

Gynaecomastie; het lot van de patiënt 'ligt in uw hand'

H. ASSCHEMAN

Dames en Heren,

Borstvorming bij de man of gynaecomastie kan fysiologisch zijn in verschillende levensperioden. Zo kan vlak na de geboorte onder invloed van de moederlijke oestrogenen enige borstklierzwellen en soms wat secretie van vocht, de zogenaamde heksenmelk, optreden.^{1,2} Ook tijdens de puberteit kan een relatieve overmaat van testiculair oestrogeen in verhouding tot androgenen een tijdelijke zwelling van de borsten veroorzaken, puberteitsgynaecomastie genaamd; deze wordt bij ongeveer 65% van de jongens gevonden.³ Ten slotte kan gynaecomastie optreden bij de ouder wordende man boven de 50 jaar, waarbij een groot aantal factoren een rol speelt: een verminderde testosteronproductie, een toegenomen omzetting van testosteron in oestradiol in het vetweefsel, medicamenten met oestrogene (digitoxine) of anti-androgene effecten (spironolacton, cimetidine), chronische ziekten (levercirrose) en adipositas.⁴ Bij de oudere man is er vaak meer sprake van pseudogynaecomastie door vetaccumulatie dan van echte vergroting van de klier-schijf. Door het maken van een mammogram kan deze pseudogynaecomastie onderscheiden worden van echte vergroting van de klierschijf. De hiervoor genoemde vormen van gynaecomastie kunnen opgevat worden als fysiologische verschijnselen en behoeven alleen behandeling als ze ongemak, pijn of gêne veroorzaken.⁵ Alle vormen van recentelijk ontstane gynaecomastie met klachten, zeker die welke optreden buiten de genoemde levensperioden, moeten als pathologisch beschouwd worden en verdienen nauwkeurig onderzoek. Vandaag wil ik 2 patiënten met als enige klacht recentelijk ontstane gynaecomastie aan u voorstellen.

Patiënt A was 28 jaar toen hij door een internist verwezen werd wegens gynaecomastie. Hij vertelde een half jaar geleden bemerkte te hebben dat de borsten groeiden en pijnlijk waren bij aanraking. Enkele maanden later had hij zich tot zijn huisarts gewend uit verbazing over dit verschijnsel. Deze had laboratoriumonderzoek laten verrichten, waarbij normale waarden voor leverenzymen, een normaal testosterongehalte, een hoog-normaal oestrogeengehalte en een verhoogd β -'human chorionic gonadotrophin' (HCG)-gehalte in het serum waren gevonden. Verwijzing naar een internist volgde. Deze bevestigde de bevindingen en verwees patiënt naar onze

polikliniek Endocrinologie. De patiënt vertelde dat de puberteit niet afwijkend ten opzichte van die van klasgenoten was geweest. Hij had geen andere klachten en gebruikte geen medicijnen. Bij lichamelijk onderzoek werd een normale mannelijk habitus gevonden met goed ontwikkelde secundaire geslachtskenmerken. Beiderzijds bestond aanzienlijke gynaecomastie met een klierschijf van 6 centimeter in diameter. Er waren geen lymfomen palpabel in de oksels, de hals of de liezen. De lever was niet palpabel. Bij onderzoek van de genitaliën werd in de onderpool van de rechter testikel een verhard gebied gevoeld dat een tumor deed vermoeden. Door de uroloog werd 3 dagen later een hemicastatie rechts verricht, waarbij een pathologisch veranderde rechter onderpool gezien werd. Pathologisch-anatomisch onderzoek bevestigde de klinisch vermoede maligniteit: er was een niet-gedifferentieerd maligne teratoom met een maximale doorsnede van 0,7 cm. Postoperatief daalde het β -HCG-gehalte niet exponentieel; de daarna gemaakte CT-scan toonde retroperitoneaal een lymfoom, waarvan werd vermoed dat het een metastase was. De behandeling bestond uit 6 kuren chemotherapie (cisplatine en etoposide) in trial-verband met de European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC). Na de eerste kuur was geen borstklierweefsel meer palpabel en het β -HCG-gehalte was gedaald tot < 5 mU/l. Nu, 1 jaar na de beëindiging van de chemotherapie (20 maanden na het stellen van de diagnose), heeft hij geen klachten en zijn er geen tekenen van metastasen van de oorspronkelijke tumor.

