Modulo: Disfunzioni sessuali maschili
Capitolo: Ginecomastia e altre endocrinopatie correlate

Indice

- Definizione
- Classificazione ed epidemiologia
- Fisiopatologia
- Etiopatogenesi
- Diagnosi clinica (anamnesi e esame obiettivo)
- Diagnosi biochimica e strumentale
- Terapia (Medica e Chirurgica)

Ginecomastia

•Definizione: aumento del volume della ghiandola mammaria nel sesso maschile, dovuto ad iperplasia dell'epitelio duttale ed aumento del tessuto connettivo periduttale

•Solitamente bilaterale, più o meno simmetrica, ma può essere anche monolaterale

NB: se monolaterale, importante escludere una causa neoplastica!

•Può talvolta associarsi a dolore, ipersensibilità del capezzolo, tensione mammaria

•Per lo più di natura benigna, autolimitante e a volte reversibile, ma spesso causa di disagio psicologico, soprattutto in età adolescenziale

Classif icazione ed epidemiolo

- 25% **ginecomastia f isiologica**: legata a sbalzi ormonali come in epoca perinatale, adolescenziale e in età avanzata

- 50% **ginecomastia patologica**: secondaria a malattie o farmaci che riducono il rapporto androgeni/estrogeni

- 25% **ginecomastia idiopatica**

NB: **ginecomastia falsa** (o **adipomastia**): aumento del tessuto adiposo a livello della mammella, senza reale aumento della componente ghiandolare, tipico dei soggetti sovrappeso/obesi

Meccanismi fisiopatologici

- Eccesso di estrogeni
  - Secrezione endogena
  - Ridotta clearance
  - Aumentata aromatizzazione
  - Somministrazione esogena
- Deficit di androgeni
  - Ridotta secrezione endogena
  - Amentata clearance
  - Aumentato legame alla SHBG
- Ridotto rapporto T/E2
  - Neonato, pubertà, vecchiaia
  - Digiuno prolungato
  - Disfunzioni tiroidee
  - Malattie epatiche w renali

Eziopatogenesi

- Ginecomastia Patologica
  - Ipogonadismo
  - Iperprolattinemia
  - Eccesso di estrogeni
  - Tumori testicolari
  - Tumori surrenalici androgeno secernenti
  - Distiroidismi
  - Eccesso di GH/IGF-1
  - Obesità
  - Malattie epatiche/renali
  - Digiuno prolungato

- Ginecomastia Fisiologica
  - Neonatale
  - Puberale
  - Dell'anziano

- Ginecomastia Iatrogena
  - Sostanze dopanti, uso di droghe
  - Estrogeni/f toestrogeni
  - Antiandrogeni
  - Inibitori della 5 alfa reduttasi
  - Analighi del GnRH
  - Miscellanea di agenti
  - idiopatica

Cause di ginecomastia fisiologi

- **Neonatale**: dovuta al transitorio aumento di estrogeni di origine materna; risoluzione spontanea in alcune settimane

- **Puberale**: dovuta al rapido e maggior aumento di estrogeni rispetto al testosterone con l'inizio della pubertà; frequente risoluzione spontanea a sviluppo completo

- **Dell'anziano**: dovuta ad un fisiologico aumento dell'attività aromatasica, anche secondario ad aumento di tessuto adiposo, a ipogonadismo late-onset e aumento delle SHBG

Cause ormonali di ginecomastia patologica

- I**pogonadismo** (**primario o secondario**): riduzione dei livelli di testosterone a favore di una normale secrezione surrenalica di precursori degli estrogeni, con conseguente ridotto rapporto T/E2.

NB: La **Sindrome di Klinefelter** è la più frequente causa genetica di ipogonadismo: si associa spesso a ginecomastia e presenta un aumentato rischio di neoplasia mammaria → fondamentale l'esame periodico delle mammelle in questi pazienti!

- **Iperprolattinemia**: provoca sia ipogonadismo centrale sia aumentata espressione sul tessuto mammario di recettori progestinici a discapito dei recettori androgenici.

- **Ipotiroidismo** può dare ginecomastia associandosi ad iperprolattinemia e ipogonadismo.

- **Ipertiroidismo**: aumento dei livelli di SHBG, con conseguente riduzione delle quote ormonali libere, aumento testosterone ed estrogeni totali e riduzione rapporto T/E2

Altre cause di ginecomastia patolo

- **Da eccesso di estrogeni endogeni**: può esser da ridotta clearance, aumentata aromatizzazione, aumentata secrezione da parte di tumori surrenalici secernenti androgeni o tumori testicolari a cellule non germinali.

- **Da eccesso di estrogeni esogeni**: attraverso creme per la calvizie o assunzione di f toestrogeni (soia).

NB: Anche tumori non secernenti estrogeni (come tumori testicolari a cellule germinali, Ca gastrico, renale, polmonare a grandi cellule) possono dare ginecomastia, per aumentata produzione di betaHCG, che aumenta l'attività aromatasica.

- **Obesità**: maggior espressione e attività dell'aromatasi, responsabile di un'aumentata conversione di testosterone in estrogeno.

- **Digiuno prolungato/malnutrizione**: possono dare quadri di ipogonadismo centrale.

- **Insuff ċienza epatica**: si associa a ipogonadismo e aumento delle SHBG.

Ginecomastia da farmaci e sostanze illecite

- **Anti-androgeni (flutamide) e inibitori 5-alfa reduttasi (dutasteride, finasteride)**: aumentano i livelli di testosterone circolante per mancato feedback centrale, con conseguente aumentata aromatizzazione in estrogeni.

- **Analoghi del GnRH (leuprorelina, buserelin, goserelin)**: provocano ipogonadismo centrale.

