

# Unilaterale gynaecomastie als bijwerking van isotretinoïne

M.J. Inklaar<sup>1</sup>, R.L. van Leeuwen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Semi-arts Dermatologie, Alrijne ziekenhuis locatie Leiden, thans anios Dermatologie, Bravis Ziekenhuis, Bergen op zoom*

<sup>2</sup> *Dermatoloog, Alrijne ziekenhuis locatie Leiden*

*Correspondentieadres:*

*Dr. R.L. van Leeuwen*

*E-mail: rlvvanleeuwen@alrijne.nl*

Een 23-jarige man werd door de huisarts verwezen met klachten van acne vulgaris sinds het veertiende jaar, met name in het gelaat en op de borst. Lokale therapeutica (benzoylperoxide, adalapeen gel, clindamycine lotion, tretinoïne en salicylzuur in resorcine-crème), orale antibiotica (doxycycline, erythromycine en minocycline) en diverse combinaties hiervan hadden onvoldoende effect. Patiënt was gezond en gebruikte geen andere medicatie. Bij lichamelijk onderzoek werd een beeld gezien passend bij acne vulgaris, met in het gelaat en op de borst en de rug uitgebreide papulopustels en comedonen.

Er werd besloten te starten met isotretinoïne 20 mg 1dd. Bij de daaropvolgende controles bleek de isotretinoïne goed effect te hebben en laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien in nierfunctie, leverfunctie en cholesterol. Vier maanden na het starten van de isotretinoïne ontwikkelde patiënt linkszijdig gynaecomastie (figuur 1); er was sprake

van een week elastische zwelling, klinisch niet verdacht voor een maligniteit. De acne was inmiddels volledig onder controle. Besloten werd te stoppen met de isotretinoïne en de bijwerking werd gemeld bij Lareb. Bij een aanvullende mammografie werd links een grote hoeveelheid klierweefsel gezien, de klierschijf was 6,2 cm, zonder maligne kenmerken. Op de controleafspraak enkele maanden later was nog steeds sprake van unilaterale gynaecomastie, patiënt zag vooralsnog af van een consult bij de plastisch chirurg.

## BESPREKING

Isotretinoïne wordt veelvuldig gebruikt voor de behandeling van acne vulgaris. De bijwerkingen zijn een belangrijke beperking voor het voorschrijven van isotretinoïne, de voornaamste zijn teratogeniteit, droge huid en slijmvliezen, vermoeidheid, spierpijn, stemmingsstoornissen en leverenzym- en cholesterolafwijkingen. Voor zover bij ons bekend is dit de vierde casus met gynaecomastie als bijwerking van isotretinoïne in de literatuur.<sup>1-3</sup>

Gynaecomastie is een benigne proliferatie van klierweefsel van de borst. Wanneer dit bij mannen ontstaat, is het bij ongeveer de helft klinisch unilateraal.<sup>4</sup> Het ontstaat door een toename van de oestrogeen-androgeenratio. Bij volwassen mannen kan dit fysiologisch zijn door de geleidelijk afname van testosteron en door toename van de omzetting van testosteron in oestrogeen.<sup>1</sup> Bij jongens rond de leeftijd van 13-14 jaar (een belangrijke doelgroep voor isotretinoïne) komt gynaecomastie regelmatig voor doordat de testosteronproductie nog niet op volwassen niveau is en de testes dus relatief meer oestrogeen produceren. Mogelijke pathologische oorzaken van gynaecomastie zijn testiculaire, adrenocorticale of ectopische hCG-producerende tumoren, hypogonadisme, hyperthyroidie, lever- en nierziekten, androgeen ongevoeligheid, klinefeltersyndroom en excessieve aromatase activiteit.<sup>4</sup> Daarnaast kunnen medicamenten de oestrogeen-androgeenratio verhogen door de androgeenproductie te verlagen, door het blokkeren van androgeenreceptoren of door concurrerend te binden aan sex-hormone binding globulins waardoor er relatief meer vrij oestrogeen ontstaat. Het eerste lijkt het geval te zijn bij isotretinoïne.<sup>1</sup> Het is tevens belangrijk gynaecomastie te onderscheiden van pseudogynaecomastie, een



Figuur 1. Unilaterale gynaecomastie als bijwerking van isotretinoïne.

toename van subareolair vet zonder toename van klierweefsel, meestal veroorzaakt door overgewicht. Dit onderscheid kan worden gemaakt bij lichamelijk onderzoek, waarbij er bij gynaecomastie een elastische klierschijf onder het tepel-areolacomplex wordt gevoeld. Deze is bij pseudogynaecomastie afwezig. Ook door middel van echografie kan dit onderscheid worden gemaakt.<sup>4</sup>

Androgenen hebben behalve bij het ontstaan van gynaecomastie ook een belangrijke rol in de pathogenese van acne. Androgeen ongevoelige personen die geen functionele androgeen-receptoren hebben, produceren geen sebum en ontwikkelen geen acne. Daarentegen zijn condities die gepaard gaan met een hoge androgeenactiviteit, zoals PCOS bij vrouwen, juist geassocieerd met acne. Ook is behandeling van acne met oestrogenen effectief gebleken door het verlagen van androgenen. Het is daarom aannemelijk dat veel androgenen of overgevoeligheid van talgklieren voor androgenen een onderliggende oorzaak is van acne.<sup>5</sup> Androgenen stimuleren de sebumproductie en folliculaire keratose.<sup>1</sup>

