

Eine überraschende Differentialdiagnose

Neu aufgetretene Gynäkomastie

Dr. med. Manuela Nickler^a, Dr. med. Tristan Struja^a, Prof. Dr. med. Beat Müller^{a,b}, Dr. med. Joel Capraro^{a,b}

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau, Aarau

^aAllgemeine Innere und Notfallmedizin, ^bAbteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus

Hintergrund

Die Gynäkomastie stellt gerade bei jungen Patienten ein häufiges Beschwerdebild in der ambulanten Sprechstunde dar. Obwohl sie in den allermeisten Fällen transient-benigne und vorwiegend von kosmetischer Bedeutung ist, kann sich die Gynäkomastie schmerzhaft präsentieren und gelegentlich Manifestation einer spezifisch zu behandelnden primären Erkrankung darstellen.

Fallbericht

Anamnese

Die Zuweisung des 37-jährigen Patienten erfolgte durch den Hausarzt zur endokrinologischen Beurteilung bei neu aufgetretener Gynäkomastie. Der Patient berichtete über seit vier Wochen bestehende Schmerzen der Areolae und Mamillae beidseits sowie eine zeitgleich aufgetretene bilaterale Vergrößerung der Mammae. Veränderungen der Körperbehaarung beziehungsweise der Rasurfrequenz, Libido- und/oder Erektionsstörungen, Galaktorrhoe, Müdigkeit, Leistungsknick sowie Medikamenten-, Anabolika- und Drogenkonsum wurden verneint, der Nikotinkonsum war vor einiger Zeit sistiert worden. Anamnestisch ergaben sich keine Veränderungen im Genitalbereich. Allerdings berichtete der Patient spontan über ein – ebenfalls seit vier Wochen bestehendes – unangenehmes «Hitzegefühl» und auf Nachfrage über einen seither ungewollten Gewichtsverlust von 3 kg bei vermehrtem Appetit sowie Steigerung der Stuhlfrequenz. Ophthalmologische Symptome wurden keine beschrieben. Weitere Beschwerden wurden verneint, bisher waren keine Vorerkrankungen bekannt und die Familienanamnese bezüglich Gynäkomastie oder Hodentumoren war bland.

Status

Es präsentierte sich ein afebriler, hämodynamisch stabiler Patient in gutem Allgemeinzustand. In der klinischen Untersuchung zeigte sich eine bilateralsymmetrische, druckdolente Gynäkomastie, einem Tanner-Stadium III entsprechend (Abb. 1). Die Hoden waren palpatorisch unauffällig, symmetrisch und normal gross (20 ml beidseits). Des Weiteren fiel ein sym-



Abbildung 1: Bilaterale Gynäkomastie Tanner-Stadium III bei Erstkonsultation.

metrischer, feinschlägiger Ruhe- und Haltetremor auf. Der übrige klinische Status war bis auf eine symmetrisch leicht vergrößerte Schilddrüse ohne Schwirren unauffällig, insbesondere fanden sich keine Hinweise auf eine endokrine Orbitopathie (EOP), keine Vitiligo. Der Zulewski-Score zur systematischen Erfassung der klinischen Symptome einer Hyperthyreose ergab 4 Punkte (≤ 2 : euthyreot; max. 12 Punkte).

Weitere Befunde

Die wichtigsten Laborwerte sind in Tabelle 1 aufgelistet. Sonographisch konnte ein inhomogen hypoechogenes Schilddrüsenparenchym mit verstärkter Vaskularisation dargestellt werden (Gesamtvolumen 22 ml; Norm:

Tabelle 1: Labor bei Erstkonsultation.

Laborwert (Referenz)	Resultat
Totales Testosteron (7–32 nmol/l)	56,3 nmol/l
SHBG (13–71 nmol/l)	157 nmol/l
Freies Testosteron (berechnet) (0,057–0,178 µg/l)	0,125 µg/l
Oestradiol (<140 pmol/l)	157 pmol/l
TSH (0,4–4 mU/l)	<0,01 mU/l
fT4 (9,9–19,3 pmol/l)	33,9 pmol/l
TRAK (<0,4 U/l)	2,2 U/l
LH, FSH, Prolaktin, AFP, Beta-HCG, Transaminasen, Cholestaseparameter, Nierenfunktion, Entzündungszeichen	Normbereich

AFP: Alpha-Fetoprotein; Beta-HCG: «human chorionic gonadotropin»; FSH: «follicle-stimulating hormone»; LH: «luteinizing hormone»; SHBG: «sex hormone-binding globulin»; TRAK: TSH-Rezeptor-Antikörper; TSH: «thyroidea-stimulating hormone».



