

4.3.2 - Ultra-sonografia

Os achados em 13 pacientes (56,5%) foram compatíveis com lesão benigna e em nove (39,1%), compatíveis com lesão suspeita (figura 2). Em uma (4,3%) o resultado não constava do prontuário.

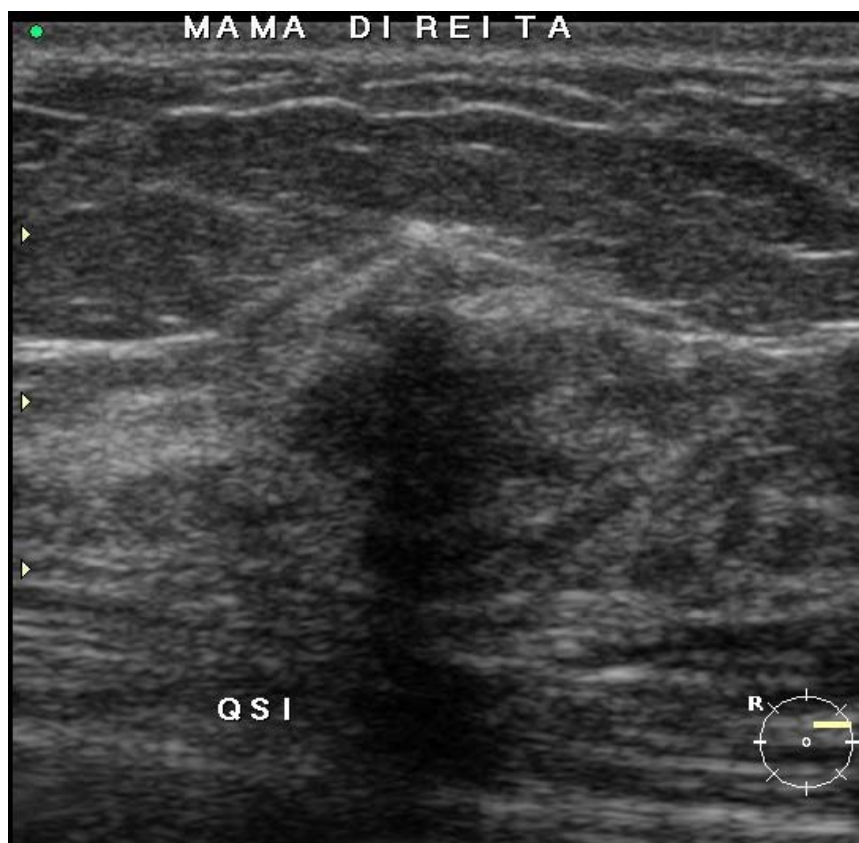


Figura 2 - Área hipoeecogênica irregular com atenuação do feixe ultra-sonográfico

4.3.3 - Ressonância magnética

Dez pacientes (32,2%) fizeram RM, sendo que sete (22,6%) após cirurgia de exérese de nódulo para controle de recidiva da mastopatia. Dessas, uma (3,2%) foi compatível com recidiva. Uma paciente apresentava uma PAAF compatível com malignidade e uma biópsia de agulha de grosso calibre de mastopatia fibrótica (no material de amostra). Esta paciente foi submetida a uma

biópsia cirúrgica cujo resultado foi câncer ductal infiltrante de mama e mastopatia fibrótica (figuras 3, 4 e 5). Outra paciente que apresentava um nódulo não palpável, cujo diagnóstico de mastopatia fibrótica foi feito após a exérese do mesmo, na RM foram evidenciadas áreas de captação suspeita bilateralmente e não havia correspondência com a mamografia e o US. Foi escolhida a área de maior captação em ambas mamas e marcadas pela RM e o diagnóstico foi de hiperplasia atípica. Uma paciente apresentou área de não massa de captação de contraste, melhor observada na seqüência com subtração, com padrões cinético e dinâmicos ascendentes (figuras 6, 7 e 8). Na única paciente que fez a RM e não se submeteu a exérese do nódulo, o exame foi sugestivo de benignidade (figuras 9 e 10), apesar da clínica, da mamografia e do US serem compatíveis com malignidade. A RM e o diagnóstico histológico da biópsia por agulha de grosso calibre (figura 11) embasaram o acompanhamento clínico exclusivo. A outra paciente que apresentava uma lesão suspeita à clínica e aos exames de imagem, mamografia e US, foi submetida à PAAF e a duas biópsias por agulha de grosso calibre, sendo o resultado: material insuficiente para o diagnóstico. Optou-se por uma biópsia cirúrgica cujo resultado foi de mastopatia fibrótica. Após a biópsia, a paciente fez uma RM que foi compatível com malignidade, sendo então submetida a uma nova biópsia que confirmou câncer de mama e mastopatia fibrótica. Figuras 12a, 12b e 12c.

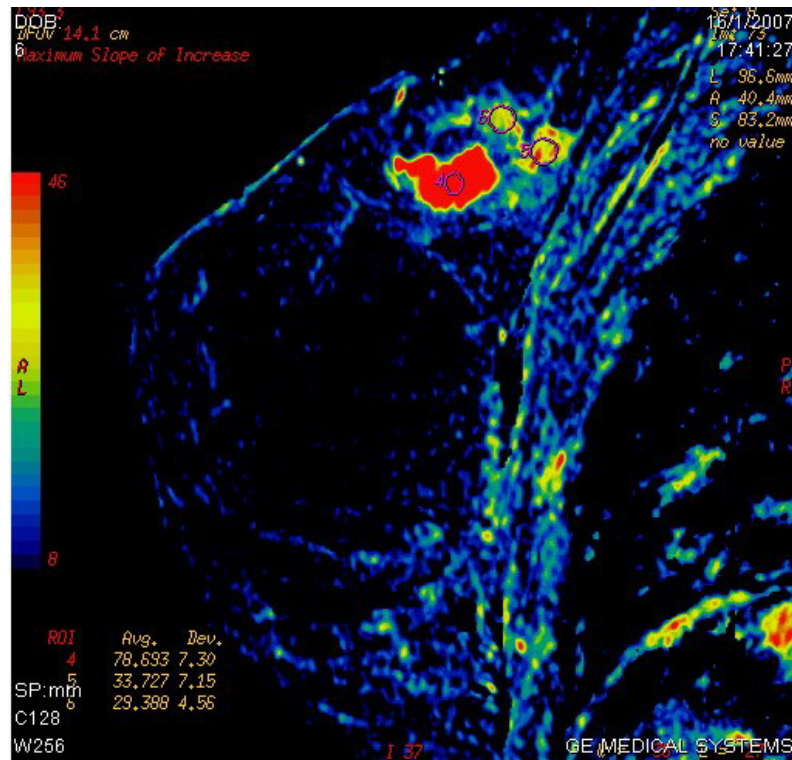


Figura 3 - RM mostrando lesão em QSE de mama esquerda com moderada captação pelo meio de contraste com padrões cinéticos e dinâmicos heterogêneos

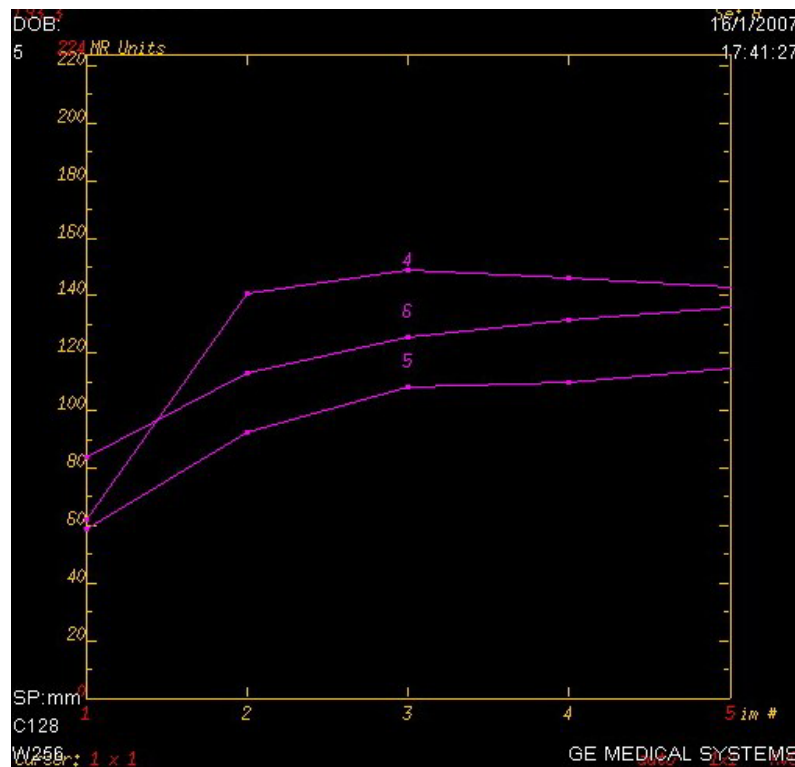


Figura 4 - RM mostrando curvas em platô e ascendentes



Figura 5 - RM pré-contraste mostrando tênue alteração

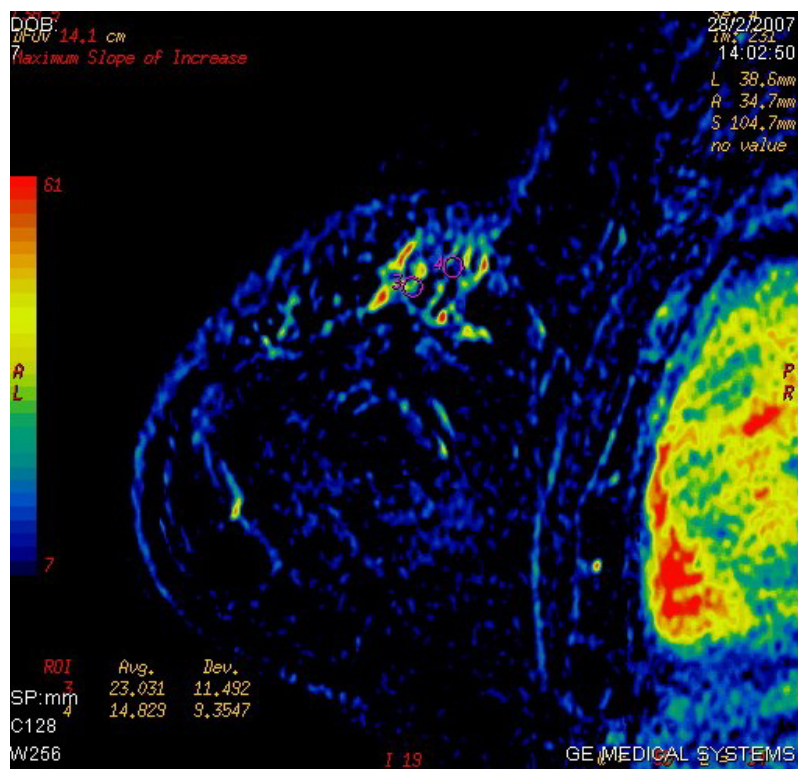


Figura 6 -RM mostrando áreas não massa de captação de contraste

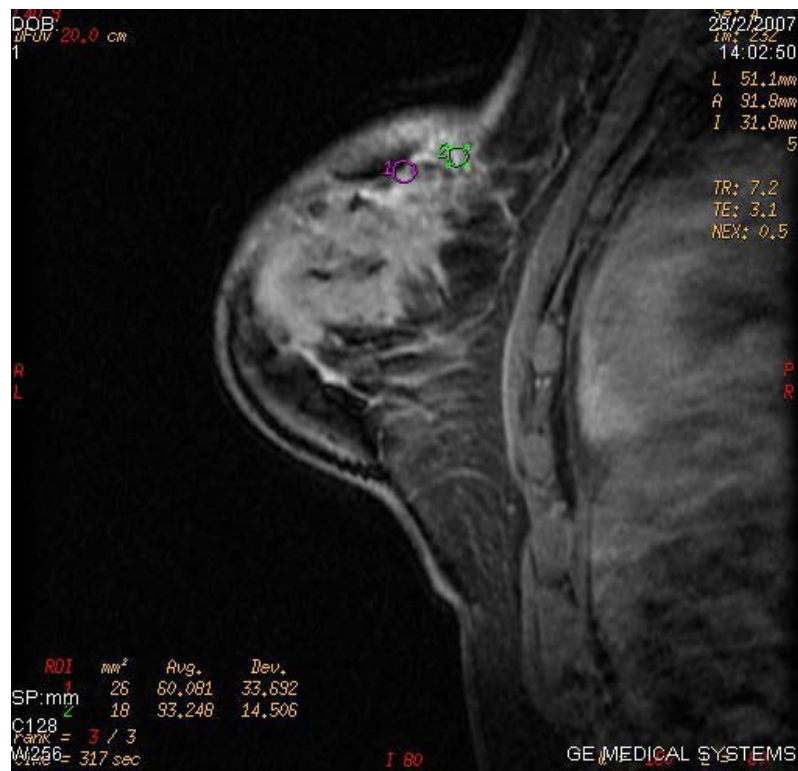


Figura 7 - RM mostrando áreas não massa de captação do contraste observada melhor após subtração

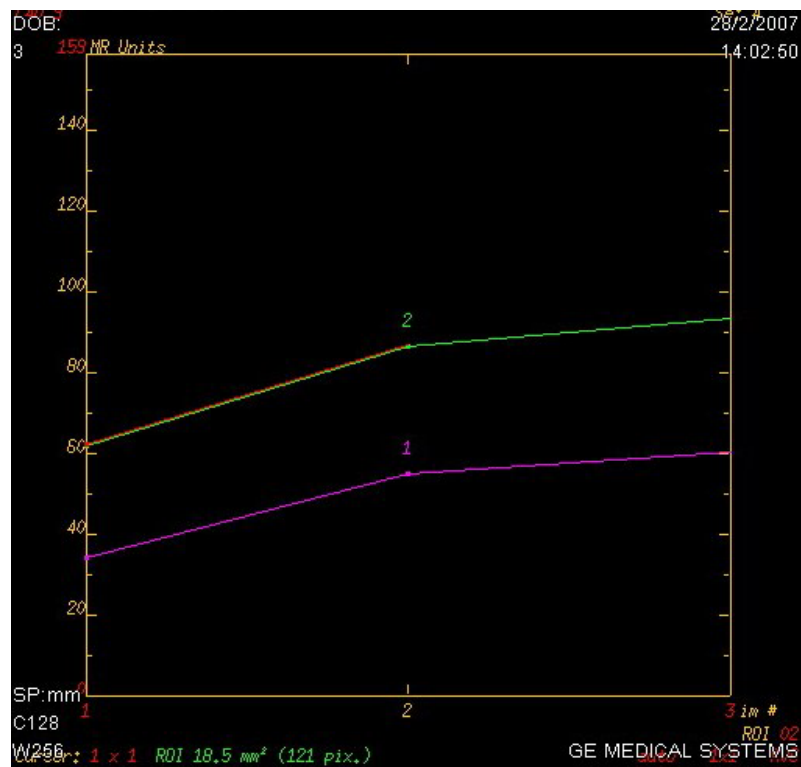


Figura 8 - Curvas de captação de contraste com padrões cinéticos e dinâmicos ascendentes



Figura 9 - Ressonância magnética de mama direita mostrando uma massa sólida de 2,0 x 1,3 cm de limites não precisos e baixa captação do contraste

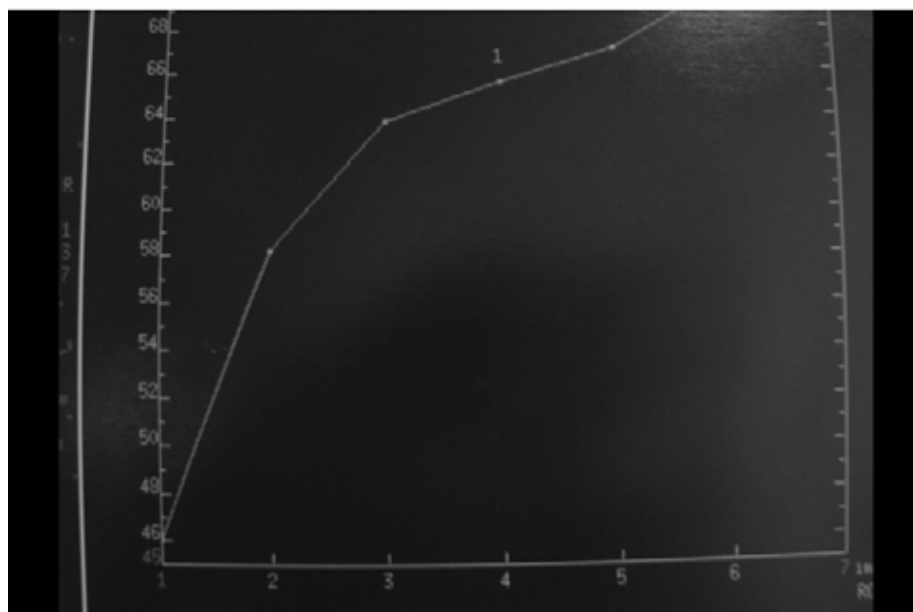


Figura 10 - Curva de padrão cinético e dinâmico ascendente, indicando lesão benigna

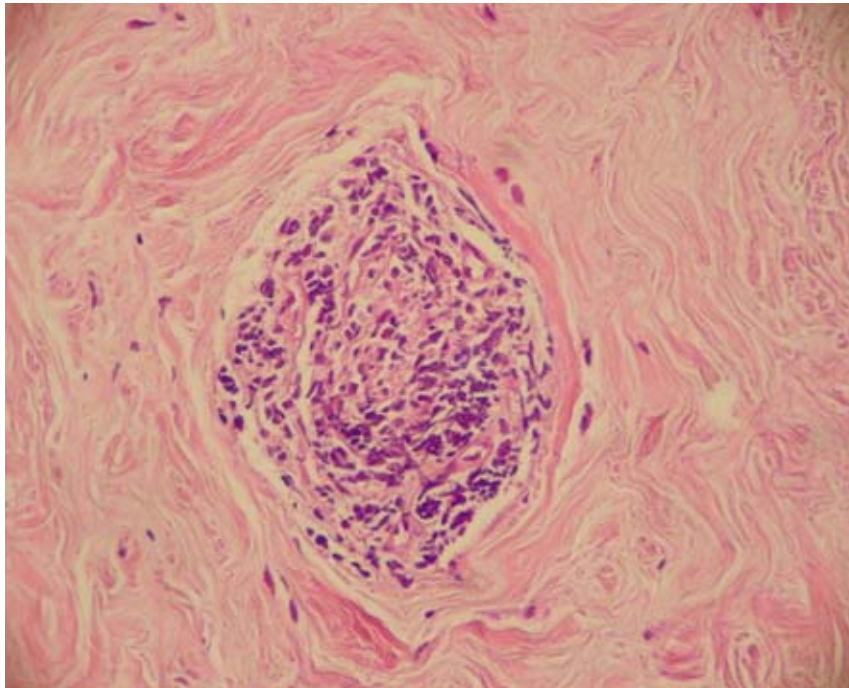


Figura 11 - Biópsia por agulha de grosso calibre compatível com mastopatia fibrótica e lobulite linfocítica (HE – 200x)

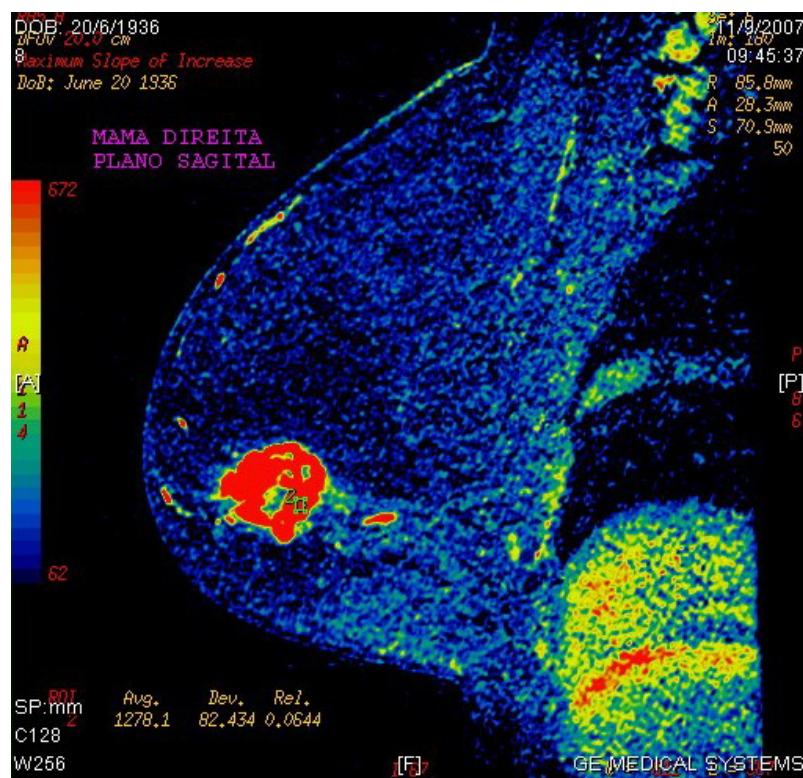


Figura 12a - RM de paciente com mastopatia fibrótica e câncer de mama

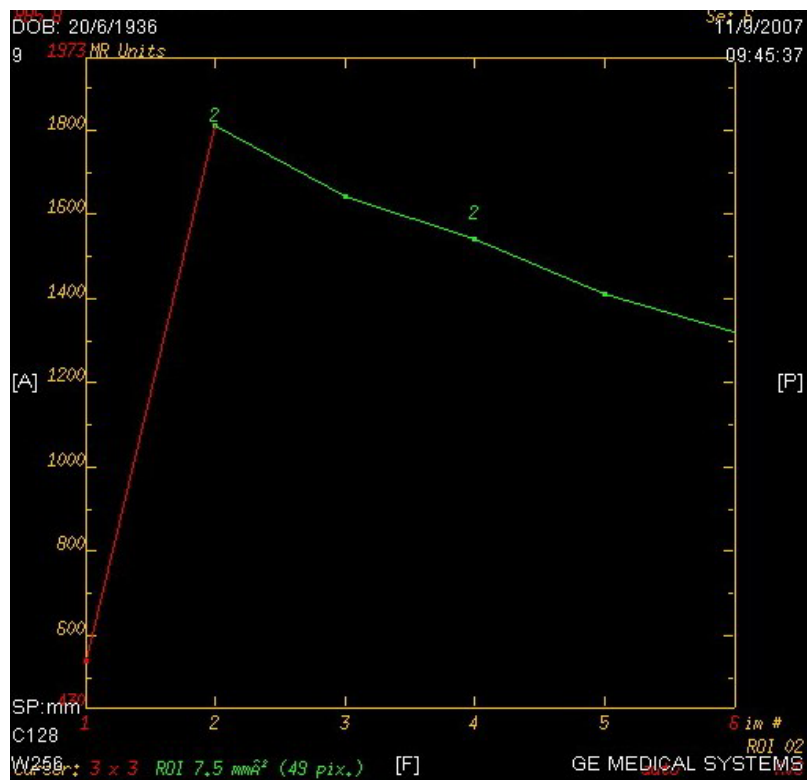


Figura 12b - Curva de captação de contraste com *washout*

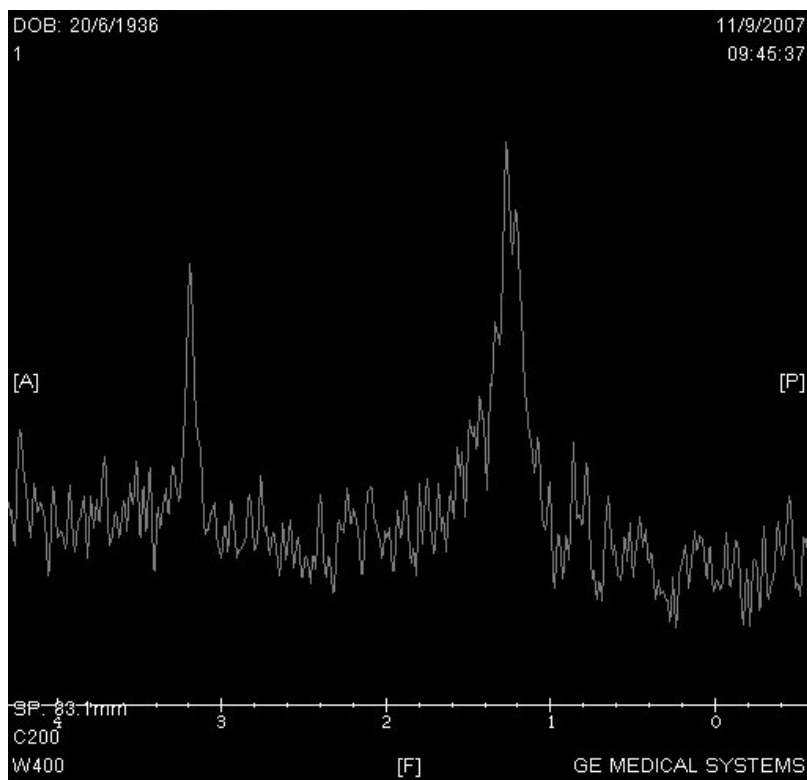


Figura 12c - Espectroscopia de paciente com mastopatia fibrótica e câncer de mama

4.4 - Citologia e histologia

4.4.1 - Punção aspirativa por agulha fina - PAAF

Em 12 pacientes (41,4%) o exame foi compatível com benignidade; em sete (24,1%) o material foi insuficiente; em quatro (13,8%) foi compatível com fibroadenoma; em três (10,3%) foi compatível com processo proliferativo com atipia; e em três (10,3%) foi positivo para malignidade. Duas pacientes não realizaram o exame. Vide tabela 11. Na figura 13 ilustramos cinco PAAFs de nossas pacientes.

