845-009-0345-1 pmid:19495841.
- 11 Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA* 2010;303:242-9. doi:10.1001/jama.2009.2012 pmid:20071470.
- 12 Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia—pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:684-98. doi:10.1038/nrendo.2014.139 pmid:25112235.
- 13 Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:549-55. doi:10.1210/jc.2006-1859 pmid:17148559.
- 14 Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31. doi:10.1210/jcem.86.2.7219 pmid:11158037.
- 15 McLeod DG, Iversen P. Gynecomastia in patients with prostate cancer: a review of treatment options. *Urology* 2000;56:713-20. doi:10.1016/S0090-4295(00)00823-2 pmid:11068286.
- 16 Ismail AA, Barth JH. Endocrinology of gynaecomastia. *Ann Clin Biochem* 2001;38:596-607. doi:10.1258/0004563011900993 pmid:11732643.
- 17 McKiernan JF, Hull D. Breast development in the newborn. *Arch Dis Child* 1981;56:525-9. doi:10.1136/adc.56.7.525 pmid:7271286.
- 18 Jayasinghe Y, Cha R, Horn-Ommen J, O'Brien P, Simmons PS. Establishment of normative data for the amount of breast tissue present in healthy children up to two years of age. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:305-11. doi:10.1016/j.jpag.2010.03.002 pmid:20493740.
- 19 Nydick M, Bustos J, Dale JH Jr, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 1961;178:449-54. doi:10.1001/jama.1961.03040440001001 pmid:14480779.
- 20 Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C, et al. Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol* 1994;21:579-87. doi:10.1080/03014469400003582 pmid:7840497.
- 21 Nordt CA, DiVasta AD. Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:375-82.doi:10.1097/MOP.0b013e328306a07c pmid:18622190.
- 22 Akgül S, Kanbur N, Derman O. Pubertal gynecomastia: what about the remaining 10%? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:1027-8. doi:10.1515/jpem-2014-0017 pmid:24859510.
- 23 Ma NS, Geffner ME. Gynecomastia in prepubertal and pubertal men. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:465-70. doi:10.1097/MOP.0b013e328305e415 pmid:18622206.
- 24 Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J*

25 LaFranchi SH, Parlow AF, Lippe BM, Coyotupa J, Kaplan SA. Pubertal gynecomastia and transient elevation of serum estradiol level. *Am J Dis Child* 1975;129:927-31.pmid: 1163504.

26 Nuzzi LC, Cerrato FE, Erickson CR, et al. Psychosocial impact of adolescent gynecomastia: a prospective case-control study. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:890-6. doi:10.1097/PRS.0b013e3182818ea8 pmid:23542261.

27 Lazala C, Saenger P. Pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:553-60. doi:10.1515/JPEM.2002.15.5.553 pmid:12014513.

28 Schonfeld WA. Gynecomastia in adolescence: effect on body image and personality adaptation. *Psychosom Med* 1962;24:379-89. doi:10.1097/00006842-196200700-00008 pmid:13909166.

29 El Noamani S, Thabet AM, Enab AA, Shaeer O, El-Sadat A. High grade gynecomastia: surgical correction and potential impact on erectile function. *J Sex Med* 2010;7:2273-9.doi:10.1111/j.1743-6109.2010.01721.x pmid:20233285.

30 Kinsella C Jr, Landfair A, Rottgers SA, et al. The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:1-7. doi:10.1097/PRS.0b013e3182361efd pmid:21915084.

31 Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737-45. doi:10.1210/jc.2007-1972 pmid:18270261.

32 Lee DM, Pye SR, Tajar A, et al. EMAS study group. Cohort profile: the European Male Ageing Study. *Int J Epidemiol* 2013;42:391-401. doi:10.1093/ije/dyr234 pmid:22314965.

33 Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 2012;32:1123-40. doi:10.1002/phar.1138 pmid:23165798.

34 Dickson G. Gynecomastia. *Am Fam Physician* 2012;85:716-22.pmid:22534349.

35 Nuttall FQ, Warriar RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:569-78. doi:10.1007/s00228-015-1835-x pmid:25827472.

