

Ginecomastia

Gynecomastia

Evandro Eduardo Canhaço¹
Simone Elias²
Afonso Celso Pinto Nazário³

Palavras-chave

Ginecomastia
Fisiopatologia
Diagnóstico
Terapêutica

Keywords

Gynecomastia
Physiopathology
Diagnosis
Therapeutics

Resumo

O objetivo deste trabalho foi observar na literatura dados referentes à etiologia da ginecomastia, seu diagnóstico e aspectos radiológicos. A metodologia adotada foi a pesquisa bibliográfica sistematizada para a produção de um artigo de revisão, de modo a responder ao objetivo proposto. A ginecomastia pode ser dividida em fisiológica (neonatal, puberal e senil) e patológica (resultante da diminuição da ação da testosterona, ou do aumento da ação estrogênica, por mecanismo de indução por drogas, idiopática ou secundária a outras causas). O diagnóstico deve ser realizado através do exame físico, investigação endócrina e exames radiológicos, como a mamografia e a ultrassonografia. O tratamento está baseado na orientação, medicamentos e, em último caso, cirúrgico.

Abstract

The objective of this study was to observe data in the literature regarding the etiology, diagnosis and radiological aspects of gynecomastia. The methodology included a systematic literature search to produce a review article in order to meet the objective. Gynecomastia can be divided into physiologic (neonatal, pubertal and senile) and pathological (due to decreased action of testosterone, increased estrogen action, drug-induced, idiopathic or due to other causes). The diagnosis could be made by physical examination, endocrine and radiological investigation, as mammography and ultrasound. The treatment is based on the guidance, medication and, ultimately, surgery.

¹Médico mastologista especializado em Diagnóstico e Procedimentos Invasivos em Mastologia pela Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

²Pós-doutora; Coordenadora do Ambulatório da Disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

³Livre Docente; Chefe da Disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Simone Elias – Avenida Ibirapuera, 2907, sala 218 – Indianópolis – CEP: 04029-200 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: simone.elias@me.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Etimologicamente, ginecomastia provém do grego *gyne* (mulher) e *mastos* (mama), sendo definida como o crescimento benigno da mama masculina, de maneira transitória ou definitiva.

Diferentemente da mulher, as doenças da mama masculina não são objeto de preocupação na população. Devido a isso, a incidência real da ginecomastia não é conhecida com precisão, porém, autópsias revelaram que 5 a 9% dos homens têm essa alteração¹.

A ginecomastia ocorre devido ao aparecimento de ramificações secundárias dos ductos e hiperplasia estromal e deve ser diferenciada do aumento de volume causado pelo acúmulo de gordura denominado lipomastia ou falsa ginecomastia.

Os principais sintomas que levam o homem a procurar ajuda médica são desconforto, aumento do volume das mamas e medo de doença maligna¹.

Com exceção da síndrome de Klinefelter, não há relatos de que a ginecomastia predisponha ao desenvolvimento de carcinoma².

O objetivo deste trabalho foi observar na literatura dados referentes à etiologia da ginecomastia, seu diagnóstico, incluindo os aspectos radiológicos e o tratamento.

Metodologia

A metodologia adotada foi a pesquisa bibliográfica sistematizada para a produção de um artigo de revisão, de modo a responder ao objetivo proposto. Foi utilizada a busca ativa de artigos contendo o tema proposto, utilizando uma única combinação com todos os descritores, por meio de *browser* científico (Google Scholar), portais (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP e Conselho Federal de Medicina – CFM), banco de dados bibliográficos virtuais (MEDLINE, LILACS, Cochrane, SciELO, High Wire, Ovid), utilizando como palavras-chave: ginecomastia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Foram encontrados 27 artigos no período de 1997 a 2011. Critérios de inclusão: neonatal, puberal, senil, medicamentosa. Critério de exclusão: pseudoginecomastia.

Discussão

A etiologia da ginecomastia pode ser dividida em fisiológica e patológica.

Fisiológica

Existem três períodos bem definidos de causa fisiológica: neonatal, puberal e senil.

No período neonatal ocorre devido à ação dos hormônios maternos e/ou placentários, se inicia em torno do terceiro dia e permanece por, aproximadamente, duas a três semanas.

