

8

ภาวะผู้ชายที่มีเต้านมโต (gynecomastia)

ธิดี สนับบุญ

เป็นปัญหาทางคลินิกที่พบบ่อย ซึ่งอาจเป็นส่วนหนึ่งของการเปลี่ยนแปลงปกติของร่างกาย (physiologic change) หรือ เป็นผลของความผิดปกติ (pathological etiology) เช่น ยา เนื้องอก หรือความผิดปกติของฮอร์โมนของผู้ป่วย จึงเกิดคำถามว่ากรณีใดที่ควรทำการตรวจหาสาเหตุ และการรักษาที่เหมาะสม

ความหมาย

คือ เต้านมส่วน glandular ของผู้ชายที่มีขนาดมากกว่า 20 มิลลิเมตร หรือเกินกว่าฐานของหัวนม (nipple-areolar complex)⁽¹⁾ ลักษณะที่ตรวจพบคือ ก้อนเนื้อบริเวณฐานของหัวนมเคลื่อนที่ได้ (moveable) ลักษณะ firm หรือ rubbery พบได้ทั้งข้างเดียวหรือสองข้าง อาจมีอาการเจ็บ (mastodynia) ร่วมด้วย

ระบาดวิทยา

ขึ้นกับเกณฑ์การวินิจฉัยและวิธีการตรวจ ความชุกช่วงวัยรุ่นและผู้ใหญ่พบร้อยละ 40-65⁽¹⁾ พบทั้งสองข้างประมาณร้อยละ 25-75 ความชุกของภาวะ gynecomastia เพิ่มขึ้นตาม อายุ และค่าดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ปัจจุบันพบเพิ่มขึ้นอาจเนื่องจากการปนเปื้อนของสาร endocrine disruptor เช่น สาร phthalate หรือ bisphenol จากสิ่งแวดล้อม^(2, 3)

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

เต้านมที่พบมีลักษณะและโครงสร้างเหมือนกับของเพศหญิงปกติ ประกอบด้วยสองส่วน คือ ductal epithelium และ periductal connective tissue และเมื่อพิจารณาจากระยะของภาวะ gynecomastia สามารถแบ่งได้ 3 ระยะ คือ ระยะ florid หรือช่วง 3-4 เดือนแรก จะพบภาวะ hyperplasia ของส่วน epithelial และ stromal cell ร่วมกับ vascularity และมี periductal edema ระยะ intermediate และ ระยะ fibrous ซึ่งจะเมื่อผ่านไปประมาณ 12 เดือน พบภาวะ hyalinization และ fibrous tissue โดยเฉพาะส่วนของ periductal ขณะที่ปริมาณของ epithelium จะมีสัดส่วนลดลง จึงเป็นเหตุผลที่ภาวะ gynecomastia ที่เป็นมานานมักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา

สาเหตุของภาวะ gynecomastia

ฮอร์โมนที่ควบคุมการเติบโตและขนาดของเต้านม ประกอบด้วย ฮอร์โมน estrogen (E) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้น mammary epithelial tissue ให้เจริญเติบโต ขณะที่ฮอร์โมน testosterone (T) จะออกฤทธิ์ตรงข้าม นอกจากนี้ยังพบตัวรับของฮอร์โมนอีกหลายชนิดได้แก่ luteinizing hormone (LH), human chorionic gonadotrophin (hCG), prolactin (PRL), progesterone และ insulin-like growth factor (IGF)-I

ภาวะ gynecomastia เกิดจากความไม่สมดุลของระดับฮอร์โมน E และ T (E/T ratio) ที่เต้านม ระดับของฮอร์โมน E ที่สูงขึ้น (hyperestrogenemia) จากการได้รับจากภายนอก เนื้องอก และการทำงานของเอนไซม์ aromatase ที่มากกว่าปกติ (aromatase excess) หรือผลจากฮอร์โมน T ที่ลดลง ซึ่งจากการสร้างที่ลดลง (hypogonadism) หรือการเปลี่ยนแปลงของระดับ sex hormone binding globulin (SHBG) เนื่องจากฮอร์โมน T จะจับกับโปรตีนดังกล่าวได้มากกว่าฮอร์โมน E ประมาณ 2-5 เท่า ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของโปรตีน SHBG ทำให้มี free form ของฮอร์โมน T ลดลง⁽⁴⁾

