

## Gynaecomastie

Gynaecomastie is het optreden van een abnormale borstontwikkeling bij mannen, waardoor de borsten op vrouwenborsten gelijken. Bij gynaecomastie is er sprake van een toename van de hoeveelheid borstklierweefsel [1,2]. Gynaecomastie is een vrij vaak voorkomende klacht, die voorkomt als fysiologisch en onschuldig verschijnsel. Gynaecomastie kan echter ook het gevolg zijn van ernstige en kwaadaardige ziekten en moet dus zorgvuldig onderzocht worden [1,2,3]. In verschillende fases van het leven wordt gynaecomastie regelmatig gezien; in de neonatale periode, de pubertijd en op hoge leeftijd. Verder bestaat er een sterke samenhang tussen de hoeveelheid vetweefsel en het ontstaan van gynaecomastie. Indien er sprake is van borstgroei door een toename van vetweefsel spreekt men van lipomastie.

Gynaecomastie kan een symptoom zijn van ernstige en soms kwaadaardige ziekten. Gynaecomastie wordt onder meer gezien bij levercirrose, hormoonproducerende tumoren, hypofyse adenomen, thyreotoxicose, nieraandoeningen, het syndroom van Klinefelter (XXY), primair en secundair hypogonadisme en bepaalde neurologische aandoeningen [1,2,3].

De groei en ontwikkeling van borstklierweefsel wordt vooral gereguleerd door oestrogenen. Een stijging van de oestrogeenspiegels, maar ook een daling van de testosteronspiegels kan gynaecomastie ten gevolge hebben. Daarnaast kan prolactine een rol spelen bij het ontstaan van gynaecomastie, dit is echter een indirect effect [1,2].

### Oestrogenen / testosteron

Bij mannen kan borstgroei optreden door de verschuiving van de balans tussen de testosteron- en oestrogeenaanmaak. Zowel een stijging van de oestrogeenspiegels als een daling van de testosteron spiegel kan gynaecomastie veroorzaken. Bij een afname van de testosteronspiegel zijn de oestrogeenspiegels relatief hoog.

Oestrogenen komen fysiologisch voor bij de man, ze worden voornamelijk gevormd in vetweefsel, uit androsteendion en testosteron onder invloed van het enzym aromatase. In de testes wordt slechts een kleine hoeveelheid oestrogenen geproduceerd.

### Prolactine

Een prolactinestijging veroorzaakt op zichzelf geen gynaecomastie, maar onder invloed van prolactine daalt wel de aanmaak van gonadotrofe hormonen in de hypofyse, waardoor de testosteron productie in de testes daalt en zodat er (ten opzichte van testosteron) relatief veel oestrogeen aanwezig is. [1,2] De prolactineproductie wordt gereguleerd door verschillende neuropeptides en hormonen. Dopamine is de belangrijkste prolactine inhibiting factor (PIF), TRH (thyrotropin-releasing hormone) en oestrogenen zijn de belangrijkste prolactine releasing factors (PRF). Daarnaast hebben verschillende andere neurotransmitters en hormonen een indirect effect op de prolactinesecretie via het tuberoinfundibulaire dopaminerge systeem (TIDA) [4].

## **Serotonine**

Recent is ontdekt dat ook serotonine een regulerende rol speelt bij de ontwikkeling van borstklierweefsel, met name tijdens zwangerschap en lactatie[5].

## **Borstklachten bij vrouwen**

De meest voorkomende borstklachten bij vrouwen zijn pijnlijke borsten en een gespannen gevoel. Pijn in de borsten is bij vrouwen meestal het gevolg van een goedaardig proces. Veelal zijn de klachten cyclusgebonden en ontstaan ze bij veranderingen in de circulerende oestrogeen, progestageen en prolactine concentraties. Soms is hierbij sprake van een toenemende hoeveelheid borstklierweefsel. Fysiologisch wordt een toename van de hoeveelheid borstklierweefsel gezien tijdens pubertijd en zwangerschap en soms in relatie tot het gebruik van geneesmiddelen

Het ontstaan van pijnlijke en gezwollen borsten of een plotselinge stimulatie van borstgroei bij vrouwen kan echter ook ernstige en kwaadaardige oorzaken hebben. Veranderingen in de structuur van het borstweefsel, unilaterale afwijkingen, tepeluitvloed en niet cyclusgebonden klachten zijn indicaties voor nader onderzoek. Groei van de borsten en pijnlijke gezwollen borsten worden namelijk ook gezien bij een toegenomen oestrogeenproductie (door bv een ovariumtumor), een mammacarcinoom en een adenoom [1].

