

**P. Girardi<sup>1-2</sup>, D. Milardi<sup>1-2</sup>, A. Pontecorvi<sup>1-2</sup>**

<sup>1.</sup> UOC Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, 00168, Roma.

<sup>2.</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

#Corresponding Author: Paola Girardi [paola.girardi@quest.policlinicogemelli.it](mailto:paola.girardi@quest.policlinicogemelli.it)

**Background:** la ginecomastia è una condizione clinica caratterizzata dalla proliferazione di tessuto ghiandolare mammario nel soggetto di sesso maschile che si differenzia dalla pseudoginecomastia dovuta, invece, all'aumento della componente adiposa sottocutanea. Le cause sottostanti l'incremento del volume mammario, pur nella loro eterogeneità eziopatogenetica, condividono un denominatore comune rappresentato dall'alterato rapporto tra androgeni ed estrogeni.

**Caso clinico:** un paziente di 51 anni giungeva alla nostra attenzione per insorgenza di ginecomastia bilaterale da circa 6 mesi, tachicardia, cefalea frontale resistente ad analgesici, diplopia e calo ponderale di circa 5 Kg negli ultimi 3 mesi (BMI: 24.3 kg/m<sup>2</sup>).

In anamnesi riferiva ipercolesterolemia in terapia con rosuvastatina 10 mg/die, gastrite cronica in terapia con cimetidina 200 mg al bisogno e disturbo d'ansia generalizzato trattato con sertralina 50 mg/die. Anamnesi familiare muta per endocrinopatie e sostanze d'abuso. Negava calo della libido.

Gli esami di funzionalità epatica e renale risultavano nella norma diversamente da quelli **ormonali** che evidenziavano:

ormone	valore	range di riferimento
FSH	4 mU/ml	1.0-10.0 mU/ml
LH	<b>14 mU/ml</b>	2.5-10 mU/ml
testosterone	<b>9.5 ng/mL</b>	2.5-8.4 ng/mL
SHBG	<b>90 nmol/L</b>	10-57 nmol/L
albumina	4.2 g/dL	3.4-4.8 g/dL
Free-T calcolato	<b>0.084 ng/dL</b>	4.06-15.6 ng/dL
17-β-estradiolo	<b>59 pg/mL</b>	15-44 pg/mL
βHCG	2 mU/mL	0-5 mU/mL
prolattina	<b>76 ng/ml</b>	3.5-15.5 ng/ml
ACTH	<b>7 pg/ml</b>	10-55 pg/ml
cortisolo	64 ng/mL	60-220 ng/mL
GH	0.3 ng/mL	<8 ng/mL
IGF-1	57 ng/mL	50-215 ng/mL

L'**ecografia mammaria** documentava ipertrofia bilaterale del tessuto adiposo e l'**ecocolordoppler testicolare** non mostrava lesioni focali.

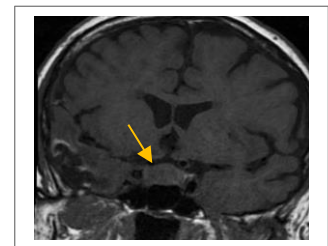
Per escludere interferenze farmacologiche si sospendeva la terapia con cimetidina, si sostituiva la rosuvastatina con

ezetimibe e, come da indicazione psichiatrica, veniva interrotta la sertralina. A distanza di 4 mesi dalla sospensione dei tre farmaci si riscontrava persistente iperprolattinemia con contestuale ipertiroidismo secondario: **prolattina 81 ng/ml** (3.5-15.5); **TSH 11.8 μU/ml** (0.35-3.8); **FT3 8.3 pg/mL** (2.4-4.2); **FT4 25.8 pg/ml** (8.5-16.5).

L'**ecografia tiroidea** documentava quadro compatibile con gozzo multinodulare diffuso in assenza di lesioni con caratteristiche ecografiche sospette.

Il **test di stimolo con TRH** 200 mcg ev mostrava mancato aumento del TSH.

L'**RMN ipofisi con mdc** evidenziava macroadenoma ipofisario con diametro massimo 12 mm esteso bilateralmente fino al seno cavernoso.



Il paziente veniva sottoposto ad intervento neurochirurgico di asportazione per via transfenoidale della lesione il cui esame istologico confermava la diagnosi di macroadenoma ipofisario a secrezione isolata di TSH.

A distanza di un mese dall'intervento tornava a controllo con esami di funzionalità ipofisaria a target e **normalizzazione** sia dell'**SHBG** che del **testosterone totale**. Risultando il TSH indosabile iniziava levotiroxina a dosaggio sostitutivo.

Tuttavia, nonostante la regressione della sintomatologia d'esordio, restando invariata la pseudoginecomastia veniva eseguita mastectomia radicale per garantire la completa risoluzione dell'ineestetismo.

**Discussione:** il caso clinico illustra un quadro di pseudoginecomastia da iperestrogenismo in corso di TSH-oma. L'incrementata produzione dell'SHBG epatica, sostenuta dall'ipertiroidismo secondario, determina una ridotta concentrazione di testosterone libero con conseguente incremento dell'LH ipofisario. L'aumento dell'LH garantisce il ripristino dei valori di testosterone totale ai limiti alti del range di normalità favorendo, inoltre, la conversione degli androgeni in estrogeni mediata dall'aromatasi.

**Take home message:** al fine di identificare anche condizioni patologiche più raramente associate a ginecomastia risulta essenziale indagare tempestivamente sia la funzionalità tiroidea che la concentrazione dell'SHBG il cui ruolo risulta chiave nella genesi dell'iperestrogenismo secondario.

**Bibliografia:**

- 1.Kanakis GA et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019.
- 2.Narula HS et al. Gynaecomastia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014.