Tabela 11 - Resultado da PAAF das pacientes com mastopatia fibrótica

PAAF	N	%
Processo proliferativo sem atipia	10	34,5
Material insuficiente	7	24,1
Fibroadenoma	4	13,8
Processo proliferativo com atipia	3	10,3
Positiva para malignidade	3	10,3
Negativa para malignidade	2	6,9
Total	29	100,0

N = número de pacientes

Não realizaram o exame: duas pacientes



Figura 13 - PAAF de pacientes com mastopatia fibrótica

4.4.2 - Biópsia por agulha de grosso calibre

Dezenove pacientes (61,3%) não realizaram este tipo de biópsia enquanto 12 (38,7%) o fizeram. Dessas, seis pacientes (50%) foram submetidas a mais de uma biópsia em razão de o material ter sido inadequado e insuficiente para o diagnóstico, tendo então sido submetida a uma biópsia cirúrgica.

4.4.3 - Biópsia excisional/incisional

Trinta pacientes (96,8%) foram submetidas à biópsia cirúrgica e uma (3,2%) não.

4.4.4 - Patologia associada à biópsia mamária

De acordo com a tabela 12, em 17 pacientes (54,8%) não foi diagnosticada nenhuma patologia associada no material de biópsia.

Tabela 12 - Patologia associada no material de biópsia de pacientes com mastopatia fibrótica

Patologia Associada	N	%
Nenhuma	17	54,8
Câncer	6	19,4
Processo proliferativo com atipia	3	9,7
Processo proliferativo sem atipia	2	6,5
Fibroadenoma	1	3,2
Cicatriz radiada	1	3,2
Não fez cirurgia	1	3,2
Total	31	100,0

N = número de pacientes

Seis pacientes (19,3%) tinham câncer concomitante (figuras 14a e 14b, 15a e 15b, 16a e 16b); três (9,7%) apresentavam processo proliferativo com atipia; e uma (3,2%) apresentava cicatriz radiada com lesão esclerosante complexa.

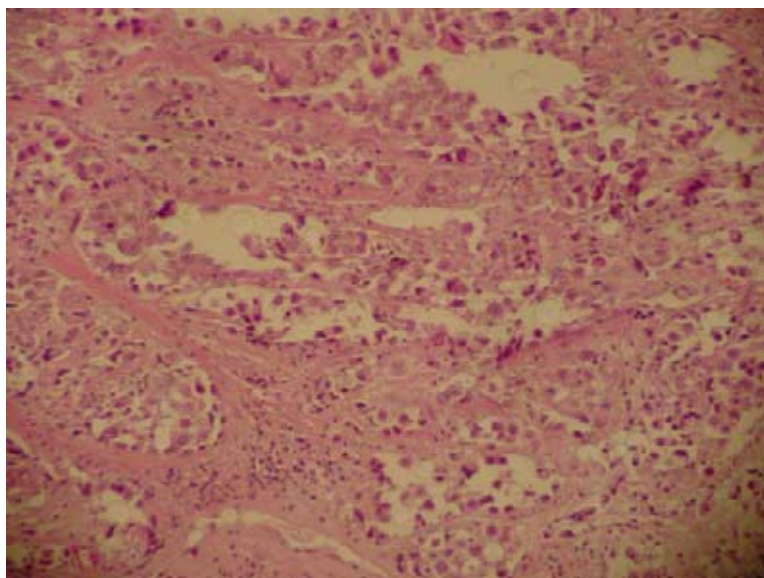


Figura 14a - Paciente de 32 anos com câncer ductal infiltrante e mastopatia fibrótica de mama direita (HE-400x)

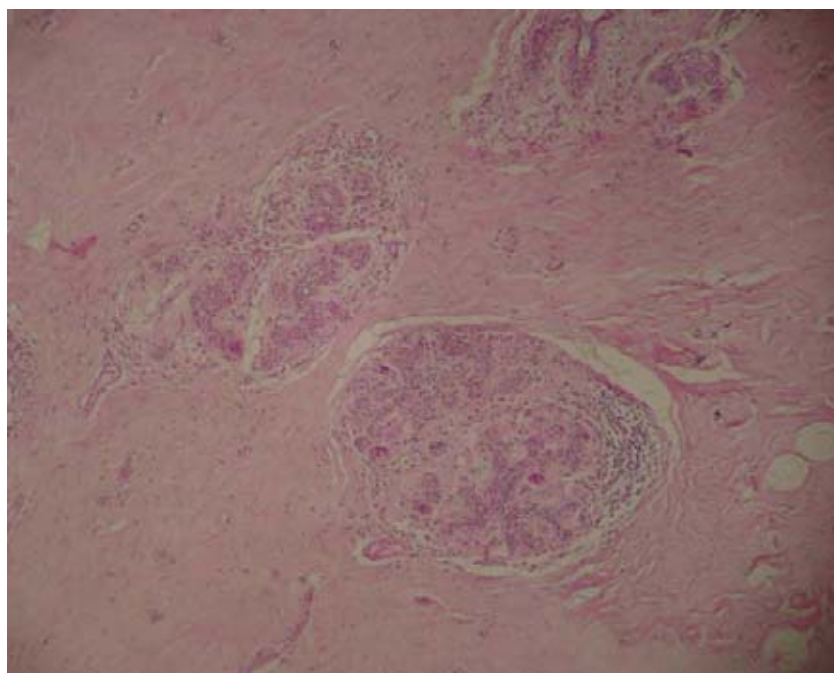


Figura 14b - Paciente de 32 anos com câncer ductal infiltrante e mastopatia fibrótica de mama direita (HE-100x)

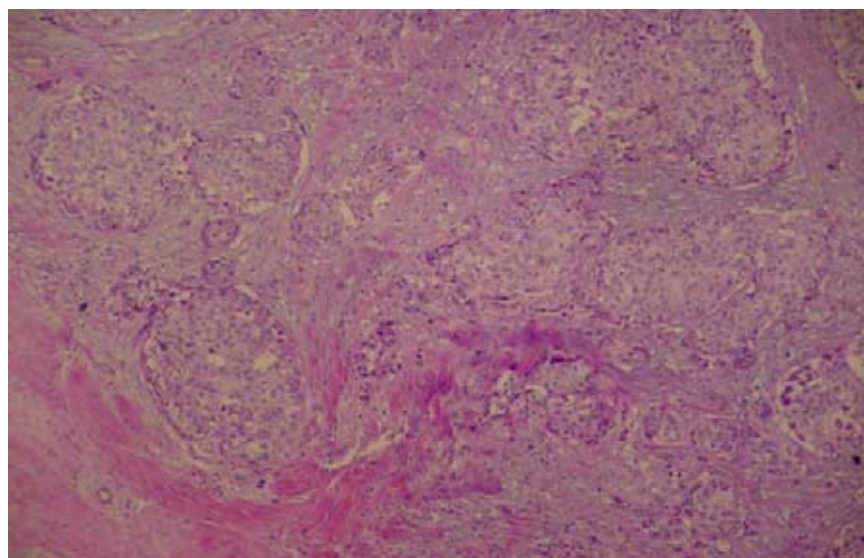


Figura 15a - Paciente de 27 anos com carcinoma ductal infiltrante de mama esquerda (HE-100x)

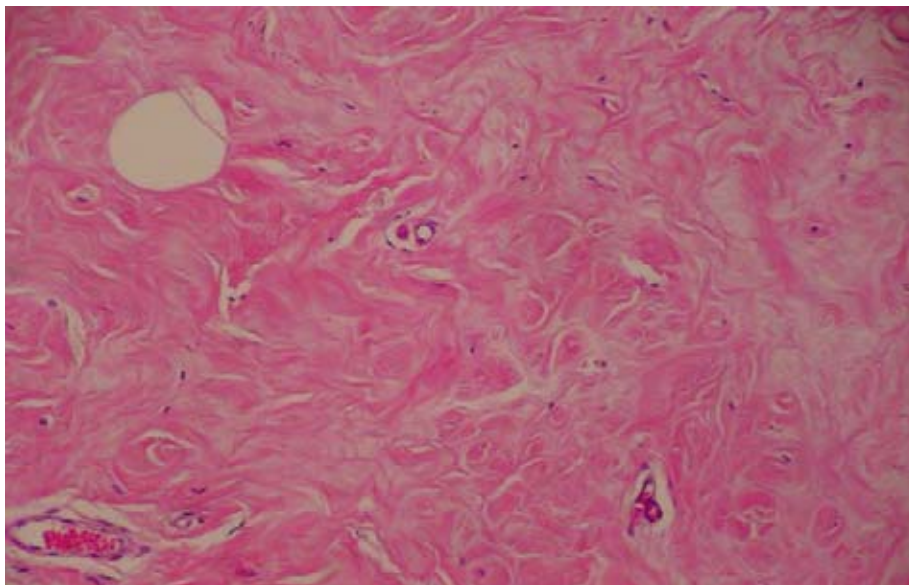


Figura 15b - Paciente de 27 anos com mastopatia fibrótica em mama direita (HE-100x)

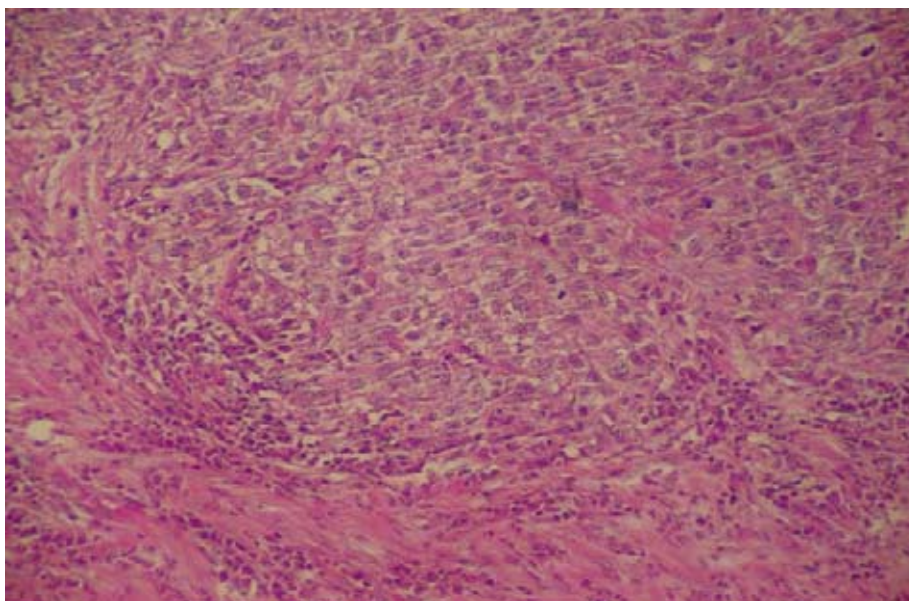


Figura 16a - Paciente de 41 anos com câncer ductal infiltrante de mama direita (HE-100x)

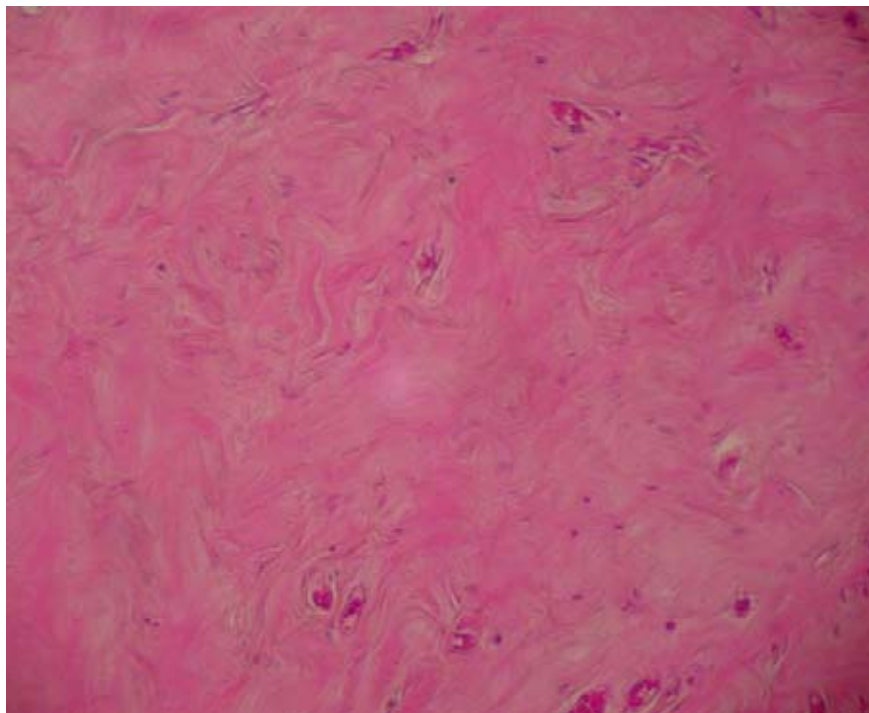


Figura 16b - Paciente de 41 anos com mastopatia fibrótica em mama direita (HE-100x)

4.4.5 - Infiltrado lobular linfocítico

Somente foi possível fazer revisão de lâminas de 27 pacientes (87,1%). Em 16 (59,2%) foi evidenciado um discreto infiltrado lobular linfocítico (figura 17); em oito (29,6%) um infiltrado moderado (figura 18); e somente em três (11,1%) o infiltrado foi acentuado (figura 19). De acordo com a tabela 13, não existe associação entre infiltrado lobular linfocítico e antecedentes pessoais.

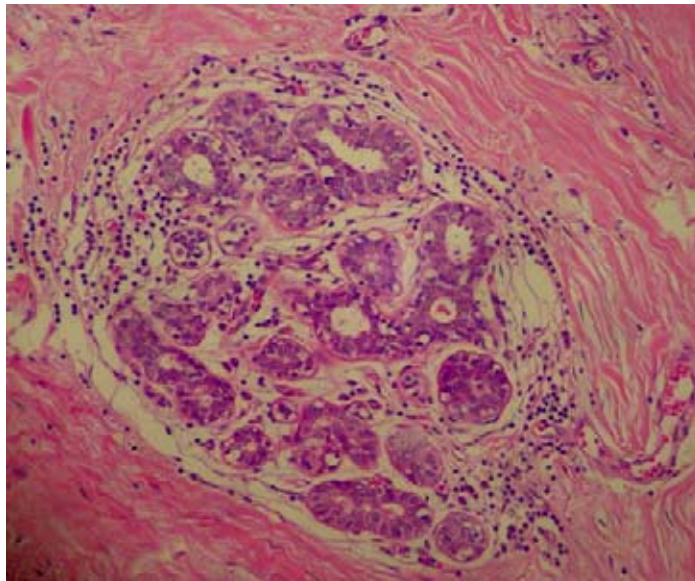


Figura 17 - Discreto infiltrado lobular linfocítico

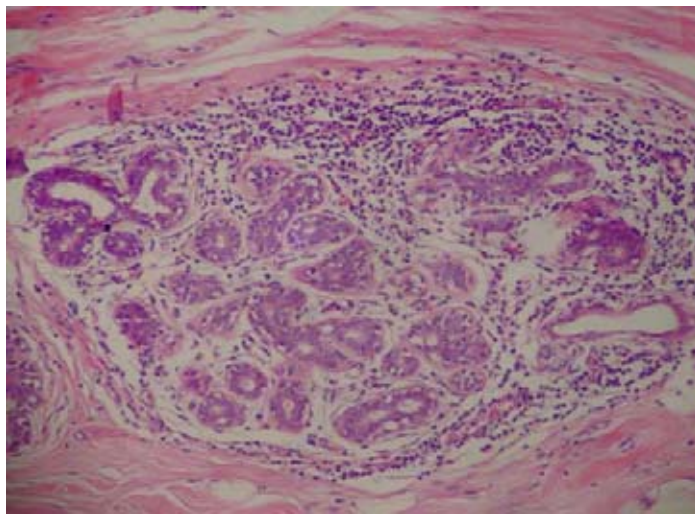


Figura 18 - Moderado infiltrado lobular linfocítico

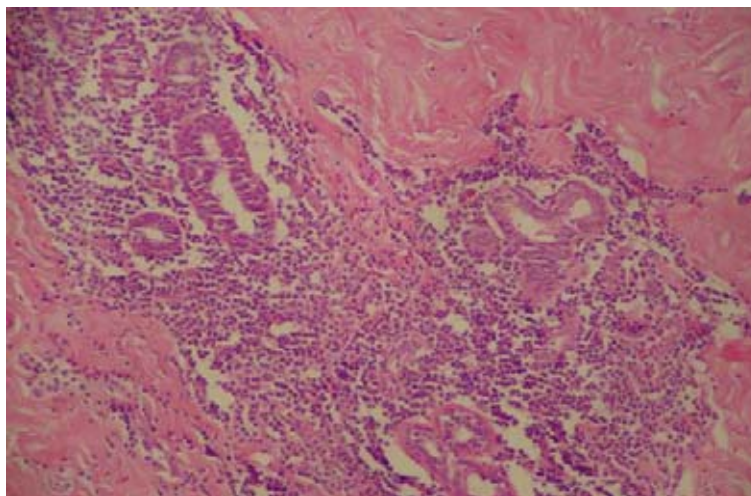


Figura 19 - Acentuado infiltrado lobular linfocítico

Tabela 13 - Associação de antecedentes pessoais com infiltrado lobular linfocítico

Antecedentes Pessoais	Infiltrado lobular linfocítico			Total
	N %	+	++	
Ausência de patologias	6 75,0	1 12,5	1 12,5	8
Alterações metab. glicose	5 45,5	5 45,5	1 9,1	11
Câncer de mama	1 50,0	0 0,0	1 50,0	2
Hipertensão arterial sistêmica	1 50,0	1 50,0	0 0,0	2
Outras patologias	4 100,0	0 0,0	0 0,0	4
Total	17	7	3	27

Qui-quadrado exato: $p=0,33$

N = número de pacientes

Não realizaram o exame: quatro pacientes

Outras Patologias:

Fibromialgia: 1

Febre reumática: 1

Hipotireoidismo: 2

Anemia falciforme: 1

4.4.6 - Fibroblastos epitelióides

Em 13 pacientes (48,1%) os fibroblastos foram raros ou ausentes; em 11 (40,7%) foi encontrada moderada quantidade (figura 20) e em três (11,1%) grande quantidade (figura 21). De acordo com a tabela 14, não ocorreu associação entre fibroblastos epitelióides e antecedentes pessoais.

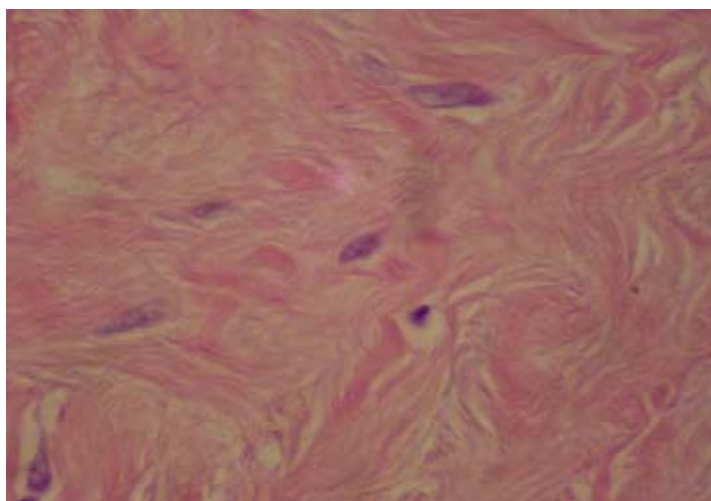


Figura 20 - Moderada quantidade de fibroblastos epitelióides

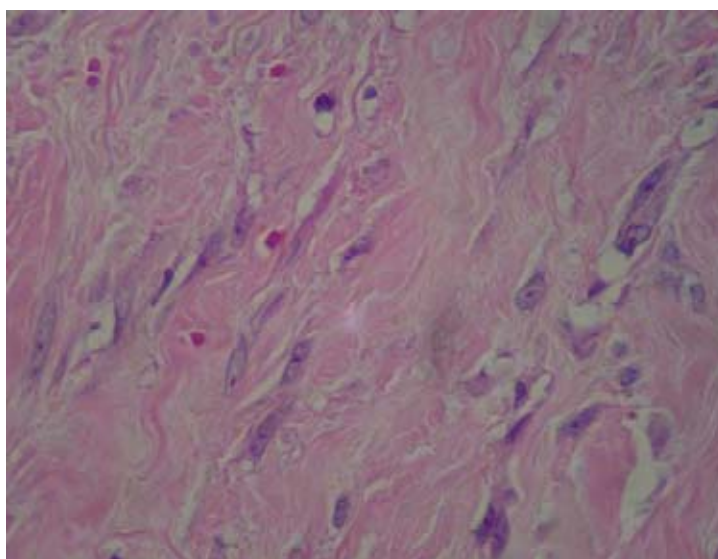


Figura 21 - Grande quantidade de fibroblastos epitelióides

Tabela 14 - Associação entre os antecedentes pessoais e presença de fibroblastos em pacientes com mastopatia fibrótica

Antecedentes Pessoais	Fibroblastos			Total
	N %	+	++	
Ausência de patologias	4 50,0	2 25,0	2 25,0	8
Alterações metab. glicose	4 36,4	6 54,5	1 9,1	11
Câncer de mama	1 50,0	1 50,0	0 0,0	2
Hipertensão arterial sistêmica	1 50,0	1 50,0	0 0,0	2
Outras patologias	3 75,0	1 25,0	0 0,0	4
Total	13	11	3	27

Qui-quadrado exato: $p=0,89$

N = número de pacientes

Não realizaram o exame: quatro pacientes

Outras Patologias: Fibromialgia (1), Febre reumática (1), Hipotireoidismo (2) e Anemia falciforme (1)

4.4.7 - Linfócitos intra-epiteliais

Em 13 pacientes (48,1%) os linfócitos estavam presentes e em 14 (51,8%), ausentes. Conforme a tabela 15, não houve associação de antecedentes pessoais com a presença de linfócitos intra-epiteliais.

