

GINECOMASTIA PRÉ-PÚBERE: UMA MANIFESTAÇÃO RARA DA DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO 1

Prepubertal gynecomastia: a rare manifestation of myotonic dystrophy type 1

Patrícia Sofia Ferreira Miranda^{a,*} , Ester Preciosa Maio Nunes Pereira^a ,
Joana Serra Caetano Baltazar Barreto^b , Margarida Maria Videira Henriques^a ,
Maria Alice Santos Cordeiro Mirante^b , Lina Maria Jesus Ferreira Cardoso Ramos^b 

RESUMO

Objetivo: Apresentar o caso de um adolescente pré-púbere com ginecomastia bilateral e transtorno do espectro autista, diagnosticado com distrofia miotônica tipo 1.

Descrição do caso: Adolescente do sexo masculino de 12 anos, com transtorno do espectro autista, observado em consulta de seguimento por crescimento mamário bilateral. O paciente tinha antecedentes familiares de ginecomastia, catarata em idade jovem, atraso pubertário e distrofia miotônica tipo 1. À observação física, apresentava ginecomastia bilateral estágio 1 de Tanner. O exame neurológico era normal, sem miotonia aparente. O estudo analítico mostrou níveis elevados de estradiol e da relação estradiol/testosterona. Após exclusão de causas endócrinas, o estudo molecular do gene DMPK confirmou o diagnóstico de distrofia miotônica tipo 1.

Comentários: Perante um quadro de ginecomastia pré-púbere, deve-se excluir doenças subjacentes. Este caso reforça a importância de considerar o diagnóstico de distrofia miotônica tipo 1 na presença de manifestações endócrinas e do neurodesenvolvimento.

Palavras-chave: Ginecomastia; Distrofia miotônica; Doença de Steinert; Aromatase; Adolescente.

ABSTRACT

Objective: To present a case of bilateral gynecomastia in a prepubertal boy with autism spectrum disorder, diagnosed with myotonic dystrophy type 1.

Case description: A 12-year-old boy with autism spectrum disorder presented at a follow-up visit with bilateral breast growth. There was a family history of gynecomastia, cataracts at a young age, puberty delay, and myotonic dystrophy type 1. The physical examination showed that he had bilateral gynecomastia with external genitalia Tanner stage 1. Neurologic examination was regular, without demonstrable myotonia. The analytical study revealed increased estradiol levels and estradiol/testosterone ratio. After excluding endocrine diseases, the molecular study of the dystrophia myotonica protein kinase gene confirmed the diagnosis of myotonic dystrophy type 1.

Comments: A diagnosis of prepubertal gynecomastia should include an investigation for possible underlying diseases. This case report highlights the importance of considering the diagnosis of myotonic dystrophy type 1 in the presence of endocrine and neurodevelopmental manifestations.

Keywords: Gynecomastia; Myotonic dystrophy; Steinert disease; Aromatase; Adolescent.

*Autor correspondente. E-mail: pati_m16@hotmail.com (PSF Miranda).

^aCentro Hospitalar de Leiria, Portugal.

^bCentro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

Recebido em 18 de setembro de 2018; aprovado em 05 de novembro de 2018; disponível on-line em 07 de fevereiro de 2020.

INTRODUÇÃO

A ginecomastia é diagnosticada pela presença de uma massa fibroglandular palpável que mede pelo menos 0,5 cm de diâmetro e está localizada concentricamente abaixo do complexo mamilo-areolar.¹ É uma condição muito frequente e geralmente benigna durante o período neonatal, puberdade e em homens com mais de 50 anos de idade.²⁻⁴

A ginecomastia puberal é comum e geralmente fisiológica, e a regressão espontânea ocorre em entre um a três anos.^{1,5} A prevalência de ginecomastia puberal varia de 3,9 a 64,6% e, geralmente, aparece pelo menos seis meses após o início das características sexuais secundárias masculinas, com pico de incidência nos estágios de Tanner 3-4 e volume testicular de 5 a 10 mL.^{1,5}