Isotretinoïne (vitamine A-zuurderivaat) grijpt hierop in door de activiteit, differentiatie en proliferatie van basale sebocyten te verminderen en apoptose te stimuleren, wat leidt tot remming van comedonen en normalisatie van keratinisatie.<sup>6</sup> Er is een aantal studies gedaan die het effect van isotretinoïne op het androgeen metabolisme laten zien.<sup>5,7,8</sup>

Een eerste studie liet een afname van testosteron en van androgeen precursor androstenedione zien in 6 van de 9 acnepatiënten na 12 weken isotretinoïne 0,5 mg/kg/dag. Er was echter geen significante verandering in LH-waarden.<sup>7</sup> In een andere studie waarin 47 patiënten met acne vulgaris werden behandeld met isotretinoïne 0,5-0,75 mg/kg/dag werd na 3 maanden een daling van LH en van totaal testosteron gezien, maar niet van oestradiol. Wanneer de data echter voor mannen apart werden geanalyseerd waren ook de daling van LH en totaal testosteron niet meer significant.<sup>5</sup> Een volgende studie analyseerde 105 acne vulgaris-patiënten verdeeld in 3 groepen; high dose (0,5-1 mg/kg/dag), low dose (0,2-0,5 mg/kg/dag) en intermitterend (0,5-1mg/kg/dag, gedurende 1 week/maand). Na 3 maanden was het totaal testosteron in alle groepen gedaald. De LH-daling was alleen in de intermitterend-groep

niet significant.<sup>8</sup> De testosterondaling die uit deze studies naar voren komt, kan een deel van het werkingsmechanisme als ook de hierboven beschreven bijwerking verklaren.

Bij een patiënt die zich presenteert met gynaecomastie is laboratoriumonderzoek, bestaande uit hCG, LH, totaal testosteron en oestradiol, enkel noodzakelijk wanneer er geen oorzaak voor de ontstane gynaecomastie gevonden wordt. Daarbij moet worden vermeld dat veel testosteronbepalingen een beperkte nauwkeurigheid en precisie hebben en dat laboratoriumonderzoek bij volwassenen met gynaecomastie zonder suspecte anamnese of lichamelijk onderzoek zelden een aanknopingspunt oplevert.<sup>4</sup> Bij medicamenteus geïnduceerde gynaecomastie mag worden verwacht dat het klierweefsel één maand na het staken van het geneesmiddel soepeler en minder gevoelig is geworden. Wanneer de gynaecomastie echter langdurig aanwezig is (>1 jaar) komt het in een fibroserend stadium en is er weinig kans op regressie.<sup>4</sup>

## LITERATUUR

1. Ustun I, Rifaioglu EN, Sen BB, Inam MU, Gokce C. Gynecomastia: a rare complication of isotretinoin? *Cutan Ocul Toxicol* 2013;32:93-4.
2. Flückiger R. A case from practice (256). 1. Right-sided gynecomastia possibly drug-induced (Roaccutan). 2. Status following excision and covering of a B-cell non-Hodgkin lymphoma of the skull. 3. Lumbar irritation syndrome of unclear origin. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992;81:1370-2.
3. Zeller A. Gynecomastia in a young man with acne. *Praxis*;2000;89:1967-9.
4. Braunstein GD. Clinical Practice. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007;357:1229-37.
5. Karadag AS, Ertugrul DT, Tatal E, Akin KO. Isotretinoin Influences Pituitary Hormone Levels in Acne Patients. *Acta Derm Venereol* 2011;91:31-4.
6. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatologic Therapy* 2013;26:337-46.
7. Palatsi R, Ruokonen A, Oikarinen A. Isotretinoin, tetracycline and circulating hormones in acne. *Acta Derm Venereol* 1997;77:394-6.
8. Karadag AS, Takci Z, Ertugrul DT, Bilgili SG, Balahoroglu R, Takir M. The effect of different doses of isotretinoin on pituitary hormones. *Dermatology* 2015;230:354-9.

## SAMENVATTING

Isotretinoïne is een veel toegepast geneesmiddel bij de behandeling van acne. Deze casus beschrijft de vierde patiënt in de literatuur met gynaecomastie als bijwerking. Gynaecomastie ontstaat door een disbalans in de oestrogeen-androgeenratio. Androgenen hebben ook een belangrijke rol in de pathogenese van acne. Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat isotretinoïne het totale testosteron verlaagt. Dit mechanisme zou een verklaring kunnen zijn voor het ontstaan van gynaecomastie bij gebruik van isotretinoïne.

## TREFWOORDEN

isotretinoïne – bijwerking – gynaecomastie

## SUMMARY

Isotretinoin is a widely used medicine in the treatment of acne. This case reports the fourth patient in literature with gynecomastia as a side-effect. Gynecomastia is caused by an imbalance in the estrogen/androgen-ratio. Androgens also have an important role in the pathogenesis of acne. There are indications in literature that isotretinoin reduces total testosterone. This mechanism could be an explanation for the development of gynecomastia during isotretinoin treatment.

## KEYWORDS

isotretinoin – side effect – gynecomastia