1. ภาวะ physiology มี 3 ช่วงอายุที่ถือว่าเป็นภาวะปกติ ได้แก่

วัยทารกแรกเกิด พบประมาณร้อยละ 60-90 เป็นผลจากฮอร์โมน E ของมารดาหรือรก หายเองหลังคลอดประมาณ 2-3 สัปดาห์ ไม่เกินอายุ 1 ปี

ช่วงเข้าวัยรุ่นหนุ่ม (puberty) พบร้อยละ 30-66 ของเด็กผู้ชาย เต้านมจะเริ่มโตตั้งแต่อายุ 10 ปี พบบ่อยที่สุดช่วงอายุ 13-14 ปี อาจมีอาการเจ็บรุ่มหายเองประมาณ 6-12 เดือนเนื่องจากช่วงอายุนี้นี้จะมีอัตราส่วนของ E/T ที่สูงขึ้น จะหายไปเองร้อยละ 95

วัยผู้สูงอายุ ช่วงอายุระหว่าง 50-69 ปี พบถึงร้อยละ 72-80 เกิดจากฮอร์โมน T ที่ลดลงร่วมกับปริมาณ SHBG ที่เพิ่มขึ้น และ aromatase activity สูงขึ้น เนื่องจากระดับ LH ที่สูงขึ้นและปริมาณไขมันตามร่างกายเพิ่มขึ้น

2. ภาวะ pathology

2.1 ฮอร์โมน E สูง ได้แก่

เนื้องอกที่สร้างฮอร์โมนเพศหญิง เช่น เนื้องอกของอัณฑะ (testicular tumor) เช่น Leydig cell tumor, Sertoli cell tumor และ เนื้องอกของต่อมหมวกไต (adrenal tumor)

ยาหรืออาหารที่มีฮอร์โมนเพศหญิงหรือสารที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงเป็นส่วนผสม เช่น ยาคุมกำเนิด และ ยา digoxin หรือ สารกลุ่ม endocrine disruptor เช่น phthalate จากเครื่องใช้ที่ทำจากพลาสติก⁽³⁾ เป็นต้น

ภาวะที่มีเอนไซม์ aromatase เพิ่มขึ้น ได้แก่ เนื้องอกที่สร้างเอนไซม์ aromatase ได้แก่ human chorionic gonadotropin (hCG)-producing tumor มะเร็งปอดชนิด small cell lung cancer (SCLC) มะเร็งตับ (hepatoma) และเนื้องอก hemangiopericytoma เป็นต้น ภาวะอ้วน ภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ (thyrotoxicosis) และ กลุ่มโรค aromatase excess syndrome

ภาวะที่มี estrogen precursors (aromatizable androgens) มากขึ้น เช่น ได้รับฮอร์โมน T หรือ anabolic steroids

2.2 ฮอรโมน T ลดลง หรือ ภาวะ male hypogonadism ได้แก่ โรค Klinefelter's syndrome และ hypogonadotropic hypogonadism เป็นต้น

2.3 ฮอรโมน PRL สูงขึ้น ได้แก่ ยา เช่น methyl dopa, reserpine, phenothiazine, tricyclic antidepressant, metoclopramide, domperidone เป็นต้น หรือ ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานต่ำ (hypothyroidism) หรือ เนื้องอกต่อมใต้สมอง (pituitary tumor) เชื่อว่าเป็นผลโดยตรงของฮอรโมน PRL ต่อ mammary epithelial cell และ ผลทางอ้อมจากภาวะ hypogonadism

2.4 โรคของฮอรโมนที่เกี่ยวข้องกับการเติบโตของเต้านม ได้แก่ ภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ (thyrotoxicosis) เนื้องอกต่อมใต้สมองที่สร้าง growth hormone (GH)/IGF-I เช่น acromegaly หรือ cortisol ได้แก่ Cushing syndrome

2.5 โรคระบบทางกาย (systemic diseases) ได้แก่ ไตหรือตับวาย ภาวะ HIV

2.6 ยา (ตารางที่ 1) ได้แก่

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ androgen receptor ได้แก่ spironolactone, cimetidine, cyproterone acetate, bicalutamide และ flutamide