Por outro lado, a ginecomastia pré-púbere é caracterizada pela presença de tecido mamário sem outros caracteres sexuais secundários. A doença é rara e inclui 5% dos encaminhamentos por ginecomastia.^{1,4} Geralmente, se considera um sinal patológico de uma possível endocrinopatia.^{4,6}

Pensa-se que a ginecomastia patológica seja causada pelo desequilíbrio entre os níveis de estrogênio e de androgênio que atuam no tecido mamário.⁷ Os níveis séricos de estrogênio elevados podem ser o resultado de produção anormal endógena, como neoplasias que secretam estrogênio ou precursores (por exemplo, tumores de células de Leydig ou Sertoli, tumores produtores de hCG e tumores adrenocorticais), administração exógena ou, mais comumente, aumento da conversão extragonadal de androgênios em estrogênios através da aromatase tecidual.⁷ Inversamente, o desequilíbrio também pode ser causado por uma diminuição nos níveis séricos de androgênio observados no hipogonadismo primário (por exemplo, síndrome de Klinefelter) ou secundário a biossíntese androgênica diminuída, causada por deficiência enzimática, medicamentos ou mau funcionamento do receptor de androgênios.⁵

Várias condições médicas podem estar associadas à ginecomastia patológica, como hiperprolactinemia, hipertireoidismo, doenças crônicas que levam à desnutrição (por exemplo, fibrose cística, colite ulcerativa, doença hepática, insuficiência renal crônica, síndromes de imunodeficiência adquirida),⁵ e distrofia miotônica tipo 1.

Os autores apresentam um relato de caso de ginecomastia bilateral em um menino pré-púbere com transtorno do espectro autista. O estudo molecular do gene da proteína quinase da distrofia miotônica (DMPK) confirmou o diagnóstico de distrofia miotônica tipo 1.

DESCRIÇÃO DO CASO

Um menino de 12 anos de idade com transtorno do espectro autista apresentou-se em uma consulta de vigilância com

crescimento mamário bilateral, observado nos últimos meses. Sem outros sintomas, como dor de cabeça, vômito e poliúria/polidipsia. O crescimento era normal, com altura no percentil 75 e peso no percentil 75-90. Sem história de exposição a medicamentos, medicamentos fitoterápicos ou cremes contendo estrogênio.

Seus pais não eram consanguíneos. Na história familiar havia um primo em primeiro grau da família de seu pai com ginecomastia desde a adolescência e outro primo em primeiro grau da família de seu pai com um diagnóstico recente de distrofia miotônica tipo 1. Seu pai teve diagnóstico de catarata aos 49 anos e histórico de atraso na puberdade. O diagnóstico de distrofia miotônica tipo 1 no primo levou ao estudo genético da família, e seu pai e irmão mais velho estavam aguardando os resultados. A mãe dele era saudável (Figura 1).

Ao exame físico, apresentava fenótipo eunucóide e ginecomastia bilateral (Figura 2). O volume testicular era de 2 mL bilateralmente, sem nódulos palpáveis, o comprimento do pênis era de 5 cm (-2 desvio padrão de acordo com a idade) e apresentava pêlos pubianos enrolados, esparsos e levemente pigmentados na base do pênis (genitália externa no estágio 1 de Tanner e pêlos pubianos no estágio 2 de Tanner). Tiróide não palpável, sem taquicardia ou tremor. Índice de massa corporal de 18,8 kg/m² (percentil 50-75). O exame neurológico era normal, sem miotonia demonstrável. Sem outros achados relevantes.

A avaliação analítica mostrou testosterona total=0,13 ng/mL (valor de referência=0,24±0,01 para homens e estágio 1 de Tanner), estradiol=49 pg/mL (valor de referência=4,6 ± 5,8), razão estradiol/testosterona=400 (valor de referência <10), LH=0,19 UI/L e FSH 1,02=UI/L, prolactina=8,6 ng/mL (valor de referência=2,6-13,1), b-hCG=0,3 mUI/mL (valor de referência=0-3), TSH=2,33 uUI/mL (valor de referência=2,0±1,8) e tiroxina livre=13 pmol/L (valor de referência=16,6±3,6). Hemograma completo, função renal, perfil hepático e níveis de enzimas musculares normais.

