



# ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

## ENDOCRINE DISEASES

### Редакционна колегия

*Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор*

*Проф. д-р Це. Танкова, дмн*

*Доц. д-р И. Цинликов, дм*

*Доц. д-р К. Тодорова, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати  
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:  
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

---

*Списанието се обработва в БД*  
**БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА**

---

Ендокр. забол.
----------------

Endokr. zabol.
----------------

**Год. XLIX**

**2020**

**Брой 1**

## КЛИНИЧНИ ПРЕПОРЪКИ ПРИ ГИНЕКОМАСТИЯ

Kanakis GA, et al. EAA clinical practice guidelines – gynecomastia evaluation and management. *Andrology*, 2019, 1-16; doi: 10.1111/andr.12636

Гинекомастията е доброкачествено разрастване на жлезния епител на гърдите при мъже. Тя е често състояние. Честотата ѝ зависи от използваното определение и от възрастовата група, но е в порядъка между 32 и 65%. Гинекомастията е често явление в периода на новороденото и през пубертета. В тези случаи тя обичайно е напълно доброкачествено и преходно състояние. При зрелия индивид честотата ѝ е най-голяма в периода на старостта. При 45-50% от мъжете с гинекомастия може да се открие подлежащо заболяване или състояние, което да я причинява. Пациентите с гинекомастия трябва да бъдат изследвани по няколко причини: 1) да се отхвърлят рак на гърдата или други заболявания, проявяващи се с подутина в тази област; 2) след като се установи, че се касае за гинекомастия, да се идентифицират причините за нея, например обратими причини като злоупотреба с хормони (допинг). Оценката на пациент с гинекомастия започва със снемането на щателна анамнеза, последвана от физикален статус, включващ гърдите и гениталиите; задължително се прави ултразвуково изследване на тестисите. Правят се разширени лабораторни изследвания, включващи общ и свободен тестостерон, естрадиол, секс-хормон свързващ глобулин (SHBG), лутеинизиращ хормон (ЛХ), фоликулостимулиращ хормон (ФСХ), ТСХ, пролактин, човешки хорионгонадотропин (чХГТ), алфа-фетопротеин, оценка на чернодробната и бъбречната функция (чернодробни ензими, креатинин, урея). Там, където клиничните резултати са съмнителни, се провежда и образно изследване на млечните жлези. Суспектните за малигненост лезии се биопсират. В случай че се установи подлежаща причина, обясняваща гинекомастията, се провежда лечение и лекарят само наблюдава активно дали ще настъпи обратно развитие на гинекомастията. Ако се установи злоупотреба със забранена субстанция или прием на лекарства, причиняващи гинекомастия, след спиране на употребата им също се препоръчва наблюдение и изчакване. Заместително лечение с тестостеронови препарати трябва да се предлага само при дока-

зан хипогонадизъм. Лечението със селективни модулатори на естрогеновия рецептор (SERMs), ароматазни инхибитори и андрогени, които не се подлагат на ароматизация, в общия случай не е обосновано! При пациенти с гинекомастия, известна от години, средство на избор е хирургичното лечение.

### ПРЕПОРЪКИ И СТАНОВИЩА В РЕЗЮМЕ НА ЕВРОПЕЙСКАТА АСОЦИАЦИЯ ПО АНДРОЛОГИЯ

Гинекомастията е доброкачествено разрастване на жлезистия епител на гърдите при мъже.

При новородените тя е често срещана и обичайно преминава спонтанно през първата година от живота.

Гинекомастията се среща при 50% от момчетата в средата на пубертета. При над 90% от тези случаи тя изчезва спонтанно в рамките на 24 месеца.

Честотата на гинекомастията нараства с напредване на възрастта – при старите хора тя е най-честа; дори при правилен диагностичен подход; подлежаща причина, обясняваща гинекомастията, се намира само при 45-50% от случаите.

Ракът на гърдата при мъжете е рядък. Гинекомастията не е прекаncerоза.

При изява на гинекомастия при възрастния мъж трябва винаги да се търси подлежаща причина. Дори когато причината изглежда очевидна, например прием на определени медикаменти, това не бива да става причина за приключване на диагностичния протокол. Нерядко се намира и втора причина.

Първо трябва да се изключат липомастия, рак на гърдата и рак на тестисите. Това може да се направи и от общопрактикуващия лекар.

Ако са нужни пълни и по-задълбочени изследвания, това се прави от специалист.

Историята на заболяването трябва да включва: 1) начало и продължителност на гинекомастията; 2) хронология на съзряването и развитието на половите органи; 3) прилагане на вещества или лекарства, за които е известно че водят до гинекомастия.

При физикалния преглед трябва да се търсят белези на хипогонадизъм (недостатъчна вирилизация) и на системни заболявания.

Физикалният преглед на гърдите трябва да обективизира наличието на палпираща се жлезна тъкан; физикалният преглед има за цел да диференцира гинекомастията от псевдогинекомастия – липомастия, и да отхвърли съмнението за рак на гърдата.

Палпацията на тестисите има за цел да установи палпираща се маса или да констатира тес-тикуларна атрофия.