Na adolescência a ginecomastia é comum, atingindo dois em cada três rapazes³. Nesse período ocorre desajuste na relação estrogênios/androgênios, havendo predomínio do estradiol plasmático. Inicia-se por volta dos 10 anos, tendo pico aos 14 e involução em torno dos 17 anos. É a ginecomastia de maior incidência, prevalecendo em 30 a 60% dos adolescentes e podendo ser uni ou bilateral, simétrica ou assimétrica, concêntrica ou excêntrica³. Habitualmente, o tecido glandular tem menos de 4 cm e corresponde à mama feminina no estágio I-II de Tanner⁴. Clinicamente é subareolar, móvel, não aderente à pele nem a tecidos subjacentes³. É bilateral em 55% dos casos. A macroginecomastia é definida por mamas maiores do que 5 cm e de aspecto análogo à mama feminina (estádio III-IV Tanner)⁴.

Alguns estudos demonstraram decréscimo na relação androgênios/estrogênios nos adolescentes com ginecomastia quando comparados com adolescentes sem ginecomastia. Outros estudos encontraram aumento da atividade da aromatase nos fibroblastos da pele dos adolescentes com ginecomastia³. Na prática clínica o caso mais típico é de um adolescente saudável, obeso ou com excesso de peso. A ginecomastia é uma fase transitória que na maioria desaparece em 12 a 18 meses de evolução. Se o diâmetro for superior a 2 cm, a regressão pode demorar até 2 anos. Ao fim de 2 anos pode persistir uma ginecomastia residual numa ou em ambas as mamas por fibrose em até 8% dos casos³. A macroginecomastia, seja fisiológica ou patológica, não regride espontaneamente e por isso necessita de tratamento, geralmente cirúrgico.

A ginecomastia senil é causada devido a um estado de hipogonadismo que ocorre em vários graus por volta dos 60 anos, como consequência de uma diminuição da concentração total e livre de testosterona, aumento da globulina ligadora dos hormônios sexuais, alterações do hormônio luteinizante (LH) e níveis de estradiol mantidos³. Sugere-se que o aumento da aromatização periférica dos androgênios em estrogênios está relacionado com o aumento da adiposidade que contribui para a elevação dos estrogênios circulantes e, desse modo, para ginecomastia senil nos idosos. A globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) também aumenta com a idade, e como a sua afinidade é maior para a testosterona, que nessa idade está diminuída, é um fator que acentua a diminuição da taxa de testosterona livre circulante³.

O grupo etário mais atingido situa-se entre os 50 e 69 anos, com uma incidência de 72%³.

Patológica

Classificada em diferentes grupos¹:

- Devido à diminuição da produção ou ação da testosterona, podendo ser congênita ou adquirida. No Quadro 1 estão descritas as principais causas de ginecomastia congênita ou adquirida;
- Causada pelo aumento da ação estrogênica, devido ao aumento na produção (tumores testiculares, pulmonares) ou ao aumento da aromatização periférica (doenças hepáticas, suprarrenais, hiper e hipotireoidismo, desnutrição), sendo o hipertireoidismo a doença mais associada com a ginecomastia;
- Induzida por drogas⁵: algumas que causam ginecomastia por mecanismo conhecido e outras por mecanismo desconhecido (Quadro 2);
- Outras causas: relacionadas à parede torácica, como derrame pleural, cor pulmonale crônico, tuberculose ou após toracotomia;
- Idiopática: corresponde a 50% dos casos. Deve ser considerada sem causa detectável quando nenhuma evidência etiológica for encontrada⁵.

Fases histológicas

Existem duas fases histológicas a serem relatadas: a proliferativa ou florida e a fibrótica. A ginecomastia inicia com a proliferação do epitélio ductal, hiperplasia e edema do tecido conjuntivo e do estroma periductal com aumento da vascularização. É a denominada fase proliferativa, correspondente ao tipo florido e é reversível ao se tratar a causa subjacente⁶.

Mas quando a evolução é superior a dois anos, ocorrem modificações do quadro histológico com menor crescimento epitelial e aumento da fibrose e hialinização do estroma periductal. Essa fase fibrótica não é reversível, sendo necessária cirurgia para corrigir a ginecomastia¹.