A presença de transtorno do espectro autista associada à ginecomastia levou à consideração de doenças genéticas. O cariótipo foi 46XY, normal e o estudo molecular do gene FMR1 excluiu a síndrome do X-Frágil. O estudo do gene DMPK confirmou o diagnóstico de distrofia miotônica tipo 1. Seu pai e irmão também foram diagnosticados com a mesma condição.

Ao longo do seguimento observou-se desenvolvimento puberal e a ginecomastia permaneceu estável. Na última consulta, aos 14 anos, apresentava ginecomastia bilateral classificada como estágio 3 de Tanner, volume testicular de 8 mL à esquerda e 6 mL à direita e pêlos pubianos na fase 4 de Tanner. A avaliação analítica mostrou: testosterona total de 1,82 ng/mL (valor de referência=0,68±0,02 para homens e estágio 2 de

Tanner), estradiol de 15 pg/mL (valor de referência=7,3 ± 3,7), LH =3,7 UI/L e FSH=6,9 UI/L. A eletromiografia era normal.

DISCUSSÃO

A ginecomastia pré-púbere, especialmente se for unilateral, é extremamente rara e deve levar a uma avaliação imediata de causas patológicas e possíveis distúrbios endócrinos.^{1,4}

Em nosso relato de caso, a ginecomastia ocorreu em um menino de 12 anos com genitália externa no estágio 1 de Tanner (volume testicular de 2 mL bilateralmente) e, portanto, pré-púbere. Após a exclusão da administração de estrogênio exógeno e da ingestão de medicamentos pela história clínica, nos concentramos em possíveis doenças endócrinas e sistêmicas não-endócrinas, especialmente aquelas que poderiam fazer parte de uma síndrome que ocorre junto com o transtorno do espectro autista.

O estudo analítico revelou um aumento nos níveis de estradiol e na proporção estradiol/testosterona. A produção tumoral anormal de estradiol era improvável, dada a inexistência de massas testiculares palpáveis e valor normal de b-hCG. Os níveis normais de prolactina excluam o diagnóstico de hiperprolactinemia e os valores normais da função hepática, renal e tireoidiana excluam o diagnóstico de outras doenças crônicas.

A presença de um transtorno do espectro autista levou à consideração de doenças genéticas, como a síndrome de Klinefelter e a distrofia miotônica tipo 1. Na síndrome de Klinefelter, os níveis de testosterona são baixos-normais ou francamente baixos, enquanto os níveis séricos de estradiol são normais ou elevados. O consequente aumento na proporção circulante de estrogênio/andrógeno leva à ginecomastia.⁸ No entanto, o cariótipo normal excluiu o diagnóstico da síndrome de Klinefelter.

De acordo com a história familiar, foi realizado o estudo molecular do gene DMPK, confirmando o diagnóstico de distrofia miotônica tipo 1. A doença de Steinert ou distrofia miotônica tipo 1 é uma doença autossômica dominante, causada pela expansão de uma sequência repetida instável de CTG trinucleotídico na região não traduzida em 3' do gene DMPK no cromossomo 19q13.3.⁹⁻¹³

A distrofia miotônica tipo 1 é uma doença multissistêmica e a segunda forma mais comum de distrofia muscular.¹⁴ Várias hipóteses foram propostas para explicar a patogênese desse distúrbio multissistêmico, que parece envolver o RNA transcrito a partir do alelo expandido.¹⁴ Os mecanismos patogênicos envolvem o sequestro de proteínas, a estimulação de vias de sinalização, a interrupção de *splicing* alternativo, a tradução de mRNA e, possivelmente, a estabilidade de mRNA, causando um amplo espectro clínico.¹⁴

A ginecomastia é uma manifestação conhecida da distrofia miotônica tipo 1, embora incomum (<10%) e raramente é uma forma de apresentação da doença.⁸ Geralmente, se observa em



Figura 2 Ginecomastia (estágio 3 de Tanner).