Ултразвуковото изследване на тестисите е задължително, тъй като с палпация биха се пропуснали някои тестикуларни тумори.

Лабораторните изследвания включват: общ тестостерон, естрадиол, SHBG, ЛХ, ФСХ, ТСХ, пролактин, чХГТ, алфа-фетопротеин, маркери на чернодробната и бъбречната функция.

Образните изследвания на млечните жлези са от помощ, когато само с физикален преглед не може да се направи заключение.

Ако лекарят има съмнение за рак на гърдата, се препоръчва биопсия на формацията.

Когато се установи причина за гинекомастията, тя се лекува; ако причината са медикаменти или злоупотреба с вещества, приемът им се спира, след което се изчаква спонтанно обратно развитие на гинекомастията.

Заместително лечение с тестостеронови препарати е показано само при доказан дефицит на тестостерон.

Не се препоръчва рутинното използване на селективни модулатори на естрогеновия рецептор (SERMs), ароматизационни инхибитори и андрогени, които не се подлагат на ароматизация за лечение на гинекомастията.

Хирургично лечение се препоръчва само при пациенти с голяма давност на гинекомастията, когато тя не се е повлияла от консервативното лечение или не е преминала спонтанно. Обемът на интервенцията зависи от степента на увеличение на гърдите и от обема на мастната тъкан.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Гинекомастията е доброкачествено разрастване на жлезната тъкан на гърдите при мъже. Може да бъде едностранна и двустранна. Почесто е двустранна. Трябва да се разграничи от псевдогинекомастията (липомастия) – увеличена подкожна мастна тъкан без пролиферация на жлезистия епител.

Гинекомастията се среща при 32-65% от мъжката популация. Има три пика – през периода

на новороденото, през пубертета и при мъже на средна и напреднала възраст. При мъж с гинекомастия най-важно е да се изключи рак, например рак на гърдата.

В периода на новороденото гинекомастия се наблюдава при 65-90% от всички момченца. Патогенетичният механизъм, с който се обяснява това много често състояние, е продължаващото действие на хормоните на майката – естрогени, прогестерон и мамотропни пептиди, които са попаднали в циркулацията на плода. Няколко седмици след раждането гинекомастията спонтанно изчезва. В някои случаи гинекомастията при новороденото може да персистира или да се появи повторно през първите няколко месеца от живота, т.нар. минипубертет – състояние на нарушен хормонален баланс с преваляване на естрогените над андрогените. Обяснява се с преходна активация на хипоталамо-хипофизо-гонадата ос, която по-късно ще „заспи“, за да „се събуди“ отново в началото на пубертета. Гинекомастията на новороденото няма никакви неблагоприятни последици, не се свързва с по-нататъшни аномалии на развитието и е доброкачествено преходно състояние, обикновено изчезващо до края на първата година от живота. Затова и членовете на Европейската асоциация по андрология подчертават, че не бива да се провеждат ненужни изследвания на иначе здрави момченца, а те просто трябва да се наблюдават търпеливо.

В периода на пубертета гинекомастия се наблюдава при 22-69% от момчетата. Пикът ѝ е в средата на пубертета (Куманов и сътр., 2007 г.), когато нивата на половите хормони достигат своя връх, а темповете на растеж и развитие са отново големи, както в периода след раждането. Гинекомастията понякога е интермитентна – появява се и изчезва в хода на пубертета. Проведените лабораторни и образни изследвания обикновено не откриват подлежащо заболяване. Смята се, че гинекомастията през пубертета спонтанно изчезва в рамките на 6 месеца, но понякога са нужни 1-2 години. В някои проучвания дори се говори за средна продължителност от 1,9 години, т.е. гинекомастията може да персистира и малко над 2 години, като това става рядко – това са между 2,8% и 10% от случаите.

Гинекомастията обхваща средно 50% (36-57% сред възрастни мъже; 40-55% в аутопсионен материал) от мъжете на средна възраст и значително зачестява с наближаване на старостта. В 50% от тези случаи може да се открие подлежаща причина за гинекомастията. Сред най-честите причини са системни заболявания, прием на медикаменти, затлъстяване, различни ендокрино-

патии, включително дефицит на тестостерон. След като се установи подлежащата причина и тя се премахне, може да настъпи обратно развитие на гинекомастията, но това зависи от давността ѝ. При давност на гинекомастията над 1 година се развиват фиброза и хиалинизация, с което възможността за спонтанното ѝ изчезване рязко намалява, дори ако причиняващото я състояние или медикамент се отстранят.

**Ракът на гърдата** е рядко заболяване при мъжете. Рискът за поява на такъв през целия живот се изчислява на 0,1%. При мъжете рисковите фактори за рак на гърдата са: синдром на Клайнфелтър, анамнеза за лъчелечение в областта на гръдния кош и фамилна анамнеза за рак на гърдата, точно мутации в **BRCA2 гена**. Важно е да се уточни, че гинекомастията сама по себе си **не е** прекапцераза и **не** повишава риска от рак на гърдата.