Quadro 1 - Principais causas de ginecomastia patológica (congênita ou adquirida)

Congênita	Anorquia congênita
	Síndrome de Klinefelter: cromossomo 47XXY, com testículos pequenos, hipofunção das células de Leydig, levando a níveis baixos de testosterona e concentração elevada de estrogênios (*) Há um aumento significativo do câncer de mama nesses indivíduos
	Síndromes de Rosewater, Gwinup e ginecomastia familiar de Hamwi: hipogonadismo sem hipospádia e padrão XY normais
	Síndrome de Reifenstein e de feminilização testicular: resistência a androgênios
Adquirida	Defeitos na produção de testosterona
	Traumatismo
	Orquite viral
	Tratamentos com radioterapia ou quimioterapia
	Distrofias musculares

Citologicamente, o tipo florido apresenta-se com um aspirado moderadamente hiperplasmático e atipia nuclear moderada. O tipo fibrótico define-se por um aspirado hipocelular e com escassas células epiteliais sem atipia⁶.

Diagnóstico

A maioria dos pacientes com ginecomastia é assintomática, sendo essa condição detectada durante o exame físico, que estabelece o diagnóstico com certa facilidade⁷.

A história clínica é fundamental na orientação diagnóstica. Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes referem história de trauma mamário, sendo esse o fator desencadeante da percepção da ginecomastia. O sinal clínico mais relevante é o aumento da mama, na maioria dos casos unilateral. Deve-se inquirir sobre o início e duração da ginecomastia, sintomatologia associada (crescimento rápido e doloroso é mais preocupante do que um crescimento lento, indolor ao longo de anos), medicação em curso ou já efetuada, doenças concomitantes, sinais de hipogonadismo (como infertilidade, diminuição da libido e disfunção erétil). As doenças sistêmicas associadas a hipogonadismo e/ou ginecomastia também devem ser inquiridas³.

A história medicamentosa e social é importante para determinar o abuso de álcool ou de drogas. Deve-se diferenciar ginecomastia de lipomastia (pseudoginecomastia) em pacientes obesos, em que há exclusivamente tecido adiposo, e sem aumento da glândula mamária. A história clínica completa associada ao exame físico muitas vezes é suficiente para o diagnóstico.

Quadro 2 - Drogas que podem induzir ginecomastia por mecanismo conhecido ou desconhecido

Mecanismo conhecido	Ligação aos receptores de estrógeno	Cremes ou substâncias que contenham estrogênio Exemplos: digitálicos, clomifeno, cannabis, isoniazida
	Estímulo à síntese de estrógeno	Gonadotrofinas, hormônio de crescimento
	Precursores para aromatização	Andrógenos exógenos
	Lesão testicular	Bisulfan, nitrosureia, vincristina, etanol
	Bloqueio da síntese de testosterona	Cetoconazol, espironolactona, metronidazol, etomidato, leuprolide
	Bloqueio da ação androgênica	Flutamida, finasterida, ciproterona, cimetidina, espironolactona
Mecanismo desconhecido	Liberação do estrógeno da globulina ligadora dos hormônios sexuais(SHBG)	Espironolactona, etanol
	Drogas anti-hipertensivas ou com ação cardíaca	Bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores, amiodarona, metildopa, nitratos
	Drogas psicotrópicas	Neurólépticos, diazepam, fenitoína, antidepressivos tricíclicos, haloperidol
	Drogas contra doenças infecciosas	Medicamentos para terapia anti-HIV
	Outras	Anfetaminas, teofilina, omeprazol, domperidona, heparina

No exame físico, o achado característico consiste em nódulo discoide, de consistência elástica, bordas bem delimitadas, não aderidas aos planos profundos e com crescimento concêntrico⁹. Sua consistência é mais ou menos firme em razão da proporção entre tecido fibroglandular e tecido adiposo. Diferencia-se do câncer devido à sua mobilidade e não aderência à pele, além de sua localização concêntrica. Se uma massa excêntrica é encontrada, um diagnóstico alternativo tem que ser considerado e a mamografia obrigatoriamente deve ser solicitada, entre outros exames. No doente não obeso deve-se palpar pelo menos 2 cm de tecido mamário subareolar para definir e/ou confirmar ginecomastia. Pode haver derrame papilar nos casos de uso de medicamentos. É de extrema importância o exame testicular para excluir sinais de hipogonadismo.