Patiënt B, 26 jaar, werd door de huisarts verwezen naar de polikliniek Inwendige Geneeskunde wegens gynaecomastie. Zoals gebruikelijk in een academisch ziekenhuis werd hij eerst gezien door een co-assistent. De anamnese leverde behoudens de sinds 10 maanden bestaande gynaecomastie geen bijzonderheden op. Patiënt was vader van 3 kinderen. Bij het lichamelijk onderzoek vond de co-assistent geringe gynaecomastie, maar verder geen afwijkingen. De supervisor vond bij onderzoek van de testes een afwijkend gebied in de rechter bovenpool. Echografisch onderzoek toonde een echoarm solide gebied met calcificaties, passend bij maligniteit. Bij bloedonderzoek waren de bevindingen: een licht verlaagd testosterongehalte en een normaal oestradiolgehalte; α_1 -foetoproteïne en β -HCG waren niet aantoonbaar. Hemicastatie rechts volgde. Pathologisch-anatomisch onderzoek leidde tot de diagnose: Leydig-celtumor met een doorsnede van 2 cm. Het testosterongehalte was 2 weken na de operatie weer normaal; 6 weken na de operatie werd groei van de in eerste instantie wat hypo-

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, vakgroep Inwendige Geneeskunde, afd. Endocrinologie, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

Dr. H. Asscheman, internist.

trofische linker testikel geconstateerd. De gynaecomastie was al duidelijk afgenomen.

Leydig-celtumoren worden meestal manifest door vergroting van één van de testes (dit gebeurt in ongeveer de helft van de gevallen); gynaecomastie alleen of in combinatie met testiszwellings wordt als eerste symptoom bij 30% van de patiënten gevonden. De tumor kan optreden op elke leeftijd; beschreven zijn patiënten van 2-90 jaar. Op de kinderleeftijd wordt door autonome productie van testosteron meestal het beeld gezien van isoseksuele pseudopubertas praecox. Leydig-celtumoren zijn meestal benigne, in 10% van de gevallen echter maligne. Op grond van het histologische beeld is niet met zekerheid de diagnose 'goedaardig' of 'kwaadaardig' te stellen; alleen metastasen zijn het bewijs voor maligniteit. Infiltratie van tumorcellen in de omgevende weefsels, necrose, ingroei in de vaten en een grote mitotische activiteit gaan samen met een grotere kans op metastasen. Een kwaadaardig beloop wordt meestal gevonden bij oudere mannen, met symptomen sinds korte tijd en wanneer de tumor relatief groot is (> 5 cm).⁶

Gynaecomastie kan ontstaan in allerlei situaties waarin de balans tussen oestrogene en androgene activiteit verstoord raakt.¹ Bij de beschreven patiënten was er sprake van een overmaat van oestrogenen: bij patiënt A ten gevolge van hyperstimulatie van de Leydig-cel door β -HCG en bij patiënt B door autonoom toegenomen productie in de Leydig-celtumor met secundair remming van de gonadotrofinen en daling van het testosterongehalte. De toegenomen productie van oestrogenen leidt niet noodzakelijkerwijs tot verhoogde serumspiegels. Oestradiol is vergeleken met testosteron een zeer krachtig hormoon; het wordt in het serum aangetroffen in een concentratie die slechts 1% bedraagt van de testosteronconcentratie. Een verhoging die nog binnen de referentiewaarden valt, kan toch gepaard gaan met biologische en klinisch manifeste oestrogeeneffecten. Ook kan een daling van het testosterongehalte de balans naar de kant van de oestrogenen doen doorslaan, zoals gevonden werd bij gynaecomastie ten gevolge van psychologische stress.⁷ In de tabel wordt een groot aantal oorzaken van gynaecomastie genoemd.⁸ Bij iedere gynaecomastie, vooral bij die aan één kant, dient ook de diagnose 'mammacarcinoom' overwogen te worden. Reeds lang bestaande gynaecomastie bij een gezonde patiënt die geen klachten heeft, behoeft doorgaans geen nader onderzoek. In een niet geselecteerde groep mannen werd bij obductie enige mate van gynaecomastie gevonden bij 40%.⁹ Daarentegen verdient recentelijk ontstane gynaecomastie, zeker als deze gepaard gaat met pijnklachten, nauwkeurig onderzoek.⁵

Gynaecomastie als symptoom van een testistumor is niet zo zeldzaam, een percentage van 11 is gerapporteerd;¹⁰ een testistumor is echter een zeldzame tumor. Toch zagen wij binnen 1 jaar 2 patiënten met deze combinatie van aandoeningen. Op het totaal van ongeveer 60 patiënten met gynaecomastie die gezien werden op onze polikliniek in de afgelopen jaren vormen deze 2 echter minder dan 5%. In beide gevallen werd niet aan de diagnose gedacht; bij patiënt A zette zelfs het verhoogde