Така, за разлика от периодите на новороденото и пубертета, през които гинекомастията обичайно е напълно безобидно, преходно състояние, което само се наблюдава, то при възрастните мъже в 50% от случаите се намира причина – подлежащо заболяване или прием на лекарства.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Точният механизъм, водещ до гинекомастия, не е напълно изяснен. Смята се, че основно значение има нарушеният баланс между естрогените и андрогените, като не е задължително те да са извън референтни граници. В млечните жлези има рецептори и за двата хормона – естрогените стимулират пролиферацията, а андрогените потискат растежа и диференциацията на млечната жлеза. Въпреки че концентрацията на циркулиращите естрогени при възрастния мъж не се различава от тази при възрастни жени във фоликуларна фаза на менструалния цикъл, при мъжете гърди по женски тип не се развиват. Когато се открива явен дефицит на тестостерон или ексцес на естрогени, причината е ясна. Възможно е обаче балансът между тях да е нарушен, а самите хормони да попадат в референтни граници. Това е теорията за „относителния“ дефицит на андрогените и „относителния“ превес на естрогените. Естрогеновият и андрогенният рецептор също участват в постигането на този баланс; те модулират биологичния ефект на хормоните, като проявяват различна активност.

Намаленият биологичен ефект на тестостерона може да се дължи на първичен или вторичен хипогонадизъм (нисък серумен тестостерон); в редки случаи причината е нечувствителност към андрогенния рецептор. Преобладаващата част от

андрогените се конвертира до естрогени в тестисите, периферната мастна тъкан и млечната тъкан. **Ароматазната активност се повишава при повишен стимул от ЛХ, при затлъстяване, при употреба на алкохол – всички те са чести причини за гинекомастия.** Съществуват редки синдроми, като синдрома на ароматазния излишък, при който ензимът усилено конвертира андрогените и променя хормоналния баланс в полза на естрогените; възможно е това да засегне целия организъм или да се изяви само локално, в отделни тъкани с променена ароматазна активност, например в млечните жлези.

Повишено количество на естрогените има при повишен синтез от тестисите или надбъбречните жлези, при повишена периферна конверсия на андрогените (повишена ароматазна активност) и при екзогенен внос на естрогени. Тъй като отрицателната обратна връзка в хипоталамо-хипофизотестикуларната ос се осъществява от естрогените, техният излишък довежда до потискане на секрецията на ЛХ, с последващ спад в нивото на тестостерона и поява на вторичен хипогонадизъм. Освен това естрогените повишават нивото на SHBG, което допълнително понижава свободния тестостерон.

Гладуването и рязката загуба на тегло могат да доведат до гинекомастия, свързана с вторичния хипогонадизъм, който често се наблюдава в условия на силен стрес. Репродуктивната функция изисква енергия. Затова хипоталамо-хипофизно-гонадна ос се „самоизключва“ в очакване на по-благоприятни дни. Тежките хронични заболявания правят същото – енергията се съхранява за основните жизнени функции, а репродуктивната не попада сред тях. При хоспитализирани мъже честотата на гинекомастията е голяма. Тя е по-висока и при мъже, възстановяващи се след тежко и продължително боледуване.

## ПРИЧИНИ ЗА ГИНЕКОМАСТИЯТА

### **Физиологични и идиопатични:**

- неонатален период;
- пубертет;
- средна и старческа възраст;

### **Патологични:**

- лекарства;
- първичен хипогонадизъм (синдром на Клайнфелтър);
- вторичен/третичен хипогонадизъм;
- хипертиреоидизъм; рядко и при
- хипотиреоидизъм неоплазми;

- а) тестикуларни – с произход от герминативния епител; с произход от лайдиговите клетки; с произход от сертолиевите клетки;
- б) от надбъбречен произход – андроген- или естроген-секретиращи тумори;
  - ектопична продукция на човешки хорионгонадотропин (чХГТ);
  - чернодробни причини, недохранване;
  - бъбречна недостатъчност (намален клирънс на пролактина);
  - редки причини: ензимни дефекти, засягащи синтеза на тестостерон; синдроми на нечувствителност към андрогените; истински хермафродизъм; ексцесивна ароматазна активност извън тестисите;
  - замърсяване на околната среда с ендокринни дисруптори.

За разлика от периодите на новороденото и пубертета, през които гинекомастията обичайно е безобидно, преходно състояние, повече считано за вариант на физиологичното развитие, то в напреднала и старческа възраст гинекомастията се явява симптом и зад нея в 50% от случаите се крие доказуема причина. **В 10% се откриват дори повече от една причина.** Гинекомастията в тази възраст не бива да се отдава прибързано на очевидни причини като прием на медикаменти, имащи такъв описан страничен ефект, тъй като често се намира и втора причина.

