

Leitlinie Gynäkomastie

F. Wimpissinger, B. Esterbauer

■ Definition

Gynäkomastie ist die Vergrößerung der Brustdrüse des Mannes.

■ Einteilung

- Echte Gynäkomastie
 - Vermehrung des Drüsenkörpers
 - Einseitig oder beidseitig
 - Schmerzhaft oder indolent
- Unechte Gynäkomastie (Pseudogynäkomastie)
 - Vermehrung des Fettgewebes (Lipomastie) oder
 - benigner Tumor

Klassifikation nach Hall (1959)

- Grad I: Klinisch nur palpatorisch feststellbare Vergrößerung des Drüsenkörpers
- Grad II: Bereits inspektorisch feststellbare Vergrößerung
- Grad III: Entspricht weiblicher Brust

Klassifikation nach Tanner (1986)

- B1: Kein Drüsenkörper tastbar
- B2: Warzenhof vergrößert, Drüse vorgewölbt
- B3: Drüsenkörper größer als Warzenhof
- B4: Solider Drüsenkörper
- B5: Entspricht weiblicher Brust

■ Epidemiologie

Angaben über die Häufigkeit des Auftretens der Gynäkomastie sind grundsätzlich sehr kritisch zu sehen. Aufgrund fehlender Screening-Maßnahmen differieren die Zahlen publizierter Studien deutlich. Die folgende Aufstellung bezieht sich auf derartige Studien; die Angaben dienen lediglich als Orientierung:

- Neugeborene: bis 90 %
- Pubertät: 40–70 %
- Erwachsenenalter: 30–40 %
- Senium: 50 %

■ Ätiologie

Physiologische Gynäkomastie

1. Neugeborene (Einfluss mütterlichen Östrogens)
2. Pubertät (Aromatase-Überaktivität) – selten: Persistenz der pubertären Gynäkomastie
3. Senium (Androgendefizit und Östrogenüberschuss – Aromatase/Fettgewebe)
4. Adipositas (typische Form der so genannten „unechten Gynäkomastie“)

Hormonell

- Androgen-/Östrogen-Imbalance (niedriges Serum-Testosteron und/oder erhöhtes Östrogen). Dieser hormonelle Faktor liegt auch der „physiologischen Gynäkomastie“

beim Neugeborenen, Pubertierenden und alten Mann zugrunde.

- Primärer Hypogonadismus
- Klinefelter-Syndrom
- Hodentumor (die seltenen hormonaktiven, z. B. Leydig-Zelltumor)
- Erhöhte Östrogensensitivität des Drüsengewebes
- 5-alpha-Reduktase-Mangel
- Hyperthyreose

Paraneoplastisch bei HCG-Produktion

z. B. Bronchuskarzinom, Magenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Leberzellkarzinom

Metabolisch

- Leberzirrhose
- Mangelernährung
- Chronische renale Insuffizienz

Medikamentös

- Östrogene und Östrogenwirkung
- Diethylstilbestrol
- Digitalis
- Phytoöstrogene
- Kontaminierte Nahrungsmittel oder Kosmetika, Medikamente, welche die Östrogensynthese stimulieren
- Gonadotropine, Clomiphen, Phenytoin, exogenes Testosteron
- Medikamente, welche die Testosteronsynthese hemmen
- Metronidazol, Ketokonazol, alkylierende Substanzen, Cisplatin, Spironolacton, Cimetidin, Flutamid, Finasterid, Etomidat
- Antiandrogene
- Bicalutamid (Gynäkomastie und/oder Schmerzen bei 49–80 % der behandelten Patienten)
- Unklarer Mechanismus
- Isonicotinic acid hydrazide, Methyl dopa, Busulfan, trizyklische Antidepressiva, Diazepam, Penicillamin, Omeprazol, Phenothiazine, Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer
- HIV-positive Männer unter hochaktiver antiretroviraler Therapie
- Alkohol, Marihuana, Heroin

■ Mammakarzinom

Die Diagnose Mammakarzinom beim Mann wird oft erst verzögert gestellt. Wichtige Hinweise auf ein Vorliegen einer malignen Ursache der Gynäkomastie sind:

- Einseitigkeit
- Derbe, subareoläre Infiltration
- Lange Zeit schmerzloser Verlauf
- Sekretion der Mamille
- Im weiteren Verlauf Infiltration der Haut (auch so genanntes Apfelsinenschalenphänomen bis hin zu Ulzeration)
- Axilläre Lymphadenopathie