Oorzaken van gynaecomastie⁸

fysiologisch

bij pasgeborenen, in de puberteit, op oudere leeftijd (> 50 jr)

pathologisch

- testistumoren: oestrogeen-producerend (Leydig-celtumor) of β -'human chorionic gonadotrophin' (HCG)-producerend (non-seminoma, zelden seminoma)
- bijniercarcinomen (oestrogeen- of androsteendion-producerend)
- bijnierschorshyperplasie (21-hydroxylasedeficiëntie)
- longcarcinoom, soms andere β -HCG-producerende tumoren
- levercirrose
- hyperthyreoïdie
- testosterondeficiëntie: bij anorchie, na trauma, na orchitis, bij syndroom van Klinefelter, syndroom van Kallmann, syndroom van androgeenongevoeligheid
- geneesmiddelen: testosteron, oestrogenen, choriogonadotrofine, clomifeen, cyproteron, spironolacton, flutamide, ketoconazol, cimetidine, digitoxine, dronabinol, busulfan, isoniazide, tricyclische antidepressiva
- exogeen oestrogeen: vaginale (bij de partner) of percutane oestrogeencrèmes

idiopathisch

bij > 50% blijft de oorzaak onduidelijk

β -HCG-gehalte de artsen niet op het juiste spoor. Pas bij nauwkeurig fysisch-diagnostisch onderzoek van de testes werd de oorzaak van de gynaecomastie gevonden. De reden om deze 2 patiënten te bespreken is het feit dat bij beiden het lichamelijk onderzoek niet naar behoren was uitgevoerd. De testes zijn, door hun positie buiten het lichaam, zeer gemakkelijk toegankelijk voor onderzoek. Toch blijkt ook weer uit deze gevallen dat men in de praktijk dit onderzoek onvoldoende beheerst of uitvoert, mogelijk uit een misplaatst gevoel van gêne. Deze constatering is niet nieuw; al jaren wordt gepleit voor beter onderwijs in dit deel van het lichamelijk onderzoek. In het kader van het nieuwe curriculum is onderwijs in het andrologisch onderzoek, net als onderwijs in het gynaecologisch onderzoek, in het algemeen co-assistentenschap opgenomen. Zowel aan de Universiteit van Amsterdam als aan de Vrije Universiteit, Amsterdam, is een dagdeel gereserveerd voor het oefenen van dit onderzoek bij speciaal hiervoor getrainde mannen, die zowel docent als 'patiënt' zijn tijdens dit practicum. Na kennismaking en een voorgesprek wordt de theoretische kennis van de studenten in groepjes van 3 getest door genoemde 2 docenten(-patiënten) in het andrologisch onderzoek. De ene docent demonstreert het onderzoek bij de andere en om beurten laten zij zich door de 3 studenten onderzoeken. De reacties van de studenten zijn de afgelopen 3 jaar steeds zeer positief geweest. De grote vraag bij dit type onderwijs blijft altijd of de opgedane kennis ook beklijft. De ziektegeschiedenis van patiënt B laat zien dat het volgen van dit onderwijs – de co-assistent had het gevolgd – helaas niet altijd leidt tot uitvoering later in de praktijk. Bij beide patiënten werd de diagnose toch gelukkig snel gesteld.

Dames en Heren, het doel van deze klinische les was u er nog eens op te wijzen dat gynaecomastie soms de eerste manifestatie van een ernstige, letale aandoening is; deze

aandoening is bij adequaat en simpel fysisch-diagnostisch onderzoek van de testes goed te vinden en curatief te behandelen. Het lot van de patiënt ligt in uw onderzoekende hand. Verdere verbetering van het klinisch onderzoek, waarbij wij nu ook gebruik maken van een door ons vervaardigde videoband, blijft echter noodzakelijk; dat is de tweede les die wij uit deze casus kunnen leren.

Met dank aan prof.dr.J.van der Meer, internist, voor het beschikbaar stellen van de gegevens van patiënt B, en aan prof.dr.L.J.G.Gooren, internist-endocrinoloog, voor de kritische lezing van het manuscript.

LITERATUUR

¹ Wilson JD, Foster DW. Williams textbook of endocrinology. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 1985: 410-6.