Manuela Nickler

bis 25 ml), vereinbar mit einer Thyreoiditis (Abb. 2). Knoten oder pathologisch vergrößerte zervikale Lymphknoten waren nicht eruierbar.

Diagnose und Beurteilung

Zusammenfassend zeigte sich die Konstellation einer klinisch manifesten primären Hyperthyreose. In Anbetracht der spezifischen und erhöhten Autoantikörper (TRAK), des jungen Alters, der fehlenden Entzündungszeichen, der negativen Anamnese bezüglich relevanter Jod-Applikation sowie bei passendem sonographischem Befund stellten wir die Diagnose einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow. Hinweise auf eine begleitende EOP zeigten sich keine. Die bilaterale Gynäkomastie war unter Berücksichtigung aller bisherigen Befunde sowie in Anbetracht des zeitlichen Zusammenhangs im Rahmen der Hyperthyreose zu interpretieren. Schilddrüsenhormone führen via Steigerung der Aromataseaktivität (vermehrte Umwandlung von Testosteron zu Oestradiol) und via Erhöhung des «sex hormone-binding globulin» (SHBG) (Erniedrigung des freien Testosteronanteils durch verstärkte Proteinbindung) zu einer erhöhten freien Ratio von Oestradiol zu Testosteron und induzierten

somit die Gynäkomastiebildung. Andere ätiologische Hinweise für eine Gynäkomastie bestanden keine.

Therapie und Verlauf

Unter Etablierung einer thyreostatischen Therapie mittels Carbimazol zeigte sich innert zwei Monaten ein gutes Ansprechen mit Normalisierung des freien T4 (minimal 8,9 pmol/l), worauf die Carbimazoldosis reduziert werden konnte. Die Normalisierung der hypophysären Hormone (hier des TSH) dauert häufig länger, weshalb sich das Therapiemonitoring in den ersten Monaten (bis zum Ansteigen des TSH, in der Regel 3–6 Monate) nach den peripheren Schilddrüsenhormonwerten richtet. Das TSH lag nach zweimonatiger Behandlung weiterhin im nicht messbaren Bereich (<0,01 mU/l).

Mit Normalisierung der peripheren Schilddrüsenhormone konnte auch eine Normalisierung des SHBG, des totalen Testosterons sowie des Oestradiols bei steigendem freiem Testosteronspiegel verzeichnet werden (Abb. 3). Hierzu passend berichtete der Patient über eine subjektive Regredienz der schmerzhaften Gynäkomastie sowie ein vollständiges Verschwinden der Hyperthyreose-typischen Symptome.