## **Borstgroei door geneesmiddelen**

Van veel geneesmiddelen is bekend dat ze het ontstaan van gynaecomastie en borstgroei bij vrouwen kunnen uitlokken. De mechanismen waardoor deze geneesmiddelen borstgroei veroorzaken zijn in te delen in een aantal groepen, namelijk:

- 1 geneesmiddelen die een oestrogene werking hebben (cimetidine en bij vrouwen de hormonale anticonceptie/post menopauzale hormoonbehandeling)
- 2 geneesmiddelen die de endogene productie van oestrogenen stimuleren (gonadotrofine, clomifeen)
- 3 geneesmiddelen die de synthese en werkzaamheid van testosteron verminderen (triazolen, antiandrogenen, spironolacton)
- 4 geneesmiddelen die de prolactinesecretie beïnvloeden door hun dopamine-antagonistische werking (antipsychotica, motiliteitsbevorderende stoffen)[6,1,2].

Digoxine lijkt qua chemische structuur sterk op andriosteendiol, en zou een verhoging van de oestrogeenspiegel, een verlaging van de testostosteronspiegel en een verlaging van de LH spiegel ten gevolge hebben[6,7].

Borstgroei bij gebruik van tricyclische antidepressiva en de SSRI's wordt in de literatuur beschreven [6,7]. Het is nog niet bekend hoe deze bijwerking precies ontstaat. Serotonine beïnvloedt de prolactine productie en zou zo indirect gynaecomastie kunnen veroorzaken [8]. Daarnaast is bekend dat serotonine een regulerende rol speelt op de ontwikkeling van het borstklierweefsel tijdens de zwangerschap en de lactatieperiode[5].

Bij gebruik van zowel de protonpompremmers als de H2 antagonisten wordt ook regelmatig gynaecomastie gerapporteerd [1]. Hiervoor is geen goede verklaring te

vinden in de literatuur. Van cimetidine is bekend dat het de afbraak van oestrogenen remt, waardoor de oestrogeenconcentratie stijgt[1,9]. Andere H2 blokkers en de protonpompremmers hebben dit effect niet.

Een aantal van de protonpompremmers zouden in hoge concentraties de cyp3A4 activiteit induceren, Cyp3A4 is betrokken bij het testosteron metabolisme, dit zou theoretisch kunnen leiden tot verlaagde testosteronspiegels en gynaecomastie.[10,11]

In een groot cohort onderzoek wat uitgevoerd werd met meer dan 80.000 mannen in Groot Brittannië werd een verband gevonden tussen het gebruik van de cimetidine het optreden van gynaecomastie maar niet bij gebruik van, misoprostol, omeprazole en ranitidine [9].

Bij HIV infecties en gebruik van verschillende retrovirale geneesmiddelen wordt borstgroei regelmatig gezien. Er is een aantal verklaringen. Retrovirale middelen veroorzaken een verandering van de vetverdeling zouden zo lipomastie veroorzaken, daarnaast hebben ze een effect op het borstklierweefsel. Mogelijk spelen ander factoren ook een rol.[12]

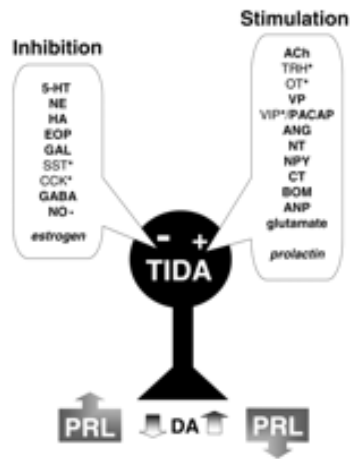
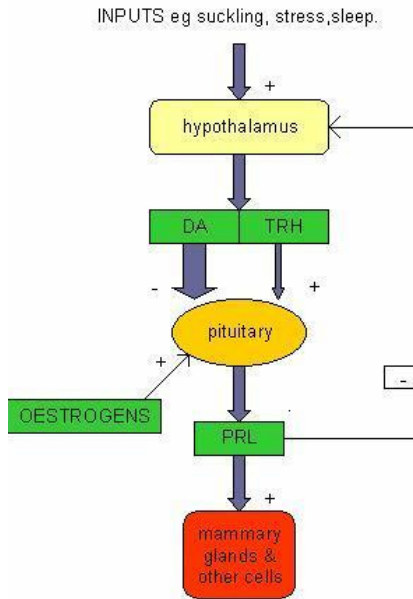
Bij veel andere geneesmiddelen is gynaecomastie en/of beïnvloeding van het borstklierweefsel bij vrouwen beschreven, maar is geen werkingsmechanisme bekend. Dit is het geval bij een aantal ACE-remmers, sommige calciumantagonisten en bij onder andere metronidazol, valproïnezuur, cyclosporine en fenytoïne [6].