Tabela 15 - Associação entre antecedentes pessoais e presença de linfócitos intra-epiteliais

Antecedentes Pessoais	Linfócitos		Total
	N %	+	
Ausência de patologias	3 37,5	5 62,5	8
Alterações metabolismo de. glicose	7 63,6	4 36,4	11
Câncer de mama	1 50,0	1 50,0	2
Hipertensão arterial sistêmica	1 50,0	1 50,0	2
Outras patologias	1 25,0	3 75,0	4
Total	13	14	27

Qui-quadrado exato: $p=0,72$

N = número de pacientes

Não realizaram a pesquisa de linfócitos: quatro pacientes

Outras Patologias: Fibromialgia (1), Febre reumática (1), Hipotireoidismo (2) e Anemia falciforme (1)

4.4.8 - Análise imunohistoquímica

Para a realização do estudo imunohistoquímico (Tabela 16), as células foram analisadas segundo os marcadores para células B (CD-20CY), células T (CD-45RO), macrófagos (CD-68) e actina alfa de músculo liso.

Tabela 16 - Análise imunohistoquímica das lesões de mastopatia fibrótica

Resultado	CD-20CY	CD-45RO	CD-68	ACT
+	20	-	16	2
++	5	19	4	19
+++	1	9	-	5
-	-	-	1	-

Exemplos de imagens do estudo imunohistoquímico para CD-20CY estão apresentados nas figuras 22, 23 e 24, para CD-45RO nas figuras 25 e 26, para CD-68 nas figuras 27 e 28 e para actina alfa nas figuras 29 e 30.

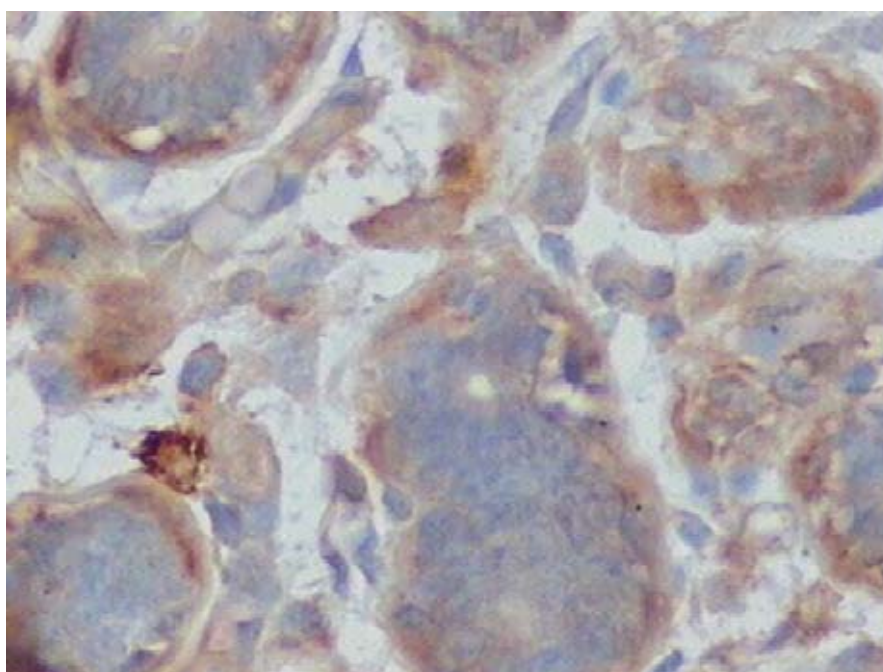


Figura 22 - CD-20CY + 400x

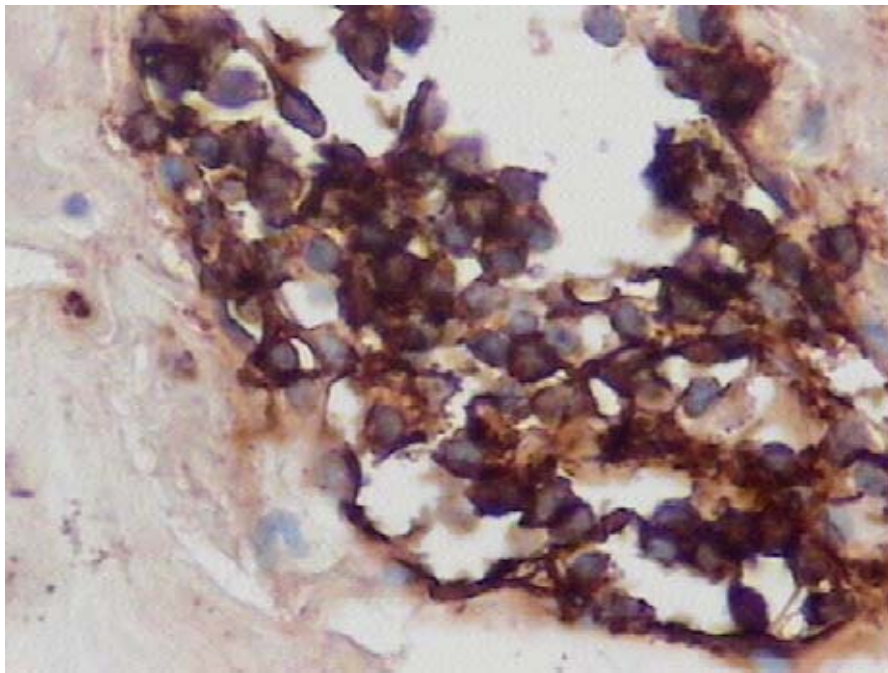


Figura 23 - CD-20CY ++ 400x

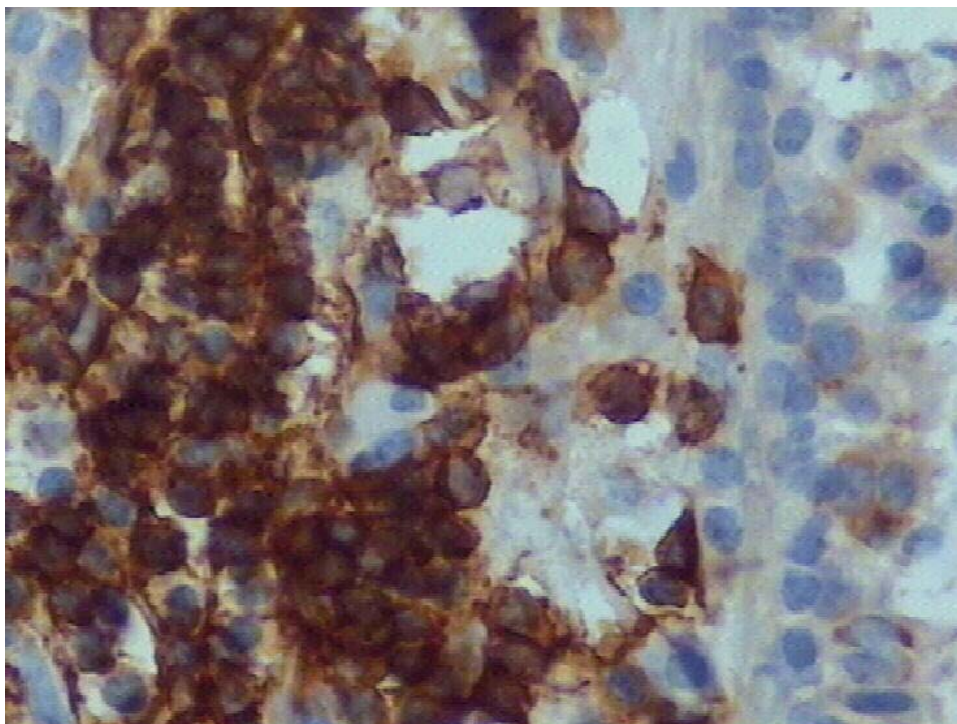


Figura 24 - CD-20CY +++ 400x

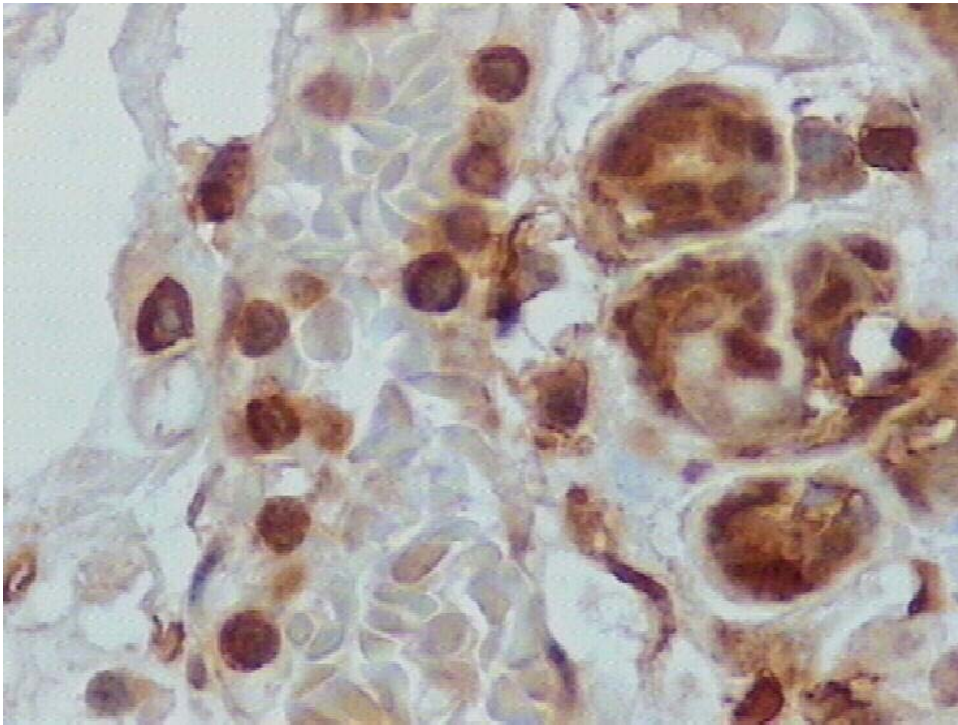


Figura 25 - CD-45RO ++ 400x

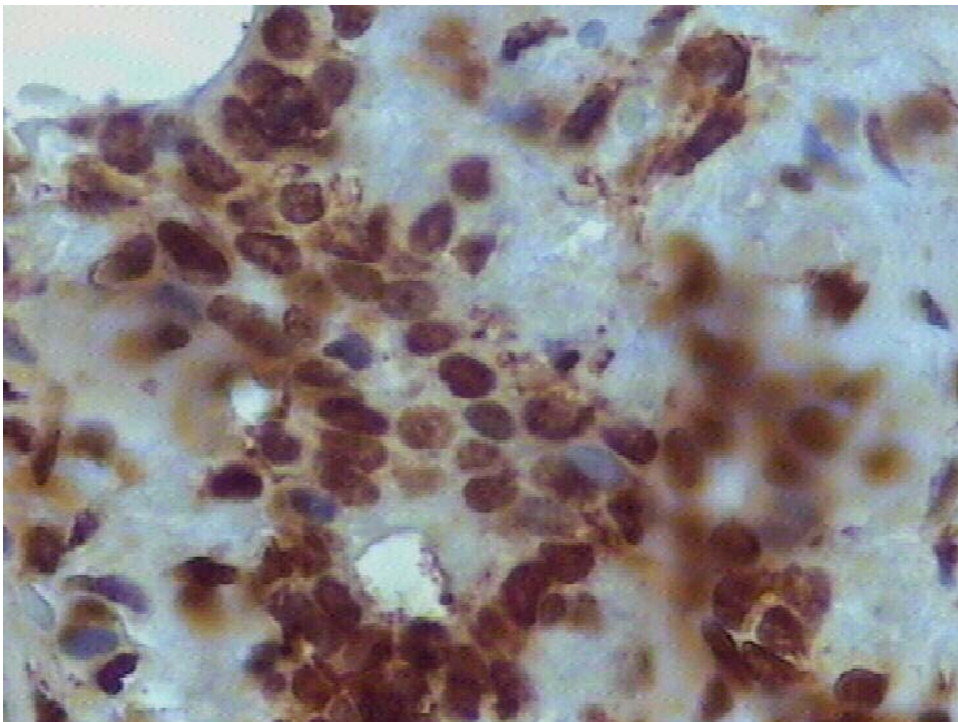


Figura 26 - CD-45RO +++ 400x

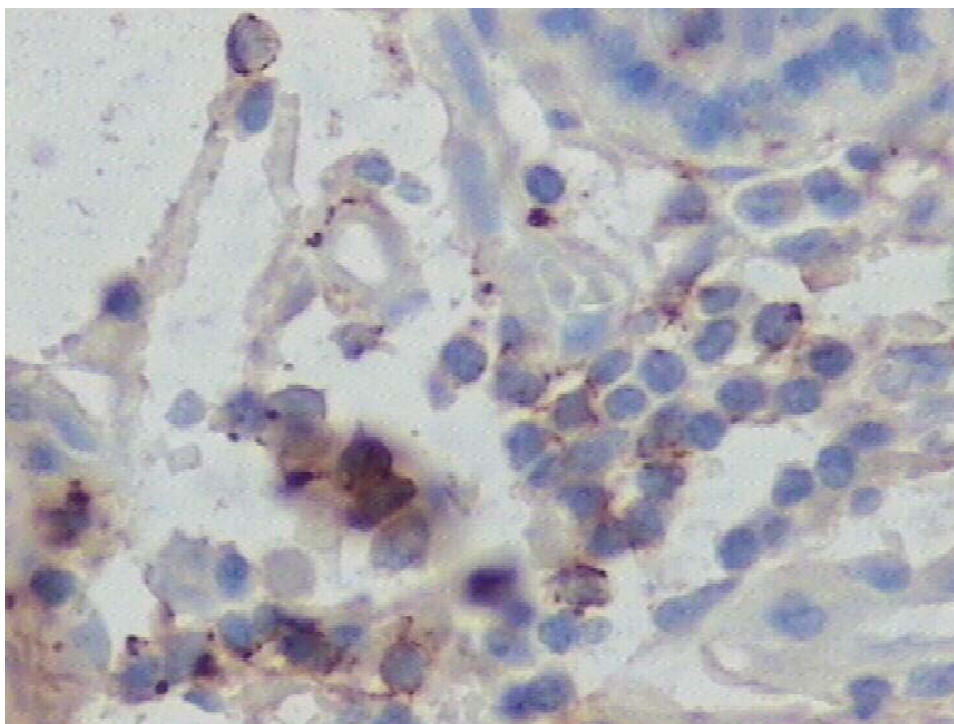


Figura 27 - CD-68 + 400x

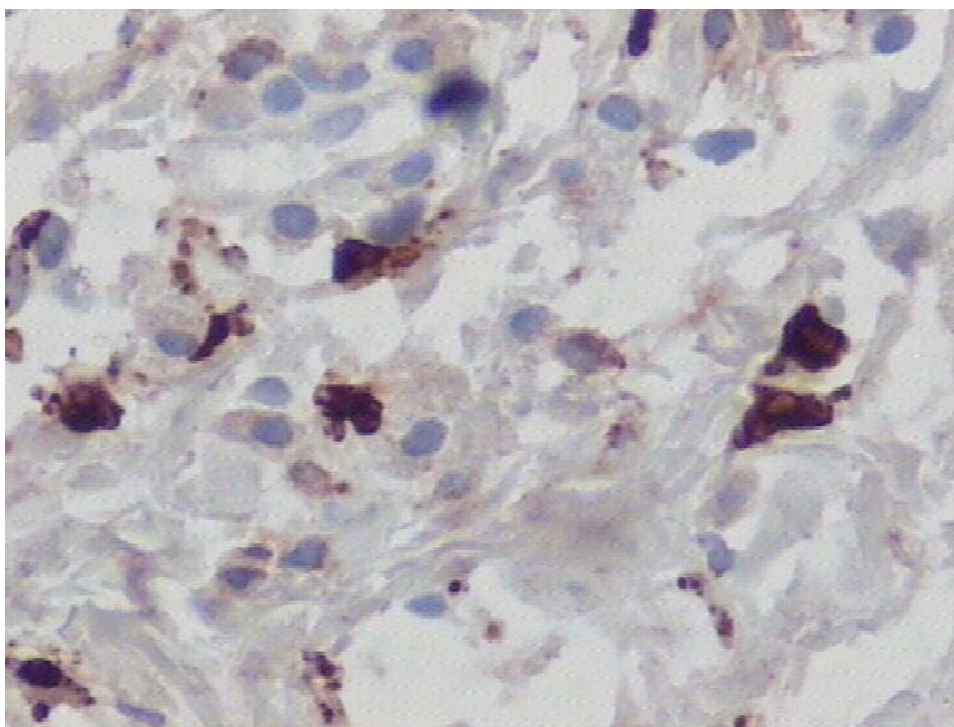


Figura 28 - CD-68 ++ 400x

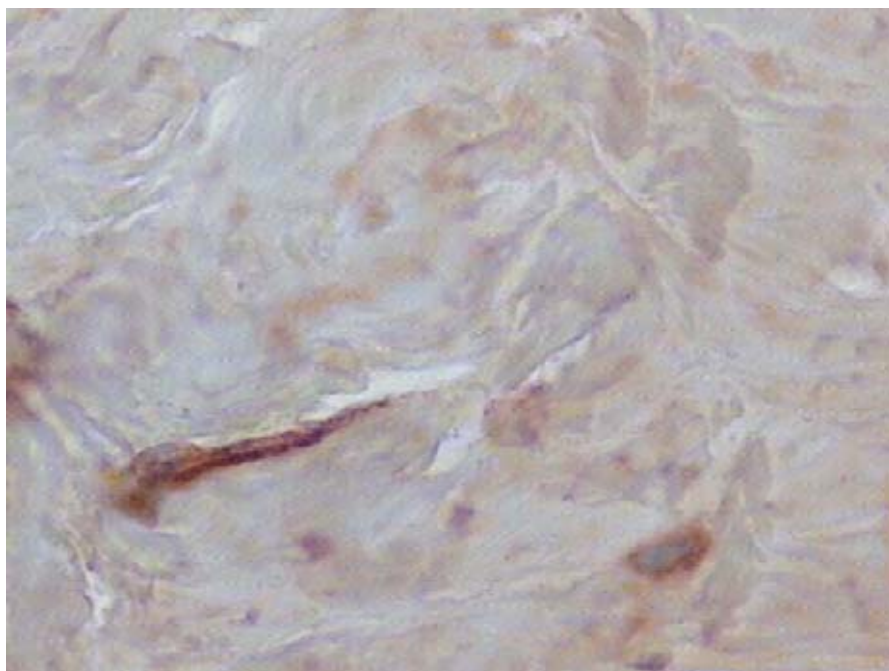


Figura 29 - Actina ++ 400x

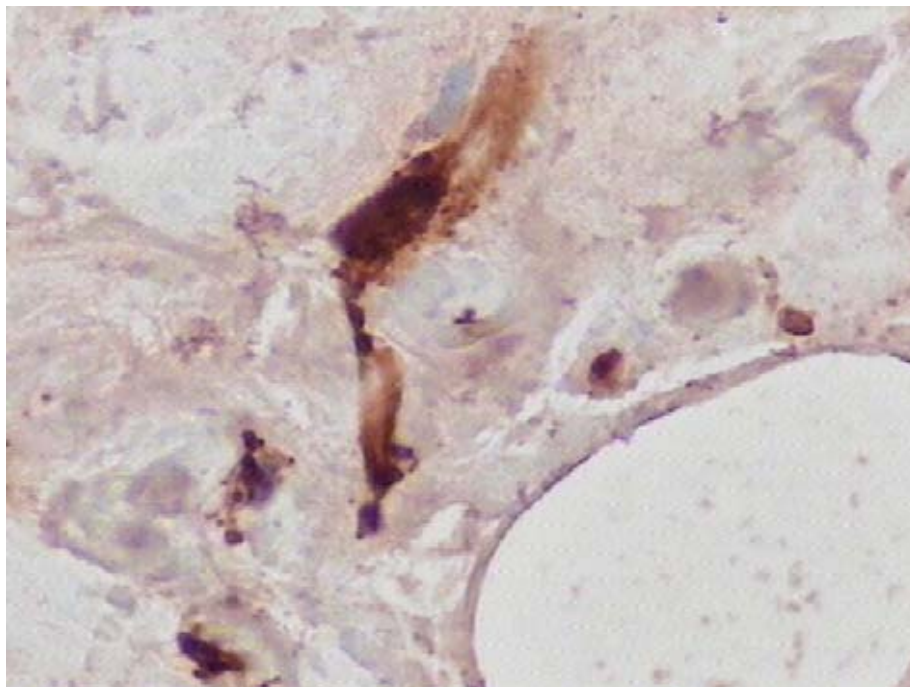


Figura 30 - Actina +++ 400x

Não houve associação de antecedentes pessoais com a presença de imunopositividade para CD-20CY, CD-45RO, CD-68 e ACT, conforme apresentado nas tabelas 17, 18, 19 e 20.