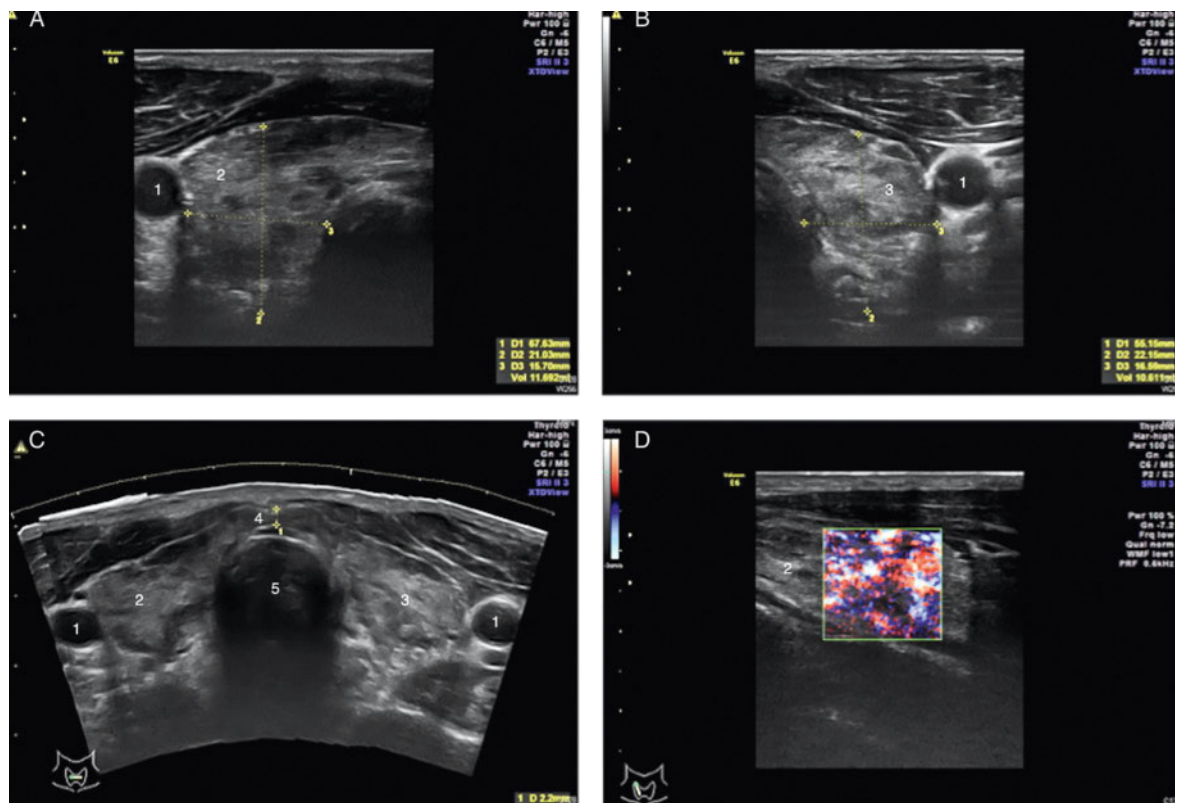


Abbildung 2: A/B) Transversalschnitt des rechten bzw. linken Schilddrüsenlappens mit multiplen hypoechoenen Arealen, passend zu einer Thyreoiditis. C) Transversalschnitt der gesamten Schilddrüse auf Höhe des Isthmus (Panorama). D) Sagittalschnitt des rechten Schilddrüsenlappens mit Hypervaskularisation des Parenchyms (Duplex-Modus). Arteria carotis communis (1), rechter Schilddrüsenlappen (2), linker Schilddrüsenlappen (3), Isthmus (4), Trachea (5).

Geplant ist eine medikamentöse thyreostatische Therapie über 18 Monate mit anschliessendem Auslassversuch. Neben einer medikamentösen Therapie bestünde nicht nur beim Rezidiv, sondern prinzipiell auch primär die Möglichkeit einer Thyreoidektomie oder einer Ablation des Schilddrüsengewebes mit radioaktivem Jod. Eine Thyreoidektomie ist aus unserer Sicht aufgrund der in diesem Fall fehlenden Struma und EOP sowie der Möglichkeit chirurgischer Komplikationen das Mittel letzter Wahl. Von einer Radiojodablation haben wir bei Erstmanifestation der Krankheit auch deshalb abgesehen, da sich Jod-131 präferentiell zusätzlich in anderen, metabolisch aktiven Drüsen anreichert und somit in unserem Fall zu einer ungewollten Strahlenbelastung der Brust geführt hätte.

Bei einem rezidivierenden Verlauf wären die beiden letzteren Therapieoptionen erneut in Betracht zu zie-

hen. Bei unserem Patienten besteht aber bei nicht wesentlich vergrösserter Schilddrüse, Nichtraucherstatus sowie geringem Bedarf an thyreostatischen Medikamenten insgesamt eine gute Prognose (Rückfallrate unter 50%).

Diskussion

Die Gynäkomastie wird klinisch als Tanner-Stadium ≥ 2 , histologisch als benigne Proliferation des männlichen Brustdrüsengewebes definiert [1]. Pathophysiologisch verantwortlich für die Gynäkomastiebildung ist eine erhöhte Ratio der Aktivität von freiem Oestrogen zu freiem Androgen im Brustdrüsengewebe im Sinne einer Imbalance zwischen stimulatorischem Oestrogen- und inhibitorischem Androgeneffekt [1]. Eine erniedrigte Androgenproduktion, eine gesteigerte

