

Gynækomasti

Jakob Felbo Paulsen¹, Jais Oliver Berg¹, Niels Kroman², Mikkel Grunnet Mieritz³ & Niels Jørgensen⁴



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

- 1) Klinik for Plastik-kirurgi, Herlev Hospital
- 2) Klinik for Plastik-kirurgi, Brystkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet
- 3) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet
- 4) Klinik for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V05170400

Gynækomasti (GM) er en hyppig tilstand og skyldes benign proliferation af brystkirtelvævet hos mænd [1]. Tilstanden kan specielt i teenagealderen være socialt hæmmende, men er i den aldersgruppe ofte selvlimiterende og kan i de fleste tilfælde ses an, hvis man ved en objektiv undersøgelse (inkl. palpation af testes) i øvrigt ikke påviser noget abnormt [2]. Patienternes eventuelle frygt for brystkræft skal tages alvorlig, men brystkræft hos mænd er sjælden, og patienterne kan ofte beroliges ved første konsultation i primærsektoren. Ved klinisk mistanke om brystkræft viderehenvises der til primæruddredning på en brystkirurgisk afdeling. Patienter med GM, der er opstået i voksenårene, skal som udgangspunkt henvises til endokrinologisk udredning. Undtagelserne er, hvis GM er opstået i forbindelse med hormonmanipulation, f.eks. som led i behandling af prostatacancer, eller ved misbrug af anabole steroider. Behandlingen skal så vidt muligt rettes mod den eller de underliggende årsager til GM. Persisterende og ge-

nerende GM kan opereres plastikkirurgisk med gode resultater og lav komplikationsrate [3, 4].

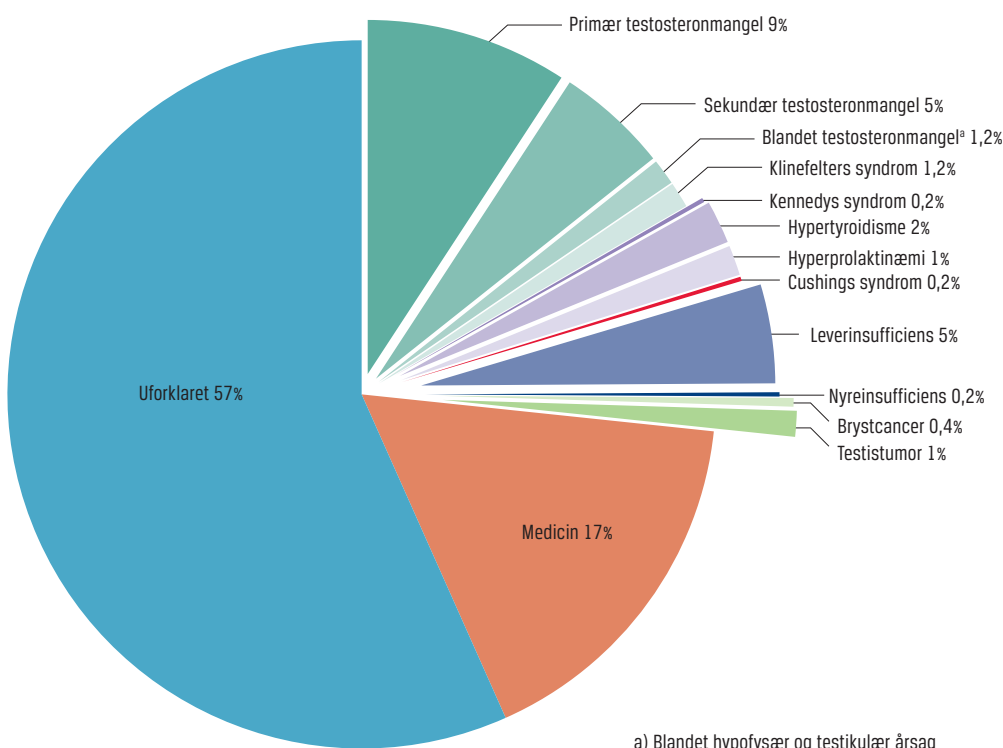
Formålet med denne artikel er at give et overblik over tilstanden, herunder ætologi, symptomer, diagnostik og behandling.