Tabela 17 - Relação de antecedentes pessoais com a imunopositividade para CD-20CY

Antecedentes pessoais	CD-20CY			Total
	N %	1	2	
Ausência de patologias	4 50,0	3 37,5	1 12,5	8
Alterações metab. glicose	9 100,0	0 0,0	0 0,0	9
Câncer de mama	2 100,0	0 0,0	0 0,0	2
Hipertensão arterial sistêmica	2 100,0	0 0,0	0 0,0	2
Outras patologias	3 60,0	2 40,0	0 0,0	5
Total	20	5	1	26

Qui-quadrado exato: $p=0,18$

N = número de pacientes

Não realizaram o exame: cinco pacientes

Outras Patologias: Fibromialgia (1), Febre reumática (1), Hipotireoidismo (2) e Anemia falciforme (1)

Tabela 18 - Relação de antecedentes pessoais e a imunopositividade para CD-45RO

Antecedentes pessoais	CD-45RO			Total
	N %	1	2	
Ausência de patologias	0 0,0	7 77,8	2 22,2	9
Alterações metab. glicose	0 0,0	6 60,0	4 40,0	10
Câncer de mama	0 0,0	2 100,0	0 0,0	2
Hipertensão arterial sistêmica	0 0,0	2 100,0	0 0,0	2
Outras patologias	0 0,0	2 40,0	3 60,0	5
Total	0	19	9	28

Qui-quadrado exato: $p=0,49$

N = número de pacientes

Não realizaram o exame: três pacientes

Outras Patologias: Fibromialgia (1), Febre reumática (1), Hipotireoidismo (2) e Anemia falciforme (1)

Tabela 19 - Relação de antecedentes pessoais e a imunopositividade para CD-68

Antecedentes pessoais	CD-68			Total
	N	1	2	
%				
Ausência de patologias	6	1	0	7
	85,7	14,3	0,0	
Alterações metab. glicose	6	1	1	8
	75,0	12,5	12,5	
Câncer de mama	1	0	0	1
	100,0	0,0	0,0	
Hipertensão arterial sistêmica	1	0	0	1
	100,0	0,0	0,0	
Outras patologias	2	3	0	5
	40,0	60,0	0,0	
Total	16	5	1	22

Qui-quadrado exato: p=0,50

N = número de pacientes

Não realizaram o exame: nove pacientes

Outras Patologias: Fibromialgia (1), Febre reumática (1), Hipotireoidismo (2) e Anemia falciforme (1)

Tabela 20 - Relação entre os antecedentes pessoais e a imunopositividade para actina alfa

Antecedentes pessoais	Actina alfa			Total
	N	1	2	
%				
Ausência de patologias	0	6	2	8
	0,0	75,0	25,0	
Alterações metab. glicose	1	7	2	10
	10,0	70,0	20,0	
Câncer de mama	0	2	0	2
	0,0	100,0	0,0	
Hipertensão arterial sistêmica	0	1	0	1
	0,0	100,0	0,0	
Outras patologias	1	3	1	5
	20,0	60,0	20,0	
Total	2	19	5	26

Qui-quadrado exato: p=0,96

N = número de pacientes

Não realizaram: cinco pacientes

Outras Patologias: Fibromialgia (1), Febre reumática (1), Hipotireoidismo (2) e Anemia falciforme (1)

Houve uma distribuição estatisticamente diferente da imunopositividade para CD-20CY e para CD-45RO nas pacientes com mastopatia fibrótica. É significativo o predomínio do CD-45RO sobre o CD-20CY (Tabela 21).

Tabela 21 - Relação entre a distribuição da imunopositividade para CD-20CY e CD-45RO

N %	+	++	+++	Total
CD-20CY	20 76,9	5 19,2	1 3,8	26
CD-45RO	0 0,0	19 67,9	9 32,1	28

Qui-quadrado exato: $p < 0,001$

N = número de pacientes

Não realizaram o CD-20CY: cinco pacientes

Não realizaram o CD-45RO: três pacientes

4.5 - Acompanhamento

4.5.1 - Recidiva

Em 23 pacientes (74,2%) não houve recidiva e em oito (25,8%) houve. Metade das recidivas ocorreu entre zero a seis meses e não houve associação com antecedentes pessoais e recidiva, conforme ilustra as tabelas 22 e 23.

Tabela 22 - Tempo de recidiva da mastopatia fibrótica

Tempo de Recidiva	N	%
De 0 a 6 meses	4	50,0
De 6 a 12 meses	1	12,5
Mais de 24 meses	3	37,5
Total	8	100,0

N = número de pacientes

Tabela 23 - Relação entre os antecedentes pessoais e a freqüência de recidiva

Antecedentes pessoais	Recidiva		Total	
	N %	Sim		Não
Sadia		3 30,0	7 70,0	10
Alterações metab. glicose		3 25,0	9 75,0	12
Câncer de mama		0 0,0	2 100,0	2
Hipertensão arterial sistêmica		0 0,0	2 100,0	2
Outras patologias		2 40,0	3 60,0	5
Total		8	23	31

Qui-quadrado exato: $p=0,96$

N = número de pacientes

Outras Patologias: Fibromialgia (1), Febre reumática (1), Hipotireoidismo (2) e Anemia falciforme (1)

4.5.2 - Regressão

Somente em uma paciente (3,2%) ocorreu a regressão da lesão num período de acompanhamento de três anos e nove meses (Figuras 31 e 32).

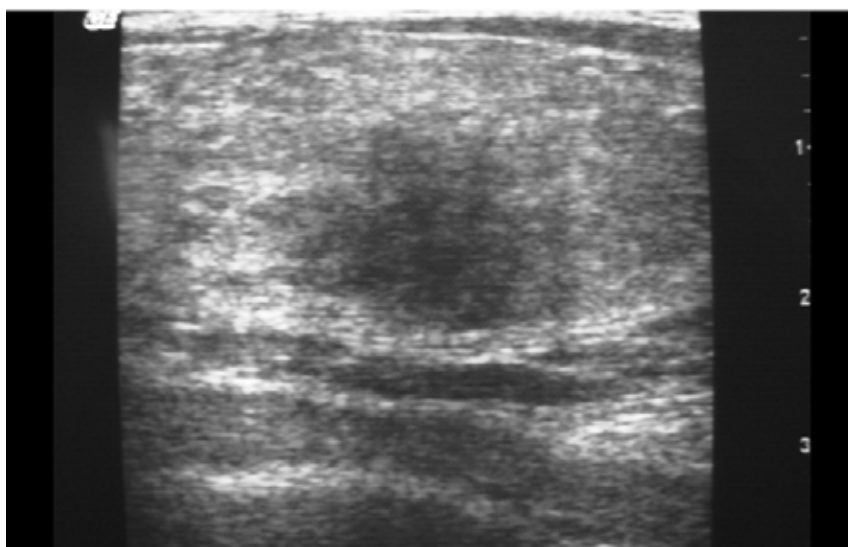


Figura 31 - Ultra-som mostrando lesão de bordos irregulares com reforço acústico

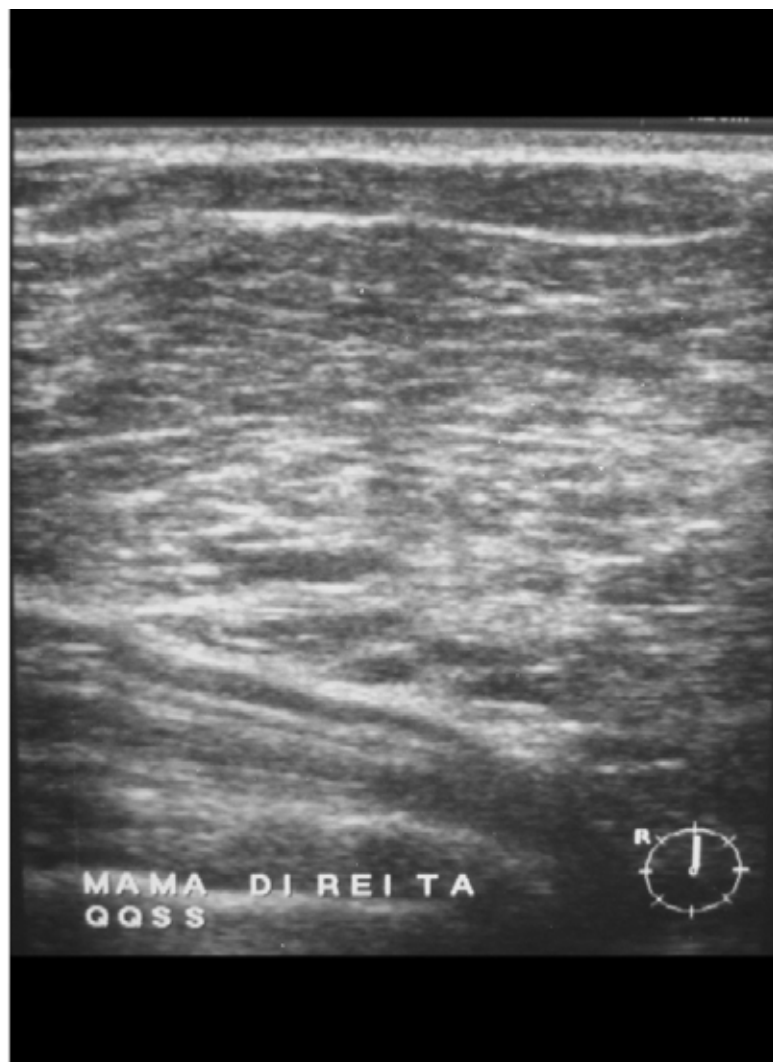


Figura 32 - Ultra-som mostrando mamas normais com regressão da lesão da figura 31.

V – DISCUSSÃO

A mastopatia diabética ocorre mais comumente em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 de longa duração (SOLER e KHARDORI,1984; RODE et al.,1998), mas também pode ocorrer em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (TSUNG et al.,2005), com doenças auto-imunes e em pacientes com ausência de patologias (MACKEY et al.,2005; VALDEZ et al.,2003; ELY et al.,2000; WILLIAMS et al.,1995). Geralmente ocorre em pacientes jovens, na pré-menopausa (LAKSHMANAN et al., 2007; HONDA et al., 2007).

A média da idade da primeira lesão em nossa série foi de 46,6 anos, variando de 20 a 77 anos. A paciente de 20 anos não tinha nenhuma doença associada e a de 77 anos era diabética tipo 2 há seis anos quando do diagnóstico da mastopatia.

Revimos 53 séries publicadas até 2007, englobando 326 pacientes, sendo que, em 49 séries, foi possível calcular a média de idade. Acrescentando nossas 31 pacientes, totalizamos 357 com a média de idade da primeira lesão em $45,8 \pm 9,1$ anos, muito similar aos nossos achados (Anexo 11).

Quanto ao sexo, 100% foram mulheres. Numa série com 357 pacientes há relato de somente 11 homens (3,1%) com a média de idade de $45,5 \pm 5,7$ anos (Anexo 11). A mastopatia diabética não é exclusiva de mulheres, podendo afetar homens, porém em menor proporção. Ely et al. (2000), em série de 19 casos, encontraram dois homens e o diagnóstico diferencial foi ginecomastia. Weinstein et al. (2001), em série de dez casos, encontraram dois homens que apresentaram massa mamária firme. Embora a mamografia sugerisse ginecomastia, os achados do exame físico eram sugestivos de

malignidade. Ambos foram então submetidos à biópsia excisional. Lee et al. (1996) descreveram dois casos: um paciente com 47 anos, diabético, insulino-dependente desde os 31 anos; outro com 53 anos, não-diabético, sadio. Hunfeld et al. (1997) descreveram dois casos de mastopatia diabética na mama masculina como um tipo especial de ginecomastia. Schlienger et al. (2001) relataram dois casos de mastopatia diabética em homens insulino-dependentes de longa duração que referiam dor nas lesões. Guiron et al., 2006, relataram um paciente de 34 anos, diabético, há 16 anos.

O motivo da consulta mais freqüente em nossa série foi de tumor em 22 pacientes (71%), estando de acordo com o descrito em outras séries (BOULLU et al.,1998; HAJ et al.,2002; HUNFELD et al.,1997; CAMUTO et al.,2000; SOLER & KHARDORI,1984; BYRD et al.,1987; LOGAN e HOFFMAN,1989; FOSCHINI et al.,1990; GARSTIN et al.,1991; PEPPOLONI et al.,1997). A dor foi o motivo da consulta de quatro pacientes e uma outra paciente referia dor e tumor, o que não tem sido descrito em mulheres com a mastopatia sem processo inflamatório envolvendo a pele, uma vez que os relatos são de lesão indolor (CHAN et al.,2002; MAK et al.,2003; MACKKEY et al.,2005). Perret et al. (2006) relataram uma mulher de 34 anos, diabética, insulino-dependente há 15 anos com retinopatia, que apresentou nódulos mamários dolorosos bilateralmente, cuja biópsia foi compatível com mastopatia diabética, tendo sido submetida a mastectomia bilateral por insistência da paciente devido à dor.

Em seis das pacientes as lesões foram diagnosticadas em mamografia realizada de rotina. Isso também foi descrito por Dipiro et al. (1999), que relataram nódulo não-palpável, observado na mamografia, em mulher de 56 anos, insulino-dependente.

Somente quatro pacientes tiveram o diagnóstico feito até três meses após o aparecimento da lesão. Onze pacientes apresentavam mais de 12 meses de evolução, o que pode ser explicado pela dificuldade de acesso ao serviço público de saúde. Lakshmanan et al. (2007) relataram uma mulher de 37 anos, diabética há 26 anos, com massas mamárias bilaterais, com três anos de duração. Das seis pacientes de clínica privada, somente em uma a lesão era palpável, outra já havia sido submetida à biópsia e as demais foram achado de exame de imagem. Em seis pacientes o diagnóstico foi realizado somente em exame histológico.

Na maioria das nossas pacientes (15) com documentação da dimensão da lesão, as lesões mediam entre 10 e 30 mm. Em seis pacientes a lesão não era palpável. Logan e Hoffman (1989) referiram que o tamanho pode variar de 5 mm a 6 cm; Allen e Fisher (2001) descreveram um caso com 7 cm de diâmetro; Perez e Carrasco (2003) relataram tamanho variável de 2 a 10 cm.

Uma das nossas pacientes que tiveram de um a três filhos, teve uma gravidez e um parto sem intercorrências, um ano após a exérese da lesão, amamentou e não apresentou recidiva. Esta paciente apresentava ausência de patologias. Doze pacientes tiveram o primeiro filho entre 20 e 30 anos de idade; somente duas pacientes tiveram o primeiro filho com menos de 20 anos. Dezoito pacientes não amamentaram e 19 não apresentavam história de uso de hormônio esteróide sexual. Esses nossos dados estão de acordo com aqueles de Kudva et al. (2002), que não encontraram nenhuma associação entre o número de gravidezes, o uso de contraceptivo oral e a menopausa no desenvolvimento da lobulite linfocítica esclerosante.

Das 12 pacientes que apresentavam alteração no metabolismo da glicose, sete tiveram o diagnóstico após o resultado da biópsia de mastopatia fibrosa/diabética/linfocítica. Zimmerli et al. (2000), por exemplo, relataram um caso de mastopatia diabética que não tinha história prévia de diabetes e o diagnóstico de diabetes foi feito a partir dos exames pré-operatórios. Seis das 12 pacientes eram diabéticas tipo 2, três eram diabéticas tipo 1 e três eram intolerantes à glicose. Das cinco pacientes com diagnóstico prévio de diabetes à biópsia: três eram portadoras de diabetes *mellitus* tipo 1, com duração média do diabetes de 224 meses. Estas cinco pacientes tinham retinopatia diabética e duas delas, neuropatia periférica, sendo que uma tinha retinopatia, neuropatia e nefropatia diabética. As outras duas pacientes eram portadoras de diabetes *mellitus* tipo 2, com média da patologia de 78 meses, sendo que ambas apresentavam retinopatia e somente uma neuropatia. Das doze pacientes com história familiar de diabetes, quatro não eram portadoras de diabetes.

Na maioria das pacientes (55,2%) o IMC situou-se na faixa da normalidade (18,5 – 24,9 kg/m²); 34,5% na faixa do sobrepeso (25 – 29,9 kg/m²); 6,9% abaixo do peso (< 18,5 kg/m²); e somente 3,4% na faixa de obesidade grau I (30 – 34,9 kg/m²). Tem-se associado o diabetes *mellitus* com a mastopatia fibrótica, assim como existe uma associação do IMC e da circunferência abdominal (valores elevados) com o diabetes *mellitus* tipo 2. Não observamos associação do IMC com os antecedentes pessoais (p = 0,174).

O ponto de corte estabelecido para a circunferência abdominal de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres tem sido questionado por não se adequar a populações de diferentes etnias. Em alguns estudos, níveis mais baixos – 94 cm para homens e 80 cm para mulheres –, têm sido considerados

mais apropriados (GANG et al., 2004; OH J. et al., 2004; LEAN et al., 1995). A grande maioria de nossas pacientes (69%) apresentou a medida da circunferência abdominal abaixo de 88 cm. Analisando a circunferência abdominal com os antecedentes pessoais, constatamos que pelo menos uma das médias é diferente das demais ($p = 0,041$).

Valdez et al. (2003) descreveram 11 pacientes com mastite linfocítica/mastopatia diabética, sendo sete diabéticas tipo 1 de longa duração. Ely et al. (2000) referiram, numa série de 19 casos, 16 pacientes com diabetes *mellitus*, sendo 14 do tipo 1 e duas do tipo 2. Soler e Khardori (1984) publicaram uma série de 12 pacientes diabéticas. Morgan et al. (1995) relataram 20 pacientes diabéticas. Williams et al. (1995) descreveram oito pacientes, sendo quatro diabéticas. Martinez-Ramos et al. (2007), relataram quatro pacientes, sendo três diabéticas. Tomaszewski et al. (1992) relataram oito pacientes, sendo seis diabéticas (Anexo 10). No levantamento da literatura que fizemos e apresentado no Anexo 11, das 357 pacientes descritas, 310 eram diabéticas.

As complicações do diabetes são a maior causa de mortalidade e morbidade em pacientes com essa doença. Apesar das patogêneses dos diabetes tipo 1 e tipo 2 serem diferentes, as fisiopatologias das complicações microvasculares nas duas situações parecem ser similares. A hiperglicemia é o maior iniciador de complicações microvasculares, como retinopatia, neuropatia e nefropatia (SHEETZ e KING, 2002). A retinopatia diabética ocorre em $\frac{3}{4}$ de todas as pacientes com mais de 15 anos de doença (KLEIN et al., 1989). Cerca da metade da população com diabetes tem algum grau de neuropatia diabética na forma de polineuropatia ou mononeuropatia (DYCK e GIANNINI, 1996; SIMA, 1997). Nefropatia diabética é a maior causa de estágio final de doença renal

(SHEETZ e KING, 2002). A análise da tabela de vida de Rosenblu indica que o diabetes juvenil concede em 83% o risco de complicações vasculares após 16 anos (BYRD et al.,1987). Klovning (2005) relatou o caso de uma mulher de 46 anos com diabetes *mellitus* tipo 1, com várias complicações, estágio final de doença renal, neuropatia e gastropatia, e que recebeu um transplante de pâncreas e rim em 1996. Após o transplante e até 2003, passou a apresentar níveis normais de açúcar no sangue. Contudo, o transplante de rim foi perdido. Seis anos após o transplante de pâncreas e rim, a paciente apresentou lesão na mama. Apesar das drogas imunossupressoras e da normoglicemia, ela desenvolveu a mastopatia diabética. Mackey et al. (2005) relataram o caso de uma paciente de 46 anos de idade, com 32 anos de diabetes *mellitus* tipo 1 insulino-dependente, com retinopatia e transplante renal aos 36 anos de idade. A paciente apresentou um câncer que se desenvolveu em uma lesão de mastopatia diabética.

Na literatura existem descrições de mastite linfocítica em pacientes com outras doenças associadas ao diabetes *mellitus*, tais como artrite reumatóide (CHAN, 2002), síndrome de Sjogren (VALDEZ et al.,2003) e hipotireoidismo primário (WILLIAMS et al.,1995; LAMMIE et al.,1991; PLUCHINOTTA et al.,1995; CAMUTO et al.,2000; ASHTON et al.,1994). É possível, então, que a mastite linfocítica faça parte de alterações auto-imunes que envolvem várias doenças com origem imunitária.

Na nossa casuística, seis pacientes tiveram câncer de mama associado à mastopatia fibrótica, mas somente quatro delas tinham alterações no metabolismo da glicose. Uma paciente tinha 77 anos, era diabética tipo 2 há sete anos e apresentou mastopatia fibrótica e câncer na mesma mama. Em outras três

pacientes, durante a investigação da causa associada foi constatada intolerância à glicose. Uma paciente aos 32 anos, com lesão palpável cuja PAAF foi compatível com malignidade e a biópsia por agulha de grosso calibre com mastopatia fibrótica. Na biópsia incisional o diagnóstico foi mastopatia fibrótica e câncer de mama. A segunda paciente intolerante à glicose tinha 57 anos e a mastopatia foi achado de biópsia quando da mastectomia. A terceira paciente tinha 74 anos com lesão suspeita de malignidade, PAAF e duas biópsias por agulha de grosso calibre com material insuficiente. Na primeira biópsia incisional o diagnóstico foi de mastopatia fibrótica e a RM e o US pós essa biópsia incisional foram compatíveis com malignidade. A paciente foi submetida a nova biópsia incisional com laudo de câncer de mama mais mastopatia fibrótica. As duas pacientes restantes que apresentaram também câncer de mama não eram portadoras de diabetes ou outras doenças auto-imunes. Uma paciente apresentou o câncer e a mastopatia na mama contralateral aos 27 anos e a outra aos 41 anos. Essa associação é muito rara, pois poucos casos foram descritos. Gabriel et al. (2004) relataram o caso de câncer de mama inflamatório em mulher de 40 anos insulino-dependente. Fung et al. (2004) relataram o caso de câncer na mama contralateral em mulher de 73 anos, com 18 anos de insulino-dependência e com pobre controle. Mackey et al. (2005) relataram o caso de câncer de mama em paciente insulino-dependente de 46 anos, com história de transplante renal aos 36 anos e em uso de droga imunossupressora. Contudo, apesar das nossas observações e dos estudos de casos descritos acima, parece que o risco de neoplasia no tecido mamário afetado pela mastopatia fibrótica não é aumentado (CAMUTO et al.,2000; KUDVA et al.,2002).

Foi observada a presença de mastopatia linfocítica em três pacientes com doença da tireóide. Uma apresentava câncer de tireóide e hipotireoidismo pós-cirurgia do câncer. Outra tinha hipotireoidismo de longa duração e aos 56 anos apresentou a mastopatia fibrótica bilateral. A paciente restante também era hipotireoidea de longa duração, mas tinha diabetes tipo 1 desde os 26 anos e apresentou a mastopatia aos 38 anos. Outros autores descreveram tal associação. Williams et al. (1995), nos seus oito casos de lobulite linfocítica, encontraram quatro pacientes com diabetes, três tipo 1 e uma tipo 2, tendo uma dessas, doença auto-imune da tireóide. Lammie et al. (1991) descreveram um caso de tireoidite de Hashimoto que se desenvolveu após o diagnóstico de lobulite linfocítica. Nesse sentido, Ashton et al. (1994) argumentaram que lesões mamárias fibrosas em indivíduos com hipotireoidismo auto-imune, assim como com lupus eritematoso sistêmico, na ausência de diabetes *mellitus*, podem ser histologicamente similares àquelas lesões mamárias diabéticas.

Uma de nossas pacientes tinha anemia falciforme e não há relato na literatura dessa associação. É possível que essa associação tenha sido fortuita.

Uma paciente não diabética apresentou febre reumática aos 13 anos e aos 24, apresentou mastopatia fibrótica. Tem sido descrita a associação de mastite linfocítica e doenças auto-imunes de origem reumatológica. Por exemplo, Valdez et al. (2003) encontraram em suas 11 pacientes, uma com história de síndrome de Sjögren. O único caso na literatura da associação de mastite linfocítica, artrite reumatóide e diabetes *mellitus* tipo 2 foi relatado por Chan et al. (2002) em paciente de 60 anos que fazia uso de metformina por três anos.