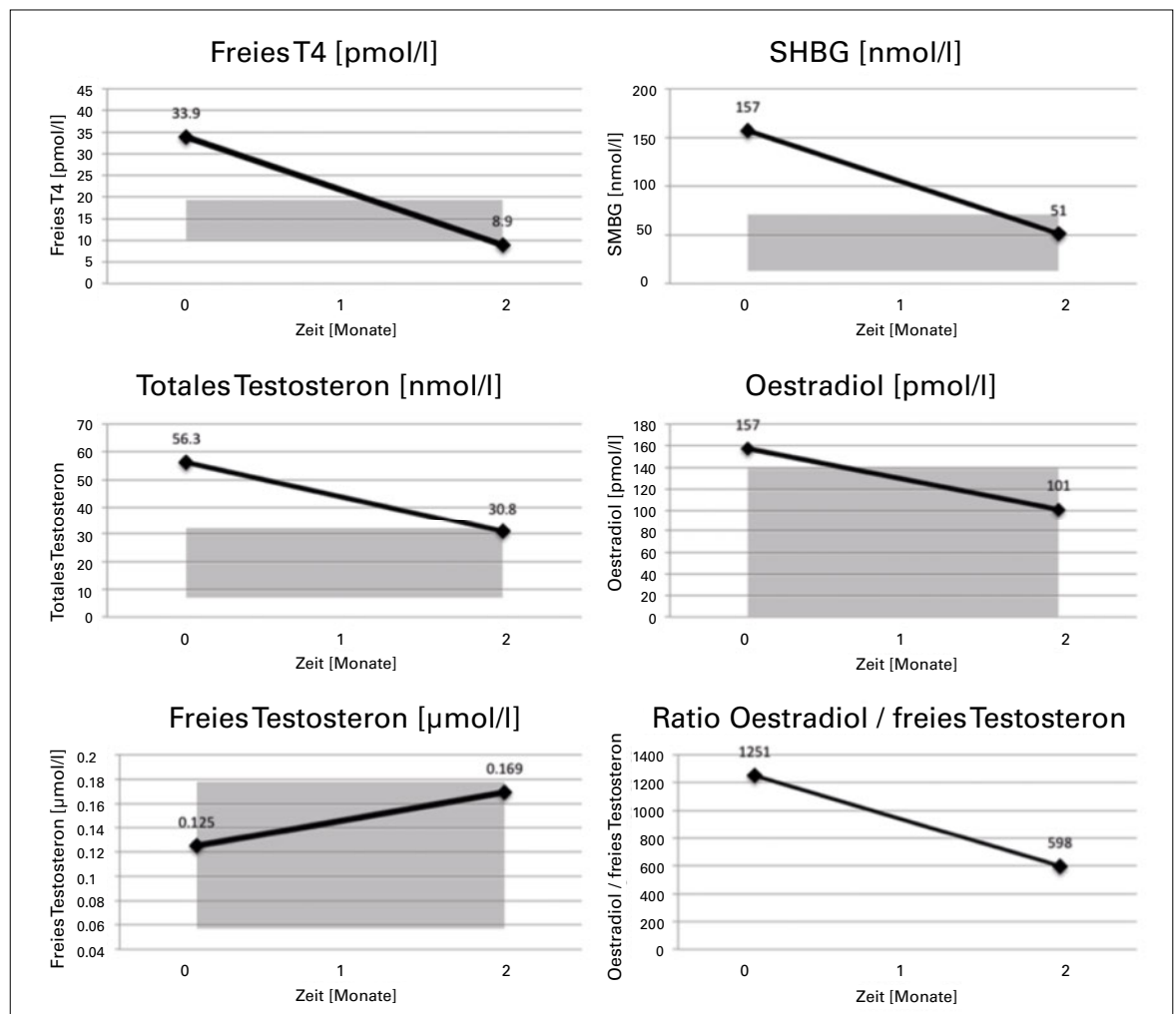


Abbildung 3: Verlauf der wichtigsten Laborparameter unter thyreostatischer Therapie über einen Zeitraum von 2 Monaten. Die Werte des freien Testosterons sind berechnet – anhand des totalen Testosterons, des Albumins sowie des «sex hormone-binding globulin» (SHBG). Die grau schattierten Flächen stellen den jeweiligen Referenzbereich dar.

Oestrogenproduktion oder eine verstärkte periphere Konversion von Oestradiolvorläufern zu Oestradiol stellen hierbei die Hauptmechanismen dar; des Weiteren kommen unter anderem eine erhöhte Androgenbindung an das Transportprotein SHBG (stärkere Bindungsaffinität als Oestradiol), eine Androgenresistenz (Androgen-Rezeptor-Blockade oder Androgeninsensitivität) sowie ein Oestrogen-ähnlicher Medikamenteneffekt infrage. Die Ausprägung der Gynäkomastie im Einzelfall ist letztlich von der individuellen Sensitivität des Brustdrüsengewebes, vom Hormonmilieu sowie von der Dauer und Intensität der Hormonstimulation abhängig [1].

