

# AROMATASE EXCESS SYNDROME (AEXS) ΣΕ ΠΡΟΕΦΗΒΙΚΟ ΑΓΟΡΙ ΧΩΡΙΣ ΓΥΝΑΙΚΟΜΑΣΤΙΑ: Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Ε. Χαιρέτη<sup>1</sup>, Β. Μπέκιου<sup>1</sup>, Α.Δραμεσιώτη<sup>1</sup>, Α.Ντινόπουλος<sup>2</sup>, Φ. Καραχάλιου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Μονάδας Παιδοενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Γ' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»,

<sup>2</sup> Μονάδα Παιδονευρολογίας, Γ' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Aromatase Excess Syndrome (AEXS) αποτελεί σπάνια αυτοσωμική επικρατή ενδοκρινοπάθεια, οφειλόμενη συνήθως σε αναδιατάξεις του γονιδίου CYP19A1, οδηγώντας σε υπερέκφραση της αρωματάσης και αυξημένη αρωματοποίηση ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Περιγράφεται ευρύ φάσμα κλινικής ετερογένειας αναλόγως της γενετικής παραλλαγής.

Στα αγόρια μπορεί να παρουσιάζεται με:

- προ- ή περιεφηβική γυναικομαστία άμφω υψίσυχη φωνή,
- πρόωρη επιμήκυνση πέους με τελικό μειωμένο μήκος πέους ενηλίκων και μικρούς όρχεις
- αραιή τριχοφυΐα μασχάλης και προσώπου
- υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό
- μειωμένη τεστοστερόνη και αυξημένα οιστρογόνα
- προχωρημένη οστική ηλικία με κίνδυνο μειωμένου τελικού

Στα κορίτσια συνήθως παρουσιάζεται με πιο ήπιο φαινότυπο:

- μακρομαστία
- πρόωμη ήβη, με ακανόνιστη ΕΡ
- υπεροιστρογοναιμία και μειωμένες γοναδοτροπίνες
- προχωρημένη οστική ηλικία με κίνδυνο μειωμένου τελικού αναστήματος
- αυξημένη πιθανότητα ενδομητρίωσης και καρκίνων ενδομητρίου και μαστού

Και στα δύο φύλα:

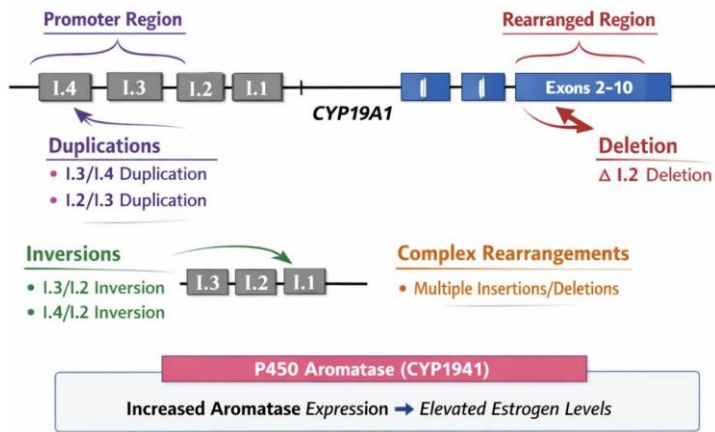
- Μπορεί να συνδέεται με χαμηλή αυτοεκτίμηση, άγχος, κατάθλιψη
- Η αναπαραγωγική ικανότητα και η τεκνοποίηση είναι συνήθως φυσιολογικές

## ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ

Η αρωματάση είναι μέλος της υπεροικογένειας του κυτοχρώματος P450 και καταλύει την αρωματοποίηση του δακτυλίου Α της ανδροστενεδιόνης ώστε να παραχθεί οιστρόνη, και την αρωματοποίηση του δακτυλίου Α της τεστοστερόνης ώστε να παραχθεί οιστραδιόλη.

Η αρωματάση εκφράζεται στις γονάδες, στους μαστούς, στο λιπώδη ιστό, στο δέρμα και σε άλλους ιστούς και κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP19A1, του χρωμοσώματος 15q21.2. Διπλασιασμοί, αναστροφές ή διαγραφές σε αυτή την περιοχή έχουν συσχετιστεί με το AEXS.

### Mutations Identified in Aromatase Excess Syndrome



Metwalley, K., Farghaly (2026), J Rare Dis

Η γυναικομαστία είναι συνήθως λιγότερο σοβαρή σε παραλλαγές τύπου ενίσχυσης απ' ό,τι σε παραλλαγές τύπου αναστροφής ή διαγραφής με χιμαιρικά γονίδια.

Επίσης σημειώνεται ότι η γυναικομαστία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στις οποίες τα επίπεδα οιστραδιόλης βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους, και πιθανώς οφείλεται στην *in situ* μετατροπή των επινεφριδιακών ανδρογόνων σε οιστρόνη και στη συνέχεια σε οιστραδιόλη (μέσω τοπικού 17β-HSD) στον ιστό του μαστού (όπου η δραστηριότητα της αρωματάσης μπορεί να είναι ιδιαίτερα υψηλή).

Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση της πρώιμης γενετικής διάγνωσης AEXS σε ασυμπτωματικό προεφηβικό αγόρι.

### ΑΣΘΕΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Αγόρι ηλικίας 6<sup>4/12</sup> ετών παραπέμφθηκε για παιδοενδοκρινολογική εκτίμηση μετά από γενετικό έλεγχο whole genome sequencing (WGS), ο οποίος διενεργήθηκε προς διερεύνησης κλινικών ευρημάτων συμβατών με σύνδρομο Joubert.