ÆTIOLOGI

GM's ætologi er ikke fuldt afklaret, men forstyrrelser i det relative forhold mellem kønshormoner formodes at være hovedårsagen. Østrogen virker stimulerende og testosteron inhiberende på væksten af brystkirtelvævet.

Blandt nyfødte ses transient GM hos op til 90% [5]. Pubertær GM forekommer hos ca. 50% af danske drenge med typisk debut midt i puberteten. Tilstanden remitterer oftest inden for to år, men kan persistere eller recidivere [6]. Ved pubertær GM er der ikke påvist ændret østrogen-testosteron-ratio, men der ses højere niveauer af *insulin-like growth factor-1* hos drenge med GM end hos drenge uden GM, hvilket sammen med

FIGUR 1



Lagkagediagram, der viser fordelingen af underliggende årsager til gynækomasti hos voksne danske mænd, der ikke har misbrug af anabolske steroider, cannabis eller er i igangværende antiandrogenbehandling [2].

østrogen menes at stimulere brystdannelsen [6]. Hos voksne mænd ses et naturligt aldersrelateret fald i S-testosteron, hvilket i sig selv ikke er behandlingskrævende [7]. Leydigcellerne, som producerer hovedparten af testosteronen, har en aftagende funktion med stigende alder. Denne aftagende funktion kan være helt, delvist eller ikke kompensert af en øget stimulation med luteiniserende hormon (LH), som også øger Leydigcellernes dannelse af enzymet aromatase, hvilket resulterer i en forskydning af østrogen-testosteronratioen, hvilket kan forårsage GM [2, 8]. Adipositas kan også være en medvirkende årsag til GM, pga. øget perifer aromataseaktivitet i fedtcellerne [7]. Klinisk kan tilstanden dog være svær at adskille fra pseudogynækomasti, som er hyppig i patientgruppen med BMI > 25 kg/m².

I et retrospektivt studie med 786 danske mænd med GM blev der fundet underliggende årsager i 43% af tilfældene (Figur 1) [2]. Hos ca. 12%, dvs. ca. 28% af dem, der havde fået påvist årsag, var der mere end én årsag til GM. I opgørelsen medtog man ikke patienter, hvor GM var opstået pga. misbrug af anabole steroider, eller prostatacancerpatienter, der var i antiandrogenbehandling, idet årsagen var oplagt, og endokrinologisk udredning reelt ikke var mulig. Jo ældre mændene var ved debut af GM, jo større var sandsynligheden for at diagnosticere en eller flere underliggende årsager. Stigende alder er således ikke et argument imod udredning, tværtimod.

Den hyppigste endokrinologiske årsag var testosteronmangel (samlet ca. 16%) og den næsthyppigste var hypertyreose (ca. 2%). Hypertyreose fremkalder GM ved at ændre kønshormonprofilen til en øget østrogen-testosteron-ratio. Medicin og indtagelse af rusmidler er en hyppig årsag til GM. Virkningsmekanismen er dog i mange tilfælde fortsat ukendt, og hvis præparatet kan seponeres eller substitueres tidligt, er tilstanden ofte reversibel. De bedst dokumenterede stoffer fremgår af Tabel 1 [9]. Påvisning af en enkelt muligt udløsende årsag udelukker ikke en anden og også behandlingskrævende årsag. I de fleste af de tilfælde, hvor der blev påvist mere end én årsag til GM, var der for nylig igangsat en medicinsk behandling, der fremprovokerede GM pga. en endnu ikke erkendt testosteronmangel [2].

SYMPTOMER

GM ses som et forstørret bryst, uni- eller bilateralt, og patienterne kan føle en knude under brystvorten, som kan være øm. Frygt for brystkræft kan derfor være nærliggende og føre til lægekontakt pga. manglende kendskab til tilstanden.