#### ***Гинекомастия, съчетана с ниско ниво на тестостерона***

При **първичен хипогонадизъм**, ниският тестостерон стимулира секрецията на ЛХ от хипофизата. Въпреки това тестостеронът не може да достигне до нормални нива поради дефект в синтеза му на ниво тестиси. Повишаването на ЛХ стимулира и ароматазната активност, така че повече тестостерон се конвертира в естрогени. Сред причините за първичен хипогонадизъм са синдромът на Клайнфелтър, орхит, травма на тестисите, химио- или лъчетерапия; много по-редки са ензимните дефекти, засягащи тестостероновия синтез; редки са и случаите на разстройства в сексуалното развитие (носителство на различен от 46 ХУ кариотипа). **Вторичният хипогонадизъм** се характеризира с намален синтез на тестостерон като резултат от намалената секреция на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH), намалена секреция на ЛХ, или и на двете. Така отслабва инхибиращият ефект на андрогените на нивото на млечната тъкан. Сред причините за вторичен хипогонадизъм са: изолираният хипогонадотропен хипогонадизъм (синдром на

Kallmann), други генетични дефекти (мутация в PROP1 гена); аденоми на хипофизата – например пролактином; също, несекретиращи аденоми, притискащи хипофизната дръжка, които също водят до повишен пролактин; лъчелечение в областта на главата. Злоупотребата с опиоидни вещества също може да индуцира централен хипогонадизъм. **Хиперпролактинемията** не се смята за директна причина на гинекомастията, макар да има данни за наличието на пролактинови рецептори и в млечните жлези на мъжете. Повишеният пролактин потиска секрецията на GnRH от хипоталамуса, водещо до вторичен хипогонадизъм. Причини за хиперпролактинемия при мъжете са: пролактином; аденом на хипофизата, притискащ инфундибулума; други туморни формации, притискащи инфундибулума; намален клирънс на пролактин при бъбречна недостатъчност; лекарствено индуцирана хиперпролактинемия (особено антипсихотиците). При **хронична бъбречна недостатъчност** често се установява хиперпролактинемия, която се дължи на няколко причини: намаления бъбречен клирънс на пролактин, вторичен хипогонадизъм, употреба на медикаменти, повишаващи пролактина (метоклопрамид, метилдопа). При пациенти с ХБН може да се съчетаят първичен с вторичен хипогонадизъм.

#### ***Гинекомастия, съчетана с високи нива на андрогените и на естрогените***

Хипертиреоидизмът се асоциира с гинекомастия при 40% от мъжете. Подлежащият механизъм е повишената продукция на SHBG (индиректен маркер за биологичната активност на тиреоидните хормони), със съответен спад в свободния тестостерон. Общият тестостерон е нормален или дори повишен. Възможно е гинекомастията да се изяви и при мъже с хипотиреоидизъм. В тези случаи тя се обяснява с повишеното ниво на тиреотропин-освобождаващия хормон (TRH), който стимулира секрецията на пролактин. Два редки синдрома също се асоциират с гинекомастия. **Синдромът на Kennedy** (честота 1:40 000 мъже) се дължи на повишен брой на CAG триплетите в гена, кодиращ андрогенния рецептор. Резултатът е ниска чувствителност на рецептора към андрогените. Лабораторните изследвания показват едновременно повишение на общия тестостерон и на ЛХ. Класическата фенотипна изява включва изразена мускулна атрофия и слабост, мускулни потрепвания; налице са клинични белези на лек андрогенен дефицит, сред които и гинекомастията. Невромускулната симптоматика се явява около 40-50-годишна възраст. Налице е широка фе-

нотипна вариабилност. Синдромът е известен още като Х-свързана спинална и булбарна мускулна атрофия. Друг рядък синдром е **синдромът на нечувствителност към андрогените** (честота 1:20 000 мъже). Известни са над 500 мутации, водещи до различни фенотипни изяви. В общия случай става въпрос за намалена чувствителност на андрогенния рецептор. Ако рецепторът изобщо не може да свързва андрогените, това е т.нар. пълна форма, при която генетичният пол е мъжки, но новороденото има фенотипни характеристики на момиче. Изявата на непълните форми зависи много от степента на нечувствителност на рецептора – фенотипно синдромът тогава се представя като хипоспадия, крипторхизъм, непълна вирилизация и други. При този синдром гинекомастията се явява през пубертета, но след това не изчезва спонтанно.

**Туморите на тестисите** също са пример за комбинация от гинекомастия с високи нива на естрогените и на андрогените. Лайдиговоклетъчните тумори са доброкачествени образувания, които произвеждат големи количества тестостерон (Т) и 17-бета-естрадиол (Е2). Тестостеронът допълнително се подлага на периферна ароматизация в мастната тъкан и става допълнителен източник на естрадиол. Повишено е съотношението свободен естрадиол/тестостерон. Порядко гинекомастия се среща при сертолиевоклетъчните тумори. Те се асоциират с редки синдроми, като комплекса на Carney, Reutz-Jeghers синдром и др. Герминативноклетъчните тумори (тестикуларни или с екстратестикуларна локализация), които съдържат компоненти на хориокарцином, произвеждат големи количества чХГТ, който стимулира лайдиговите клетки (поради сходството му с ЛХ) да произвеждат тестостерон. Повишени са едновременно нивата на общия тестостерон и на естрадиола, което се обяснява с усилената периферна ароматизация.