Uma paciente com fibromialgia, em tratamento há quatro anos, não-diabética, aos 55 anos apresentou uma mastopatia fibrótica. A fibromialgia é uma patologia muito prevalente, associada a outras doenças e não se tem base para caracterizá-la como uma doença auto-imune. É considerada uma síndrome reumática não-articular, de origem desconhecida, caracterizada por dor músculoesquelética difusa e crônica, e presença de múltiplas regiões dolorosas denominadas *tender points*, especialmente no esqueleto axial. (WOLFE et al., 1990). O diagnóstico é baseado somente em critérios clínicos, devido a ausência de exames complementares que a identifiquem. Segundo o *American College of Rheumatology* (ACR), foram estabelecidos os seguintes critérios diagnósticos: dor difusa presente no esqueleto axial e em ambos os hemisférios, acima e abaixo da cintura; dor em 11 ou mais dos 18 *tender points* e dor crônica por mais de três meses.

Dez pacientes não eram portadoras de diabetes ou outra doença auto-imune. Uma dessas pacientes tinha 30 anos e apresentava uma lesão que à clínica e à radiologia era sugestiva de câncer; contudo, o diagnóstico de mastopatia fibrótica foi feito pela biópsia por agulha de grosso calibre. Houve regressão progressiva e espontânea da lesão concomitante a uma gravidez e lactação, vide Anexo 12 (Artigo aceito para publicação nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia). Recentemente, casos têm sido reportados de mastopatia linfocítica na ausência de doença auto-imune. Nos oito casos descritos por Williams et al. (1995), quatro não tinham diabetes nem doenças auto-imunes. Lee et al. (1996) descreveram o caso de homem com biópsia de lobulite linfocítica sem diabetes *mellitus* ou outra doença auto-imune e sem história familiar de diabetes. Fato também descrito por Valdez et al. (2003), que

encontraram em 11 pacientes com mastite linfocítica, três com dados clínicos que excluía diabetes *mellitus* ou outra doença auto-imune. Ely et al. (2000) também referiram três pacientes sem história de diabetes na sua série de 19 casos. Martinez-Ramos et al. (2007) relataram quatro pacientes com mastopatia diabética, sendo que em uma não era diabética.

Em 20 pacientes houve algum grau de suspeição de malignidade como hipótese diagnóstica. Somente em uma paciente o diagnóstico inicial de mastopatia diabética foi correto. Essa dificuldade deve-se ao fato de a lesão poder ser clinicamente indistinguível do carcinoma de mama (CAMUTO et al.,2000; PLUCHINOTTA et al.,1995; INOUE et al., 1998; MAK et al,2003; PEREZ e CARRASCO,2003; BOULLU et al.,1998; KLOVNING et al.,2005; TUNCBILEK et al.,2004; TSUNG et al.,2005; SOTOME et al.,2006; KIYASU et al., 2006), apresentando-se como massa de consistência firme ou dura, indolor, móvel e sem comprometer a pele que a recobre (PEREZ e CARRASCO, 2003). Shaffrey et al. (2000) e Sharon et al., (2007) relataram que o crescimento rápido da lesão pode ocorrer. Mottola (2002) encontrou em cinco pacientes, numa série de 18 casos, hiperemia e edema da pele adjacente ao tumor simulando câncer inflamatório. As demais pacientes apresentavam características clínicas de processo inflamatório inespecífico, com hiperemia e abscesso mamário. Em uma de suas pacientes foi um achado cirúrgico. Até a presente data, este é o trabalho brasileiro publicado com a maior casuística. Numa série de quatro pacientes de Martinez-Ramos et al. (2007), uma apresentava edema de pele, simulando câncer inflamatório.

O diagnóstico diferencial da mastopatia diabética inclui, além de câncer de mama, a mastite de células plasmáticas, mastite granulomatosa, doenças granulomatosas e linfoma primário não-Hodgkin, fibrose mamária

involutiva, traumatismo mamário, alterações fibrocísticas, panarterite nodosa e, em homem, ginecomastia (BOULLU et al.,1998; SCHLIENGER et al.,2001; VALDEZ et al.,2003; MARTINEZ-RAMOS et al.,2007). Fong et al. (2006) relataram um caso de mastopatia diabética em uma mulher com 66 anos, diabética tipo 2 com múltiplas massas indolores em ambas as mamas, cujo primeiro diagnóstico foi de doença de Rosai-Dorfman (histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça). A mastite linfocítica ou mastopatia diabética não aumenta o risco de desenvolvimento de linfoma, apesar do acentuado infiltrado de células B e da freqüente presença de lesões linfoepiteliais nestas doenças (VALDEZ et al.,2003).

Byrd et al. (1987) referiram que a maioria de suas pacientes tinha massas solitárias. As lesões podem ser múltiplas e podem ocorrer em diferentes regiões da mama (FUNG et al., 2004). Ely et al (2000), em série de 19 pacientes, relataram a predileção por localização subareolar. As lesões são indolores, uni ou bilaterais, solitárias ou múltiplas, e podem afetar cada um dos quatro quadrantes igualmente (HAJ et al.,2002). Mackey et al. (2005) também referiram a distribuição das lesões nos quatro quadrantes, geralmente simétrica bilateralmente. Logan e Hoffman (1989) referiram que, quando as lesões são bilaterais, sincrônicas ou metacrônicas, elas tendem a ser simétricas em quadrantes paralelos, o que não foi possível observar no presente estudo por se tratar de um estudo retrospectivo e da inexistência de tais informações nos prontuários das pacientes.

O tempo de seguimento variou na nossa série de dois a 156 meses, com a média de 50,8 meses, desvio padrão de 46,9 meses. Isto mostra a necessidade de um maior seguimento para que possamos esclarecer melhor a

patogênese da mastopatia diabética. As séries envolvem poucos pacientes, como visto no Anexo 11.

Nas 54 séries analisadas foi possível constatar o tempo do diabetes em 34 delas. O tempo variou de três a 34 anos, com a média de $17,3 \pm 4,7$ anos. Na nossa casuística foi observada a média de 13,8 anos. Vide Anexos 10 e 11.

A mamografia, o US e a RM podem, em muito, contribuir para o diagnóstico da mastopatia fibrótica. Contudo, não mostram imagens específicas a partir das quais seja possível estabelecer com certeza a natureza da lesão. A mamografia foi compatível com mamas densas em seis pacientes. Sakuhara et al. (2002) referiram que a mamografia pode mostrar densa opacidade glandular, homogênea, sem espículas ou microcalcificações. O mais usual é somente aparecer tecido mamário denso e heterogêneo, na maioria das vezes, assimétrico (PEREZ e CARRASCO, 2003). Em oito pacientes, a lesão foi compatível com benignidade e, em sete, compatível com lesão suspeita. A mastopatia diabética pode apresentar-se à mamografia como massa com achados mamográficos e ultra-sonográficos sugestivos de câncer (SHAFFREY et al.,2000). As lesões de mastopatia fibrótica diabética podem ou não ser visíveis à mamografia (GARSTIN et al.,1991). Tunckbilek (2004) relatou que alguns pacientes de sua série não apresentavam tecido glandular denso, o que configura como o segundo critério de Logan e Hoffman (1989), e sim achados mamográficos simulando a desmoplasia do câncer.

Após a exclusão de carcinoma mamário, o US é o instrumento mais útil de imagem para avaliação de pacientes diabéticas com uma ou mais massas palpáveis (ANDREWS-TANG et al.,2000). A avaliação por US das lesões geralmente mostra massa hipoecóica irregular com moderada a acentuada

sombra acústica posterior (ANDREWS-TANG et al., 2000). Todas as lesões relatadas em sua série tinham margens irregulares, geralmente indistinguíveis de câncer invasor. Contudo, a quantidade de sombra acústica variou de nenhuma a acentuada. Essa variabilidade dos achados ultra-sonográficos não estava correlacionada com a duração do diabetes *mellitus*, o uso de insulina ou nenhum achado histológico. Shaffrey et al. (2000) referiram que o achado de massa hipoecóica com lobulação, marcada sombra acústica posterior, diabetes *mellitus* de longa duração e massa mamária móvel e endurecida sugerem a possibilidade de mastopatia fibrosa diabética. O US é o exame complementar mais útil para avaliar massa com suspeição de mastopatia diabética, seja palpável ou sub-clínica, constituindo, nesse último caso, ferramenta valiosa para guiar a obtenção da biópsia (PEREZ e CARRASCO, 2003).

Somente dez pacientes foram submetidas à RM, sendo que sete após exérese do nódulo. Dessas, uma foi compatível com recidiva. Balan e Turnbull (2004) referiram que a RM é superior à mamografia e ao US na distinção entre mastopatia diabética e lesões malignas, podendo ser usada como guia apropriado para o manejo das lesões benignas. O tipo de captação do contraste pode ser um critério para diferenciar a mastopatia fibrótica diabética de processos malignos. A dinâmica de captação do contraste mostra uma baixa e homogênea captação gradual e progressiva sem uma queda brusca (*washout*). Esse tipo de curva está relacionado com lesões benignas de baixa vascularidade (TUNCKBILEK et al., 2004) e foi o observado na nossa única paciente que não fez exérese da lesão. Pela RM pode ser difícil excluir o diagnóstico de malignidade em alguns casos (BAYER et al., 1998). A RM também pode nem sempre ser útil para diferenciar mastopatia diabética de um câncer de mama, já que ambos

podem mostrar achados similares, sendo necessária a realização de biópsia ou excisão cirúrgica (SAKUHARA et al.,2002; LAKSHMANAN et al., 2007).

Os esfregaços do material aspirado mostram agrupamentos dispersos de células ductais, alguns linfócitos, fibroblastos epitelióides (células isoladas com núcleo vesiculoso, alguns binucleados e abundante citoplasma) e fragmentos de tecido conjuntivo (HAJ et al.,2002). Logan e Hoffman (1989) sugeriram que o diagnóstico de mastopatia fibrosa diabética pode ser obtido por PAAF e que o seguimento dessas lesões por PAAF evitaria múltiplos procedimentos cirúrgicos. Somente em sete (24,1%) dos nossos casos estudados, o material colhido foi insuficiente, muito abaixo do descrito na literatura. Possivelmente porque o procedimento é feito sempre por profissionais habilitados e citopatologistas experientes. Logan e Hoffman (1989), em série de 36 pacientes, Zimmerli (2001) e Lakshmanan et al. (2007) relataram que a PAAF é caracteristicamente difícil em paciente com doença mamária fibrosa diabética, apresentando material suficiente em somente 50% dos casos. Boullou et al. (1998) também referiram a dificuldade da movimentação da agulha pela resistência do tecido e material celular insuficiente para avaliação.

Na nossa série, foi possível o diagnóstico de lesão benigna em 12 pacientes. Em três pacientes, a PAAF foi compatível com processo proliferativo com atipia. Em uma delas, a PAAF foi revista e as atipias foram atribuídas aos fibroblastos epitelióides. Em outra, as atipias observadas à PAAF não foram confirmadas na biópsia. A terceira paciente apresentou atipia epitelial à biópsia. Três pacientes, de 77, 57 e 32 anos, apresentaram PAAF sugestiva de malignidade e ambas apresentavam mastopatia e câncer na mesma lesão. Em duas pacientes, a PAAF não foi realizada. Este exame é útil para monitoramento

de pacientes com mastopatia diabética, especialmente em casos em que a doença é bilateral e recorrente, evitando biópsias excisionais desnecessárias (PEPPOLONI et al.,1997). Se a citologia e os achados clínicos são consistentes com mastopatia diabética, o manejo conservador pode ser considerado (WONG et al.,2002).

Boullou et al. (1998) realizaram revisão de 120 casos descritos na literatura, dos quais 63 foram submetidos a biópsias cirúrgicas. O diagnóstico definitivo é considerado mais adequado por meio da realização de biópsia que pode ser cirúrgica ou, preferencialmente, por agulha de grosso calibre. A ressecção ampla de uma ou várias lesões pode resultar em uma cirurgia desnecessária e antiestética (PEREZ e CARRASCO, 2003). Doze das nossas pacientes foram submetidas à biópsia por agulha de grosso calibre, e 19, à biópsia cirúrgica. Seis pacientes foram submetidas a mais de uma biópsia por agulha de grosso calibre devido ao fato de o material ter sido insuficiente para o diagnóstico. Foram, então, submetidas a uma biópsia excisional. Shaffrey et al. (2000) descreveram a dificuldade em introduzir uma agulha de número 14 para biópsia de agulha de grosso calibre. Perez e Carrasco (2003) relataram o caso de uma mulher de 34 anos com diabetes *mellitus* tipo 1 de longa duração que, por meio da biópsia de grosso calibre, foi difícil extrair em forma de cilindros o tecido tumoral devido à firmeza da massa que impedia a movimentação da agulha. Fung et al. (2006) também referiram a mesma dificuldade, tendo que realizar a biópsia excisional guiada por US. Na casuística de 11 pacientes de Andrews-Tang et al. (2000), dez obtiveram sucesso no diagnóstico por PAAF guiada por US, não sendo necessária a biópsia excisional. A dificuldade em distinguir a lesão do tecido circunjacente (plano de clivagem) foi observada nas biópsias excisionais da

nossa casuística, o que também é relatado por Byrd et al. (1987). Foschini et al. (1990) relataram um caso em que a paciente foi submetida à mastectomia unilateral desnecessária em consequência de um falso resultado de carcinoma invasivo em uma biópsia de congelação. A utilização de biópsia de grosso calibre para o diagnóstico pode evitar nas pacientes com mastopatia diabética biópsias cirúrgicas desnecessárias, por vezes múltiplas, assim como reduzir o estado de ansiedade frente a um diagnóstico incerto.

Em 23 pacientes não foi diagnosticada no material de biópsia nenhuma patologia associada à mastopatia. Seis pacientes apresentavam câncer, sendo que havia concomitância do câncer e da mastopatia na mesma mama em cinco delas e, nessas, três apresentavam a concomitância na mesma lesão. Três pacientes apresentavam processo proliferativo com atipia, sendo um de papiloma atípico. Duas pacientes apresentavam processo proliferativo sem atipia. Uma paciente apresentava uma cicatriz radiada com lesão esclerosante complexa e a outra não foi submetida à cirurgia, havendo regressão espontânea e completa da lesão concomitante à gravidez e lactação. Valdez et al. (2003) e Ely et al. (2000) relataram achados de mastopatia diabética em espécime de mamoplastia redutora.

O infiltrado lobular linfocítico foi observado em todas as 27 biópsias revisadas, utilizando HE. Quando analisamos as células por imunofenotipagem (CD-20CY e CD-45RO) observamos uma predominância de linfócitos T, o que difere do já descrito na literatura. Não houve associação com diabetes, outras doenças auto-imunes e pessoas com ausência de patologias. O infiltrado é composto por linfócitos maduros e com ausência de células plasmáticas (SHAFFREY et al., 2000). Enquanto a mastite linfocítica é um achado

característico da mastopatia diabética, os achados histológicos não são específicos. Achados mostram uma mistura de linfócitos T e B com leve predominância das células B na maioria dos lóbulos (ZIMMERLLI et al., 2000). Em mastites não-diabéticas o infiltrado é predominantemente de células T. (TOMASZEWSKI et al.,1992; GIRONO, 1983). Outros autores reportaram a predominância de células B em pacientes com lobulite linfocítica esclerosante com e sem diabetes *mellitus* e doenças auto-imunes, como lupus eritematoso sistêmico e hipotireoidismo (LAMMIE et al.,1991; ASHTON et al.,1994; WILLIAMS et al.,1995). Linfócitos B são predominantemente achados dentro e em volta das paredes dos pequenos vasos sanguíneos, indicando que o processo patológico é uma forma de vasculite (FEDER et al.,1999). Na mulher, a lobulite linfocítica mostra predominantemente infiltrado perilobular. A predominância da distribuição perivascular em homem é consistente com a relativa escassez do epitélio na mama masculina.

Também não observamos nenhuma associação da presença de fibroblastos epitelióides com diabetes, outras doenças auto-imunes e pacientes com ausência de patologias. Uma característica adicional da mastopatia diabética é a presença de células estromais epitelióides que são consideradas fibroblastos ou miofibroblastos (SHAFFREY et al.,2000). Lee et al. (1996) referiram que os fibroblastos são um marcador da mastopatia diabética, entretanto, foram encontrados em lobulite linfocítica não associada com o diabetes. Tomaszewski et al. (1992) sugeriram que os fibroblastos epitelióides eram específicos para mastopatia diabética. Posteriormente os fibroblastos epitelióides foram encontrados em pacientes não-diabéticas, em amostras de câncer e de tumor de células granulares. Não sendo assim um achado exclusivo dos pacientes

diabéticos, mas um dado sugestivo de alterações mamárias em pacientes diabéticas (HUNFELD et al., 1997). Ashton et al. (1994) relataram a presença dos fibroblastos em pacientes com e sem diabetes *mellitus*. A similaridade da patologia em ambos os grupos sugere ser a mesma doença e que o termo lobulite linfocítica esclerosante ou mastopatia linfocítica é preferível à mastopatia diabética.

Algumas lesões com fibroblastos epitelióides proeminentes têm sido confundidas com carcinoma infiltrante de mama, especialmente o carcinoma lobular. A similaridade das células do carcinoma lobular pleomórfico com fibroblastos epitelióides pode ser problemática para o diagnóstico. O quadro citopatológico de ambos é caracterizado por escassez de material, com poucos grupamentos celulares discoesos. Algumas características morfológicas e o exame imunohistoquímico podem ajudar na distinção entre células do carcinoma lobular pleomórfico e fibroblastos epitelióides. Por serem de origem epitelial, as células do carcinoma lobular são positivas para as citoqueratinas e para o antígeno de membrana epitelial (COOPER e MCKAY, 2004), enquanto os fibroblastos epitelióides são negativos para esses marcadores e positivos para antígenos de diferenciação histiocitária como CD-68. Das nossas 31 pacientes foi possível analisar CD-68 em 21, e em 20 houve reatividade. Foi possível, em 26 pacientes, analisar actina alfa de músculo liso e todas mostraram reatividade, confirmando que as células são miofibroblastos.

Não ocorreu associação entre o infiltrado de linfócitos intra-epiteliais e os antecedentes pessoais das pacientes do nosso estudo.

É estatisticamente significativa a predominância no nosso estudo de linfócitos T sobre linfócitos B.

Fizemos o seguimento das 31 pacientes. Devido à alta incidência de multiplicidade de lesões recorrentes na mastopatia diabética, existe a tendência de se fazer o seguimento por meio de biópsia por agulha de grosso calibre com o objetivo de evitar cirurgias desnecessárias (ELLY et al.,2000; BOULLU et al.,1998; LOGAN e HOFFMAN,1989). Esses autores levaram em consideração para o seguimento a idade e a clínica, utilizando mamografia, US, PAAF e, se necessário, biópsia por agulha de grosso calibre. Nós, além desses métodos de diagnóstico, utilizamos a RM.

Uma paciente de 30 anos apresentou clínica, mamografia e US compatíveis com malignidade; PAAF compatível com atipia; RM, com benignidade e biópsia por agulha de grosso calibre, com mastopatia linfocítica. Optou-se, então, por acompanhamento clínico e ultra-sonográfico, em que se evidenciou uma regressão progressiva. A paciente engravidou, amamentou e ao término do aleitamento não se indentificava a lesão, nem por meio clínico nem por ultra-sonográfico em um período de três anos e nove meses. Cerca de um terço das lesões recidiva após excisão (ALLEN e FISHER, 2001), geralmente no mesmo sítio, dentro de cinco anos após apresentação inicial. Após a excisão, o nódulo pode recorrer no mesmo local, em outro local ipsilateral ou contralateral (ELY et al., 2000). Bayer et al. (1998) descreveram o caso de uma paciente de 45 anos, diabética desde os 19, em que houve progressão e regressão espontânea da doença por um período de cinco anos.

Quanto às limitações do presente estudo, o ponto de partida da pesquisa foram os laudos histológicos (estudo retrospectivo), portanto não foi possível obter muitos dados em razão de não estarem disponíveis no prontuário ou a paciente, na maioria dos casos, não saber informar. Assim, foi verificada

uma grande dificuldade de se efetuar a pesquisa uma vez que a maioria das pacientes era do serviço público de saúde e somente seis pacientes eram de clínica privada.

A mastopatia fibrótica é uma doença fibroinflamatória. A denominação mais apropriada para esta patologia, no nosso ponto de vista, é mastopatia fibrótica com lobulite linfocítica, nome que contempla o processo fibrótico e o inflamatório. Isto difere da maioria dos autores que a denominam de mastopatia diabética ou lobulite linfocítica.

Sendo essa patogênese obscura, acreditamos, assim como outros autores, que deva ser multifatorial, uma vez que apenas uma causa provável não abrange todas as associações encontradas na mastopatia fibrótica:

- uma reação do tecido mamário à hiperglicemia com produção exarcebada da matriz;
- reação à insulina e/ou ao seu veículo;
- reação auto-imune no tecido mamário de uma patologia sistêmica.

Precisamos explicar por que motivo houve um processo de reparo (fibrose) no tecido mamário com uma resposta inflamatória (lobulite). Será a mastopatia fibrótica uma lesão marcadora de risco do desenvolvimento do diabetes *mellitus* ou outra doença auto-imune?

Consideramos que todas as pacientes devam ter suas mamas examinadas durante uma consulta clínica para que possamos diagnosticar, com mais freqüência, a mastopatia fibrótica e, com isso, conhecermos melhor esta patologia até então pouco freqüente.

Acreditamos não ser suficiente o diagnóstico pela PAAF exclusiva, mas sim para acompanhamento de recidivas quando a paciente já tiver tido o diagnóstico histológico prévio de mastopatia fibrótica.

Com relação aos exames de imagem, nenhum método isolado é patognomônico. A RM é um exame que acreditamos poder nos auxiliar mais no diagnóstico a partir do momento que tenhamos mais experiência com o método. Sempre que possível devemos lançar mão deste exame de diagnóstico, sendo fatores limitantes o seu custo e não estar disponível no serviço público de saúde.

Quando nos deparamos com uma paciente com manifestações clínicas e/ou exames de imagem com suspeição de câncer, apresentando uma PAAF e/ou biópsia de agulha de grosso calibre de mastopatia fibrótica, devemos explorar todos os meios de diagnóstico, inclusive a biópsia cirúrgica e se necessário até mais de uma. Entendemos que a mastopatia fibrótica deva ser um diagnóstico de exclusão, já que verificamos na nossa casuística seis pacientes com mastopatia fibrótica e câncer de mama.

Como podemos observar, as séries publicadas são pequenas e o seguimento é muito curto (Anexo 11). A primeira série publicada foi em 1984. A nossa primeira paciente foi diagnosticada como mastopatia diabética em 1994. Há necessidade de um tempo maior para acompanhamento das pacientes e observação do comportamento das lesões e surgimento ou não de doenças como: diabetes *mellitus*, auto-ímmunes e câncer. Outros estudos são necessários para melhor entendimento desta patologia.

VI – CONCLUSÕES

De acordo com os resultados aqui apresentados, podemos concluir:

1) a mastopatia fibrótica pode ocorrer tanto em pacientes diabéticas ou com outras doenças auto-imunes, quanto em pessoas com ausência de patologias;

2) Não existe associação do tempo da patologia, tamanho da lesão, bilateralidade com diabetes *mellitus* e outras doenças auto-imunes;

3) Observamos oito recorrências (25,8%) e regressão da lesão em um dos casos;

4) Existe associação com a dimensão da lesão e a queixa da paciente ($p=0,0066$); e

5) Não existe associação com a presença de infiltrado linfocítico, fibroblastos e infiltrado intra-epitelial com as doenças de base. Também não existe associação com a reatividade ao CD-20CY, CD-45RO, CD-68 e Actina. Existe uma predominância de linfócitos T (CD-45RO) sobre linfócitos B (CD-20CY) ($p<0,001$).