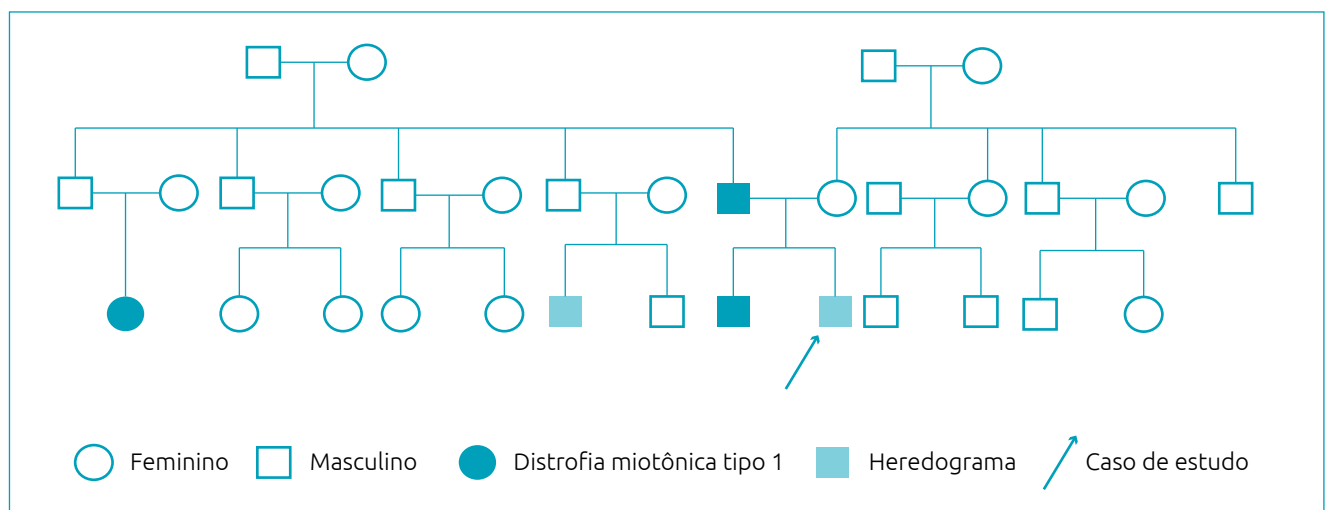


Figura 1 Genograma.

indivíduos do sexo masculino mais velhos, associado ao hipogonadismo hipergonadotrópico⁵ e no contexto do estudo de infertilidade. No entanto, em nosso relato de caso, o menino estava no período peripubertal, apresentando ligeiro aumento de FSH, resultante da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, com estradiol doseável, mas sem produção de testosterona. Desta situação poderá ter resultado um desequilíbrio na proporção estradiol/testosterona, com subsequente aumento da mama.

O desequilíbrio na relação estradiol/testosterona também pode ser explicado pelos baixos níveis de produção de androgênio adrenal, observados no período peripubertal, que por sua vez podem servir como precursores da conversão periférica a estrogênios.⁸ No nosso relato de caso, a ginecomastia surgiu em torno do período da adrenarca (sete a 14 anos), sendo a presença da pubarca o reflexo da produção de androgênios pela glândula adrenal.

A aromatase é responsável pela conversão de androgênio em estrogênio.⁹ Em caso de aumento da atividade de aromatização, os androgênios são convertidos em estrógenos, que causam aumento da mama. Neste caso, poderia ter havido um aumento da atividade de aromatização resultante de “ganhos de função” do RNA mutante, causando aumento da mama na idade pré-púbere.