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างฮอรโมน androgen ได้แก่ ketoconazole และ spironolactone กลุ่มยา gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist เช่น leuprolide acetate และ finasteride ซึ่งเป็นยา กลุ่ม 5 α reductase inhibitor

ยาทำให้เกิดภาวะ hypogonadism ได้แก่ ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) สุรา (alcohol) กัญชา (marijuana) เฮโรอีน (heroin)

2.7 ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) เชื่อว่าเป็นผลของ local aromatase activity ที่สูงขึ้น

2.8 ยังไม่ทราบกลไก ได้แก่ ภาวะ refeeding, spinal cord injury

การศึกษาทางระบาดวิทยา สาเหตุที่พบบ่อย คือ ภาวะ physiologic ยา และ ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic)

ตารางที่ 1. ยาที่มีรายงานการเกิดภาวะ gynecomastia⁽⁵⁾

กลุ่มยา	ชื่อยา
ยาที่พบบ่อย	
Antiandrogens	bicalutamide, flutamide, nilutamide, finasteride, dutasteride
Antihypertensives	amlodipine, spironolactone, verapamil
Antiretrovirals	protease inhibitors ได้แก่ saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir nucleoside reverse transcriptase inhibitors ได้แก่ stavudine, zidovudine, lamivudine
Environmental exposures	phenothrin
Exogenous hormones	estrogen, prednisone
Gastrointestinal agents	histamine2-receptor blockers ได้แก่ cimetidine, ranitidine, metoclopramide
ยาที่น่าจะเกี่ยวข้อง	
Antibiotics	ketoconazole
Antihypertensives	calcium channel blockers ได้แก่ amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil
Psychiatric agents	diazepam, haloperidol, olanzapine, paliperidone, risperidone, ziprasidone
Antiretrovirals	efavirenz
Chemotherapeutic agents	methotrexate, cyclophosphamide, carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan, bleomycin, cisplatin, vincristine, methotrexate, actinomycin D, procarbazine
Exogenous hormones	androgens (abuse), finasteride
Gastrointestinal agents	proton pump inhibitors ได้แก่ omeprazole
Phytoestrogens	soy products
ยาที่เคยมีรายงาน	amiodarone, amphetamines, aripiprazole, atorvastatin, auranofin, benserazide, candesartan, captopril, carvedilol, cetirizine, clonidine, cyproterone acetate, dasatinib, diazepam, diethylstilbestrol, digoxin, domperidone, entecavir, ethanol, etretinate, fenofibrate, fluoxetine, gabapentin, heroin, imatinib, isoniazid, lisinopril, loratadine, marijuana, methadone, metronidazole, misoprostol, mytosterone, pamidronate, paroxetine, penicillamine, phthalates, pravastatin, pregabalin, ranitidine, rofecoxib, rosuvastatin, simvastatin, sulindac, sulpiride, sunitinib, theophylline, thiacetazone, venlafaxine, valproic acid, zoledronic

การวินิจฉัย⁽⁶⁾

1. ชักประวัติ อายุเริ่มเป็น ระยะเวลา (duration) nipple discharge, skin changes

ยา ความผิดปกติของอวัยวะ เช่น การบาดเจ็บ ติดเชื้อ หรือเนื้องอก cryptorchidism อาการแสดงของภาวะ hypogonadism เช่น ความต้องการทางเพศ (libido) โรคประจำตัว เช่น โรคตับ ไต หรือต่อมไทรอยด์เป็นพิษ ประวัติครอบครัวหรือโรคพันธุกรรม (ตารางที่ 2) ประวัติ ยา การใช้สารเสพติดหรือเหล้า รวมถึงประวัติการใช้ยา anabolic steroids

2. ตรวจร่างกาย กรณีที่ต้องการแยกภาวะ pseudogynecomastia และมะเร็งเต้านม โดยทำการตรวจในท่านั่ง (seated position) เพื่อดูลักษณะก้อน ผิวหนัง และ nipple และทำการคลำขณะที่ผู้ป่วยนอนราบ โดยให้มือสอดไว้ใต้ศีรษะ ใช้นิ้วหัวแม่มือและนิ้วชี้ลากจากบริเวณฐานเต้านมเข้าสู่บริเวณหัวนม ปกติของเต้านมของผู้ชายจะคลำได้เป็นก้อนไม่แข็ง (soft) ขนาดไม่เกินบริเวณ nipple-areola complex ขณะที่ภาวะ pseudogynecomastia จะไม่พบก้อน และมะเร็งเต้านม จะได้ก้อนแข็งและขรุขระอยู่นอกจากส่วน areola รวมถึงอาจพบ skin dimpling, nipple retraction และต่อมน้ำเหลืองบริเวณ axillary และ supraclavicular fossa โต