36 Karavolos S, Reynolds M, Panagiotopoulou N, McEleny K, Scally M, Quinton R. Male central hypogonadism secondary to exogenous androgens: a review of the drugs and protocols highlighted by the online community of users for prevention and/or mitigation of adverse effects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:624-32. doi:10.1111/cen.12641 pmid:25333666.

37 Durmaz E, Ozmert EN, Erkekoglu P, et al. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics* 2010;125:e122-9. doi:10.1542/peds.2009-0724 pmid:20008419.

38 Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 1998;158:1309-14. doi:10.1001/archinte.158.12.1309. pmid:9645824.

39 Muthusamy E. Hyperthyroidism with gynaecomastia, galactorrhoea and periodic paralysis. *Singapore Med J* 1991;32:371-2.pmid:1788590.

40 Becker KL, Winnacker JL, Matthews MJ, Higgins GA Jr. Gynecomastia and hyperthyroidism. An endocrine and histological investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28:277-85. doi:10.1210/jcem-28-2-277 pmid:5636154.

41 Tan YK, Birch CR, Valerio D. Bilateral gynaecomastia as the primary complaint in hyperthyroidism. *J R Coll Surg Edinb* 2001;46:176-7.pmid:11478017.

42 Sansone A, Romanelli F, Sansone M, Lenzi A, Di Luigi L. Gynecomastia and hormones. *Endocrine* 2016. Published online 4 May. doi:10.1007/s12020-016-0975-9 pmid:27145756.

43 Jayapaul M, Williams MR, Davies DP, Large DM. Recurrent painful unilateral gynaecomastia-interactions between hyperthyroidism and hypogonadism. *Andrologia* 2006;38:31-3. doi:10.1111/j.1439-0272.2006.00681.x pmid:16420240.

44 Chan WB, Yeung VT, Chow CC, So WY, Cockram CS. Gynaecomastia as a presenting feature of thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 1999;75:229-31. doi:10.1136/pgmj.75.882.229 pmid:10715765.

45 Iglesias P, Carrero JJ, Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol* 2012;25:31-42.doi:10.5301/JN.2011.8481 pmid:21748720.

46 Hendry WS, Garvie WH, Ah-See AK, Bayliss AP. Ultrasonic detection of occult testicular neoplasms in patients with gynaecomastia. *Br J Radiol* 1984;57:571-2. doi:10.1259/0007-1285-57-679-571 pmid:6733403.

47 Hernes EH, Harstad K, Fosså . Changing incidence and delay of testicular cancer in southern Norway (1981-1992).

48 Daniels IR, Layer GT. Testicular tumours presenting as gynaecomastia. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:437-9. doi:10.1016/S0748-7983(03)00004-0 pmid:12798747.

49 Harris M, Rizvi S, Hindmarsh J, Bryan R. Testicular tumour presenting as gynaecomastia. *BMJ* 2006;332:837. doi:10.1136/bmj.332.7545.837 pmid:16601045.

50 Dundar B, Dundar N, Erci T, Bober E, Büyükgözü A. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:929-34. doi:10.1515/JPEM.2005.18.10.929 pmid:16355805.

51 Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:338-40. doi:10.1210/jcem-48-2-338 pmid:429488.

52 Wassersug RJ, Oliffe JL. The social context for psychological distress from iatrogenic gynecomastia with suggestions for its management. *J Sex Med* 2009;6:989-1000. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.01053.x pmid:19175864.

53 Storch EA, Lewin AB, Geffken GR, et al. Psychosocial adjustment of two boys with gynecomastia. *J Paediatr Child Health* 2004;40:331. doi:10.1111/j.1440-1754.2004.00387.x pmid:15151602.

54 Simon BE, Hoffman S, Kahn S. Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 1973;51:48-52. doi:10.1097/00006534-197301000-00009 pmid:4687568.

55 Colombo-Benkmann M, Buse B, Stern J, Herfarth C. Indications for and results of surgical therapy for male gynecomastia. *Am J Surg* 1999;178:60-3. doi:10.1016/S0002-9610(99) 00108-7 pmid:10456706.

56 Pirola I, Cappelli C, Delbarba A, et al. Anabolic steroids purchased on the Internet as a cause of prolonged hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2010;94:2331.e1-3. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.03.042 pmid:20416868.