**Злоупотребата с анаболни стероиди** е честа сред професионалните спортисти. Използваните анаболни вещества в пъти превишават физиологичните концентрации; често андрогенните препарати се комбинират с растежен хормон, глюкокортикоиди, чХГТ. Около 15% от хранителните добавки за спортисти съдържат забранени анаболни вещества, които не са декларираны на етикета. Някои андрогенни препарати като тестостерона и андростендиона могат да се подложат на ароматизация в организма, докато други – дихидротестостеронът и много синтетични андрогени, не се ароматизират. Когато се използват андрогени, които се ароматизират в организма,

гинекомастията е много чест страничен ефект. Нещо повече, повечето „цикли“ с анаболи завършват с приложение на високи дози чХГТ, който да „реактивира“ половата ос, само че по-горе беше споменато, че ЛХ и съответно чХГТ, стимулират и ароматазната активност. Така вече появилата се гинекомастия се влошава. Злоупотребата с анаболни стероиди е сред примерите за гинекомастия, съчетана с високи нива едновременно на тестостерона и на естрадиола в кръвта.

#### ***Гинекомастия с високи нива на естрогените***

В някои случаи **пациентите с гинекомастия може да имат само високи естрогенови нива**. Това са мъжете, използващи марихуана. Гинекомастията тук вероятно се дължи на хиперпролактинемията и свързания с нея централен хипогонадизъм. Химическата структура на естрадиола и на канабиноидите е сходна, така че това е другото възможно обяснение. Порядко естрогените могат да бъдат погълнати случайно, например прием на контрацептивни таблетки по погрешка. В околната среда има много източници на естрогени – фитоестрогени и естроген-подобни химикали. Например соевите продукти са богати на фитоестрогени. Те обаче не причиняват гинекомастия при мъжете. **Затлъстяването** също е пример за съчетание между нисък общ тестостерон и високи нива на естрогените. Хипогонадизмът е от централен тип, а високите нива на естрогените се дължат на повишената ароматизация на андрогени в периферната мастна тъкан. Мъжете със затлъстяване имат повишено съотношение естрогени/андрогени. Локално в млечните жлези може да се отложи и мастна тъкан (комбиниране на гинекомастия с псевдогинекомастия). Гинекомастията при пациенти с **цироза на черния дроб** е често явление. Механизмите, които стоят зад нея са: повишено ниво на SHBG, понижен свободен серумен тестостерон, повишена чернодробна ароматизация на тестостерона в естрогени, лечението със спиринолактон и други медикаменти с антиандрогенни свойства. При мъжете, злоупотребяващи с **алкохол**, се намира първичен хипогонадизъм. Етанолът е добре известен токсин за лайдиговите клетки. При развитие на алкохолна чернодробна болест към първичния хипогонадизъм се наслагват и механизмите, изброени по-горе.

#### ***Други причини за гинекомастия***

**Друга честа причина** за гинекомастия са **лекарствата (табл. 3)**. Някои лекарства имат естрогеноподобни качества, други възпрепятстват синтеза на тестостерон. Например при лечението

на простатния карцином се извършва „медикаментозна кастрация“, като се прилагат високи дози агонисти на гонадотропин-освобождаващия хормон (при нарушаване на пулсативното му подаване ефектът му върху половата ос е потискащ); използват се също антиандрогени; понякога и билатерална орхидектомия. Така мъжете, лекувани за **рак на простатата**, често имат гинекомастия. В систематичен обзор лекарствата, причиняващи гинекомастия, са разделени в три категории: лекарства, за които е доказана причинно-следствена връзка (А), лекарства с много вероятно наличие на такава връзка (Б) и лекарства, които слабо се асоциират с гинекомастия (В). За някои лекарства асоциацията е добре известна – като например спиринолактон, но механизмът, по който се стига до гинекомастия, не е ясен. В табл. 4 са изброени лекарствата, асоциирани с гинекомастия.

При **гладуване или тежко заболяване** се развива вторичен хипогонадизъм. Нивото на естрогените не се променя значимо, тъй като надбъбречната жлеза продължава да синтезира прекурсори и на двата полови стероида и поддържа баланса между андрогени и естрогени. След захранване обаче настъпва реактивация на хипоталамо-хипофизо-гонадата ос, нещо като случващото се преди пубертета. Това е така нар. синдром на захранването („**refeeding**“ синдром).

Таблица 1. Причини за гинекомастия при възрастни мъже

Причина за гинекомастията	Честота (в %)
Неясна причина	57%
Лекарства	17%
Първичен хипогонадизъм	9%
Вторичен хипогонадизъм	5%
Комбиниран (първичен с вторичен) хипогонадизъм	1,2%
Синдром на Klinefelter	1,2%
Хипертиреоидизъм	2%
Хиперпролактинемия	1%
Чернодробна недостатъчност	5%
Хронична бъбречна недостатъчност	0,2%
Болест на Кушинг	0,2%
Тумор на тестисите	1%
Рак на гърдите	0,4%
Синдром на Kennedy	0,2%

**Злокачествените тумори на надбъбречните жлези** (много редки, 0,5-2,0 на 1 млн. население) понякога произвеждат едновременно големи количества андрогени и естрогени. Андрогените допълнително се ароматизират до

естрогени. Когато пациентът потърси лекарска помощ, съобщава, че гинекомастията се е появила отскоро и е бързопрогресираща.

В табл. 1 са представени причините за гинекомастия с тяхната честота (данните са по Mieritz et al. и са резултат от проучване при 786 възрастни мъже с гинекомастия, които не са злоупотребявали със забранени вещества).