Die Gynäkomastie präsentiert sich meist bilateral, allerdings häufig asymmetrisch. Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel mittels klinischer Untersuchung. Physiologisch tritt eine Gynäkomastie im neonatalen Alter, während der Pubertät sowie bei älteren Männern auf, in diesen Fällen erfolgt in der Regel eine spontane Rückbildung. In der Gruppe der pathologischen Ursachen machen die persistierende pubertale, die medikamenteninduzierte sowie die idiopathische Gynäkomastie mit je ca. 25% den Hauptanteil aus. Weitere mit einer Gynäkomastie assoziierte Zustände sind die Leberzirrhose, der männliche Hypogonadismus, testikuläre oder adrenale Tumore, die Hyperthyreose sowie eine chronische Niereninsuffizienz. [1] Die beste Evidenz bezüglich medikamenteninduzierter Gynäkomastie existiert für die in Tabelle 2 aufgelisteten Präparate [2]. Daneben gibt es diverse Medikamente, die aufgrund von Fallberichten mit einer Gynäkomastie assoziiert werden können.

Durch die Kombination aus anamnestischen Angaben, klinischem Befund sowie – bei schmerzhafter Gynäkomastie und bis anhin fehlender Konklusion – wenigen laboranalytischen Tests (totales Testosteron, Luteinisierendes Hormon (LH), Oestradiol, SHBG, Prolaktin, beta-«human chorionic gonadotropin» (beta-HCG), alpha-Fetoprotein (AFP), TSH, fT4, Leberwerte, Nierenre-

tentionsparameter) ist in der Mehrzahl der Fälle eine Ursachenklärung möglich (Tab. 3) [1]. Bei Erwachsenen mit asymptomatischer Gynäkomastie sowie anamnestisch und klinisch fehlenden ätiologischen Hinweisen wird eine erweiterte Hormonanalyse kontrovers diskutiert [1]. In solchen Fällen wenden viele Kliniker einen minimalen Approach im Sinne einer Messung des totalen Testosterons sowie gegebenenfalls Berechnung des freien Testosterons und Messung des LH an, um den mit steigendem Alter an Häufigkeit zunehmenden Hypogonadismus nicht zu verpassen [1].

Differentialdiagnostisch ist die Gynäkomastie von der sogenannten Pseudogynäkomastie abzugrenzen, welche durch vermehrte Fetteinlagerung ohne Drüsenproliferation gekennzeichnet ist und häufig bei übergewichtigen Männern auftritt. Im Gegensatz zur Gynäkomastie ist die Pseudogynäkomastie mit einer diffusen Brustvergrößerung ohne lokalisiert subareolar tastbares Drüsengewebe vergesellschaftet. Andere Ursachen einer palpablen Brustmasse, insbesondere das Mammakarzinom, sind ebenfalls zu differenzieren; das Karzinom präsentiert sich typischerweise einseitig, indolent, nicht verschieblich sowie exzentrisch gelegen. In klinisch unklaren Fällen ist ergänzend eine Bildgebung (Sonographie und/oder Mammographie) zu empfehlen [1].

Eine Gynäkomastie – meist in leichter und nicht klinisch führender Ausprägung – wird bei 25–40% der

Tabelle 3: Ätiologische Diagnostik inkl. Differentialdiagnostik der Gynäkomastie.

Anamnese

Jetziges Leiden

Pubertätsentwicklung, Gewichtsverlauf, Symptome des Hypogonadismus

Medikation, Anabolika, Drogen

Familienanamnese (Hoden- / Mamma-Tumore, Dysthyreose)

Klinik

Körperliche Untersuchung inkl. Mammalpalpation, Genitalstatus/Hoden, Lymphknotenstatus

Labordiagnostik

Totales Testosteron, LH, Oestradiol, SHBG, Prolaktin

Beta-HCG, AFP

TSH, fT4, Leberwerte, Nierenretentionsparameter

Befundabhängige Zusatzdiagnostik

Mamma-Sonographie und/oder Mammographie

Karyotypisierung, Spermogramm, Sonographie der Hoden

Magnetresonanztomographie der Hypophyse

Sonographie und/oder Computertomographie der Nebennieren

AFP: Alpha-Fetoprotein; Beta-HCG: «human chorionic gonadotropin»; LH: «luteinizing hormone»; SHBG: «sex hormone-binding globulin»; TSH: «thyroidea-stimulating hormone».