GM medfører ofte psykosocial hæmning, specielt hos yngre patienter, således at der forekommer genertid over udseendet og mindre social omgang med

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Gynækomasti skyldes en benign proliferation af brystkirtelvævet hos mænd pga. en ubalance i kønshormonerne. Tilstanden er ofte tabubelagt, og specielt yngre mænd og drenge hæmmes både fysisk og psykisk.
- ▶ Tilstanden ses hos ca. 50% af drenge i løbet af puberteten og remitterer ofte spontant inden for to år. Hos 43% af voksne, der er henvist til udredning for gynækomasti, findes en underliggende årsag.
- ▶ Nyopstået gynækomasti hos voksne bør på nær enkelte undtagelser henvises til udredning og behandling. Pubertær gynækomasti kan ses an, hvis en klinisk undersøgelse i øvrigt er normal.
- ▶ Behandling af gynækomasti rettes mod den grundlæggende årsag. Persisterende gynækomasti kan opereres med tilfredsstillende resultat og lav komplikationsrate.

andre, især når det involverer fysisk aktivitet. Mange benytter flere lag tøj og skyder skuldrene frem med armene over kors for at skjule brystudviklingen [10]. Et studie med teenagere med GM viste, at de uafhængigt af graden af GM og BMI havde lavere selvurderet psykisk og fysisk helbred og selvtillid samt færre sociale relationer end andre teenagere. Derfor anbefalede man tidligere kirurgisk behandling ved persisterende GM [11]. I et nyere lignende studie med voksne mænd fandt man ikke samme udbredte negative psykiske påvirkning og tilskrev det, at patientgruppen var mere moden, og at mændene med tiden havde accepteret deres udseende [4].

TABEL 1

Alkohol
Anabolske steroider
Bicalutamid
Cannabis
Cimetidin
Cyproteronacetat
Dutasterid
Efavirenz
Finasterid
Flutamid
Goserelin
Humant choriogonadotropin
Ketoconazol
Leuprorelin
Nifedipin
Omeprazol
Opioider
Risperidon
Spironolacton
Verapamil
Væksthormon
Østrogen

Alfabetisk liste over medicin og rusmidler, der er associeret med gynækomasti [9].

DIAGNOSE

Graden af brystforstørrelse ved GM beskrives generelt ud fra Tannerskalaen, og unilateral GM udredes på samme måde som bilateral GM. Kirtelvævet, der kan være ømt, er fast, elastisk og beliggende centralt under papilkomplekset. Ømhed er udtryk for en fortsat udvikling af kirtelvævet. GM adskiller sig fra pseudogynækomasti, der udelukkende består af fedtvæv, ved at der kan palperes kirtelvæv subareolært. Hos udtalt adipøse mænd kan GM være svær at skelne fra pseudogynækomasti, og ultralydundersøgelse kan være relevant for at afklare, om der forekommer reel GM.

Brystkræft palperes som en hård, til tider perifer beliggende tumor. Denne kan være fastsiddende med indtrækning af huden, ulceration og/eller blodig sekre-

tion fra papillen [1]. Tilstanden er imidlertid sjælden hos mænd med gennemsnitligt 34 tilfælde årligt i Danmark [12]. Brystkræft hos mænd opstår næsten udelukkende efter 35-årsalderen, og i perioden 1943-2003 har der kun været ni tilfælde hos mænd, der var yngre end 35 år [13]. Særlig opmærksomhed er dog påkrævet hos mænd med Klinefelters syndrom eller *BRCA2*-mutation, hvor risikoen for udvikling af brystkræft er 50-100 gange større end i baggrundsbeholdningen, men dog stadig lavere end gennemsnitsrisikoen for kvinder [14, 15].