A investigação de rotina está confinada aos testes de função hepática e à radiografia do tórax no doente idoso, a não ser que exista uma razão para suspeitar de anormalidade endócrina, e nesse caso é necessário dosagem hormonal de testosterona (T), gonadotrofina coriônica humana (hCG), estradiol (E2) e hormônio luteinizante (LH)³. Diagnostica-se hipogonadismo primário quando há níveis elevados de LH e baixos de T. Se houver aumento de LH e T, deve-se investigar alteração de tireoide. Já se estiverem presentes altos valores de hCG ou E2, é necessário descartar tumores testiculares germinativos⁹.

Há casos relatados em que a ginecomastia foi o primeiro sinal de paciente com tumor de células germinativas¹⁰.

No adolescente ou no adulto, com ginecomastia uni ou bilateral, dolorosa, hipersensível e com história clínica e exame físico sem alterações, devemos sempre dosar os níveis de hCG, LH, testosterona e estradiol⁸.

Os testes laboratoriais em indivíduos com ginecomastia assintomática, sem história clínica sugestiva de causa patológica subjacente, provavelmente não são necessários, e a avaliação hormonal nestes casos se mantém controversa⁴.

O fluxograma da Figura 1 resume a etiologia da ginecomastia de acordo com as dosagens hormonais e exames de imagem.

O algoritmo utilizado na rotina da propedêutica da ginecomastia no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo está ilustrado na Figura 2.

Aspectos radiológicos

A exclusão de doença maligna é importante na ausência ou numa causa mal definida, na doença unilateral e quando a massa palpável é excêntrica em vez da usual concentricidade da lesão benigna. A malignidade pode ser muitas vezes diagnosticada pela mamografia e casos de pseudoginecomastia são identificados