VII – REFERÊNCIAS

Allen PW, Fisher C. Selected case from the Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar: diabetic mastopathy. *Adv Anat Pathol*. 2001;8:298-301.

Andrews-Tang D, Diamond AB, Rogers L, Butler D. Diabetic mastopathy: adjunctive use of ultrasound and utility of core biopsy in diagnosis. *Breast J*. 2000;6:183-8.

Ashton MA, Lefkowitz M, Tavassoli FA. Epithelioid stromal cells in lymphocytic mastitis – a source of confusion with invasive carcinoma. *Mod Pathol*. 1994;7:49-54.

Balan P, Turnbull LW. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in diabetic mastopathy. *Breast*. 2005;14:68-70.

Bayer U, Horn LC, Schulz HG. Bilateral, tumorlike diabetic mastopathy-progression and regression of the disease during 5-year follow up. *Eur J Radiol*. 1998;26:248-53.

Boullu S, Andrac L, Piana L, Darmon P, Dutour A, Oliver C. Diabetic mastopathy, complication of type 1 diabetes mellitus: report of two cases and a review of the literature. *Diabetes Metab*. 1998;24:448-54.

Byrd BF, Hartmann WH, Graham LS, Hogle HH. Mastopathy in insulin-dependent diabetics. *Ann Surg*. 1987;205:529-32.

Camuto PM, Zetrenne E, Ponn T. Diabetic mastopathy: a report of 5 cases and a review of literature. *Arch Surg*. 2000;135:1190–3.

Chan HHL, Lam TPW, Nicholls J, Leong LLY. Lymphocytic mastitis and rheumatoid arthritis. *J HK Coll Radiol*. 2002;5:233-4.

Cooper Z, McKay MP. Diabetic mastopathy. *Am J Emerg Med*. 2004; 22:498.

Davies JD. Sclerosing lymphocytic lobulitis and autoimmune mastitites. *Histopathology*. 1992;21:397.

Dipiro PJ, Meyer JE, Lester SC. An unusual presentation of lymphocytic mastopathy in a diabetic patient. *Clin Radiol*. 1999;54:845-6.

Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55:1181-93.

Ely KA, Tse G, Simpson JF, Clarfeld R, Page DL. Diabetic mastopathy: a clinicopathologic review. *Am J Clin Pathol*. 2000;113:541-5.

Feder JM, de Paredes ES, Hogge JP, Wilken JJ. Unusual breast lesions: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1999;19:S11-26.

Fong DLMA, Sinlayson CPDL Singh M. Diabetic (lymphocytic) mastopathy with exuberant lymphohistiocytic and granulomatous response: a case report with review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1330-6.

Foschini MP, Cavazza A, Macedo Pinto IM, Eusebi V. Diabetic fibrous mastopathy. Report of two cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1990;417:529-32

Fung EPY, Tam KF, Allen L, Yuen WF, Lo J, Chan JCS. A case of breast cancer with diabetic mastopathy: radiological and pathological correlation. *JHK Coll Radiol*. 2004;7:137-9.

Gabriel HA, Feng C, Mendelson EB, Benjamin S. Breast MRI for cancer detection in a patient with diabetic mastopathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 182:1081-3.

Gang H, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066-76.

Garstin WI, Kaufman Z, Michell MJ, Baum M. Fibrous mastopathy in insulin dependent diabetics. *Clin Radiol.* 1991;44:89-91.

Girono R. Mononuclear cells in malignant and benign human breast tissue. *Arch Pathol Lab Med.* 1983;107:415-7.

Gurion R, Groshar D, Schindel A, Shpilberg O, Raanani P. 18F-fluorodeoxyglucose-Avid mammary mass in a patient with insulin-dependent diabetes mellitus and Hodgkin's lymphoma: relapse or pitfall? *Isr Med Assoc J.* 2006 Dec 8(12):838-9.

Haj M, Weiss M, Herskovits T. Diabetic sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast. *J Diabetes Complications.* 2004;18:187-91.

Haun MVA, Ferraz MB, Pollak DF. Validação dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1990) para classificação da fibromialgia em uma população brasileira. *Rev Bras Reumatol.* 1999;39:221-30.

Honda M, Mori Y, Nishi T, Mizuguchi K, Ishibashi M. Diabetic mastopathy of bilateral breasts in an elderly japanese woman with type 2 diabetes: a case report and a review of the literature in Japan. *Intern Med.* 2007;1573-7.

Hunfeld KP, Bassler R. Lymphocytic mastitis and fibrosis of the breast in long-standing insulin-dependent diabetics. A histopathologic study on diabetic mastopathy and report of ten cases. *Gen Diagn Pathol.* 1997;143:49-58.

Inoue S, Mogaki M, Kato J, Takazawa T, Natori H, Matsukawa T, et al. A case of sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast associated with diabetes mellitus. *Breast Cancer*. 1998 Jul 5(3):313-16.

Kimiyasu Y, Rempei O. A clinicopathological study on diabetic mastopathy in 12 patients. *Journal of Japan Surgical Association*. 2006;67(1):1-7.

Klein R, Klein BEK, Moss SE. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev*. 1989;5:559-70.

Klovning JJ, McKinnon WM, David O. Diabetic mastopathy in a patient with a functioning pancreas transplant. *Transplantation*. 2005;80:1357-8.

Kudva YC, Reynolds C, O'Brien T, Powell C, Oberg AL, Crotty TB. "Diabetic mastopathy" or sclerosing lymphocytic lobulitis is strongly associated with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:121-6.

Lakshmanan R, Clarke MJ, Putti TC. Diabetic fibrous mastopathy. *Singapore Med J*. 2007;48(6):579-81.

Lammie GA, Bobrow LG, Staunton MD, Levison DA, Page G, Millis RR. Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast-evidence for an autoimmune pathogenesis. *Histopathology*. 1991;19:13-20.

Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995;311:158-61.

Lee AH, Zafrani B, Kafiri G. Sclerosing lymphocytic lobulitis in the male breast. *J Clin Pathol*. 1996;49:609-11.

Logan WW, Hoffman NY. Diabetic fibrous breast disease. *Radiology*. 1989;172:667-70.

Mackey SP, Sinha S, Pusey J, Chia Y, McPherson GA. Breast carcinoma in diabetic mastopathy. *Breast*. 2005;14:392-8.

Mak CW, Chou CK, Chen SY, Lee PS, Chang JM. Diabetic mastopathy. *Br J Radiol*. 2003;76:192-4.

Martinez-Ramos D, Alcalde-Sanchez M, Laguna-Sastre M, Rodriguez-Pereira C, Artero-Sempere R, Salvador-Sanchis JL. Diabetic mastopathy. Features in four patients. *Cir Esp*. 2007;81:224-6.

Morgan MC, Waver MG, Crowe JP, Abdul-Karim FW. Diabetic mastopathy: a clinicopathologic study in palpable and nonpalpable breast lesions. *Mod Pathol*. 1995;8:349-54.

Mottola J, Mazzocato FMLC, Berretini A, Assunção MC. Mastopatia diabética: causa incomum de doença inflamatória da mama. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2002;24:535-9.

Oh JY, Hong YS, Sung YA, Connor-Barrett. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. *Diabetes Care*. 2004;27:2027-32.

Peppolini L, Buttaro FM, Cristallini EG. Diabetic mastopathy. A report of two cases diagnosed by aspiration cytology. *Acta Cytol*. 1997;41 Suppl 4:1349-52.

Perez JA, Carrasco C. Diabetic mastopathy. Report of a case. *Rev Med Chil*. 2003;131:1305-8.

Perret WL, Malara FA, Hill PA, Cawson JN. Painful diabetic mastopathy as a reason for mastectomy. *Breast J*. 2006;559-62.

Pluchinotta AM, Talenti E, Lodovichetti G, Tiso E, Biral M. Diabetic fibrous breast disease: a clinical entity that mimics cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1995;21:207-9.

Rode S, Favre C, Thivolet C. Diabetic mastopathy. A frequent source of confusion with lobular breast carcinoma. *Diabetes Care*. 1998;21:322.

Sakuhara Y, Shinozaki T, Hozumi Y, Ogura S, Omoto K, Furuse M. MR imaging of diabetic mastopathy. *Am J Roentgenol*. 2002;179:1201-3.

Schilinger JL, Dale G, Chenard MP. Gynecomastia caused by diabetic mastopathy: 2 cases. *Rev Med Interne*. 2001;22:307-8.

Schwartz IS, Strauchen JA. Lymphocytic mastopathy. *Am J Clin Pathol*. 1990;93:725-30.

Seidman AJ, Seidman JD. Diabetic mastopathy: a clinicopathologic study in palpable and nonpalpable breast lesions. *Mod Pathol*. 1996;9:86-7.

Shaffrey JK, Askin FB, Gatewood OM, Brem R. Diabetic fibrous mastopathy: case reports and radiologic-pathologic correlation. *Breast J*. 2000;6:414-7.

Sharon E, Hochhauser E, Schinded A. Diabetic mastopathy. *Harefuah*. 2007 Apr 146(4):258-9.

Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA*. 2002;288:2579-88.

Sima AAF, Thomas PK, Ishii D, Vinik A. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*. 1997;40 Suppl 3:B74-77.

Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis, and cheiroarthropathy in type I diabetes mellitus. *Lancet*. 1984;1:193-5.

Sotome K, Tatsuya O, Miyoshi R, Nakamaru M, Furukawa A, Miyzaki H, et al. An uncommon case of diabetic mastopathy in type II non-insulin dependent diabetes mellitus. *Breast Cancer*. 2006;13:205-9.

Tomaszewski JE, Brooks JS, Hicks D, Livolsi VA. Diabetic mastopathy: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol.* 1992;23:780-6.

Tsung JSH, Wang TY, Lin CKZ. Diabetic mastopathy in type II diabetes mellitus. *J Formos Med Assoc.* 2005;104:43-6.

Tuncbilek N, Karakas HM, Okten O. Diabetic fibrous mastopathy: dynamic contrast – enhanced magnetic resonance imaging findings. *Breast J.* 2004; 10:359-62.

Valdez R, Thorson J, Finn WG, Schnitzer B, Kleer CG. Lymphocytic mastitis and diabetic mastopathy: a molecular, immunophenotypic, and clinicopathologic evaluation of 11 cases. *Mod Pathol.* 2003;16:223-8.

Weistein SP, Conant EF, Orel SG, Lawton TJ, Acs G. Diabetic mastopathy in men: imaging findings in two patients. *Radiology.* 2001;219:797-9.

Williams PH, Rubin CME, Theaker JM. Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast. *Clin Radiol.* 1995;50:165-7.

Wolfe F, Smythe HAA, Yunus MB, Bennett AM, Bombardier CE, Goldenberg DL. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.

Wong KT, Tse GMK, Yang WT. Ultrasound and MR imaging of diabetic mastopathy. *Clin Radiol.* 2002;57:730-35.

Yajima S, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Nanasawa T, Miyakawa K, Hasegawa T. Diabetic mastopathy: a case report with reference to the findings of enhanced computed tomography. *Breast Cancer.* 2001;8:246-9.

Zimmerli L, Yurtsever H, Conen D, Truninger K. A diabetic breast lump. *Lancet*. 2000;357:1670.

VIII – ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE COLETA DE DADOS – MASTOPATIA DIABÉTICA

1. Registro hospitalar:
2. Idade:
3. Sexo: (1) Feminino (2) Masculino
4. Motivo da consulta: (1) Dor (2) Tumor (3) Dor e Tumor
(4) Achado mamográfico (5) Achado cirúrgico (6) Não relatado
5. Tempo de Evolução: (1) De 0 a 3 meses (2) Mais de 3 a 6 meses
(3) Mais de 6 a 12 meses (4) Mais de 12 meses (5) Não relatado
(6) Achado de exame
6. Paridade: (1) Nulípara (2) De 1 a 3 filhos (3) Mais de 3 a 5 filhos
(4) Mais de 5 filhos (5) Não relatada
7. Idade do primeiro filho: (1) Menor que 20 anos (2) De 20 a 25 anos
(3) Mais de 25 a 30 anos (4) Mais de 30 a 35 anos (5) Mais de 35 a 40 anos
(6) Mais de 40 anos (7) Nulípara (8) Não relatada
8. Amamentação: (1) sim (2) não (3) Não relatada
9. Uso de Hormônio: (1) sim (2) não (3) não relatado
10. Tempo de uso de hormônio (meses):
11. Antecedentes pessoais: (1) Ausência de patologias (2) Intolerante à glicose
(3) Diabetes *Mellitus* tipo I (4) Diabetes *Mellitus* tipo II
(5) Lupus Eritematoso Sistêmico (6) Artrite Reumatóide
(7) CA de mama (8) Hipertensão Arterial Sistêmica (9) Outra patologia
12. Antecedentes Familiares: (1) Diabetes *Mellitus* (2) Lupus Eritematoso Sistêmico
(3) Artrite Reumatóide (4) Outras patologias
(5) Não relatado (6) Nega (7) CA de mama (8) Outros canceres
13. Dimensão da lesão: (1) Não palpável (2) Até 5 mm (3) Mais de 5 até 10 mm
(4) Mais de 10 até 30 mm (5) Mais de 30 até 50 mm
(6) Mais de 50 mm (7) Não relatada
14. Mamografia: (1) Lesão benigna (2) Lesão suspeita (3) Assimetria
(4) Microcalcificações (5) Mamas densas (6) Não realizou
(7) Não relatada (8) Achado da patologia (9) Normal

15. Ecografia: (1) Lesão benigna (2) Lesão suspeita (3) Normal
(4) Não realizou 5) Não relatada
16. RM: (1) sim (2) não
17. Punção Aspirativa por Agulha Fina: (1) Negativa para malignidade
(2) Processo proliferativo sem atipia (3) Processo proliferativo com atipia
(4) fibroadenoma (5) Não realizou (6) Positivo para malignidade
(7) Material insuficiente (8) Não realizada
18. Biópsia por Agulha de Grosso Calibre: (1) Realizou (2) Não realizou
19. Biópsia Excisional: (1) sim (2) não
20. Segmento: (1) sim (2) não
21. Recidiva: (1) sim (2) não
22. Tempo da recidiva: (1) de 0 a 6 meses (2) Mais de 6 12 meses
(3) Mais de 12 a 18 meses (4) Mais de 18 a 24 meses
(5) Mais de 24 meses (6) Sem recidiva
23. Tratamento da recidiva: (1) Sem recidiva (2) Excisão
(3) Observação
24. Hipótese diagnóstica: (1) Fibroadenoma (2) CA
(3) Mastopatia diabética (4) Processo proliferativo sem atipia
(5) Processo proliferativo com atipia (6) A esclarecer
(7) Não relatada (8) Microcalcificações suspeitas
(9) Cicatriz radiada (10) Achado cirúrgico
25. Patologia associada: (1) Nenhum (2) Processo proliferativo sem atipia
(3) Processo proliferativo com atipia (4) CA (5) Fibroadenoma
(6) Cicatriz radiada (7) Outros (8) Não fez cirurgia
26. Localização: (1) Mama direita (2) Mama esquerda (3) Bilateral
27. Tempo do Diagnóstico de Mastopatia (meses):
28. Tempo do Diagnóstico do Diabetes (meses):
29. Patologia:
30. Outra Patologia:
31. Retinopatia: (1) sim (2) não
32. Neuropatia: (1) sim (2) não
33. Nefropatia: (1) sim (2) não

34. Regressão: (1) sim (2) não
35. Infiltrado Lobular Linfocítico: (1) + (2) ++ (3) +++ (4) - (5) não fez
36. Fibroblastos: (1) + (2) ++ (3) +++ (4) - (5) não fez
37. Linfócitos intra-epiteliais: (1) + (2) - (3) não fez
38. IMC:
39. Circunferência abdominal:
40. CD-20CY: (1) + (2) ++ (3) +++ (4) - (5) não fez
41. CD-45RO: (1) + (2) ++ (3) +++ (4) - (5) não fez
42. CD-68: (1) + (2) ++ (3) +++ (4) - (5) não fez
43. ACT: (1) + (2) ++ (3) +++ (4) - (5) não fez

ANEXO 2**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

1. Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo que analisa o resultado de biópsia de mama a qual você foi submetida, cujo resultado foi de Mastopatia Diabética ou Mastopatia Fibrótica. Nesse estudo vamos relacionar este resultado com o Diabetes e outras doenças. A Mastopatia Diabética foi descoberta há pouco tempo. É rara e benigna, ou seja, não é câncer e não predispõe a câncer. Este estudo irá permitir saber mais sobre esta doença e evitar cirurgias desnecessárias.
2. Você receberá todas as informações da avaliação. Essa avaliação não apresenta nenhuma contra-indicação, pois os exames que serão feitos: mamografia, ecografia, ressonância e exames de sangue obedecerão as indicações médicas.
3. Você terá a liberdade de se recusar a continuar com o estudo em qualquer fase. Isso não afetará a continuidade de seu acompanhamento com os seus médicos.
4. O resultado do estudo estará disponível para o seu conhecimento e poderá ser divulgado em revistas médicas e congressos médicos,mas você não será identificada.
5. Os responsáveis pelo trabalho poderão ser contatados a qualquer momento:
Dr. Maria Aparecida de Q. F. Pereira – 3435 4256
Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta – 3468-2377
6. Mais informações sobre os seus direitos, você poderá contactar o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde ,telefone:3325 4955.
7. Você está decidida em concordar com a sua participação neste estudo? Se você assinar este termo de consentimento significa que decidiu ser voluntária após ler e entender todas as informações fornecidas e contidas neste formulário.

Brasília, _____

Assinatura do responsável, Nome e RG

ANEXO 3

AVALIAÇÕES CLÍNICAS

Após os exames, as pacientes foram encaminhadas para os Ambulatórios de Reumatologia, Endocrinologia e Neurologia. Havendo diagnóstico de alguma dessas patologias, a paciente será acompanhada pela clínica especializada.

A Avaliação Clínica no Ambulatório de Mastologia, que consiste em avaliação de recidiva, aparecimento de novas lesões e acompanhamento das já existentes, será realizada semestralmente pela pesquisadora.

ANEXO 4

EXAMES DE IMAGEM

Ultra-sonografia de mamas

Ultra-som: Clínica Santa Ágata

Marca GE – General Electric

Modelo: Voluson 730 Expert

Transdutor linear de 6 a 12 mHz

Mamografia

Mamógrafo: HBDF

Marca: Siemens

Modelo: Mamomat 3000

Incidências: crânio-caudal, médio-lateral-oblíqua e incidências especiais, se necessário.

Ressonância magnética mamária:

Clínica Radiológica Vila Rica

Aparelho de ressonância magnética 1,5 Tesla

Marca: GE – General Electric

Modelo: Signa

Seqüências de ressonância magnética de mama:

- 1) Sagital T1 FSE
- 2) Sagital T2 FSE FAT SAT
- 3) Sagital 3D T1 GRE (estudo dinâmico)
- 4) Axial 3D T1 GRE

Clínica Villas Boas

Aparelho de ressonância magnética 1,5 Tesla

Marca GE – General Electric

Modelo: HDX

Seqüências utilizadas para aquisição das imagens foram FSE – T2 com saturação de gordura (fat-sat), nos planos axial e sagital e VIBRANT antes e após a administração de contraste endovenoso, com estudo de perfusão do 1° ao 5° minutos. As imagens foram processadas em workstation AWW4.2 da GE e CADSTREAM da Confirma.

ANEXO 5

EXAMES LABORATORIAIS: Hospital de Base do Distrito Federal.

TSH, T4 livre, anticorpos anti-tireoglobulina e anticorpos antiperoxidase

- Método: imunofluoremetria
- Material: soro
- Aparelho: Autodelfia
- valores de referência: T4 livre: 0,8 a 1,3ng/dL; TSH: 0,6 a 4,2 mcUI/mL; anti-tireoglobulina e antiperoxidase: até 35 UI/mL

PCR, ASLO e Látex:

- Método: nefelometria
- Material: soro
- Aparelho: nefelômetro DN II da marca Dade Behring
- Valores de referência: PCR: até 0,3mg/dL ASLO: até 200UI/mL Látex: 0 a 15 UI/mL

FAN:

- Método: imunofluorescência indireta e microscópio analisando inprint de células HEP II
- Valor de referência: positivo ou negativo

VHS:

- Método: WESTERGREN
- Material: sangue total
- Valor de referência: 1° hora: 0 a 20 mm/hora

Hemoglobina glicada:

- Método: automatizado
- Material: sangue com anticoagulante (EDTA)
- Aparelho: D10 Biorad
- Valor de referência: 4,8 a 6%

Uréia e Creatinina:

- Método: automatizado
- Material: sangue total
- Aparelho: BT 3000 Wiener
- Valor de referência: Uréia: 10 a 50mg/dL e Creatinina: 0,8 a 1,4 mg/dL

Teste Oral de Tolerância à Glicose (TTGO 75g de dextrosol):

- Método: automatizado
- Material: sangue total
- Aparelho BT 3000 Wiener
- Valores de referência:

Jejum (em mg/dl)	120 minutos após 75 g de dextrosol (em mg/dl)	Categoria
70 a 99	< 140	Normal
100 a 125	140 a 199	Intolerante à glicose
	>=200	Diabetes <i>mellitus</i>

Hemograma:

- Método: automatizado e análise microscópica
- Marca: Coulter
- Modelo: STKS
- Material: sangue com anticoagulante (EDTA)
- Valores de referência (mulheres):

	Valores de Referência para mulheres	
<u>Série Eritrocitária</u>		
Hemácias (10 ⁶ /μl)	4,5 a 6,0	
Hemoglobina (g/dl)	12,0 a 15,0	
Hematócrito (%)	37,00 a 44,0	
VCM (fl)	80 a 94	
HCM (pg)	27 a 32	
CHCM (g/dl)	32 a 36	
<u>Série Leucocitária</u>		
	(1000/μl)	(%)
Leucócitos	4,0 a 11,0	100%
Mielócitos	0,0	0,0
Metamielócitos	0,0	0,0
Bastonetes	0,0	0,0 a 0,4
Segmentados	1,6 a 7,7	40 a 70
Neutrófilos totais	1,6 a 8,1	40 a 74
Eosinófilos	0,0 a 0,5	1 a 5
Basófilos	0,0 a 0,3	0 a 3
Linfócitos	1,0 a 4,5	20 a 50
Monócitos	0,0 a 1,0	2 a 10
<u>Série Plaquetária</u>		
Plaquetas(1000/μl)	150 a 450	
RDW (%)	11,5 a 14,5	

ANEXO 6

AVALIAÇÃO DA NEUROPATIA DIABÉTICA

Exame realizado em Eletromiógrafo Medtronic Keypoint de dois canais.

Foram executados estudos de condução sensitiva em nervos mediano e ulnar direitos, surais e fibulares superficiais.