Pubertær GM uden ledsagende testistumor eller mistanke om anden systemisk årsag kan ses an med kontrol. GM, der er opstået hos voksne (> 18 år), udredes endokrinologisk suppleret med billeddiagnostik i form af ultralydskanning af testes. Som udgangspunkt er der ikke behov for, at patienten får foretaget blodprøvekontrol inden henvisningen. Hvis der ingen årsag findes ved udredning, klassificeres GM som idiopatisk, og patienten kan henvises til kirurgisk vurdering, hvis der er et behandlingsbehov. Erfaringsmæssigt er der god chance for, at idiopatisk GM regredierer spontant inden for det første år efter debuten (Figur 2).

MEDICINSK BEHANDLING

Findes der en tilgrundliggende årsag, rettes behandlingen mod denne. Dvs. testosteronsubstitution ved testosteronmangel etc. Behandlingseffekten er størst ved tidlig indledning, hvor kirtelvævet er ømt og fortsat prolifererende. Når behandlingen iværksættes, vil den ømhed, der er associeret med GM, oftest svinde relativt hurtigt, ligesom en videreudvikling af GM bremses. Det er svært at forudsige, hvor meget GM vil svinde under en medicinsk behandling. Jo større omfang og jo længere tid patienten har haft GM, des mindre er chancen for regression pga. fibrøs omdannelse af kirtelvæv [1].

GM ses hos 67-82% af de prostatacancerpatienter, der er blevet behandlet med bicalutamid. Hos den gruppe er tamoxifen (TAM) effektiv som både terapeutisk og profylaktisk behandling som alternativ til røntgenbestråling. TAM fungerer som en østrogenreceptor-antagonist lokalt i brystkirtelvævet, tåles generelt godt af patienterne og reducerer forekomsten af GM til ca. 8% [16-19].

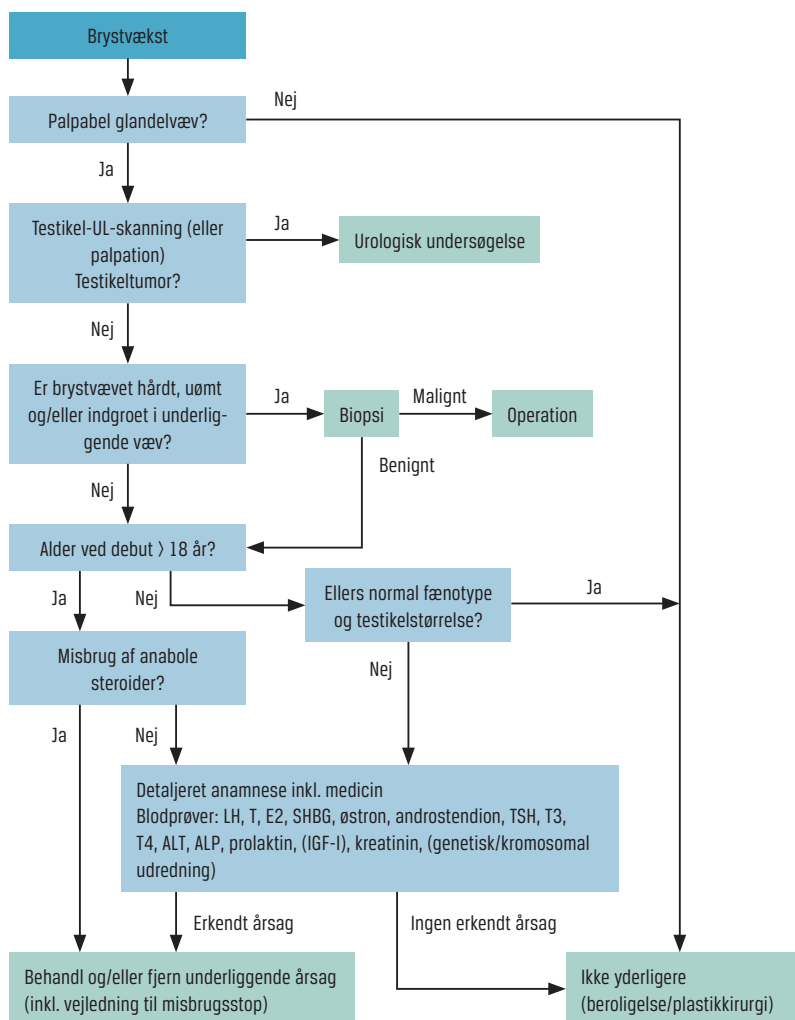
Mindre casestudier har vist effekt af TAM-behandling ved pubertær GM. Responsraterne var på 86-95% [20, 21], men pga. studierne ringe størrelse og manglende kontrolgruppe vurderes effekten dog til at være usikker, og TAM har derfor generelt ikke nogen plads i hverken behandlingen af pubertær GM eller GM hos voksne.