Histologie des Mammakarzinoms des Mannes

- Invasiv duktal: 65–80 %
- Carcinoma in situ : 17 %
- Östrogen- und Progesteronrezeptor sensitiv: bis zu 90 %
- Lipom, Hämatom, Neurofibrom, Lymphangiom
- Idiopathisch (25–50 %)

■ Differenzialdiagnose

Andere Formen von der Gynäkomastie ähnlichen Tumoren im Brustbereich:

- Fibrosen
- Zysten
- Trauma mit Hämatombildung
- Lymphatische oder venöse Abflussbehinderung (z. B. bei Ösophagus-, oder Bronchuskarzinom, retrosternalem Struma, malignen Lymphomen)

■ Diagnose

Bei anamnestisch und klinisch eindeutigem Hinweis auf physiologische Gynäkomastie besteht keine Indikation zu weiterführender laborchemischer oder bildgebender Diagnostik.

Anamnese

- Alter des Patienten
- Zeitlicher Verlauf der Gynäkomastie
- Veränderungen der Mamillen, Sekretion
- Kinderkrankheiten (Mumps)
- Medikamente, Drogen, externe Lokaltherapie (östrogenhaltige Kosmetika)
- Symptome des Hypogonadismus (wie erektile Dysfunktion, Infertilität)

Klinische Untersuchung

- Habitus (z. B. feminin, Großwuchs, Adipositas)
- Lokalbefund:
 - Einseitig/beidseitig
 - Konsistenz
 - Drüsenkörper vs. Fett (seitliche Kompression der Brust in Rückenlage)
 - Schmerzen
 - Bezug zu Muskulatur und knöchernem Thorax
 - Größe, Zahl und Symmetrie der Mamillen und ggf. Sekretion Lymphknoten axillär
 - Äußeres Genitale (Hinweis auf Hypogonadismus, Intersex, Hodentumor)

Labordiagnostik

- Testosteron, E2, Prolaktin, LH, FSH
- Nierenwerte
- Leberwerte
- TSH, T3, T4
- Hodentumormarker (AFP, beta-HCG, LDH)

Bildgebende Diagnostik

Radiologisch ist primär der Ultraschall der Brust durch einen erfahrenen Radiologen ausreichend. Bei Karzinomverdacht sind Mammographie oder Brust-MRT indiziert. Bei klinisch auffälligem Tastbefund eines Hodens muss ein Ultraschall des Hodens durchgeführt werden. Die Indikation zur MRT

der Hypophyse ergibt sich bei entsprechend auffälligem Hormonbefund.

Genetische Untersuchung

Karyogramm unter spezieller Berücksichtigung der Geschlechtschromosomen.

Interventionell

Bei Tumorverdacht: Biopsie

■ Therapie

Indikation

Die physiologische Gynäkomastie bedarf keiner Therapie. In diesen Fällen erfolgt eine ausführliche Aufklärung und klinische Verlaufskontrolle in Intervallen von 6 Monaten. Im Falle der idiopathischen Gynäkomastie entscheiden Schmerzen oder Leidensdruck (v. a. psychosozial aufgrund des Erscheinungsbildes) über die Therapieindikation.

Medikamentöse Therapie

Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung sollte eine Therapie der Gynäkomastie des pubertierenden Knaben erst bei Persistenz über die Pubertät hinaus, oder entsprechendem Schweregrad bzw. Progredienz durchgeführt werden. Medikamentös kann die Gynäkomastie in der proliferativen Phase positiv beeinflusst werden (in der Regel innerhalb der ersten 6 Monate). Die in dieser Phase zu erwartende hohe Remissionswahrscheinlichkeit hat zwei wesentliche – die Datenlage der medikamentösen Therapie beeinflussende – Folgen:

1. In der Regel wird innerhalb der ersten 6 Monate auf eine medikamentöse Therapie verzichtet.
2. Die Daten zum Erfolg einer medikamentösen Therapie lassen sich schwer erheben und dokumentieren (Spontanremission, Placebokontrolle bei echter Therapieindikation schwer möglich).
3. Der Wirkmechanismus dieser Substanzen erklärt sich aus ihrer anti-östrogenen Aktivität.
4. Die Medikamente haben teilweise auch Anteile an androgenen Substanzen (z. B. Danazol).
5. Zuletzt haben sich auch Aromatasehemmer etabliert.

Nachstehend wird nur kurz auf die Datenlage der in Frage kommenden Substanzen eingegangen:

Tamoxifen

Zwei placebokontrollierte Studien waren in ihren Ergebnissen dahingehend kontroversiell, dass in einer Serie partielle Remissionen erreicht werden konnten, während die aktuellere Serie keinen Therapieerfolg zeigte. Tamoxifen ist auch eine interessante Substanz zur Prophylaxe oder Therapie der Gynäkomastie als Folge einer antiandrogenen Therapie des Prostatakarzinoms mit Bicalutamid. Tamoxifen war im Vergleich effektiver und sicherer als die Radiotherapie. Die untersuchten Tagesdosen betragen 10 und 20 mg.

