

LINEA GUIDA PER LA GINECOMASTIA

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

INTRODUZIONE

La ginecomastia è la **proliferazione benigna del tessuto ghiandolare mammario del maschio**. Va distinta dal carcinoma (raro) e dalla pseudo-ginecomastia, frequente nei soggetti obesi. Clinicamente si presenta come massa palpabile al di sotto del complesso areolare e del capezzolo, che, con il passar del tempo, può acquistare consistenza sempre più solida a causa dell'evoluzione fibrotica del tessuto ghiandolare.

La ginecomastia è uno dei più frequenti disturbi del maschio, potendo interessare **sino ai 2/3 della popolazione maschile**. In particolare, ci sono tre fasi della vita in cui il rischio di comparsa di ginecomastia è elevato in relazione alle variazioni della secrezione del testosterone (T): l'infanzia, la pubertà e l'invecchiamento. Considerata la prevalenza della patologia, le linee guida, recentemente prodotte dall'*American Society of Andrology* e dalla *European Academy of Andrology* (1), seguendo il sistema GRADE (2), risultano un utile documento da implementare nella pratica clinica. Qui di seguito vengono riassunte tutte le raccomandazioni e i suggerimenti degli esperti.

EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Qualunque condizione che causi riduzione assoluta o relativa di androgeni, con aumento assoluto o relativo di estrogeni (E), può causare ginecomastia. Inoltre, l'iperestrogenemia, attraverso l'aumento della *Sex Hormone-Binding Globulin* (SHBG), determina la riduzione della quota attiva del T (*free T*, FT).

Se la ginecomastia ha un'importante prevalenza, **il carcinoma mammario è un evento raro nel maschio** (rischio di 0.1%), i cui fattori di rischio sono:

- sindrome di Klinefelter;
- anamnesi personale positiva per irradiazione toracica;
- anamnesi familiare positiva per cancro mammario (in particolare in presenza di mutazioni del gene *BRCA2*).

Alla nascita e nelle prime settimane di vita la ginecomastia può essere presente sino nel 90% dei bambini, per esposizione agli estrogeni e al progesterone di origine materna e placentare durante la vita fetale o attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo (mini-pubertà). Di solito, si risolve spontaneamente nei primi mesi di vita (massimo entro il primo anno).

Nella parte intermedia della pubertà la ginecomastia raggiunge una prevalenza del 70%. Anche in questo caso si risolve spontaneamente in 1-2 anni e dipende dallo squilibrio del micro-ambiente ormonale a favore di E, con riduzione del rapporto T/E.

Infine, **nell'età adulta** la prevalenza aumenta con l'età, mostrando una causa identificabile in almeno metà dei casi. A differenza delle forme precedenti, la ginecomastia dell'adulto **di solito non si risolve spontaneamente** se non curata la causa sottostante.

EZIOLOGIA

Estremamente importante è l'anamnesi accurata, che mira ad identificare:

- epoca di comparsa;
- malattie croniche che modificano il metabolismo del T (epatopatie e/o nefropatie);
- uso cronico di farmaci che possono alterare il rapporto T/E;
- endocrinopatie con deficit di T (ipogonadismo) o alterazione del suo metabolismo (obesità severa e malattie dismetaboliche);
- produzione patologica di estrogeni da neoplasie testicolari o surrenaliche;
- resistenza agli androgeni.



Deficit di secrezione di T

Cause di **ipogonadismo primario**, caratterizzate da valori elevati di LH/FSH, sono la s. di Klinefelter, orchiti, traumi e tumori testicolari, danni post-chemio e/o radioterapia, difetto della steroidogenesi testicolare.

L'iperprolattinemia (iatrogena o da prolattinoma) e l'insufficienza renale sono le cause più frequenti nell'adulto di **ipogonadismo secondario**, modificando la secrezione di LH/FSH.

La **resistenza** completa o parziale **agli androgeni** risulta una causa di ginecomastia del giovane, che non regredisce spontaneamente. Le rarissime forme complete (s. di Morris) si caratterizzano per la presenza di genitali esterni fenotipicamente femminili, testicoli ritenuti nel canale inguinale o all'interno delle grandi labbra, assenza completa o parziale dei peli sessuali. Al contrario, le forme incomplete o legate al polimorfismo delle triplette CAG del primo esone del recettore degli androgeni possono essere caratterizzate unicamente da oligozoospermie severe e ginecomastia persistente.