В табл. 2 са представени схематично причините за гинекомастия със съответните нива на тестостерона и естрогените.

Таблица 2. Лабораторни находки при различните причини за гинекомастия

Гинекомастия	Причини	Бележки
С ниски нива на андрогените	Първичен и вторичен хипогонадизъм, хиперпролактинемия, ХБН, прием на лекарства, действащи като антиандрогени, лечение за рак на простатата	Първичен хипогонадизъм - ↓общ тестостерон, ↑ЛХ и ФСХ
С високи нива на андрогени и на естрогени	Хипертиреоидизъм, Синдром на Kennedy, синдром на нечувствителност към андрогените, тумори на тестисите, злоупотреба с анаболни стероиди, тумори на надбъбречните жлези	При тумор на тестисите, произвеждащ чХГТ – високо нормален тестостерон, потиснати ЛХ и ФСХ
С високи нива на естрогените	Употреба на марихуана, прием на естрогени с храната	

*Бел.: понякога ниският общ тестостерон може да се дължи на промени в SHBG; също така, тестостеронът може да е ниско нормален, а естрадиолът – високо нормален, но съотношението естрадиол-тестостерон е променено; референтните стойности са изработени за дадена популация и това, че дадена стойност не е извън референтната граница, не винаги означава че е нормалната за индивида*

Дори когато причината за гинекомастията изглежда очевидна, например прием на психотропни медикаменти, водещи до хиперпролактинемия, не бива това да става причина за приключване на диагностичния процес. Най-важното при тези пациенти е да се изключи злокачествено новообразуване. Затова членовете на Европейската академия по андрология приемат, че при възрастни мъже с гинекомастия трябва да се правят обширни лабораторни и образни изследвания. Изключение правят само пациентите, провеждащи лечение за рак на простатата (химическа кастрация), както и злоупотребяващите с анаболи. **В тези случаи също трябва да се изключат неоплазми на тестисите и на млечните жлези, но само с образни изследвания**, тъй ка-

то интерпретирането на лабораторните изследвания на практика е невъзможно!

**Таблица 3. Лекарства, асоциирани с гинекомастия (А – много силна асоциация; В – много вероятна асоциация; С – много слаба до липсваща връзка); бел.реф: асоциацията е различна от механизма; може асоциацията да е силна, а механизмът – неизвестен (пример – спиронолактон)**

<b>Антиандрогени:</b> flutamide, finasteride, spironolactone (A); Eplerenone (B); ketoconazole (B); лавандулово масло (C)	<b>Антихипертензивни и други:</b> блокери на калциевите канали, амиодарон, АСЕ инхибитори, дигоксин (C)
<b>Антибиотици:</b> isoniazid (C), metronidazole (C)	<b>Наркотични вещества:</b> алкохол (B); амфетамини, хероин, маришуана, метадон (C)
<b>Антиацидни медикаменти:</b> cimetidine (B), ranitidine (B), PPI (B)	<b>Хормони:</b> естрогени (A), кломифен цитрат (A); чХГТ (B), анаболни стероиди (C), РХ (C)
<b>Противоракови медикаменти:</b> imatinib, methotrexate, алкализирани агенти (C)	<b>Други:</b> metoclopramide (A), HAART (B), phenytoin (C), theophylline (C)
<b>Психотропни медикаменти:</b> haloperidol (B), diazepam (C).	

**Статусът и анамнезата** са важна част от първоначалната оценка. Дали гинекомастията се е появила по време на пубертета и персистира през годините или има скорошно начало с бързо нарастване на млечните жлези? Има ли пациентът признаци на хипогонадизъм, еректилна дисфункция, кога е настъпил пубертетът, има ли анамнеза за крипторхизъм в миналото, приема ли някакви лекарства, страда ли от хронично заболяване, злоупотребява ли с алкохол или наркотични вещества? Най-важно е чрез палпация да се установи наличието на палпираща се жлезна тъкан в областта на гърдите, да се изключи съмнението за рак на гърдите и за рак на тестисите; съответно да се направи палпация на тестисите и при нужда – ехография. Физикалният преглед може да разкрие белези на хипогонадизъм, непълна вирилизация или прояви на системно заболяване. Измерват се ръст, тегло, индекс на телесна маса, обиколка на талията, като се търсят както зат-

лъстяване, така и поднормено тегло. Пропорциите на тялото могат да ни ориентират за наличието на евнухоидизъм. Загубата на мускулна маса и намалената мускулна сила, в съчетание с намалена честота на бръсненето подсказват за по-слаба вирилизация. Палпацията на щитовидната жлеза, търсенето на белези на хиперкортизолизъм, на чернодробна и бъбречна недостатъчност също са важна част от прегледа. **Понякога е трудно само с физикалния преглед да се отграничи гинекомастията от псевдогинекомастията, особено при мъжете със затлъстяване, при които двете може да се съчетават. В тези случаи мамографията и ултразвуковото изследване на млечните жлези, са много полезни. Те са достатъчно чувствителни и специфични образни методи, с които може да се разграничи както псевдогинекомастията от истинската гинекомастия, така и да се обективизира наличието на фиброзна тъкан или хиалинизация.**