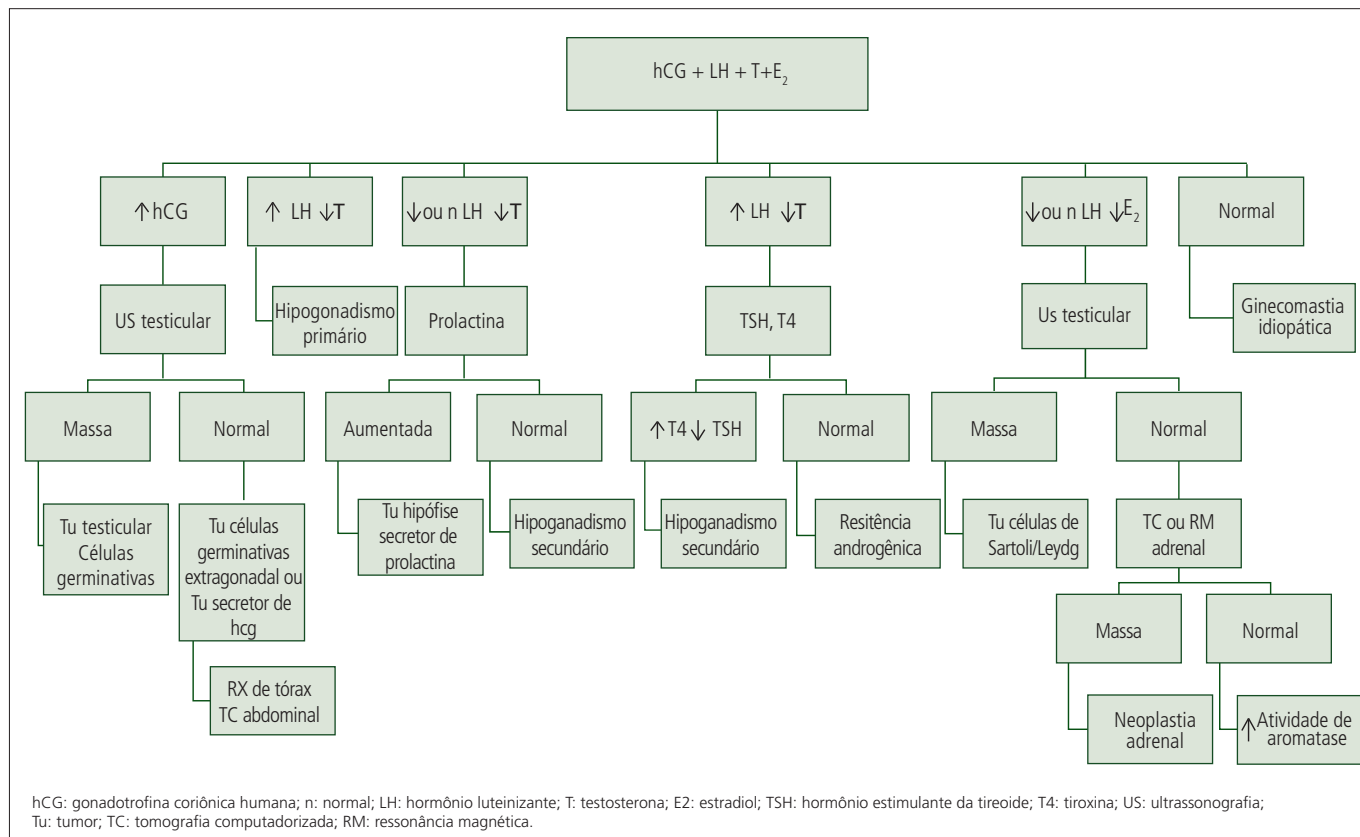


Figura 1 - Etiologia da ginecomastia de acordo com as dosagens hormonais e exames de imagem