Alterazione del rapporto T/E

L'**obesità** determina frequentemente ginecomastia, per aromatizzazione del T in E a livello del tessuto adiposo.

L'**ipertiroidismo** (e, con minor frequenza, l'ipotiroidismo) può essere causa di ginecomastia, che può migliorare alla risoluzione della tireopatia. Questa forma di ginecomastia è sostenuta da un alterato rapporto T/E, dovuto all'alterata secrezione epatica della SHBG a causa dell'eccesso di ormoni tiroidei.

Anche le **epatopatie croniche** (tossiche, alcoliche e virali) e la cirrosi possono causare ginecomastia, alterando i livelli circolanti di SHBG e riducendo il rapporto T/E.

Le **cause iatrogene** sono molto frequenti (3):

- abuso di anabolizzanti aromatizzabili negli sportivi (soprattutto *body-builders*);
- fattori che incrementano i livelli di E: cannabinoidi;
- fattori che riducono i livelli di T, interferendo su:
 - biosintesi: GnRH agonisti, chetoconazolo, metoclopramide;
 - azione: spironolattone, flutamida, bilacutamida, eplerenone;
 - metabolismo: inibitori della 5 α -reduttasi (finasteride e dutasteride).

Numerose altre classi di farmaci sono state associate con la ginecomastia nell'adulto, anche se non è stata sinora documentata una base fisiopatologica acclarata: isoniazide, metronidazolo, metotrexate, amiodarone, ecc.

Infine, cause rare di ginecomastia possono essere i **tumori** secernenti (4):

- hCG (che stimola la produzione di testosterone da parte delle cellule di Leydig, aromatizzato a E2):
 - testicolari: seminomi;
 - extra-testicolari (estremamente rari): polmonari, mediastinici, renali, ecc. I soggetti con Klinefelter che sviluppano improvvisamente una ginecomastia possono presentare una neoplasia hCG-secernente del mediastino;
- estrogeni (o T che viene aromatizzato in periferia in E):
 - testicolari: neoplasie a cellule di Sertoli o di Leydig o delle cellule della granulosa;
 - extra-testicolari: tumori femminilizzanti surrenalici, molto aggressivi, con prognosi più grave rispetto a quelli testicolari.

VALUTAZIONE CLINICA

Nell'*iter* diagnostico, l'esame obiettivo è un momento essenziale, da focalizzare principalmente sui seguenti punti: l'esame della mammella, la ricerca di segni e sintomi di patologie croniche sistemiche e di *deficit* di testosterone e, infine, l'esame dei genitali. Se il primo approccio clinico può essere effettuato dal medico generico, il *work-up* diagnostico completo deve essere condotto dallo specialista.

L'**esame della mammella** deve distinguere la ginecomastia vera dalla pseudo-ginecomastia ed escludere il carcinoma mammario. L'esame inizia con il pinzettare la massa tra il pollice e l'indice dell'esaminatore mentre il paziente è seduto e si completa con l'esame della lesione mentre il paziente è supino avendo le braccia poste dietro la testa. Bisogna ispezionare la pelle e il capezzolo, valutare dimensioni, consistenza e lateralità della lesione, nonché la presenza di eventuale adenopatia nel cavo ascellare. Infine, va ricercata anche la presenza di galattorrea (rara), mediante leggera premitura della ghiandola.

L'esame obiettivo include la valutazione di peso ed altezza, nonché le proporzioni tra i vari segmenti del corpo e la distribuzione pilifera.

L'**obiettività dei genitali** valuta le caratteristiche dei genitali esterni (eventuale ambiguità), la presenza di criptorchidismo (mono o bilaterale), varicocele e ipospadia. La presenza di criptorchidismo e ipospadia può far sospettare un disturbo di differenziazione sessuale (deficit di secrezione di T o resistenza parziale agli androgeni). La palpazione dei testicoli valuta le dimensioni (orchidometro), la consistenza e la presenza di eventuali masse.

LABORATORIO E INDAGINI MORFOLOGICHE

La diagnostica di **laboratorio** prevede la determinazione di emocromo, marcatori della funzione epatica e renale ed esami ormonali: TSH, FT3, FT4, PRL, LH, FSH, T, E2, SHBG.