- ² Wobbes Th. Gynaecomastie, alleen een psychologisch probleem? Ned Tijdschr Geneesk 1980; 124: 305-8.
- ³ Nydick M, Bustos J, Yale JH, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. JAMA 1961; 178: 449-54.
- ⁴ Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. Am J Med 1984; 77: 633-8.
- ⁵ Carlson HE. Gynecomastia. N Engl J Med 1980; 303: 795-9.
- ⁶ Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 1985; 9: 177-92.
- ⁷ Gooren LJJ, Daantje CRE. Psychological stress as a cause of intermittent gynecomastia. Horm Metab Res 1986; 18: 424.
- ⁸ Smals AGH. Gynaecomastia. Neth J Med 1987; 31: 47-51.
- ⁹ Williams MJ. Gynecomastia. Its incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. Am J Med 1963; 34: 103-12.
- ¹⁰ Jansen EPM, Wagener DJTh, Oosterhof GON. Gynaecomastie bij testistumoren. Ned Tijdschr Geneesk 1990; 134: 1745-8.

Aanvaard op 19 augustus 1991

Commentaren

Halcion: requiem voor een ijsvogel?

L.OFFERHAUS

INLEIDING

Het geschiedenisonderwijs leert ons, dat onze Vader des Vaderlands de wapenspreuk 'rustig te midden van de woelige baren (saevis tranquillius in undis)' voerde. Oude gedenkpenningen tonen aan de keerzijde van zijn beeldenaar de mythische ijsvogel Halcyon die naar zijn nest vliegt: een van takjes gevlochten bolvormig bouwsel dat stil ligt op een kokende zee onderaan een rotskust die door stormen geseld wordt. Het was te voorspellen dat een dergelijk nest – lokale windstilte ten spijt – vroeg of laat toch uit elkaar zou vallen, en wij weten allemaal hoe het met Willem van Oranje afgelopen is. Als de fabrikant van Halcion (triazolam) de Nederlandse geschiedenisboekjes goed had gelezen, had hij wellicht een andere naam bedacht. Het briesje rond het middel is geleidelijk tot stormkracht aangegroeid. Moord als mogelijke 'bijwerking' van een geneesmiddel heeft zijn intrede gedaan.¹ Het ijsvogelnest maakt water en dreigt te zinken.

Ten tijde van de schorsing van de inschrijving van het slaapmiddel triazolam bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen in Nederland is in deze kolommen uitvoerig aandacht aan de problematiek besteed.² Buiten onze grenzen is de discussie voortgezet. Inmiddels is triazolam een van de best verkochte slaapmiddelen ter wereld geworden. Onlangs is het middel zelfs met een aan algemene voorwaarden aangepaste bijsluiter tekst opnieuw in ons land ingeschreven, en de hoogste ambtenaar die destijds voor de geneesmiddelregistratie verantwoordelijk was, heeft in het publiek verklaard gelukkig te zijn met deze herintroductie.³

De meeste lezers zullen inmiddels via de media kennis

hebben genomen van een uitzending van de BBC, waarvan de saillante passages woordelijk in de Britse medische pers werden weergegeven.⁴ Triazolam werd inmiddels in het Verenigd Koninkrijk, Noorwegen en Argentinië uit de handel genomen. De fabrikant liet het er niet bij zitten en is in hoger beroep gegaan naar aanleiding van de uitspraak van de Britse Committee on Safety of Medicines, omdat hij nog steeds overtuigd is van de grote waarde van zijn produkt. Overleg van de andere registratiecommissies binnen de EG in Brussel – waarbij de Britse delegatie zich wegens de lopende beroepszaak afzijdig hield – heeft slechts tot een voorlopige bureaucratistische oplossing geleid, namelijk beperking tot verpakkingen voldoende voor 1 week, beperking van de behandelingsduur tot 3 weken en toepassing bij invaliderende slaapstoornissen bij personen zonder psychiatrische achtergrond: een indicatie zonder veel werkelijkheidszin.⁵ Een commissie zal verder onderzoek verrichten en daarvan binnenkort verslag uitbrengen.⁶ De geheimzinnigheid die bij alle direct betrokkenen de besluitvorming omringt, geeft aanleiding tot allerlei subjectieve gissingen en meningen.⁷ Het is daarom dienstig om de oude gegevens nog eens op te slaan en na te gaan hoe het zo ver heeft kunnen komen.

ENKELE PUNTEN UIT DE GESCHIEDENIS VAN TRIAZOLAM

Zoals bekend werd triazolam in 3 verschillende sterkten – 0,25, 0,5 en 1 mg – in 1978 in ons land ingeschreven bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, een jaar nadat dat in België gebeurd was. De 'bijkans hysterische'⁸ vloedgolf van publiciteit die volgde op het artikel van Van der Kroef,⁹ leidde tot een schorsing en vervolgens tot een doorhaling van de inschrijving van het produkt,

Dr.L.Offerhaus, internist, Postbus 119, 2280 AC Rijswijk.