57 Tan RS, Vasudevan D. Use of clomiphene citrate to reverse premature andropause secondary to steroid abuse. *Fertil Steril* 2003;79:203-5. doi:10.1016/S0015-0282(02) 04550-8 pmid:12524089.

58 Rahnama CD, Crosnoe LE, Kim ED. Designer steroids—over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology* 2015;3:150-5. doi:10.1111/andr.307 pmid:25684733.

59 Thompson DF, Carter JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 1993;13:37-45.pmid:8094898.

60 Cates W Jr, Pope JN. Gynecomastia and cannabis smoking. A nonassociation among US Army soldiers. *Am J Surg* 1977;134:613-5. doi:10.1016/0002-9610(77)90447-0 pmid:920892.

61 Block RI, Farinpour R, Schlechte JA. Effects of chronic marijuana use on testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and cortisol in men and women. *Drug Alcohol Depend* 1991;28:121-8. doi:10.1016/0376-8716(91)90068-A pmid:1935564.

62 Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, et al. Association between use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: a study among 1,215 healthy young men. *Am J Epidemiol* 2015;182:473-81. doi:10.1093/aje/kwv135 pmid:26283092.

63 Harmon J, Aliapoulos MA. Gynecomastia in marijuana users. *N Engl J Med* 1972;287:936. doi:10.1056/NEJM197211022871824 pmid:5075561.

64 Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:779-95. doi:10.1517/14740338.2012.712109 pmid:22862307.

65 Moore NP. The oestrogenic potential of the phthalate esters. *Reprod Toxicol* 2000;14:183-92. doi:10.1016/S0890-6238(00)00068-X pmid:10838119.

66 Stroheker T, Cabaton N, Nourdin G, Régnier JF, Lhuguenot JC, Chagnon MC. Evaluation of anti-androgenic activity of di-(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicology* 2005;208:115-21. doi:10.1016/j.tox.2004.11.013 pmid:15664438.

67 Zernig G. *Handbook of alcoholism*. CRC Press, 2000.

68 Chopra IJ, Tulchinsky D, Greenway FL. Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Studies in 13 male patients. *Ann Intern Med* 1973;79:198-203. doi:10.7326/0003-4819-79-2-198 pmid:4726534.

69 Van Thiel DH, Gavaler JS, Lester R, Loriaux DL, Braunstein GD. Plasma estrone, prolactin, neurophysin, and sex steroid-binding globulin in chronic alcoholic men. *Metabolism* 1975;24:1015-9. doi:10.1016/0026-0495(75)90094-3 pmid:50551.

70 Green JR, Mowat NA, Fisher RA, Anderson DC. Plasma oestrogens in men with chronic liver disease. *Gut*

1976;17:426-30. doi:10.1136/gut.17.6.426 pmid:955497.

71 Kley HK, Kruskemper HL, Keck E. Estrone and estradiol in patients with cirrhosis of the liver: effects of ACTH and dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:557-60. doi:10.1210/jcem-43-3-557 pmid:182710.

72 Gavaler JS, Rosenblum ER, Deal SR, Bowie BT. The phytoestrogen congeners of alcoholic beverages: current status. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208:98-102.pmid:7892304.

73 Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia—pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:684-98.pmid:25112235.

74 Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1010-5. doi:10.1016/S0025-6196(11)60671-X pmid:19880691.

75 Morcos RN, Kizy T. Gynecomastia: when is treatment indicated? *J Fam Pract* 2012;61:719-25.pmid:23313989.

76 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010. doi:10.1210/jc.2005-2847 pmid:16720669.

77 Mainiero MB, Lourenco AP, Barke LD, et al. ACR appropriateness criteria evaluation of the symptomatic male breast. *J Am Coll Radiol* 2015;12:678-82. doi:10.1016/j.jacr.2015.03.024 pmid:26001306.

78 Lemaine V, Cayci C, Simmons PS, Petty P. Gynecomastia in adolescent males. *Semin Plast Surg* 2013;27:56-61. doi:10.1055/s-0033-1347166 pmid:24872741.

79 Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000;66:38-40.pmid:10651345. 80 Buckle R. Danazol therapy in gynecomastia; recent experience and indications for therapy. *Postgrad Med J* 1979;55(Suppl 5):71-8.pmid:537953.