Os estudos de condução motora foram realizados em nervos mediano e ulnar direito e fibulares profundos, além de estudos das ondas F nos mesmos. São medidas as latências em milissegundos e amplitudes em microvolts e milivolts dos Potenciais sensitivos e motores, avaliada a morfologia desses potenciais e calculadas as velocidades de condução nos nervos, que são expressas em metros por segundo.

ANEXO 7

AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)

As pacientes foram submetidas às aferições de peso (kg) e de altura (m), realizadas pela pesquisadora.

Para aferir o peso foi utilizada a mesma balança mecânica da marca Filizola, previamente calibrada para cada aferição.

A altura foi medida com régua acoplada á balança utilizada na aferição do peso. No momento da aferição do peso as participantes estavam usando roupas leves (avental de TNT) e ficaram com os pés descalços.

$$\text{IMC} = \frac{\textit{peso}}{(\textit{altura})^2}$$

Para análise dos resultados foram considerados os seguintes valores de referência:

Valores	Categoria
< 18,5	Abaixo do peso
18,5 – 24,9	Normal
25,0 – 29,9	Sobrepeso
30,0 – 34,9	Obesidade grau I
35,0 – 39,9	Obesidade grau II
> 40	Obesidade grau III

ANEXO 8

AVALIAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL

As pacientes tiveram sua circunferência abdominal aferida pela pesquisadora, utilizando a mesma fita métrica.

A circunferência abdominal foi medida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior. O ponto de corte estabelecido para a circunferência abdominal foi de 102 para homens e 88 para mulheres.

ANEXO 9

ESTUDO DA PRESENÇA DO INFILTRADO LOBULAR LINFOCÍTICO, FIBROBLASTOS EPITELIÓIDES E LINFÓCITOS INTRA-EPITELIAIS

A análise das lâminas coradas pelo HE foi feita segundo critérios a seguir especificados

Infiltrado Lobular Linfocítico

<u>Resultado</u>	<u>Critérios</u>
+ (Discreto)	Poucos linfócitos no lóbulo sem distorção da arquitetura.
++ (Moderado)	Linfócitos preenchem os lóbulos mamários, sem distorção arquitetural.
+++ (Acentuado)	Grande quantidade de linfócitos com distorção arquitetural lobular.

Fibroblastos Epitelióides

<u>Resultado</u>	<u>Critérios</u>
+ (Raros/Ausentes)	Fibroblastos epitelióides ausentes ou raros fibroblastos dispersos.
++ (Moderada Quantidade)	Pequenos focos de fibroblastos epitelióides.
+++ (Acentuado)	Fibroblastos epitelióides presentes em focos com mais de 10 células / campo de grande aumento

Linfócitos Intraepiteliais

<u>Resultado</u>	<u>Critérios</u>
+	Ausente
-	Presente

ANEXO 10

SÉRIE DE CASOS DA PESQUISA

Paciente	Idade (em anos)	Sexo	Motivo da Consulta	Tempo de Evolução	Paridade	Idade do Primeiro Filho	Amamentação	Uso de Hormônio	Tempo de Uso de Hormônio (em meses)	Antecedentes Pessoais	Antecedentes Familiares
1	30	Feminino	Tumor	De 0 a 3 meses	Nulipara	Nulipara	Não	Sim	30	Ausência de patologias	Diabetes Mellitus
2	65	Feminino	Achado Mamográfico	Achado de exame	Nulipara	Nulipara	Não	Não	0	Diabete mellitus tipo 2	Diabetes Mellitus
3	39	Feminino	Achado Mamográfico	Achado de exame	Nulipara	Nulipara	Não	Não	0	Ausência de patologias	Diabetes Mellitus
4	38	Feminino	Tumor	Não relatado	De 1 a 3 filhos	Mais de 25 a 30 anos	Sim	Não	0	Diabete mellitus tipo 1	Diabetes Mellitus
5	56	Feminino	Tumor	Achado de exame	De 1 a 3 filhos	De 20 a 25 anos	Sim	Sim	12	Outra patologia	Nega
6	56	Feminino	Achado Mamográfico	Achado de exame	De 1 a 3 filhos	Mais de 25 a 30 anos	Sim	Sim	14	Ausência de patologias	Outras patologias
7	70	Feminino	Tumor	Mais de 12 meses	Mais de 5 filhos	Menor que 20 anos	Sim	Não	0	Diabete mellitus tipo 2	Nega
8	61	Feminino	Tumor	Mais de 6 a 12 meses	De 1 a 3 filhos	De 20 a 25 anos	Sim	Não	0	Diabete mellitus tipo 1	Nega
9	44	Feminino	Dor	Mais de 12 meses	Nulipara	Nulipara	Não	Não	0	Ausência de patologias	Diabetes Mellitus
10	24	Feminino	Tumor	Mais de 12 meses	Nulipara	Nulipara	Não	Não	0	Outra patologia	Outras patologias
11	44	Feminino	Tumor	Mais de 12 meses	De 1 a 3 filhos	Mais de 25 a 30 anos	Sim	Sim	6	Ausência de patologias	Lupus eritematoso sistêmico

Paciente	Idade (em anos)	Sexo	Motivo da Consulta	Tempo de Evolução	Paridade	Idade do Primeiro Filho	Amamentação	Uso de Hormônio	Tempo de Uso de Hormônio (em meses)	Antecedentes Pessoais	Antecedentes Familiares
12	44	Feminino	Tumor	Mais de 12 meses	De 1 a 3 filhos	Mais de 25 a 30 anos	Não	Sim	204	Diabete <i>mellitus</i> tipo 1	Diabetes <i>Mellitus</i>
13	75	Feminino	Tumor	Mais de 6 a 12 meses	Nulípara	Nulípara	Não	Não	0	Diabete <i>mellitus</i> tipo 2	Nega
14	53	Feminino	Dor	Achado de exame	Nulípara	Nulípara	Não	Não	0	Hipertensão arterial sist-êmica	Nega
15	33	Feminino	Tumor	Mais de 12 meses	Nulípara	Nulípara	Não	Sim	12	Outra patologia	Diabetes <i>Mellitus</i>
16	39	Feminino	Dor e Tumor	Não relatado	Nulípara	Nulípara	Não	Não	0	Diabete <i>mellitus</i> tipo 2	Não foi relatado
17	77	Feminino	Tumor	Mais de 3 a 6 meses	De 1 a 3 filhos	De 20 a 25 anos	Sim	Não	0	Diabete <i>mellitus</i> tipo 2	Nega
18	31	Feminino	Tumor	De 0 a 3 meses	Nulípara	Nulípara	Não	Não	0	Outra patologia	Nega
19	55	Feminino	Tumor	Mais de 12 meses	Mais de 3 a 5 filhos	De 20 a 25 anos	Sim	Não	0	Outra patologia	Nega
20	32	Feminino	Tumor	Mais de 3 a 6 meses	Nulípara	Nulípara	Não	Não	0	Intolerante à glicose	Outras patologias
21	50	Feminino	Tumor	De 0 a 3 meses	De 1 a 3 filhos	De 20 a 25 anos	Sim	Sim	180	Diabete <i>mellitus</i> tipo 2	Diabetes <i>Mellitus</i>
22	74	Feminino	Dor	Mais de 12 meses	Nulípara	Nulípara	Não	Não	0	Intolerante à glicose	Nega
23	41	Feminino	Dor	Achado de exame	Mais de 5 filhos	Menor que 20 anos	Sim	Não relatado	0	Ca de mama	Não foi relatado
24	57	Feminino	Tumor	Achado de exame	Nulípara	Nulípara	Não	Não	0	Intolerante à glicose	Outros Cânceres
25	29	Feminino	Tumor	Achado de exame	Nulípara	Nulípara	Não	Não	0	Ausência de patologias	Diabetes <i>Mellitus</i>
26	33	Feminino	Achado Mamográfico	Achado de exame	De 1 a 3 filhos	Mais de 25 a 30 anos	Sim	Sim	96	Ausência de patologias	Diabetes <i>Mellitus</i>

Paciente	Idade (em anos)	Sexo	Motivo da Consulta	Tempo de Evolução	Paridade	Idade do Primeiro Filho	Amamentação	Uso de Hormônio	Tempo de Uso de Hormônio (em meses)	Antecedentes Pessoais	Antecedentes Familiares
27	49	Feminino	Tumor	Mais de 12 meses	Mais de 5 filhos	De 20 a 25 anos	Sim	Não	0	Hipertensão arterial sist-êmica	Diabetes Mellitus
28	27	Feminino	Tumor	Mais de 3 a 6 meses	Nulípara	Nulípara	Não	Não	0	Ca de mama	Diabetes Mellitus
29	41	Feminino	Tumor	Mais de 12 meses	Nulípara	Nulípara	Não	Sim	3	Ausência de patologias	Outras patologias
30	20	Feminino	Tumor	De 0 a 3 meses	Nulípara	Nulípara	Não	Sim	2	Ausência de patologias	Nega
31	56	Feminino	Tumor	Mais de 12 meses	Mais de 5 filhos	De 20 a 25 anos	Sim	Sim	24	Ausência de patologias	Outros Cânceres

Série de casos da pesquisa

Continuação

Paciente	Dimensão da Lesão	Mamografia	Ecografia	Ressonância Magnética	PAAF	Punção por Agulha de Grosso Calibre	Biópsia Excisional	Follow-up	Recidiva	Tempo da Recidiva (em meses)	Tratamento da Recidiva
1	Mais de 10 até 30 mm	lesão suspeita	Lesão suspeita	Sim	Processo proliferativo com atipia	Realizou	Não	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
2	Não palpável	Normal	Lesão benigna	Sim	Processo proliferativo	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
3	Não palpável	Mamas densas	Lesão benigna	Sim	Processo proliferativo com atipia	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
4	Não relatada	Não relatada	Não relatada	Sim	Não realizou	Realizou	Sim	Sim	Sim	Mais de 24 meses	Observação
5	Não palpável	Mamas densas	Lesão suspeita	Não	Material insuficiente	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
6	Não palpável	Lesão benigna	Lesão benigna	Não	Material insuficiente	Realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
7	Mais de 10 até 30 mm	lesão suspeita	Lesão benigna	Não	Processo proliferativo	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
8	Não relatada	lesão suspeita	Lesão suspeita	Não	Material insuficiente	Realizou	Sim	Sim	Sim	Mais de 24 meses	Observação
9	Não palpável	Microcalcificações	Lesão benigna	Não	Negativa para malignidade	Não realizou	Sim	Sim	Sim	De 0 a 6 meses	Observação
10	Mais de 10 até 30 mm	Não realizou	Lesão benigna	Não	Processo proliferativo	Não realizou	Sim	Sim	Sim	De 0 a 6 meses	Observação
11	Mais de 10 até 30 mm	Lesão benigna	Lesão benigna	Sim	Processo proliferativo	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
12	Mais de de 50 mm	Mamas densas	Não realizou	Sim	Material insuficiente	Realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
13	Mais de 10 até 30 mm	Lesão benigna	Não realizou	Não	Processo proliferativo	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva

Paciente	Dimensão da Lesão	Mamografia	Ecografia	Ressonância Magnética	PAAF	Punção por Agulha de Grosso Calibre	Biópsia Excisional	Follow-up	Recidiva	Tempo da Recidiva (em meses)	Tratamento da Recidiva
14	Mais de 50 mm	Mamas densas	Não realizou	Não	Processo proliferativo	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
15	Mais de 10 até 30 mm	Não realizou	Não realizou	Não	Fibroadenoma	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
16	Não relatada	Normal	Lesão suspeita	Não	Processo proliferativo com atipia	Realizou	Sim	Sim	Sim	De 0 a 6 meses	Observação
17	Não relatada	lesão suspeita	Lesão suspeita	Não	Positivo para malignidade	Realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
18	Mais de 10 até 30 mm	Não realizou	Não realizou	Não	Processo proliferativo	Não realizou	Sim	Sim	Sim	Mais de 6 a 12 meses	Observação
19	Mais de 5 até 10 mm	Lesão benigna	Lesão benigna	Não	Processo proliferativo	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
20	Mais de 30 até 50 mm	Mamas densas	Lesão suspeita	Sim	Positivo para malignidade	Realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
21	Mais de 10 até 30 mm	Lesão benigna	Lesão benigna	Não	Material insuficiente	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
22	Mais de 30 até 50 mm	lesão suspeita	Lesão suspeita	Sim	Negativa para malignidade	Realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
23	Não palpável	Não relatada	Não realizou	Sim	Não realizou	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
24	Mais de 10 até 30 mm	lesão suspeita	Não realizou	Não	Positivo para malignidade	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
25	Mais de 10 até 30 mm	Não realizou	Lesão benigna	Não	Fibroadenoma	Não realizou	Sim	Sim	Sim	Mais de 24 meses	Observação
26	Mais de 10 até 30 mm	lesão suspeita	Não realizou	Não	Processo proliferativo	Realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
27	Mais de 10 até 30 mm	Lesão benigna	Lesão benigna	Não	Material insuficiente	Realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
28	Mais de 10 até 30 mm	Mamas densas	Lesão benigna	Sim	Fibroadenoma	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva
29	Mais de 30 até 50 mm	Lesão benigna	Lesão suspeita	Não	Processo proliferativo	Não realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva

Paciente	Dimensão da Lesão	Mamografia	Ecografia	Ressonância Magnética	PAAF	Punção por Agulha de Grosso Calibre	Biópsia Excisional	Follow-up	Recidiva	Tempo da Recidiva (em meses)	Tratamento da Recidiva
30	Mais de 10 até 30 mm	Não realizou	Lesão suspêta	Não	Fibroadenoma	Não realizou	Sim	Sim	Sim	De 0 a 6 meses	Observação
31	Mais de 10 até 30 mm	Lesão benigna	Lesão benigna	Não	Material insuficiente	Realizou	Sim	Sim	Não	Sem recidiva	Sem recidiva

Série de casos da pesquisa

Paciente	Hipótese Diagnóstica	Patologia Associada	Localização da Lesão	Tempo do Diagnóstico de Mastopatia (em meses)	Tempo do Diagnóstico do Diabetes (meses)	Continuação				
						Patologia	Outra patologia	Retinopatia	Neuropatia	Nefropatia
1	Câncer	Não fez cirurgia	Mama direita	46	0	Ausência de patologias	Gravidez	Não	Não	Sim
2	A esclerocer	Processo proliferativo com atipia	Mama esquerda	15	0	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2	Doença de Graves	Não	Não	Não
3	Processo proliferativo com atipia	Fibroadenoma	Mama esquerda	12	0	Ausência de patologias		Não	Não	Não
4	A esclerocer	Nenhuma	Mama direita	144	300	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1	Hipotireoidismo	Sim	Não	Não
5	Câncer	Nenhuma	Bilateral	18	0	Hipotireoidismo		Não	Não	Não
6	Fibroadenoma	Nenhuma	Mama direita	2	0	Ausência de patologias		Não fez	Não	Não
7	A esclerocer	Processo proliferativo sem atipia	Mama esquerda	80	0	DM-2		Não	Não	Não
8	Câncer	Nenhuma	Mama esquerda	164	240	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1		Sim	Sim	Não
9	Microcalcificações suspeitas	Processo proliferativo com atipia	Mama direita	54	0	Ausência de patologias		Não	Não	Não
10	Fibroadenoma	Nenhuma	Mama direita	56	0	Febre Reumática (108 meses)		Não	Não	Não
11	A esclerocer	Nenhuma	Mama esquerda	46	0	Ausência de patologias		Não	Não	Não
12	Mastopatia diabética	Processo proliferativo sem atipia	Mama direita	51	132	DM-1-34a		Não	Não	Não
13	Processo proliferativo sem atipia	Processo proliferativo com atipia	Mama esquerda	38	0	DM-2		Sim	Não	Não

Paciente	Hipótese Diagnóstica	Patologia Associada	Localização da Lesão	Tempo do Diagnóstico de Mastopia (em meses)	Tempo do Diagnóstico do Diabetes (meses)	Patologia	Outra patologia	Retinopatia	Neuropatia	Nefropatia
14	A esclarecer	Nenhuma	Mama esquerda	170	0	Hipertensão Arterial		Não	Não	Não
15	Fibroadenoma	Nenhuma	Mama esquerda	23	0	Ca folicular (84 meses)		Não	Não	Não
16	Câncer	Nenhuma	Bilateral	64	72	Diabetes Mellitus tipo 1		Sim	Sim	Não
17	Câncer	Câncer	Mama direita	17	84	Diabetes Mellitus tipo 2	Ca de mama	Não	Não	Não
18	Fibroadenoma	Nenhuma	Mama esquerda	116	0	Anemia Falciforme		Não	Não	Não
19	Fibroadenoma	Nenhuma	Mama direita	4	0	Fibromialgia		Não fez	Não	Não
20	Câncer	Câncer	Mama esquerda	11	0	Intolerante	Ca de mama	Não	Não	Não
21	A esclarecer	Nenhuma	Mama direita	46	0	Diabetes Mellitus tipo 2		Não	Não	Não
22	Câncer	Câncer	Mama direita	5	0	Intolerante	Ca de mama	Não	Não	Não
23	Achado cirúrgico	Câncer	Mama direita	55	8	Ca de Mama		Não	Não	Não
24	Câncer	Câncer	Mama esquerda	3	0	Intolerante	Ca de mama	Não fez	Não	Não
25	Fibroadenoma	Nenhuma	Mama direita	109	0	Ausência de patologias		Não	Não	Não
26	Câncer	Cicatriz radiada	Mama esquerda	60	0	Ausência de patologias	Cicatriz Radiada + Gravidez	Não	Não	Não
27	A esclarecer	Nenhuma	Mama direita	34	0	Hipertensão Arterial		Não	Não	Não
28	Fibroadenoma	Câncer	Mama esquerda	16	0	Ca mama		Não	Não	Não
29	Câncer	Nenhuma	Mama direita	3	0	Ausência de patologias		Não	Não	Não
30	Câncer	Nenhuma	Mama direita	33	0	Ausência de patologias		Não	Não	Não
31	Fibroadenoma	Nenhuma	Mama direita	81	0	Ausência de patologias		Não	Não	Não

série de casos da pesquisa

Continuação

Paciente	Infiltrado Lobular Linfocítico	Fibroblastos Epitelióides	Linfócitos Intra-epiteliais	Índice de Massa Corporal	Circunferência Abdominal	CD20	CD45	CD68	ACT
1	Não fez	Não fez	Não fez	Não fez	Não fez	Não fez	++	Não fez	++
2	+	++	+	28,4	94,0	+	++	+	++
3	+	+++	-	22,3	73,5	++	+++	+	++
4	Não fez	Não fez	Não fez	25,5	86,0	Não fez	Não fez	Não fez	Não fez
5	+	+	-	25,8	74,0	+	++	++	+
6	+	++	Não fez	23,3	83,0	+	++	+	++
7	++	+	-	29,6	96,0	+	+++	-	+
8	+	+	-	22,5	68,0	+	++	Não fez	++
9	+++	+++	+	Não fez	Não fez	++	++	+	++
10	+	+	-	23,0	65,0	+	++	++	++
11	+	++	-	22,2	68,0	+	++	+	++
12	++	+	+	29,2	94,0	+	+++	+	++
13	+++	++	+	20,2	81,0	+	++	+	++
14	+	++	-	14,8	65,0	+	++	Não fez	Não fez
15	++	+	+	25,5	78,0	+	+++	+	+++
16	+	+++	+	22,5	89,0	+	++	+	+++
17	Não fez	Não fez	Não fez	24,7	78,0	Não fez	Não fez	Não fez	Não fez
18	+	++	-	20,7	74,0	++	+++	+	++
19	++	++	+	23,1	80,0	++	+++	++	++
20	++	+	+	23,3	81,0	Não fez	++	Não fez	++
21	+	+	-	24,4	95,0	+	++	+	++
22	++	++	+	22,8	80,0	+	+++	+	+++
23	+	+	+	28,0	89,0	+	++	Não fez	++
24	+++	++	-	24,0	84,0	+	+++	++	++
25	+	+	-	21,0	70,0	+++	+++	Não fez	+++
26	++	++	+	26,9	89,0	+	++	++	Não fez
27	+	+	-	27,6	92,0	+	++	+	++
28	+	+	-	30,2	94,0	+	++	+	++
29	+	+	-	28,5	81,0	++	++	+	+++
30	+	++	+	17,7	65,0	+	++	+	++
31	Não fez	Não fez	Não fez	23,5	81,0	Não fez	Não fez	Não fez	Não fez

ANEXO 11

SÉRIE DE CASOS PUBLICADOS DE MASTOPATIA FIBRÓTICA

Fonte	Ano da Publicação	Nº Total de Pacientes com Mastopatia Fibrótica	Nº de Pacientes do sexo Feminino	Idade (média) Primeira Lesão	Nº de Pacientes com Múltiplas Lesões	Nº de Pacientes com Recorrência da Lesão	Nº de Pacientes com Diabetes	Tempo Médio do Diabetes (em anos)	Nº de Pacientes Sadios
Soler e Khardori	1984	12	12	32,2	10		12	20,3	0
Byrd et al.	1987	8	8	33,9		2	8		0
Logan e Hoffman	1989	36	36	38,0	24		36	13,0	0
Foschine et al.	1990	2	2	39,5	2	1	2	24,0	0
Schwartz e Strauchen	1990	8	8	38,0	1		1		5
Garstin et al.	1991	2	2	36,0	2	2	2		0
Lammie et al.	1991	3	3	36,3	1		0		0
Tomaszewski et al.	1992	8	8	40,0	3		6	22,6	0
Seidman et al.	1994	5	5	47,0	2	2	5	13,0	0
Morgan et al.	1995	20	20	62,0			20		0
Pluchinotta et al.	1995	3	3	34,3	1	1	3	14,0	0
Williams et al.	1995	8	8	41,8	2		4		4
Lee et al.	1996	2	0	50,0			1	31,0	1
Peppoloni et al.	1996	2	2	55,0		1	2	21,5	0
Bayer et al.	1998	1	1	45,0	1	1	1	21,0	0
Boullu et al.	1998	2	2	40,0	1		2	25,0	0
Hunfeld et al.	1997	2	0	44,0			2		0
Rode et al.	1998	8	8	41,0			8	24,4	0
Dipiro et al.	1999	1	1	56,0	1		1		0
Andrews et al.	2000	11	11	39,4			11	24,2	0
Camuto et al.	2000	5	5	34,0	3	3	5	20,4	0
Ely et al.	2000	19	17		4	6	16		3
Shaffrey et al.	2000	2	2	37,0			2	25,5	0
Zimmerli et al.	2000	1	1	36,0			1		0
Allen e Fischer	2001	1	1	37,0			1		0
Schlienger et al.	2001	2	0	48,5			2	24,5	0

Fonte	Ano da Publicação	Nº Total de Pacientes com Mastopatia Fibrótica	Nº de Pacientes do sexo Feminino	Idade (média) Primeira Lesão	Nº de Pacientes com Múltiplas Lesões	Nº de Pacientes com Recorrência da Lesão	Nº de Pacientes com Diabetes	Tempo Médio do Diabetes (em anos)	Nº de Pacientes Sadios
Weinstein et al.	2001	12	10				12		0
Chan et al.	2002	1	1	60,0			1	3,0	0
Kudva et al.	2002	18	18	41,3			17		0
Mottola et al.	2002	18	18	50,2			18	14,9	0
Sakuhara et al.	2002	1	1	60,0			1	18,0	0
Wong et al.	2002	6	6	49,0	2		6	10,8	0
Keyoung et al.	2003	1	1	38,0			1	22,0	0
Mak et al.	2003	1	1	27,0			1	12,0	0
Perez e Cairasco	2003	1	1	34,0			1	19,0	0
Valdez et al.	2003	11	11	43,8	1		7		3
Balan e Turnbull	2004	1	1	35,0			1	27,0	0
Cooper	2004	1	1	36,0			1	34,0	0
Fung et al.	2004	1	1	73,0			1	18,0	0
Gabriel et al.	2004	1	1	40,0			1		0
Tuncbilek et al.	2004	1	1	50,0			1		0
Kloveney et al.	2005	1	1	46,0			1		0
Mackey et al.	2005	1	1	46,0			1	32,0	10
Tsung et al.	2005	2	2	65,0			2	25,0	0
Fong et al.	2006	1	1	66,0	1		1		0
Gurion et al.	2006	1	0	34,0			1	16,0	
Honda et al.	2006	51	51	57,3			49	16,9	
Perret et al.	2006	1	1	34,0	1		1	15,0	0
Sharon et al.	2006	1	1				1		0
Sotome et al.	2006	1	1	63,0			1	10,0	0
Lakshmanan et. al.	2007	1	1	37,0			1	26,0	0
Martinez-Ramos et al.	2007	4	4	44,5			3	25,0	1
Kimiyasu e Rempei	2007	12	12				12		0
Pereira et al.	2007	31	31	46,6	5	8	12	13,8	10
TOTAL		357	346	45,8	68	27	310	17,3	37

ANEXO 12**ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NOS ARQUIVOS BRASILEIROS DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA**

REGRESSION OF THE FIBROUS DISEASE OF THE BREAST IN A NON-DIABETICS WOMAN AFTER PREGNANCY AND BREASTFEEDING

REGRESSÃO DE MASTOPATIA FIBRÓTICA APÓS GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO EM UMA MULHER NÃO DIABÉTICA

Maria Aparecida de Queiroz Freitas Pereira¹

Marcos Emanuel de Alcântara Segura²

Ana Maria de Souza Santos³

Luiz Augusto Casulari⁴

¹ Service of Mastology, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília

² Post-Graduate in Medical Science, University of Brasília

³ Santa Ágata Clinic

⁴ Service of Endocrinology, University of Brasília

Study performed in the Service of Mastology, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília – DF, Brazil.