### **De Lareb Databank**

Lareb heeft tot 1 juli 2004 ruim 150 meldingen ontvangen van gynaecomastie, ruim 100 meldingen van pijnlijke en gezwollen borsten en ongeveer 75 meldingen van borstgroei bij vrouwen.

## Literatuur:

1. van Leusden H. ed. College voor zorgverzekeringen . Diagnostisch kompas: voorlichting over aanvullende diagnostiek. 2003 (Amstelveen: CVZ).
2. Meyboom RH, Assies J, van den Bemt PM, de Koning GH. Galactorroe en gynaecomastie as Bijwerkingen van geneesmiddelen. Ned Tijdschr Geneeskd. 1993; 137, 2498-2503.
3. Walraven M, Wilmink HJ, de Boer LM, Muller AF. Drie patiënten met gynaecomastie. Ned Tijdschr Geneeskd, 2004; 148(17).
4. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. Physiological Reviews, 2000; 80(4), 1523-1631
5. Matsuda M, Imaoka T, Vomachka AJ, Gudelsky GA, Hou Z, Mistry M, Bailey JP, Nieport KM, Walther DJ, Bader M, Horseman ND Serotonin Regulates Mammary Gland Development via an Autocrine-Paracrine Loop. Dev Cell. 2004;6(2):193-203.
6. Thomson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 121
7. WINAp Informatorium medicamentorum 2004. ('s Gravenhage: knmp).
8. Egberts AC, Meyboom RH, De Koning FH, Bakker A, Leufkens HG. (1997). Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use. Br J Clin Pharmacol. 1997; 44: 277-281.
9. Garcia-Rodriguez LA, Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. BMJ. 1994;308(6927):503-6.
10. Rosenshein B, Flockhart DA. Induction of testosterone metabolism by esomeprazole in a CYP2C19\*2 heterozygote. American Journal of the Medical Sciences 2004; 327(5): 289-193
11. Flockhart. CytochromP450- op <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>
12. Evans DL, Pantanowitz L, Dezube BJ, Aboulafia DM. Breast enlargement in 13 men who were seropositive for human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 2002;35(9):1113-9.
13. Asad M, Shewade DG, Koumaravelou K, Abraham BK, Vasu S, Ramaswamy S. Effect of centrally administered oxytocin on gastric and duodenal ulcers in rats. Acta Pharmacol Sin. 2001; 22: 488-492.
14. Garcia-Caballero T, Morel G, Gallego R, Fraga M, Pintos E, Gago D, Vonderhaar BK, Beiras A. Cellular distribution of prolactin receptors in human digestive tissues. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 1861-1866.



### Neurotransmitters en hormonen die via het tuberoinfundibulaire dopaminerge system de dopamine en prolactine secretie beïnvloeden

Uit: Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiological Reviews*, 2000;80 (4): 1523-1631

Remming van TIDA, een verminderde dopamine secretie en een toegenomen prolactine secretie door: 5-HT, serotonine; NE, noradrenaline; HA, histamine; EOP, endogene opioïde peptiden (endorphine, enkephaline, dynorphine, nociceptin/orphanin); GAL, galanine; SST, somatostatine; CCK<sub>8</sub>, cholecystokinine-8; GABA,  $\gamma$ -aminoboterzuur; NO, stikstofmonoxide; Stimulatie van TIDA, een toegenomen dopamine secretie en een remming van de prolactine secretie door: ACh, acetylcholine; TRH, thyrotropin releasing hormone; OT, oxytocine; VP, vasopressine; VIP, vasoactive intestinal polypeptide; PACAP, pituitary adenylate cyclase-activating peptide; ANG II, angiotensine II; NT, neurotensine; NPY, neuropeptide Y; CT, calcitonine; BOM, bombesin-like peptides (gastrin-releasing peptide, neuromedin B, neuromedin C); ANP, atrial natriuretic peptides