Ο έλεγχος ανέδειξε πιθανώς παθογόνο παραλλαγή στο MKS1 (σχετιζόμενο με κροσσοπάθειες και Σ.Joubert), καθώς και διπλασιασμό στην περιοχή 15q21.2, συμβατό με πιθανή διάγνωση AEXS.

Κατά την κλινική εξέταση το παιδί ήταν προεφηβικό (Tanner I), χωρίς γυναικομαστία. Το ύψος βρισκόταν στη 10η ΕΘ, και η οστική ηλικία (ΟΗ) ήταν 5<sup>6/12</sup> ετών.

Ο ορμονικός έλεγχος ανέδειξε αυξημένη οιστραδιόλη (38,2 pg/mL), με χαμηλές γοναδοτροπίνες και προεφηβικές τιμές ανδρογόνων.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρά τη βιοχημική εικόνα υπεριοιστρογοναιμίας, ο ασθενής δεν εμφάνιζε τα κλασικά κλινικά χαρακτηριστικά του AEXS. Η απουσία γυναικομαστίας και προχωρημένης ΟΗ πιθανόν αντανάκλα πρώιμο στάδιο της νόσου, ή ηπιότερο φαινότυπο.

Η μακροχρόνια χρήση αναστολέων αρωματάσης αποτελεί μέρος της θεραπείας για παιδιά με AEXS και η έγκαιρη έναρξή τους οδηγεί σε:

- αποκατάσταση των οιστρογόνων και των γοναδοτροπινών
- αποκατάσταση του όγκου των όρχεων,
- αναστολή της γυναικομαστίας και
- επιβράδυνση της οστικής ωρίμανσης και αύξηση του τελικού αναστήματος (κέρδος ~ 5-10cm στην ενήλικη ζωή με προϋπόθεση έναρξης αγωγής σε ΧΗ 8-10 ετών)

Η θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης δεν είναι προς το παρόν εγκεκριμένη από τον FDA, και χρησιμοποιείται ως off-label θεραπεία.

Στα αγόρια η μαστεκτομή αποτελεί επιπλέον συμπτωματική αντιμετώπισης σε ηλικίες 12-19 ετών.

Στον ασθενή μας, δεδομένης της φυσιολογικής ΟΗ, αποφασίστηκε στενή παιδοενδοκρινολογική παρακολούθηση,

## ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σημαντικές καταστάσεις που θα πρέπει να αποκλειστούν σε αγόρι με υπεροιστρογοναιμία :

Παθολογικά αίτια:

- Οιστρογονοεκκριτικοί όγκοι (επινεφριδίων, όρχεων),
- Παχυσαρκία (αρρωματοποίηση ανδρογόνων σε οιστρογόνα στον λιπώδη ιστό),
- Υπερθυρεοειδισμός (↑ SHBG, αυξημένη αρρωματοποίηση με σχετική επικράτηση οιστρογονικής δράσης),
- Μερική αντοχή στα ανδρογόνα (μειωμένη δράση ανδρογόνων με σχετική επικράτηση οιστρογονικής δράσης)

Ενδοκρινικά σύνδρομα

- Mc Cune Albright (αυτόνομη ενδοκρινική υπερλειτουργία με αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων, ινώδης δυσπλασία, café au lait κηλίδες, γυναικομαστία, πρώιμη ήβη)
- Klinefelter (σχετική υπεροιστρογοναιμία σε έδαφος πρωτοπαθούς υπογοναδισμού),
- Peutz-Jeghers (υπερπαραγωγή οιστρογόνων από όγκους κυττάρων Sertolli, γυναικομαστία, πολυποδίαση, κηλίδες δέρματος-βλεννογόνων),

Εξωγενή αίτια:

- Εξωγενής έκθεση σε οιστρογόνα (φάρμακα, αναβολικά)
- Έκθεση σε χημικούς ενδοκρινικούς

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υποψία για AEXS θα πρέπει να τίθεται σε περιστατικά με συνύπαρξη γυναικομαστίας, χαρακτηριστικού ορμονικού προφίλ ή/και επιταχυνόμενης ΟΗ. Οι ορμονικές διαταραχές στο AEXS μπορεί να προηγούνται της πλήρους φαινοτυπικής έκφρασης και να επιτρέπουν έγκαιρη αναγνώριση, εξατομικευμένη παρακολούθηση και θεραπευτική παρέμβαση εφόσον απαιτηθεί.



Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΩΝ

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Metwalley, K., & Farghaly, H. S. (2026). Aromatase excess syndrome in children: Insight on pathophysiology, clinical manifestation, and management. *Journal of Rare Diseases*, 5(21).  
<https://doi.org/10.1007/s44162-026-00167-5>
2. Fukami, M., Miyado, M., Nagasaki, K., Shozu, M., & Ogata, T. (2014). Aromatase excess syndrome: a rare autosomal dominant disorder leading to pre- or peri-pubertal onset gynecomastia. *Pediatric endocrinology reviews* : PER, 11(3), 298-305.
3. Shozu, M., Fukami, M., & Ogata, T. (2014). Understanding the pathological manifestations of aromatase excess syndrome: lessons for clinical diagnosis. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 9(4), 397-409.  
<https://doi.org/10.1586/17446651.2014.926810>
4. Fukami M, Shozu M, Ogata T. Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome. *Int J*