81 LeRoith D, Sobel R, Glick SM. The effect of clomiphene citrate on pubertal gynecomastia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;95:177-80.pmid:6776752.

82 James R, Ahmed F, Cunnick G. The efficacy of tamoxifen in the treatment of primary gynecomastia: an observational study of tamoxifen versus observation alone. *Breast J* 2012;18:620-1. doi:10.1111/tbj.12033 pmid:23078360.

83 Alagaratnam TT. Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: a preliminary report. *Clin Ther* 1987;9:483-7.pmid:3664552.

84 Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004;145:71-6. doi:10.1016/j.jpeds.2004.03.057 pmid:15238910.

85 Derman O, Kanbur N, Kilic I, Kutluk T. Long-term follow-up of tamoxifen treatment in adolescents with gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:449-54. doi:10.1515/JPEM.2008.21.5.449 pmid:18655526.

86 Derman O, Kanbur NO, Tokur TE. The effect of tamoxifen on sex hormone binding globulin in adolescents with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1115-9.doi:10.1515/JPEM.2004.17.8.1115 pmid:15379424.

87 König R, Schönberger W, Neumann P, Benes P, Grimm W. [Treatment of marked gynecomastia in puberty with tamoxifen]. *Klin Padiatr* 1987;199:389-91.pmid:3123765.

88 Devoto CE, Madariaga AM, Lioi CX, et al.[Influence of size and duration of gynecomastia on its response to treatment with tamoxifen]. *Rev Med Chil* 2007;135:1558-65.pmid: 18357357.

89 Bedognetti D, Rubagotti A, Conti G, et al. An open, randomised, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynecomastia induced by bicalutamide monotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2010;57:238-45. doi:10.1016/j.eururo.2009.05.019 pmid:19481335.

90 Lapid O, van Wingerden JJ, Perlemuter L. Tamoxifen therapy for the management of pubertal gynecomastia: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:803-7.doi:10.1515/jpem-2013-0052 pmid:23729603.

91 Parker LN, Gray DR, Lai MK, Levin ER. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study. *Metabolism* 1986;35:705-8. doi:10.1016/0026-0495(86)90237-4 pmid:3526085.

92 Akgül S, Derman O, Kanbur N. The effect of tamoxifen on pubertal bone development in adolescents with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:77-83. doi:10.1515/jpem-2015-0200 pmid:26353169.

93 Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004;172:1865-



70.doi:10.1097/01.ju.0000140159.94703.80 pmid:15540740.

94 Fagerlund A, Cormio L, Palangi L, et al. Gynecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0136094. doi:10.1371/journal.pone.0136094 pmid:26308532.

95 Pemmaraju N, Munsell MF, Hortobagyi GN, Giordano SH. Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen-related side-effects. *Ann Oncol* 2012;23:1471-4. doi:10.1093/annonc/mdr459 pmid:22085764.

96 Brown RH, Chang DK, Siy R, Friedman J. Trends in the surgical correction of gynecomastia. *Semin Plast Surg* 2015;29:122-30. doi:10.1016/0007-1226(76)90035-7 pmid:26528088.

97 Cao H, Yang ZX, Sun YH, Wu HR, Jiang GQ. Endoscopic subcutaneous mastectomy: a novel and effective treatment for gynecomastia. *Exp Ther Med* 2013;5:1683-6.pmid:23837054.

98 Jarrar G, Peel A, Fahmy R, Deol H, Salih V, Mostafa A. Single incision endoscopic surgery for gynaecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:e231-6. doi:10.1016/j.bjps. 2011.04.016 pmid:21570372.

99 Ridha H, Colville RJ, Vesely MJ. How happy are patients with their gynaecomastia reduction surgery? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62:1473-8. doi:10.1016/j.bjps.2008.04.042 pmid:18760987.

100 Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:42. doi:10.1186/1750-1172-1-42 pmid:17062147.

101 Karila T, Hovatta O, Seppälä T. Concomitant abuse of anabolic androgenic steroids and human chorionic gonadotrophin impairs spermatogenesis in power athletes. *Int J Sports Med* 2004;25:257-63. doi:10.1055/s-2004-819936 pmid:15162244.