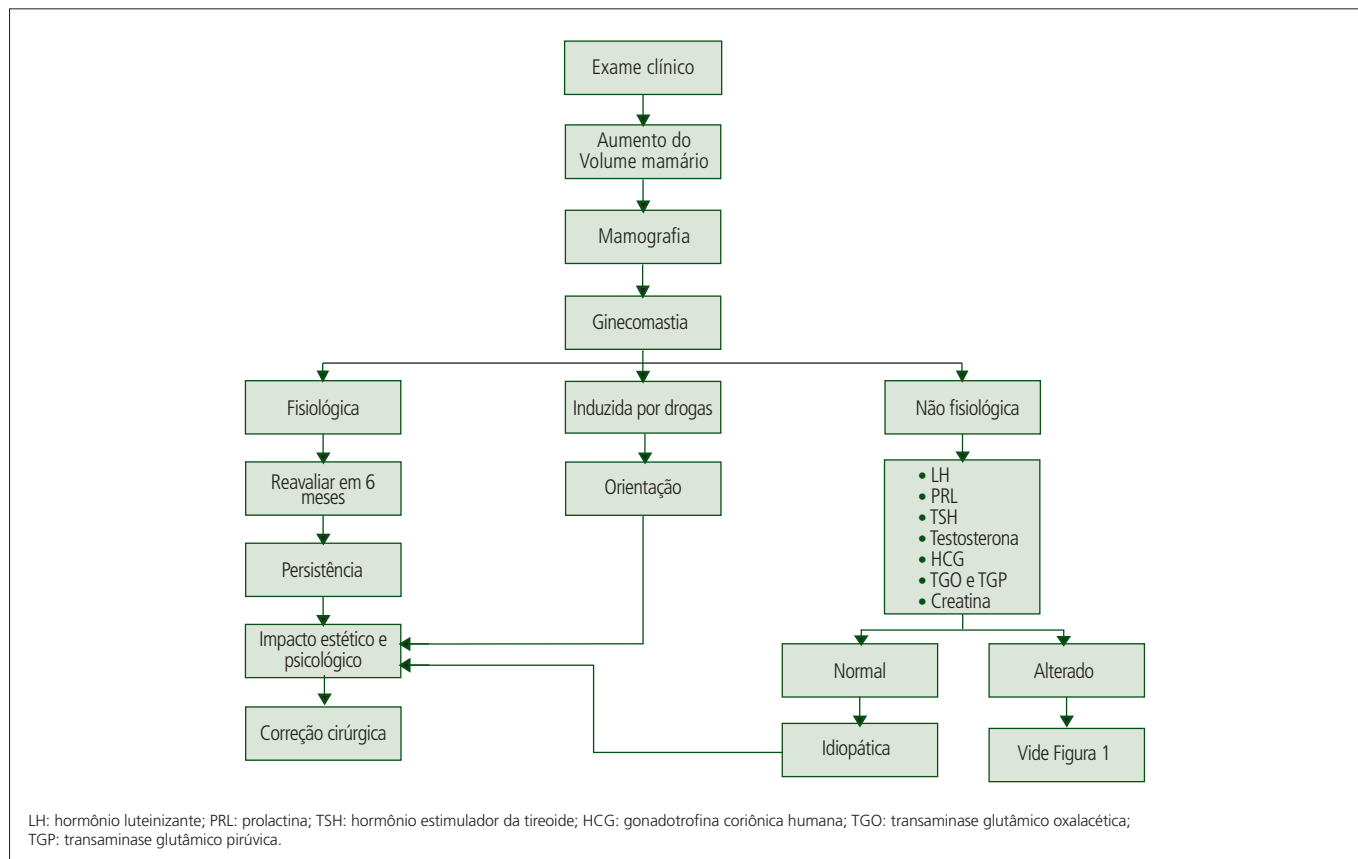


Figura 2 - Algoritmo da propedêutica da ginecomastia no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo

pela ausência de tecido mamário. A mamografia no homem representa menos de 1% dos exames mamográficos realizados na maioria dos serviços de radiologia¹¹.

Não há consenso na literatura sobre o primeiro exame de imagem a ser realizado. Alguns autores sugerem que a ultrassonografia seja o primeiro exame, devido ao baixo custo e pelo fato da mamografia ser de difícil realização em homens¹². Com a modernização da técnica e auxílio da dopplerfluxometria, houve melhora da sensibilidade e especificidade, e é considerado por alguns autores o método mais preciso de diferenciação¹².

Outros autores, por outro lado, definem a mamografia como exame padrão-ouro na ginecomastia, devendo a ultrassonografia ser reservada aos casos em que a mamografia foi inconclusiva ou recusada pelo paciente¹³. Na mamografia, a ginecomastia aparece como uma opacidade em “chama de vela”, estendendo-se à gordura circundante.

Há estudos orientando a realização de mamografia de maneira habitual em homens com ginecomastia e idade superior a 50 anos¹⁴. Outros estimulam a realização de ultrassonografia complementar à mamografia com o objetivo de ter um diagnóstico mais preciso¹⁵. E há autores, ainda, que afirmam que a mamografia em homens nunca deve ser realizada, exceto quando há forte suspeita clínica de neoplasia maligna de mama¹⁶.

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) tem sido proposta por alguns autores, porém a maioria refere sua falta de utilidade devido ao resultado pobre⁵.

A ecografia testicular é um método não invasivo, de fácil disponibilidade, que pode detectar inúmeras anormalidades. É útil na determinação do volume testicular e contribui para identificação de tumores, mesmo os de tamanho reduzido. Deve ser realizada nos casos de elevação dos níveis de hCG.

Tratamento

Na maioria das vezes, a explicação cuidadosa ao paciente de que a ginecomastia é uma doença benigna, limitada, não maligna nem pré-maligna, assim como tranquilizá-lo quanto às suas preocupações são suficientes. Em uma minoria dos doentes será necessário tratamento devido ao incomôdo ou à alteração cosmética que provoca. Na maioria dos pacientes bastará tratar a causa desencadeante e identificada da ginecomastia. Quando o tamanho do aumento mamário é inferior a 4 cm o médico poderá esperar sua regressão espontânea³.

Para o tratamento clínico, existem três tipos de medicação, conforme a causa identificada: os androgênicos (testosterona e danazol), os inibidores da aromatase (testolactona) e os

antiestrogênicos (tamoxifeno e clomifeno)¹⁷. Não há estudos conclusivos sobre a terapia com testosterona, devido à possibilidade desta servir como substrato para a aromatização periférica a estrogênios. O danazol, um androgênio fraco, inibe a secreção de gonadotropinas e também pode diminuir a testosterona¹⁸.

Os inibidores da aromatase atuam bloqueando a enzima responsável pela conversão periférica de androstenediona e testosterona em estradiol e estrona, porém, não existem estudos recentes com letrozol ou anastrozol, somente com a testolactona¹⁸.

O tamoxifeno é um forte antagonista do estrógeno na mama. Apesar de não ser aprovado pelo *Food and Drug Administration* para o tratamento da ginecomastia, o uso de tamoxifeno por três meses demonstrou ser efetivo. Estudos obtiveram 80% de regressão parcial da ginecomastia e até 60% com regressão completa, além da diminuição da dor e da hipersensibilidade ao fim de um mês de tratamento⁸. A terapia com tamoxifeno é reservada exclusivamente à ginecomastia idiopática após a avaliação completa. O uso do citrato de clomifeno ainda está sendo investigado e não é considerado primeira linha no tratamento.