A distrofia miotônica tipo 1 é uma doença com alta morbidade, que pode estar associada à morte precoce (na quinta década de vida), principalmente devido a insuficiência cardiorrespiratória (70%).¹⁵ Atualmente não há cura, mas o seguimento adequado provavelmente reduzirá significativamente a morbimortalidade.¹⁵

O acompanhamento inclui o monitoramento regular da função cardíaca para rastrear distúrbios de condução e taquiarritmias,^{15,16} a triagem de outras disfunções endócrinas mediante avaliação analítica e avaliação oftalmológica regular para a detecção de catarata. Em cada consulta é importante questionar os sintomas musculares, como miotonia e fraqueza muscular, sintomas gastrointestinais (dificuldades de deglutição, vômitos pós-prandiais/náusea e perda de peso) e disfunção da bexiga (incontinência, frequência e urgência).¹⁵

Apresentamos o caso de um adolescente pré-púbere com distúrbio do espectro autista e ginecomastia bilateral, diagnosticado com distrofia miotônica tipo 1 sem outros sintomas ou anomalias na observação, principalmente na força e relaxamento muscular. Analiticamente verificou-se um aumento da relação estradiol/testosterona. Em comparação com a forma adulta da doença, a endocrinopatia tem sido raramente documentada em pacientes com distrofia miotônica tipo 1 na infância,¹¹ e não temos conhecimento de outro caso semelhante ao nosso descrito na literatura.

A ginecomastia pré-púbere deve conduzir à investigação de possíveis doenças subjacentes. A distrofia miotônica tipo 1 na infância, manifestada pelo transtorno autista e ginecomastia, é rara, principalmente na ausência de sintomas musculares. O presente caso destaca a importância de considerar o diagnóstico de distrofia miotônica tipo 1 na presença de manifestações endócrinas e de desenvolvimento neurológico.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Ma N, Geffner M. Gynecomastia in prepubertal and pubertal men. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:465-70. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328305e415>
2. Hoevenaren I, Schott D, Otten BJ, Kroese-Deutman HC. Prepubertal unilateral gynecomastia: a report of two cases. *Eur J Plast Surg*. 2011;34:395-8. <https://doi.org/10.1007/s00238-010-0469-6>
3. Dermirbilek H, Bacak G, Baran R, Avci Y, Baran A, Keleş A, et al. Prepubertal unilateral gynecomastia: report of 2 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6:250-3. <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1477>
4. Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach-Klipper Y, Lazar L. Prepubertal gynecomastia: aetiology, course and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:55-60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02059.x>
5. Nordt C, DiVasta A. Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:375-82. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328306a07c>
6. Dursun F, Dur S, Şahin C, Kirmızıbekmez H, Karabulut M, Yörük A. A rare cause of prepubertal gynecomastia: Sertoli cell tumor. *Case Rep Pediatr*. 2015;2015:439239. <https://doi.org/10.1155/2015/439239>
7. Ferraro G, Francesco F, Romano T, Grandone A, D'Andrea F, Giudice E, et al. Clinical and surgical management of unilateral prepubertal gynecomastia. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5:1158-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.11.040>
8. Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

9. Shozu M, Fukami M, Ogata T. Understanding the pathological manifestations of aromatase excess syndrome: lessons for clinical diagnosis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2014;9:397-409. <https://doi.org/10.1586/17446651.2014.926810>
10. Ørngreen M, Arien-Søborg P, Duno M, Hertz J, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol.* 2012;259:912-20. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6277-5>
11. Echenne B, Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. *Handbook Clin Neurol.* 2013;113:1387-93. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00009-5>
12. Johnson N, Ekstrom A, Campbell C, Hung M, Adams H, Chen W, et al. Parent-reported multi-national study of the impact of congenital and childhood onset myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:698-705. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12948>
13. Shieh P. Muscular dystrophies and other genetic myopathies. *Neurol Clin.* 2013;31:1009-29. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.04.004>
14. Lee J, Cooper T. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans.* 2009;37:1281-6. <https://doi.org/10.1042/BST0371281>
15. Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol.* 2014;27:599-606. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000128>
16. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:358-67. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158261>