Ridotti livelli circolanti di T (< 280 ng/dL) con elevati livelli sierici di LH e FSH indicano ipogonadismo primario, mentre gonadotropine ridotte indicano ipogonadismo secondario. Quando si ha una riduzione di T con gonadotropine normali o ai limiti bassi della normalità, spesso è necessario ricorrere al calcolo della frazione libera del T (FT), che tiene conto dei livelli circolanti della SHBG. Non deve essere utilizzata la determinazione diretta del FT (con RIA per esempio), perché può sotto-stimare il valore circolante anche oltre il 30%. La formula che viene più comunemente utilizzata è quella di Vermeulen (5). Anche per la determinazione di E2 non è opportuno affidarsi ai metodi immuno-metrici diretti attualmente in commercio, perché non hanno la sensibilità per distinguere piccole differenze presenti nel maschio (ginecomastia puberale per esempio), ma sarebbe opportuno ricorrere alla determinazione con spettrometria di massa dopo estrazione liquida (LC-MS/MS), altamente accurata soprattutto in caso di rare o gravi patologie cause di ginecomastia, come quelle legate a tumori estrogeno-secernti. In caso di masse testicolari o nel sospetto di produzione ectopica di hCG, è necessaria la determinazione di marcatori neoplastici, come l'hCG stessa e l' α -feto-proteina.

È opportuno eseguire un'**ecografia mammaria** per la diagnosi differenziale tra lipomastia (negli obesi) e ginecomastia vera. Necessaria è anche l'esecuzione dell'**ecografia testicolare**, nel caso di sospetto di tumori (benigni o maligni), soprattutto in condizioni a rischio come il criptorchidismo. Nel sospetto di cancro, la **mammografia** può risultare più accurata dell'ecografia mammaria. Tuttavia, come per la donna, l'ago-aspirato della lesione risulta la tecnica più accurata per la diagnosi differenziale tra ginecomastia vera e carcinoma.

TRATTAMENTO

La **maggior parte** delle forme di ginecomastia, come quelle infantili e puberali, **regredisce spontaneamente** e non richiede alcuna terapia medica. Le forme in cui è possibile identificare la causa (per esempio somministrazione o abuso di farmaci, epatopatie croniche, iperprolattinemia, ecc) necessitano di una terapia (medica o chirurgica) che dipende dalla patologia sottostante o dell'allontanamento della *noxa* (es. sospensione di quei farmaci facilitanti la comparsa della ginecomastia).

La **terapia con T è necessaria solo nei casi di ipogonadismo conclamato**, mentre nelle condizioni di ipogonadismo subclinico o eugonadismo comporta un peggioramento del disturbo, a causa del contemporaneo aumento della quota di E per aromatizzazione del T somministrato.

Il trattamento con **androgeni non aromatizzabili**, come il diidro-testosterone, ha determinato un miglioramento della ginecomastia in un piccolo numero di pazienti. Il trattamento con **tamoxifene** nella ginecomastia puberale e in quella degli adulti dolente o di recente insorgenza può provocare un lieve miglioramento, senza completa remissione. Ci sono numerose evidenze che sostengono l'utilizzo del tamoxifene nella prevenzione della ginecomastia nei soggetti con cancro della prostata sottoposti a terapia androgeno-soppressiva. Per gli **inibitori dell'aromatasi**, di potenziale impiego in caso di documentato aumento dei livelli circolanti di E2, le evidenze sono scarse. Pertanto, con la sola eccezione del tamoxifene per i casi sovra-riportati, non viene suggerita una terapia farmacologica.

In conclusione, i dati presenti in letteratura per il trattamento farmacologico sono scarsi e derivati da studi non controllati.

Il **trattamento chirurgico** è necessario in caso di carcinoma della mammella, con indicazioni simili a quelle della donna. È indicato, solo dopo accurata diagnosi e congruo periodo di osservazione clinica, per la terapia definitiva della ginecomastia persistente (evoluzione fibrotica), che non è regredita spontaneamente o dopo terapia medica. Il tipo di intervento dipende dall'estensione della lesione e dalla quantità di tessuto adiposo.

BIBLIOGRAFIA

1. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines – gynecomastia evaluation and management. *Andrology* [2019, 7: 778-93](#).
2. Swiglo BA, Murad MH, Schönemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation System. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 666-73](#).
3. Krause W. Drug-inducing gynecomastia: a critical review. *Andrologia* [2012, 44: 621-6](#).
4. Ali SN, Jayasena CN, Sam AH. Which patients with gynecomastia require more detailed investigation? *Clin Endocrinol* [2018, 88: 360-3](#).
5. Fiers T, Wu F, Moghetti P, et al. Reassessing free-testosterone calculation by liquid chromatography-tandem mass spectrometry direct equilibrium dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103, 2167-74](#).