Палпацията на гърдите трябва: 1) да разграничи увеличена жлезна тъкан от увеличена мастна тъкан; 2) да изключи/да заподозре тумор. Извършва се в седнало или легнало положение. Палпира се, като палецът и показалецът едновременно се плъзнат от двете страни на ареолата, с цел да опипат тъканта под нея. Ако встрани от ареолата се усети уплътнение, това може да е раково образуване. Гинекомастията се усеща като концентрично разположена под ареолата по-плътна или „жилава“ маса, докато туморите са много по-твърди и силно уплътнени. Размерът на гинекомастията трябва да се определи по скалата на Tanner. Отбелязва се дали е едностранна, или двустранна, дали има галакторея при експресия (изключително рядко при мъже!). След това пациентът поставя ръце зад главата си, като в тази позиция по-лесно се палпират аксиларните лимфни възли. Ракът на гърдата по-често се намира извън областта на ареолата, много твърд е при палпация, понякога с промени по кожата в този регион (улцерация; „портокалова“ кожа), придружен е с изместване (ретракция) на зърното, кървене от зърното или аксиларна лимфоаденопатия. **Усещането за напрежение или повишена чувствителност/болезненост в гърдите е признак за скорошен хормонален дисбаланс.** Например това е често оплакване през пубертета.

Обичайно гинекомастията е двустранна, като под ареолата се палпира концентрично разраснала се мека, еластична или по-плътна жлезиста тъкан, която може да е леко болезнена при палпация. Ако гинекомастията е с голяма давност – 2-3 години, се развива фиброза и това прави установяването на всички тези признаци много трудно.

## Протокол при гинекомастия (опростен вариант)

### Гинекомастия

- УЗ на тестиси (или палпация) → не се открива тумор ;
- открива се тумор на тестисите → уролог;
- палпация на млечните жлези/мамография → не се открива тумор;
- открива се тумор на млечните жлези → **биопсия** → при малигнен резултат – операция;
- мъжът е на възраст над 18 год. и не злоупотребява с анаболни стероиди; фенотипът не е мъжки или размерът на тестисите не е нормален? → прием на лекарства? + лабораторни изследвания: ЛХ, ФСХ, общ и свободен тестостерон, SHBG, естрон, андростендион, пролактин, IgF-1, TSH, FT3, FT4, АСАТ, АЛАТ, АФ, креатинин (генетични и хромозомни тестове); → при откриване на причина, тя се лекува/отстранява;
- не се открива причина – при желание – пластична хирургия.

## Изследвания при гинекомастия (обобщен вид)

**Анамнеза:** продължителност на гинекомастията, едно- или двустранна; има ли повишена чувствителност; имало ли е гинекомастия в миналото; има ли данни за крипторхизъм в момента или в миналото; фертилитет; има ли симптоми на тестостеронов дефицит; симптоми на хипер- и хипотиреоидизъм; белези на системно заболяване; приемани медикаменти; прием на анаболни стероиди; хранителни добавки.

**Физикален преглед:** едно- или двустранна гинекомастия; размер (по Танер), болезненост/напрегнатост/чувствителност в тази зона; ръст, тегло, ИТМ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), палпация на щитовидната жлеза; общи признаци на системно заболяване; генитален статус (пубисно окосмяване, размер на половия член, размер на тестисите (може да се оцени както с орхидометър на Prader, така и с УЗ изследване на тестисите), консистенция на тестисите.

**Лабораторни изследвания:** ЛХ, ФСХ, тестостерон, естрадиол, SHBG, бета-чХГТ; алфа-фетопротеин, ТСХ, пролактин, АСАТ, АЛАТ, албумин, креатинин, урея, УЗ на тестисите.

**Допълнителни лабораторни изследвания:** ДХЕАС,  $\Delta$ -4-андростендион, кариотипизиране, ДНК за генетичен анализ (PCR тест за анализиране на андрогенния рецептор например).

Много от туморите на тестисите не могат да се палпират. **Това прави задължително УЗ изследване на тестисите при мъже с гинекомастия!**

Ниско ниво на общия тестостерон в комбинация с високо ниво на ЛХ е характерната констелация на първичния хипогонадизъм; обаче нормален тестостерон с повишен ЛХ говори за „компенсиран“ първичен хипогонадизъм, при който гинекомастията се дължи на стимулиращия ефект на ЛХ върху периферната ароматизация на андрогените. При рак на тестисите, произвеждащ чХГТ, или друг **тумор, синтезиращ чХГТ, констелацията обичайно включва високо нормално ниво на тестостерона и потиснатост на ЛХ и на ФСХ.**

Мнението на авторите на тези препоръки е, че при установяване на палпираща се твърда, сраснала към околните тъкани формация, пациентът трябва веднага да се насочи за тънкоиглена биопсия, дори без да се правят образни изследвания на гърдите, за да може веднага, без отлагане, да се установи евентуално малигнен характер на формацията и да се вземат мерки.

Когато се установи подлежаща ендокринна причина за гинекомастията, тя трябва да се лекува.