Tabelle 2: Medikamente, die eine Gynäkomastie auslösen können [2].

Wirkstoffgruppe	Präparate
Antiandrogene	Bicalutamid, Flutamid, Finasterid, Dutasterid, Cyproteronacetat
Antihypertensiva	Spironolacton
Antiinfektiva	Ketoconazol, HIV-Medikation
Hormone	Rekombinantes Wachstumshormon (hGH), HCG, GnRH-Agonisten, Steroide (Oestrogene, anabole Steroide)
H ₂ -Histamin-Rezeptor-Blocker	Cimetidin
Pflanzliche Präparate	Phytoestrogene

HCG: «human chorionic gonadotropin»; hGH: «human growth hormone»; GnRH: «gonadotropin-releasing hormone».

Korrespondenz:
Dr. med. Joel Capraro
Facharzt für Endokrinologie,
Diabetologie und
Metabolismus
Medizinische
Universitätsklinik
Kantonsspital Aarau
CH-5001 Aarau
joel.capraro[at]ksa.ch

Männer mit Morbus Basedow beobachtet [3, 4]. Der Hyperthyreose-induzierten Gynäkomastie liegt einerseits eine gesteigerte Aromataseaktivität mit in der Folge erhöhten Oestron- und Oestradiolspiegeln zugrunde (die Aromatase konvertiert Testosteron zu Oestradiol); andererseits kommt es zu einer erhöhten SHBG-Konzentration mit kompensatorisch ansteigendem totalem Testosteron, allerdings in Anbetracht der zunehmenden Proteinbindung sinkendem freiem und damit bioaktivem Testosteronspiegel [3]. Oestron und Oestradiol weisen im Gegensatz zum Testosteron eine geringere Bindungsaffinität an das Transportprotein SHBG auf. Steigt nun SHBG an, bindet dieses verhältnismässig mehr Testosteron als weibliche Geschlechtshormone, wodurch sich das Verhältnis der bioaktiven Geschlechtshormone weiter zu Ungunsten der männlichen Hormone verschiebt. Die Gynäkomastiebildung

bei der Hyperthyreose resultiert folglich aus einer erniedrigten freien Androgenkonzentration, kombiniert mit einer Oestradiolüberproduktion (gesteigerte Aromataseaktivität bei hohem Angebot an totalem Testosteron). Entsprechende laboranalytische Veränderungen waren bei unserem Patienten bei Diagnosestellung zu finden und normalisierten sich im Verlauf unter thyreostatischer Therapie vollständig.

Die SHBG-Synthese wird primär durch die Konzentration der Sexualhormone, daneben allerdings auch durch Schilddrüsenhormone und einige weitere hormonale (u.a. Insulin, Prolaktin) und nicht hormonale Faktoren (u.a. körperliche Aktivität, Körpergewicht, BMI, Ernährung) reguliert [5]. Thyroxin steigert die SHBG-Produktion in der Leber via Erhöhung des Transkriptionsfaktors «hepatocyte nuclear factor-4 α » (HNF-4 α), der als Hauptregulator der SHBG-Transkription zu fungieren scheint [5].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 2007;357(12):1229–37.
- 2 Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(5):779–95.
- 3 Olivo J, et al. Estrogen metabolism in hyperthyroidism and in cirrhosis of the liver. *Steroids.* 1975;26(1):47–56.
- 4 Bercovici JP, Mauvais-Jarvis P. Hyperthyroidism and gynecomastia: metabolic studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;35(5):671–7.
- 5 Thaler MA, Seifert-Klauss V, Luppä PB. The biomarker sex hormone-binding globulin – from established applications to emerging trends in clinical medicine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(5):749–60.

Das Wichtigste für die Praxis

- Differentialdiagnostisch ist die Gynäkomastie von der Pseudogynäkomastie (Fetteinlagerung ohne Drüsenproliferation) und vom Mammakarzinom abzugrenzen.
- Durch die Kombination aus sorgfältiger Anamnese und klinischer Untersuchung sowie wenigen laboranalytischen Tests ist in der Regel eine ätiologische Zuordnung der Gynäkomastie möglich.
- Der Hyperthyreose-induzierten Gynäkomastie liegen pathophysiologisch eine Dysbalance der physiologischen Testosteron/Oestrogen-Ratio aufgrund einer gesteigerten Aromataseaktivität sowie einer erhöhten SHBG-Konzentration zugrunde.