Em casos de ginecomastia fisiológica persistente ou nos casos com evolução superior a 18 meses, a opção terapêutica mais adequada é a cirúrgica¹⁹.

O impacto psicológico também deve ser avaliado, uma vez que a ansiedade, a depressão e a fobia social são significativamente maiores nesses pacientes, principalmente em adolescentes²⁰.

Conclusão

O desenvolvimento mamário anômalo, como a ginecomastia, ainda que apenas transitório (adolescência e senilidade) e embora não seja uma doença maligna, deve ser valorizado, pois pode causar importante morbidade psicológica.

Na maioria das vezes, seu manejo inclui apenas acompanhamento (fisiológica) e interrupção da causa externa (drogas lícitas ou ilícitas), embora o tratamento medicamentoso e até cirúrgico possa ser necessário.

Quando a ginecomastia ocorre fora dos períodos de alteração hormonal (fisiológica) ou sem outras causas externas, deve-se estar atento principalmente para as causas tumorais (testículo e adrenal).

Leituras suplementares

- Ramos JL, Vieira G. Ginecomastia. Parte IV – Problemas clínicos. 4.7 Abordagem do paciente com problemas endócrinos, metabólicos e da nutrição. [cited 2015 Mar 15]. Available from: <http://csgois.web.interacesso.pt/MGFV001MASTER/textos/47/273_texto.html>
- Facina G, Nazário ACP, Kemp C, Gebrim LH. Carcinoma de mama em homem: epidemiologia e tratamento. *Rev Bras Mastologia*. 2006;16(3):131-5.
- Bland KI, Copeland EM. The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases. Capítulo 6: Ginecomastia. Philadelphia: Elsevier; 2004.
- Lima SRS. Ginecomastia [dissertação]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2008. p. 1-40.
- Alonso MER, Pérez CC. Ginecomastia. *La Medicina Hoy*. 2004;67(1542):48-52. [cited 2015 Mar 15]. Available from: <<http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/67/1542/48/1v67n1542a13069259pdf001.pdf>>
- Zackhour H, Wells, C. Diagnostic cytopathology of the breast. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 1-10.
- Boff RA, Wisintainer F. Mastologia moderna: abordagem multidisciplinar. 1a ed. Caxias do Sul: Mesa Redonda; 2006. p. 223.
- Braunstein GD. Ginecomastia. *N Engl J Med*. 2007;357:1229-37.
- Frasson AL. Doenças da mama: guia prático baseado em evidências. São Paulo: Ateneu; 2011.
- Kolitsas N, Tsambalas S, Dimitriadis F, Baltogiannis D, Vlachopoulou E, Vappa S. Ginecomastia as a first clinical sign of nonseminomatous germ cell tumor. *Urol Int*. 2011;87(2):248-50.
- Maranhão N, Costa I, Nascimento RCG. Anormalidades radiológicas da mama masculina. *Rev Imagem*. 1998;20(1):7-13.
- Derkacz M, Chmiel-Perzyska I, Nowakowski A. Gynecomastia: a difficult diagnostic problem. *Endokrynol Pol*. 2011;62(2):190-202.
- Dialani V, Baum J, Mehta TS. Sonographic features of gynecomastia. *J Ultrasound Med*. 2010;29(4):539-47.
- Cooper RA, Gunter BA, Ramamurthy L. Mammography in men. *Radiology*. 1994;191(3):651-6.
- Jackson VP, Gilmor RL. Male breast carcinoma and gynecomastia: comparison of mammography with sonography. *Radiology*. 1983;149(2):533-6.
- Nuttall FQ. Gynecomastia. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(10):961-2.
- Fawzi A, Bain J. Gynecomastia. In: Paletta C, Talavera F, Shenaq SM (eds). *The eMedicine Clinical Knowledge Base, Institutional Edition*. WebMD; 1996-2006.
- Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(6):511-7.
- Oroz J, Pelay MJ, Roldán P. Ginecomastia: tratamiento quirúrgico. *Anales Sin San Navarra*. 2005;28(Suppl 2):109-16.
- Kinsella C Junior, Landfair A, Rottgers SA, Cray JJ, Weidman C, Deleyiannis FW. The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(1):1-7.