**Заместителното лечение с тестостерон е показано само при доказан дефицит на тестостерон.**

При еугонадизъм прилагането на тестостерон може само да влоши гинекомастията, тъй като той се ароматизира до естрадиол. Дори при липса на гинекомастия, тя може да се появи след прилагане на тестостерон на еугонадни мъже. При хипогонадизъм вместо тестостеронов препарат може да се приложи дехидротестостерон подкожно – той не се ароматизира. Ако се предполага, че лекарство е причината за гинекомастията, е добре то да се спре. Злоупотребата с анаболни стероиди също трябва да престане, ако това е най-вероятната причина.

### АКТИВНО НАБЛЮДЕНИЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ – ПРАКТИЧЕСКИ НАСОКИ

При пациент с гинекомастия в пубертетна възраст или в напреднала възраст, при който не се намират никакви лабораторни отклонения, нито съмнителни белези от физикалния преглед, се препоръчва активно наблюдение. Много вероятно е гинекомастията спонтанно да изчезне, особено ако се е появила относително скоро!

Това не се отнася за деца в предпубертетна възраст – в тези случаи трябва да се намери причината за гинекомастията, защото не е нормално тя да се явява в предпубертетния период!

От групата на SERMs най-голям опит има с tamoxifen. Той е прилаган при идиопатична пубертетна гинекомастия с добър частичен ефект при 90% от лекуваните, но с пълен ефект само при около 10% от тях. По подобие, при възрастни с идиопатична гинекомастия, с него може да се повлияе болката и да се намали размерът на гинекомастията (по Танер). Отново ефектът е частичен. Ако болката персистира, а причина за гинекомастията не се открива, по-правилно е да се продължи диагностичното търсене, а не да се прилагат SERMs за повлияване на продължаващата болка. Може да се касае за хематом или инфекция.

Много рядко причината за гинекомастията е повишена ароматазна активност. Нивата на естрогените са повишени. В тези случаи лечението с **ароматазни инхибитори** може да е ефективно и да се използва като алтернатива на хирургичното лечение. Ароматазните инхибитори обаче не са достатъчно ефективни, а в дългосрочен план при по-продължително лечение могат да окажат негативен ефект върху костното здраве.

Много малко от тези групи медикаменти реално са тествани в рандомизирани клинични проучвания. За дехидротестостеронът няма нито едно. За SERMs има само едно и то не доказва полза. Следователно не се препоръчва лечение със SERMs в общия случай. При възрастните пациенти единствено tamoxifen намира приложение – за бързо повлияване на болката при болезнена гинекомастия със скорошно начало. Ефектът е различно добър при различните пациенти.

От друга страна, много добре доказана е ползата на SERMs и на ароматазните инхибитори за превенция на гинекомастията при мъже, провеждащи хормонално лечение на простатен карцином. Друго средство за профилактика в тези случаи е провеждането на няколко курса нискодозирано облъчване в тази област. Възможни са странични ефекти като локален обрив или дразнене на кожата след лъчелечението. Леки странични ефекти, свързани с употребата на SERMs, са запек или диария. Важно е да се отбележи, че тези средства за профилактика на гинекомастията (медикаментозна терапия със SERMs и лъчетерапия) не водят до рецидив на простатния карцином, нито пък повишават риска от вторични карциноми.

## ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ГИНЕКОМАСТИЯТА

Много малка част от пациентите ще имат нужда от такова. При едни гинекомастията ще изчезне спонтанно, при други – ще се намери причината за нея и с нейното премахване, случаите ще приключи. В никакъв случай не бива да се предлага оперативна намеса, преди да е имало период на проследяване с активно наблюдение. В различните страни протоколите се различават – например в Дания оперативно лечение на възрастен мъж с гинекомастия обичайно се предлага след **поне 1 година** продължителност на гинекомастията, и то след като е проведено специфично лечение на предполагаемата причина. Изчаква се поне 1 година и при пациентите с идиопатична гинекомастия.

Що се отнася до пубертетната възраст, изчаквателният период тук, преди да се предложи оперативно лечение, е **поне две години**.

Гинекомастията може да причини сериозен психологически стрес, чувство за малоценност, особено при юношите и по-младите мъже. В тези случаи операцията би била уместна, а съчетанието ѝ с психотерапия прави адаптирането на младежа след операцията по-лесно.

В заключение, авторите на препоръките са на мнение, че емпиричното лечение на гинекомастията трябва да се избягва; че винаги трябва да се търси подлежаща патология, като най-важно е отхвърлянето на рак. Ракът на гърдата при мъжете е изключително рядък, но ако се подозира, може би биопсията трябва да изпревари мамографията, за да не се губи време. В периода на пубертета гинекомастията обичайно е проява на съзряването. При възрастните по-често има подлежаща причина – заболяване или вещества/медикаменти, които я причиняват. Анамнезата и физикалният преглед могат да отхвърлят значителна част от тези причини. Ако гинекомастията се счете за идиопатична, пациентът трябва да бъде успокоен и да се препоръча само активно наблюдение. На оперативно лечение подлежат най-вече млади хора с идиопатична гинекомастия или такава, която не се поддава на лечение, когато те изпитват сериозен психологически дистрес. И в тези случаи решението за операция се взема след един разумен период на изчаквателно поведение – около две години.

*М. Боянова*