ประเมินลักษณะ discharge หรือ galactorrhea ความเจ็บ (mastodynia)

ลักษณะและขนาดของอวัยวะ ภาวะ hypogonadism รวมถึงลักษณะ eunuchoid และการได้กลิ่นอาการของกลุ่มโรค acromegaly, Cushing's syndrome, hyperthyroidism และ prolactinoma

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจโครโมโซม (chromosome) การทำงานของตับหรือไต ฮอรโมน E, T, FSH, LH, PRL, (hCG), GH/IGF-I, thyroid hormone และ thyroid stimulating hormone, urinary free cortisol (UFC)

4. การตรวจทางรังสี เช่น การทำ mammography, ultrasonography (USG) รวมถึงการทำ fine needle biopsy (FNA) การตรวจ mammography มีความแม่นยำในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมโดยมีความไวร้อยละ 90 และความแม่นยำร้อยละ 92 ลักษณะของ gynecomastia จากการตรวจ mammogram แบ่งได้ 3 ชนิด คือ nodular เป็น fan-shaped mass ซึ่งจะตรงกับลักษณะทางพยาธิสภาพระยะ florid ส่วน dendritic gynecomastia พบลักษณะ retro-areolar soft tissue mass ในชั้น adipose tissue ลักษณะทางพยาธิสภาพจะตรงกับระยะ fibrous ส่วน diffuse gynecomastia มีลักษณะคล้ายเต้านมของผู้หญิงและมักพบในกลุ่มที่ใช้ exogenous estrogen การตรวจ USG ช่วยการวินิจฉัย gynecomastia โดยมีลักษณะ hypoechoic retroareolar mass เป็น nodular, poorly defined หรือ flame-shaped กรณีที่แยกไม่ได้ให้ทำ percutaneous biopsy

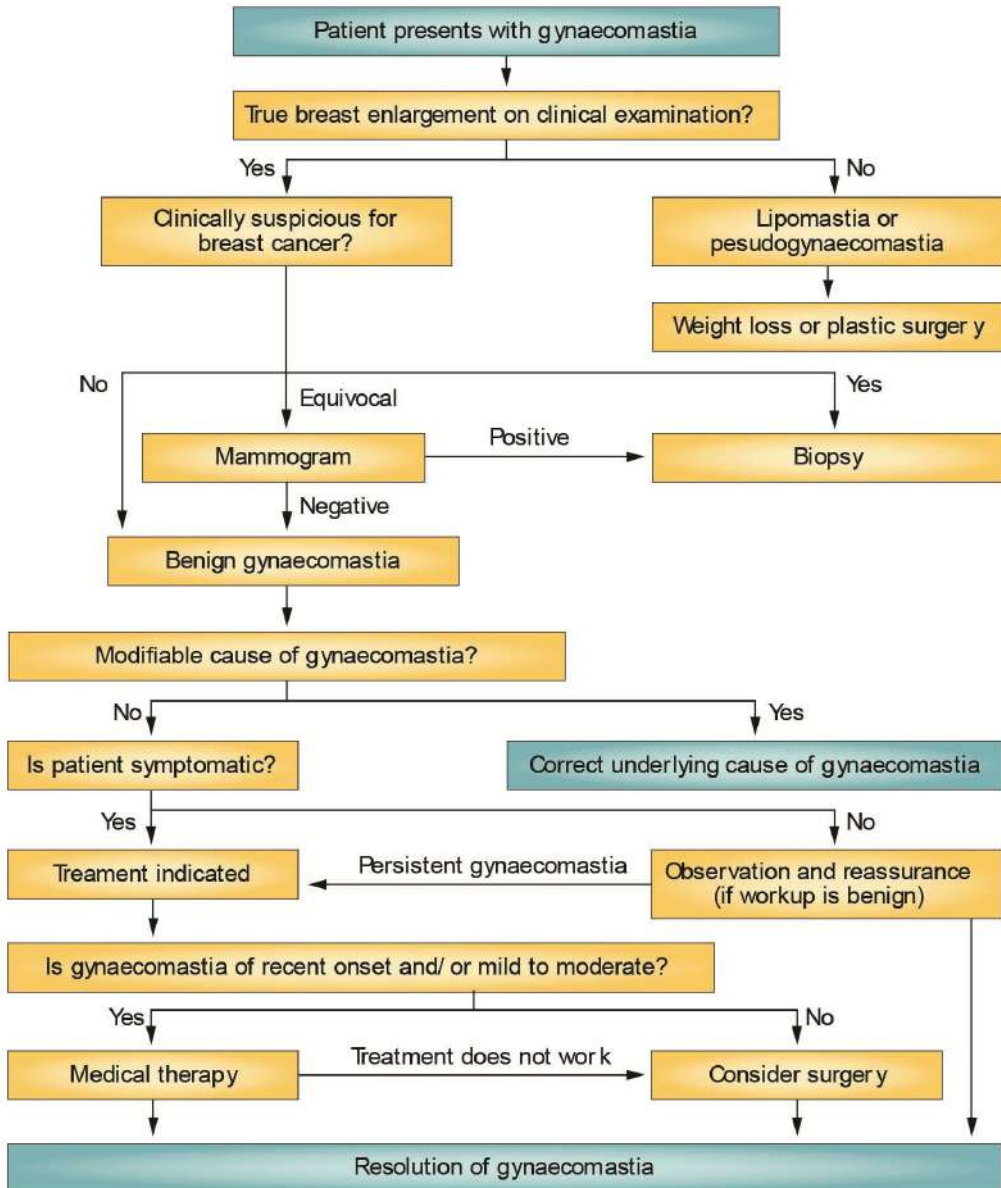
ตารางที่ 2. โรคพันธุกรรมที่พบภาวะ gynecomastia⁽⁶⁾