KIRURGISK BEHANDLING

Operation i offentligt regi kan ofte tilbydes patienter med persisterende GM (> 1 år), Tannerstadium B4 bilateral eller unilateral stadium B3, BMI ≤ 25 kg/m² og

FIGUR 2

Flowskema til udredning og behandling af voksne mænd med brystvækst [2].



ALP = alkalisk fosfatase; ALT = alanintransaminase; E2 = østradiol; IGF = *insulin-like growth factor*; LH = luteiniserende hormon; SHBG = seksualhormonbindende globulin; T = testosteron; T3 = trijodtyronin; T4 = thyroxin; TSH = thyroideastimulerende hormon.

ikkerygere. Operationsmetoden afhænger af graden af GM, herunder fordelingen af fedt og kirtelvæv, mængden og kvaliteten af den overliggende hud samt papilareolakompleksets størrelse og placering. Præoperativ forventningsafstemning er essentiel, og patientinformationen inkluderer bl.a. oplysning om risikoen for blødning, seromdannelse, sensibilitetsforstyrrelser, uskøn ardannelse, konturspring med indtrukken papil og nekrose.

Den kirurgiske behandling af GM er i Danmark traditionelt foretaget med subkutan mastektomi a.m. Webster. Adgangen skabes gennem en nedre semiperiareolær incision, hvorigennem overskydende kirtelvæv fjernes [22]. Subkutan mastektomi suppleres med fedtsugning for at skabe en bedre kontur ved øget adipøs fylde omkring papilkomplekset [3]. Alternative teknikker til fjernelse af kirtelvævet med mindre synlig ardannelse til følge findes beskrevet med gode resultater: Fedtsugningen kan foretages gennem mindre, perifere incisioner. Kirtelvæv fremtræder herefter mobilt fra den profunde flade og kan fjernes ved udtrækning gennem fedtsugningshullerne eller fjernes i mindre stykker med en artroskopisk bruskhøvl [23, 24].

Ved svære tilfælde med hudoverskud er det ofte nødvendigt med supplerende fjernelse af hud ved enten en koncentrisk eller vertikal mastopeksi [25].

Nødvendigheden af rutinemæssig patologisk undersøgelse er diskutabel, specielt hos yngre patienter. I en hollandsk undersøgelse af patologifund ved 5.113 uni- eller bilaterale GM-operationer fandt man pr. procedure en prævalens af invasiv cancer på 0,11% (yngste patient var 65 år) og in situ-forandringer på 0,18% (yngste patient var 24 år) [26].

Målet med kirurgi er at genskabe udseendet af det maskuline bryst med et minimum af skæmmende ar. Patienterne oplever signifikant øget livskvalitet efter en operation, og ca. 90% af patienterne er tilfredse med det kosmetiske resultat. Den hyppigste komplikation i forbindelse med operationen er hæmatom med en forekomst på ca. 4%, og recidivraten af GM er rapporteret at være op til 4% [3, 4, 23][3, 4, 23]. Det er hyppigst yngre mænd, der ønsker operation for GM, hvorimod ønsket hos ældre mænd er sjældnere. De ældre mænd er oftest tilfredse, når ømheden fra GM er ophørt.