Clomiphen

Zur Therapie der Gynäkomastie liegen lediglich Daten nicht kontrollierter Studien vor, die Erfolgsraten dieser Serien sind höher als jene für Tamoxifen.

Danazol

Zur Danazol-Therapie existiert eine randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie. Der Effekt der Substanz lag deutlich über Placebo, war jedoch absolut gesehen gering.

Testolacton

Testolacton, ein Aromatase-Hemmer, führte in den wenigen publizierten Studien zu signifikanter Rückbildung der Gynäkomastie. Die orale Dosis betrug 450 mg täglich für 2–6 Monate.

Anastrazol

Ein weiterer Aromatase-Hemmer, Anastrozol, wurde bei 2 Patienten mit Gynäkomastie als Folge einer Testosteron-Ersatztherapie erfolgreich eingesetzt. Bei 5 pubertierenden Knaben mit Gynäkomastie konnte Anastrozol v. a. das Spannungsgefühl reduzieren. Interessant war dabei vor allem die deutliche Reduktion der Östradiol-Testosteron-Ratio im Serum unter Therapie. In der Behandlung der Bicalutamid-induzierten Gynäkomastie war Anastrozol Tamoxifen deutlich unterlegen.

Chirurgische Therapie

Die Indikation zur chirurgischen Entfernung des überschüssigen Drüsen- und Fettgewebes besteht:

- Nach mindestens einem erfolglosen Zyklus konservativer Therapie
- Keine Spontanremission nach einem Jahr (oder länger)
- Bei Progression der Erkrankung
- Bei psychosozialer Beeinträchtigung des Patienten durch die Gynäkomastie
- Nach Vollendung der Pubertät
- Im fibrosierten (stabilen) Stadium (meist > 6 Monate)
- Bei Karzinom oder Karzinomverdacht

Technik und Ausmaß der subkutanen Mastektomie richten sich nach Ausprägung der Erkrankung, Primärdiagnose (v. a. hinsichtlich maligner Genese) und Erfahrung des Chirurgen. Die offene Exzision des Drüsen- und/oder Fettgewebes hat entsprechende Narben zur Folge. Alternativ besteht die Möglichkeit des Absaugens (so genannte Liposuction-Technik) über kleinere Inzisionen bei nachgewiesener benignen Form der Gynäkomastie (teilweise sogar kombinierte Technik).

Je nach Ausmaß der Brustvergrößerung ist außerdem eine Hautreduktion indiziert. Die Schwierigkeit des Erreichens eines kosmetisch zufriedenstellenden Ergebnisses erfordert in jedem Fall einen in der Therapie der Gynäkomastie erfahrenen Chirurgen.

Radiotherapie

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils in Relation zu den meist jungen Gynäkomastiepatienten hat die Radiotherapie der Gynäkomastie ihren Stellenwert vor allem in der Prophylaxe und Therapie der Gynäkomastie als Folge einer antiandrogenen Therapie des Prostatakarzinoms mit Bicalutamid. In der Regel kommen Einzeldosisprotokolle mit 10–15 Gy zur Anwendung; Schmerzen und Größe der Brustdrüse können dadurch um mehr als die Hälfte reduziert werden.

■ **Verlauf und Prognose**

Die häufigste Form der Gynäkomastie ist die physiologische Gynäkomastie des Knaben in der Pubertät. Diese bildet sich in 90 % innerhalb weniger Monate bis 3 Jahre zurück.

Die Gynäkomastie bei zugrundeliegender heilbarer Erkrankung bildet sich in der Regel nach Therapie dieser Störung zurück. Die unter antiandrogener Therapie des Prostatakarzinoms in mehr als der Hälfte der Fälle auftretende Gynäkomastie (oder Gynäkodynie) kann mittels Radiotherapie oder oraler Tamoxifengabe verhindert werden.

Stabile, progrediente, deutlich symptomatische, maligne und konservativ therapieresistente Formen der Gynäkomastie werden einer chirurgischen Sanierung zugeführt (Exzision und/oder Saugtechnik).

Beim Klinefelter-Syndrom besteht ein 10–20-fach erhöhtes Mammakarzinom-Risiko!

Korrespondenzadresse:

*Arbeitskreis für Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie
A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstrasse 48
E-Mail: h.hofer@salk.at*