โรค	ยีน	กลไก
Aromatase excess syndrome	CYP19A1	aromatase เพิ่มขึ้น
Peutz-Jegher syndrome	STK11, LKB1	aromatase เพิ่มขึ้น
Carney complex	PRKAR1A	aromatase เพิ่มขึ้น
Androgen insensitivity syndrome	AR	AR ทำงานผิดปกติ
Spinobulbar muscular atrophy	AR	AR ทำงานผิดปกติ
Congenital hypogonadotropic hypogonadism	KAL1, FGFR1, KISS1	male hypogonadism
Congenital adrenal hyperplasia ชนิด CYP17A1, 3bHSD และ P450 oxidoreductase deficiency	CYP17A1, HSD3B2, POR	primary hypogonadism

หมายเหตุ AR: androgen receptor

แนวทางการวินิจฉัยและรักษา

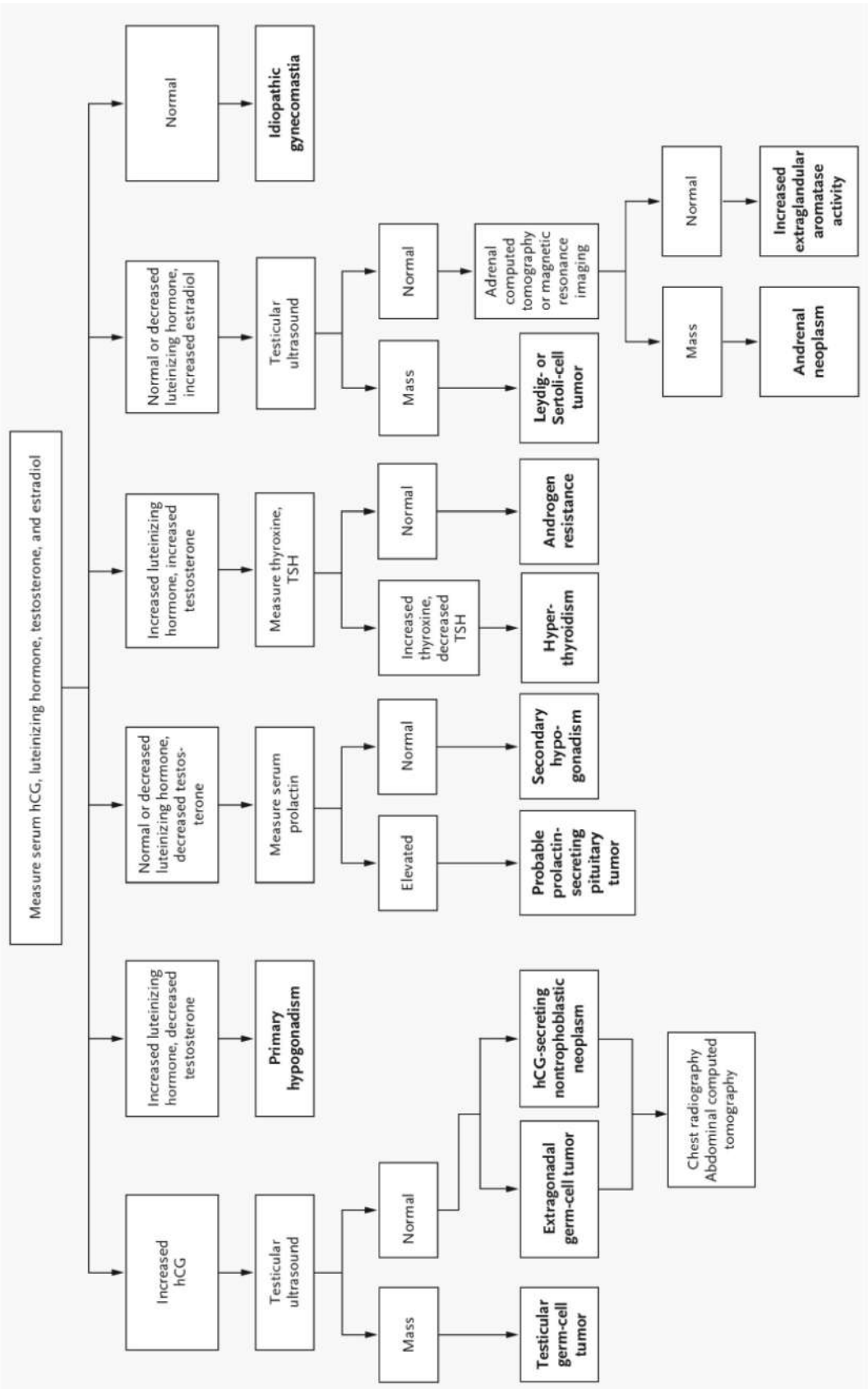
ประกอบด้วย รูปที่ 1



รูปที่ 1. แนวทางการวินิจฉัยและรักษา⁽²⁾

ขั้นตอนที่ 1 เพื่อแยกภาวะ gynecomastia ออกจากภาวะ pseudo-gynecomastia หรือ lipomastia และมะเร็งเต้านม (breast cancer) ซึ่งกลุ่มที่มีความเสี่ยงคือ ผู้ป่วยที่มีประวัติหรือประวัติครอบครัวของ BRCA germline mutations และ กลุ่มโรค Klinefelter's syndrome ซึ่งจะพบเพิ่มขึ้น 20-50 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ชายปกติ รวมถึงก้อนเต้านมชนิดอื่นได้แก่ dermoid cysts, lipomas, sebaceous cysts, lymphoplasmocytic inflammation, ductal ectasia, hematomas และ fat necrosis

ขั้นตอนที่ 2 การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้นควรส่งตรวจตามสาเหตุที่สงสัย ไม่ควรส่งตรวจแบบ screening test ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2. ความผิดปกติของฮอร์โมนที่เป็นสาเหตุของภาวะ gynecomastia^(4, 7)

ขั้นตอนที่ 3 จัดกลุ่ม gynecomastia ตามลักษณะที่พบ เพื่อเป็นแนวทางการรักษา ซึ่งมีการแบ่งหลายแบบ^(8, 9) เช่น Cordova และ Moschella classification

Grade I: Increased diameter and slight protrusion limited to the areolar region จะทำการผ่าตัดแบบ periareolar incision

Grade II: Moderate hypertrophy of all the structural components of the breast, with the nipple areolar complex (NAC) above the inframammary fold จะทำการผ่าตัดแบบ liposuction และ mammary adenectomy

Grade III: Major breast hypertrophy, glandular ptosis and the NAC at the same height as or as much as 1 cm below the inframammary fold จะทำการผ่าตัดแบบ liposuction และ double-circle incision mammary adenectomy