KONKLUSION

GM er en hyppig brystlidelse hos mænd og er klinisk let genkendelig. GM opstået hos voksne skal betragtes som et symptom på en underliggende sygdom og bør derfor lede til udredning. Hos knap halvdelen kan en medicinsk årsag findes, og denne bør søges behandlet. Selv ved umiddelbar identifikation af en årsag bør patienter med nyopstået GM udredes. Specielt hos ældre findes der ofte mere end én årsag. Ved persisterende GM og behov for operation kan patienten henvises til kirurgisk vurdering. Pubertær GM må nærmest betegnes som en udviklingsmæssig normaltilstand, men specielt yngre patienter kan blive psykosocialt påvirkede og søge kirurgisk behandling. Operation sikrer et til-

fredsstillende kosmetisk resultat, men især hos teenagere bør man være restriktiv med operation pga. tilstandens benigne og ofte selvlimiterende natur.

KORRESPONDANCE: Jakob Felbo Paulsen, jfelbo@hotmail.com

ANTAGET: 24. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. januar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *New Eng J Med* 2007;357:1229-37.
- Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB et al. Gynaecomastia in 786 adult men - Clinical and Biochemical findings. *Eur J Endocrinol* 2017;176:555-66.
- Boljanovic S, Axelsson CK, Elberg JJ. Surgical treatment of gynecomastia: liposuction combined with subcutaneous mastectomy. *Scand J Surg* 2003;92:160-2.
- Kasielska-Trojan A, Antoszewski B. Gynecomastia surgery-impact on life quality: a prospective case-control study. *Ann Plast Surg* 2017;78:264-8.
- McKiernan JF, Hull D. Breast development in the newborn. *Arch Dis Child* 1981;56:525-9.
- Mieritz MG, Raket LL, Hagen CP et al. A longitudinal study of growth, sex steroids, and IGF-1 in boys with physiological gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2015;100:3752-9.
- Travison TG, Araujo AB, Kupelian V et al. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92:549-55.
- Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metabol* 2012;97:1508-16.
- Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug safe* 2012;11:779-95.
- Kinsella C, Jr., Landfair A, Rottgers SA et al. The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia. *Plast Reconstruct Surg* 2012;129:1-7.
- Nuzzi LC, Cerrato FE, Erickson CR et al. Psychosocial impact of adolescent gynecomastia: a prospective case-control study. *Plast Reconstruct Surg* 2013;131:890-6.
- <https://www.cancer.dk/brystkraeft-maend-mammacancer/statistik-brystkraeft-maend/> (19. sep 2017).
- Nielsen US, Jakobsen EH. En 32-årig mand med brystkræft. *Ugeskr Læger* 2008;170:1663.
- Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1204-10.
- Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* 2016;18:15.
- Fradet Y, Egerdie B, Andersen M et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol* 2007;52:106-14.
- Perdona S, Autorino R, de Placido S et al. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:295-300.
- di Lorenzo G, Perdona S, de Placido S et al. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy. *J Urol* 2005;174:2197-203.
- Serretta V, Altieri V, Morgia G et al. A randomized trial comparing tamoxifen therapy vs. tamoxifen prophylaxis in bicalutamide-induced gynecomastia. *Clin Genitourin Cancer* 2012;10:174-9.
- Derman O, Kanbur NO, Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health* 2003;15:359-63.
- Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J et al. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004;145:71-6.
- Webster JP. Mastectomy for gynecomastia through a semicircular intra-areolar incision. *Ann Surg* 1946;124:557-75.
- Petty PM, Solomon M, Buchel EW et al. Gynecomastia: evolving paradigm of management and comparison of techniques. *Plast Reconstruct Surg* 2010;125:1301-8.
- Bailey SH, Guenther D, Constantine F et al. Gynecomastia management: an evolution and refinement in technique at UT Southwestern Medical Center. *Plast Reconstruct Surg Global Open* 2016;4:e734.
- Fruhstorfer BH, Malata CM. A systematic approach to the surgical treatment of gynecomastia. *Br J Plast Surg* 2003;56:237-46.
- Lapid O, Jolink F, Meijer SL. Pathological findings in gynecomastia: analysis of 5113 breasts. *Ann Plast Surg* 2015;74:163-6.