- **Anti-ipertensivi:** lo spironolattone ha una complessa azione antiandrogena interferendo sia sulla sintesi sia sul legame col recettore degli androgeni; i calcio-antagonisti e ACE-inibitori hanno meccanismi ancora non chiari.

- **Steroidi anabolizzanti a scopo di doping**: aumentano l'aromatizzazione periferica dei precursori androgeni in estrogeni e alla lunga provocano ipogonadismo centrale.

- **Droghe (marijuana, oppiodi)**: possono dare ginecomastia per la presenza di fitoestrogeni o per una complessa azione inibente sulla funzione gonadica e ipofisaria

- Miscellanea: agenti chemioterapici, anti-retrovirali, gastrointestinali,

Diagnosi clinica: anamnesi

- **Anamnesi familiare**: indagare eventuali endocrinopatie

- **Anamnesi fisiologica**: stile di vita, dieta (escludere importante modifiche introito calorico), attività fisica, eventuale uso di droghe o farmaci a scopo di doping

- **Anamnesi patologica remota**: endocrinopatie, diabete, ipertensione, disfunzioni epatiche o renali

- **Anamnesi patologica prossima**: modalità d'insorgenza e durata del disturbo ed eventuali sintomi correlati (stanchezza, calo della libido, DE, variazioni del peso, del ritmo SV, alterazioni del visus, galattorrea…)

- **Anamnesi farmacologica**: anti-ipertensivi, anti-androgeni, inibitori 5-alfa reduttasi, uso sostanze illecite (steroidi anabolizzanti, ormone della crescita)…

Diagnosi clinica: esame obiettivo

- **Dati antropometrici**: peso, altezza, BMI, pressione arteriosa e frequenza cardiaca

- **Obiettività generale**, palpazione della tiroide (eventuale aumento di dimensioni, consistenza, nodi).

- **Obiettività mammaria bilaterale**: alla palpazione rilievo in sede retroareolare di tessuto compatto, discoidale, mobile (escludere adipomastia o sospetta neoplasia); spremitura del capezzolo (eventuali secrezioni ematiche o lattescenti).

- **Esame andrologico:** escludere neoplasia testicolare, segni di ipogonadismo.

Diagnosi biochimica e strumentale

ESAMI DI LABORATORIO

- **Esami di primo livello**:

  - funzione gonadica: FSH, LH, testosterone totale, estradiolo, SHBG

  - prolattina, TSH, FT4

  - funzione epatica, renale

- **Esami di secondo livello**:

  - markers di neoplasia

  - cariotipo genetico

ESAMI STRUMENTALI

- **Esami di primo livello**:

  - ecografia mammaria bilaterale: diagnosi differenziale tra ginecomastia vera e falsa; escludere neoplasie

- **Esami di secondo livello**:

  - mammografia (nel sospetto di neoplasia mammaria)

  - ecografia scrotale (nel sospetto di neoplasia testicolare)

  - eventuali indagini mirate nel sospetto di endocrinopatia (RMN ipofisi con mdc, ecografia capo e collo, etc.)

Terapia

- Dipende sia dalla causa sia dalla gravità sia dalla volontà del paziente
- Nelle forme secondarie, va trattata la causa sottostante
- La terapia medica o chirurgica va riservata se ginecomastia invalidante dal punto di vista psicologico/sociale
- Solitamente la ginecomastia fisiologica dell'adolescente è autolimitante e spesso reversibile nell'arco di 6 mesi: utile follow-up periodico
- Utile migliorare lo stile di vita finalizzato ad eventuale calo di peso se indicato, e potenziare i muscoli pettorali con attività fisica

Terapia: ginecomastia secondaria

- **Ginecomastia da ipogonadismo**: terapia ormonale sostitutiva con testosterone (NB: l'uso di testosterone nel paziente eugonadico può peggiorare il quadro)

- **Ginecomastia da altre endocrinopatie o tumori**: trattamento della causa sottostante

- **Ginecomastia da farmaci**: sospensione o modifica delle terapie interferenti

Terapia medica

- **Preparati topici di diidrotestosterone** da applicare sul seno (variabile efficacia)

- **Miscellanea di farmaci** in grado di ridurre i livelli o l'effetto degli estrogeni, tutti ad **uso "off-label"**, da utilizzare per brevi cicli di 3-9 mesi sotto prescrizione medica ; efficacia variabile sia su dimensioni sia su sintomi correlati

PRINCIPIO ATTIVO	CATEGORIA	POSOLOGIA	EFFETTI COLLATERALI
Tamoxifene	SERM	10-20 mg die	sbalzi d'umore, rigidità e algie articolari, alterazione profilo lipidico ed epatico
Raloxifene	SERM	30-60 mg die	
Anastrazolo	Inibitore aromatasi	0,25-50 mg a dì alterni	Astenia, rigidità e algie articolari, cefalea, nausea
Clomifene	Antiestrogeno	50-150 mg die	Acne, disturbi del visus

Terapia chirurgica

- **Lipoaspirazione** in anestesia locale

- **Mastectomia**: asportazione del tessuto mammario ipertrofico e/o del tessuto adiposo sottostante.

NB: nel caso di un adolescente, importante attendere il termine dello sviluppo per possibile rischio di recidiva

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Materiale didattico a cura della Commissione Certif cazione Andrologica SIA

AREA CHIRURGICA
. Carlo Ceruti
. Danilo Di Trapani

AREA MEDICA
. Giorgio Piubello
. Paolo Turchi

Collaboratori:
. Luca Boeri
. Chiara Sabbadin
. Mirko Preto
. Mattia Barbot

Supervisor:
.Vincenzo Gentile

.