Grade IV: Major breast hypertrophy, with skin redundancy, severe ptosis and the NAC positioned more than 1 cm below the inframammary fold จะทำการผ่าตัดแบบ inverted T-shaped mammary resection และ nipple- areolar complex migration

การรักษา

ขึ้นกับสาเหตุและลักษณะของ gynecomastia ที่พบ รวมถึงความต้องการของผู้ป่วย เนื่องจากภาวะ gynecomastia อาจส่งผลความกังวล และความเครียดของผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงวัยรุ่น

กรณีที่เป็นกลุ่ม physiological gynecomastia หรือ pseudo-gynecomastia ควรให้คำแนะนำ และควบคุมน้ำหนัก กรณีที่มีสาเหตุควรแก้ไขสาเหตุดังกล่าว เช่น หยุดยา เป็นต้น

รูปแบบการรักษาประกอบด้วย

1. การผ่าตัด (surgical treatment) ถือเป็นวิธีหลักโดยอาจทำผ่านทาง subcutaneous หรือ endoscope-assisted mastectomy หรือ liposuction

ข้อบ่งชี้คือ

- ขนาดใหญ่กว่า 4 เซนติเมตร หรือ Tanner stage 3
- ขนาดเล็ก แต่ผู้ป่วยต้องการ
- ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา เช่น เป็นมานานกว่า 1 ปี หรือ ใช้ยาแต่มีอาการข้างเคียง

2. การใช้ยา (medical therapy) มักได้ผลกรณีที่ขนาดเล็ก คือน้อยกว่า 4 เซนติเมตร และ เป็นไม่เกิน 6 เดือน หรือใช้ในการป้องกัน ได้แก่ ยากลุ่ม aromatase inhibitor เช่น testolactone หรือ anastrozole ยากลุ่ม weak androgen ได้แก่ danazol และยากลุ่ม estrogen receptor inhibitor ได้แก่ tamoxifen หรือ clomiphene citrate สามารถรักษาภาวะเจ็บได้ดีแต่ลดขนาดได้ไม่ดันทันทีนอกจากนี้ การให้ dihydrotestosterone (DHT) ทั้งในรูปแบบ systemic และ local ด้วยวิธี percutaneous injection หรือครีมทา พบว่าได้ผลดีพอสมควร

3. การฉายแสงขนาดต่ำ (radiation) มักใช้เพื่อป้องกันการเกิด เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่

ต้องรักษาด้วยการลดระดับฮอร์โมนเพศชายลง หรือรักษาภาวะ mastodynia

ภาวะ gynecomastia เกิดเนื่องจากความไม่สมดุลของฮอร์โมนเพศของผู้ป่วย ซึ่งสามารถพบได้ทั้งในผู้ชายปกติและอาจเป็นส่วนหนึ่งของโรคหลายชนิด ดังนั้นการซักประวัติ และตรวจร่างกายโดยละเอียดจะเป็นขั้นตอนที่สำคัญในเลือกตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะเพื่อการวินิจฉัย และรักษาที่ถูกต้องและรวดเร็ว

เอกสารอ้างอิง

1. Sansone A, Romanelli F, Sansone M, Lenzi A, Di Luigi L. Gynecomastia and hormones. *Endocrine*. 2017; 55: 37-44.
2. Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia--pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 684-698.
3. Braunstein GD. Environmental gynecomastia. *Endocr Pract* 2008; 14: 409-411.
4. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007; 357:1229-1237.
5. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 1123-1140.
6. Ali SN, Jayasena CN, Sam AH. Which patients with gynaecomastia require more detailed investigation? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 360-363.
7. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, Calogero AE, Bartfai G, Corona G, Forti G, et al. EAA clinical practice guidelines - gynecomastia evaluation and management. *Andrology* 2019; 7: 778-793.
8. Rohrich RJ, Ha RY, Kenkel JM, Adams WP Jr. Classification and management of gynecomastia: defining the role of ultrasound- assisted liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 909-923; discussion 924-5.
9. Fagerlund A, Lewin R, Rufolo G, Elander A, Pompeo FS, Selvaggi G. Gynecomastia: A systematic review. *J Plast Surg Hand Surg* 2015; 49: 311-318.