Running head: Diabetic mastopathy

Address for correspondence:

Maria Aparecida de Queiroz Freitas Pereira

SGAS 910 – Conjunto B – Bloco E – Salas 120/122

70.390-100 - Brasília, DF – Brazil; Phone/ Fax: (61) 34437978

E-mail: maqfp@uol.com.br

ABSTRACT

Fibrous mastopathy, also known as diabetic mastopathy and lymphocytic mastopathy may mimic breast cancer at the physical examination, mammography and ultrasound. We report a case of a woman who presented a non-tender mass clinically suggestive of breast carcinoma; however, the fine-needle aspiration cytology indicated atypia and the core needle biopsy revealed lymphocytic mastopathy. The magnetic resonance imaging of the breast showed a lesion with benign features. It was not demonstrated diabetics *mellitus* and autoimmune diseases. The patient got pregnant, breastfed, and it was observed the progressive regression of the lesion, with complete disappearance of the solid mass. Three years and three months later, there was no palpable mass at the clinical examination and ultrasound. In conclusion, fibrous mastopathy shall be considered for all breast lesions, regardless the diagnosis of diabetes *mellitus*. Once a definitive diagnosis of this pathology is reached, it is recommended clinical, imaging studies and fine-needle aspiration biopsy follow-up of the patient, avoiding unnecessary surgical procedures.

Keywords: Mastopathy; Fibrous Mastopathy; Diabetic Mastopathy; Lymphocytic Mastopathy; Diabetes *Mellitus*.

RESUMO

A mastopatia fibrótica, também conhecida como mastopatia diabética e mastopatia linfocítica, pode, ao exame clínico, mamografia e ultra-som, simular um carcinoma mamário. Descrevemos o relato de uma mulher em que o nódulo foi inicialmente suspeito de carcinoma mamário, mas o diagnóstico pela punção aspirativa com agulha fina foi de atipia e o com biópsia com agulha grossa foi de mastopatia linfocítica. A ressonância magnética da mama mostrou a lesão com características de benignidade. Não foram demonstradas diabetes *mellitus* e doenças auto-imunes. A paciente engravidou, amamentou e foi observada regressão progressiva da lesão, com desaparecimento da mesma. A paciente persiste sem lesão na mama ao exame clínico e de ultra-som após acompanhamento de três anos e três meses. Em conclusão, a mastopatia fibrótica deve ser considerada para todas as lesões de mama, mesmo em pacientes sem diabetes *mellitus*. Quando o diagnóstico definitivo da patologia foi realizado, é recomendável o acompanhamento da paciente com estudos clínicos e de imagem e biópsia com agulha fina, evitando-se procedimentos cirúrgicos não necessários.

Descritores: Mastopatia; Mastopatia Fibrótica; Mastopatia Diabética; Mastopatia Linfocítica; Diabetes *Mellitus*

INTRODUCTION

The fibrous mastopathy, also known as diabetic mastopathy and lymphocytic mastopathy, is an uncommon fibroinflammatory lesion, described, initially, by Soler and Khardori, in 1984 (1), in a series of 12 patients with long-standing insulin-dependent diabetes *mellitus*.

Clinically it may appear as a rock-hard, irregularly outlined, uni or bilateral, solitary or multiple, synchronous or non-synchronous breast mass (2). At the clinical examination, mammography and ultrasound, the lesion can mimic breast cancer (3). Magnetic resonance imaging may, in many cases, reveal the benign feature of the lesion (4,5). Cellular material from fine-needle aspiration biopsy (FNAB) shows usually scarce cellularity, making the cytological diagnosis difficult (2). Ultrasound guided core needle biopsy, in the majority of the cases, is helpful in making the diagnosis; but, in some situations, it is necessary to undergo surgical biopsy (6,7).

In this paper, we report a case of a woman who presented a hard mass located at the union of the upper quadrants of the right breast. The clinical evaluation, mammography and ultrasound suggested breast carcinoma. However, histopathological evaluation revealed a lymphocytic mastopathy lesion.

CASE REPORT

Woman, 30 year-old, physician, in 12/19/2003, presented with a nodule in the right breast of 1-month duration, growing rapidly.

Menarche had occurred at age 11 and her menstrual periods had always been regular. For the past 30 months, she used oral hormone contraceptive. She was nulliparous. She denied other pathologies such as alcoholism and tobaccoism. She referred stress and denied depression. Two relatives had breast cancer: her aunt from

father's side at the age 45 and her grandmother from mother's side, post-menopause. Her mother had hypothyroidism and her father and grandfather from father's side had type 2 diabetes *mellitus*.

On the physical examination as of 12/19/03, she appeared in good health. The breasts did not show bulging and/or retractions. On palpation of her right breast, there was a 2x2 cm non-moveable and hard mass with imprecise borders, in the union of the upper quadrants of her right breast. No axillary lymphadenopathy was noted. There was no abnormality in the left breast.

On 11/20/03, as presented in Figure 1, mammography showed asymmetrical density, classified as BI-RADS IV (8). Breast sonography showed a solid mass in the right breast, with irregular contours and imprecise limits, measuring 3.2x2.2x1.4 cm associated to posterior acoustic shadowing with indeterminate features, in the 11-o'clock position (Figure 2).

Prior to presentation at the Unit of Mastology, she underwent FNAB and core biopsy on 12/08/03, both procedures guided by ultrasound. It was observed a 2x2 cm solid mass, located in the 12-o'clock position of the right breast, distant 2 cm from the nipple. Cytopathological examination revealed scattered cellularity, presence of intact epithelial ductal cells, adipocytes, spindle shaped stromal cells and myoepithelial cells. In addition, due to presence of focal ductal cells with loss of cytoplasm cohesiveness, anisokaryosis and discrete hyperchromatic nuclei, "epithelial proliferation with atypical changes" diagnosis was done. The core biopsy showed mammary tissue with stromal fibrosis, discrete lymphocytic infiltration, sometimes invading the epithelium, compatible with lymphocytic mastopathy. The re-evaluation of the cytopathological material concluded that the atypias previously reported as epithelial atypias were, in fact, epithelioid fibroblasts. Therefore, the FNAB analyzed corresponded to stromal

tissue (fibrous), compatible with fibrous mastopathy (Figure 3). Histopathological re-evaluation was conclusive for fibrous mastopathy with lymphocytic lobulitis.

The magnetic resonance imaging of the breasts was performed on 12/19/03. The images showed a 2.0x1.3 cm solid mass in the right breast, with no precise limits and low-contrast enhancement (Figure 4). The analysis of the time intensity curve showed gradual and progressive enhancement without washout in the delayed phase, indicating a benign lesion. The magnetic resonance imaging of the left breast was normal (figures not shown).

The assessment to other associated causes was negative: hemogram, free T4 (1.19 ng/dL), total T3 (171.2 ng/dL), TSH (3.42 μ UI/mL), thyroid antibodies (antithyroglobulin and antiperoxidase), anti-nuclear antibodies, and LE cells were not present, rheumatoid factor (8 IU/mL), VHS (10 mm/1h), ultra sensitive C-reactive protein (0.17 mg/dL), and CH100-total serum complement activity (100 μ CEO). The classic oral glucose tolerance test showed normal results: glucose fasting 84 mg/dL (normal values 70 to 100 mg/dL) and 120 minutes 104 mg/dL (\leq 140 mg/dL).

It was agreed upon to monitor the patient with clinical examination and ultrasound of the lesion. On 08/23/04, the patient presented by clinical examination a nodular area measuring 3x2 cm in the right breast, and presented by the ultrasound a little hypoechoic area measuring 3x1.6x2.5 cm. In 2005, the patient got pregnant with no interurrences during the pre-natal. At the 5th gestational month, the simplified oral glucose tolerance test showed normal results: glucose baseline 77 mg/dL and 60 minutes 118 mg/dL (\leq 130 mg/dl), which was sustained at the 8th gestational month: glucose fasting 70 mg/dL and insulin fasting 2.7 μ UI/mL and postprandial 8.1 μ UI/mL. At the 5th gestational month, hemogram, TSH, T4, and T3 levels were normal. By the ultrasound as of 05/04/05, it was shown a little more hypoechoic area corresponding to

the most dense palpable area, with no clear nodule characterization. At the 8th gestational month, the clinical and ultrasound examinations revealed normal breasts conditions in pregnancy period. In 11/2005, she gave birth to a single fetus, male, weighting 3,725 g and APGAR 7 and 10, at the first and fifth minutes, respectively. She breastfed exclusively for sixth months and she interrupted breastfeeding at the end of the seventh month. At the final phase of breastfeeding, there were non-palpable solid mass or ultrasound imaging of the lesion previously identified. The patient continues with no sign of the lesion on both clinical and ultrasound examinations, after a 3-year and 3-month follow-up.

DISCUSSION

Fibrous mastopathy occurs more frequently in patients with long-standing diabetes *mellitus* type 2, but it may occur in patients with diabetes *mellitus* type 1. The pathogenesis of diabetics mastopathy remains unknown, but it is probably a multifactorial disease (9,10). According to Byer et al. (11) the pathogenesis of diabetic mastopathy could be summarized by the following sequence of events: 1st) extracellular matrix expansion and accumulation secondary to prolonged hyperglycemia during the diabetes process; 2nd) production of alternated non-enzymatic glycosylated end products with neoantigen formation, production of alternated non-enzymatic glycosylated end products with neoantigen formation; 3rd) B cell predominant inflammation with hypothetical autoimmune response directed against neoantigens; and 4th) cytokine release secondary to the autoimmune process with consecutive, further matrix accumulation. Furthermore, some authors suggest that exogenous insulin use may play a role in the development of diabetic mastopathy (12-15).

Other factors may also be involved in the pathogenesis of diabetic mastopathy, since there are cases of non-diabetic patients or patients who have never used

exogenous insulin (16-18), as it is the case reported. The patient did not develop gestational diabetes and her only relation to diabetes *mellitus* was the fact that her father and grandfather from father's side had type 2 diabetes *mellitus*. It is possible to hypothesize that the genetic load associated to diabetes *mellitus* may play a role in the aetiology of fibrous mastopathy. Further studies are required to investigate this potential role of genetic load.

The investigation of autoimmune diseases in the present patient indicated the inexistence of other diseases that might be associated to the diabetic mastopathy, such as systemic lupus erythematosus and hypothyroidism (16-18). The incidence of diabetic mastopathy among healthy individuals, as is the case of the patient, has been described by other authors (9,19-21).

In the current report, the patient had a breast lesion suggestive of cancer by the clinical examination, mammography, and the ultrasound. Regarding the cytopathological studies, the first one revealed epithelial atypia, reinforcing suspicion of cancer. However, re-evaluation of that material indicated that the cytopathological changes were due to epithelioid fibroblasts, characteristic of fibrous mastopathy. Cytopathological features of fibrous mastopathy are unspecific, so that the cytopathologist shall report the fine-needle aspiration as compatible with fibrous tissue. To make diagnostic conclusions it is necessary to correlate cytopathologic findings with other clinical data (10,22). Some lesions with prominent epithelioid fibroblasts may mimic infiltrating breast carcinoma, especially lobular carcinoma. The similarity between pleomorphic lobular carcinoma cells and the epithelioid fibroblasts make the diagnosis quite difficult. In both cases, cytopathologic material is scarce and reveals occasional loose cellular clusters. Some morphological features and immunocytochemical examination can aid to distinguish between pleomorphic lobular

carcinoma cells and epithelioid fibroblasts. Because of its epithelial origin, lobular carcinoma cells are positive for the cytokeratin and epithelial membrane antigen, while epithelioid fibroblasts are negative for these markers and positive for histiocyte differentiation antigens as CD68 (23).

Some lesions are non-palpable and detectable only on the mammography (24). They can still be identified as a heterogeneously dense breast tissue or an asymmetrical density in the breast, as observed in the patient. On the mammography, they may be or not visible. In the eight cases described by Byrd et al. (25), it was difficult to make the diagnosis and breast cancer was the differential diagnosis, as it happened to the patient.

The magnetic resonance imaging of the breast may be useful for confirming the benign features of the pathology. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the patient revealed a homogeneous low-enhancement with a gradual and progressive course without a washout which is characteristic of benign lesions of low vascularity. By being a potential criterion for making a differentiation between diabetic mastopathy and malignant processes, magnetic resonance imaging spares patients from excisional biopsy (20). The same pattern of contrast enhancement was observed for this patient. However, in some cases, it is difficult to differentiate diabetic mastopathy from breast cancer using magnetic resonance images. In these cases, FNAB or surgical excisional biopsy shall be undertaken (6).

The patient had progressive regression and disappearance of the lesion concomitantly to pregnancy and breastfeeding, without recurrence of the lesion over a 3-year and 3-month period of follow-up. There are just a few cases, in the literature, reporting the disappearance of a diabetic mastopathy lesion, as in the case reported. For example, Bayer et al. (11) related the case of a 45 year-old woman with diabetes *mellitus* since she was 19, who had progression and regression of the disease during the

5-year follow-up period. Still, the surgical excision of the lesion was not indicated to the patient given that, approximately, 1/3 of the lesions tends to recur after excision (9), generally in the same location of the excision, five years after initial appearance (26). The follow-up of the lesion shall be done even though there is no evidence of increased risk of neoplasia or lymphoma in breast tissue affected by fibrous mastopathy (10,27,28). However, Mackey et al. (3) described the presence of breast carcinoma arising within the mastopathy in a woman submitted to a renal transplant.

In conclusion, fibrous mastopathy shall be considered for all breast lesions, regardless the diagnosis of diabetes *mellitus*. Once a definitive diagnosis of this pathology is reached, it is recommended clinical, imaging studies and FNAB follow-up of the patient, avoiding unnecessary surgical procedures.

REFERENCES

1. Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis, and cheiroarthropathy in type I diabetes mellitus. **Lancet** 1984;1:193–5.
2. Logan WW, Hoffman NY. Diabetic fibrous breast disease. **Radiology** 1989; 172:667-70.
3. Mackey SP, Sinha S, Pusey J, Chia Y, McPherson GA. Breast carcinoma in diabetic mastopathy. **Breast** 2005;14:392-8.
4. Wong KT, Tse GM, Yang WT. Ultrasound and MR imaging of diabetic mastopathy. **Clin Radiol** 2002;57:730-5.

5. Yajima S, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Nanasawa T, Miyakawa K, Hasegawa T. Diabetic mastopathy: a case report with reference to the findings of enhanced computed tomography. **Breast Cancer** 2001;8:246-9.
6. Sakuhara Y, Shinozaki T, Hozumi Y, Ogura S, Omoto K, Furuse M. MR imaging of diabetic mastopathy. **Am J Roentgenol** 2002;179:1201-3.
7. Andrews-Tang D, Diamond AB, Rogers L, Butler D. Diabetic mastopathy: adjunctive use of ultrasound and utility of core biopsy in diagnosis. **Breast J** 2000;6:183-8.
8. American College of Radiology. **Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)**. 3rd ed. Reston VA: American College of Radiology; 1998.
9. Allen PW, Fisher C. Selected case from the Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar: diabetic mastopathy. **Adv Anat Pathol** 2001;8:298-301.
10. Camuto PM, Zetrenne E, Ponn T. Diabetic mastopathy: a report of 5 cases and a review of literature. **Arch Surg** 2000;135:1190-3.
11. Bayer U, Horn LC, Schulz HG. Bilateral, tumorlike diabetic mastopathy-progression and regression of the disease during 5-year follow up. **Eur J Radiol** 1998;26:248-53.
12. Tomaszewski JE, Brooks JS, Hicks D, Livolsi VA. Diabetic mastopathy: a distinctive clinicopathologic entity. **Hum Pathol** 1992;23:780-6.

13. Morgan MC, Weaver MG, Crowe JP, Abdul-Karim FW. Diabetic mastopathy: a clinicopathologic study in palpable and nonpalpable breast lesions. **Mod Pathol** 2005;8:349-54.
14. Garstin WI, Kaufman Z, Michell MJ, Baum M. Fibrous mastopathy in insulin dependent diabetics. **Clin Radiol** 1991;44:89-91.
15. Davies JD. Sclerosing lymphocytic lobulitis and autoimmune mastitites. **Histopathology** 1992;21:397.
16. Williams PH, Rubin CME, Theaker JM. Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast. **Clin Radiol** 1995;50:165-7.
17. Ashton MA, Lefkowitz M, Tavassoli FA. Epithelioid stromal cells in lymphocytic mastitis – a source of confusion with invasive carcinoma. **Mod Pathol** 1994;7:49-54.
18. Lammie GA, Bobrow LG, Staunton MD, Levison DA, Page G, Millis RR. Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast-evidence for an autoimmune pathogenesis. **Histopathology** 1991;19:13-20.
19. Balan P, Turnbull LW. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in diabetic mastopathy. **Breast** 2005;14:68-70.
20. Tuncbilek N, Karakas HM, Okten O. Diabetic fibrous mastopathy: dynamic contrast – enhanced magnetic resonance imaging findings. **Breast J** 2004; 10:359-62.

21. Zimmerli L, Yurtsever H, Conen D, Truninger K. A diabetic breast lump. **Lancet** 2000; 357:1670.
22. Peppolini L, Buttaro FM, Cristallini EG. Diabetic mastopathy. A report of two cases diagnosed by aspiration cytology. **Acta Cytol** 1997;41(4 Suppl):1349-52.
23. Cooper Z, McKay MP. Diabetic mastopathy. **Am J Emerg Med** 2004; 22:498.
24. Shaffrey JK, Askin FB, Gatewood OM, Brem R. Diabetic fibrous mastopathy: case reports and radiologic-pathologic correlation. **Breast J** 2000;6:414-7.
25. Byrd BF, Hartmann WH, Graham LS, Hogle HH. Mastopathy in insulin-dependent diabetics. **Ann Surg** 1987;205:529-32.
26. Ely KA, Tse G, Simpson JF, Clarfeld R, Page DL. Diabetic mastopathy. A clinicopathologic review. **Am J Clin Pathol** 2000;113:541-5.
27. Kudva YC, Reynolds C, O'Brien T, Crotty TB. Mastopathy and diabetes. **Curr Diab Rep** 2003;3:56-9.
28. Kudva YC, Reynolds C, O'Brien T, Powell C, Oberg AL, Crotty TB. "Diabetic mastopathy" or sclerosing lymphocytic lobulitis is strongly associated with type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2002;25:121-6.

LEGEND OF FIGURES

Figure 1 – Mammography of the right breast shown asymmetrical density, classified as BI-RADS IV

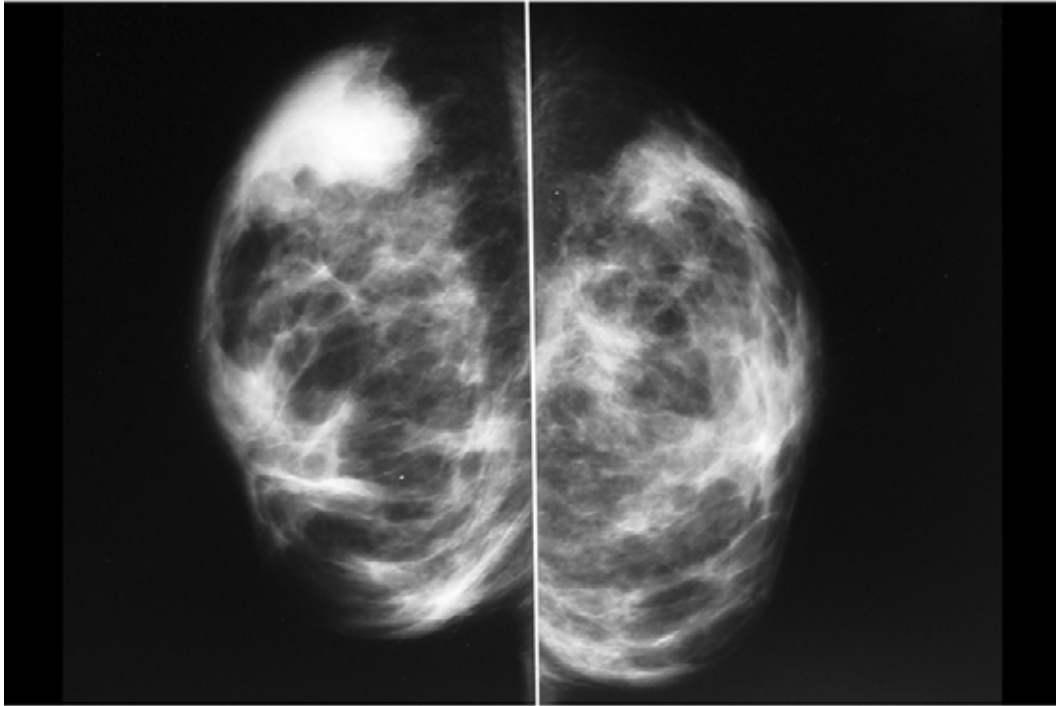


Figure 2 - Breast ultrasonography of the right breast shown a solid mass with irregular contours and imprecise limits, measuring 3.2x2.2x1.4 cm

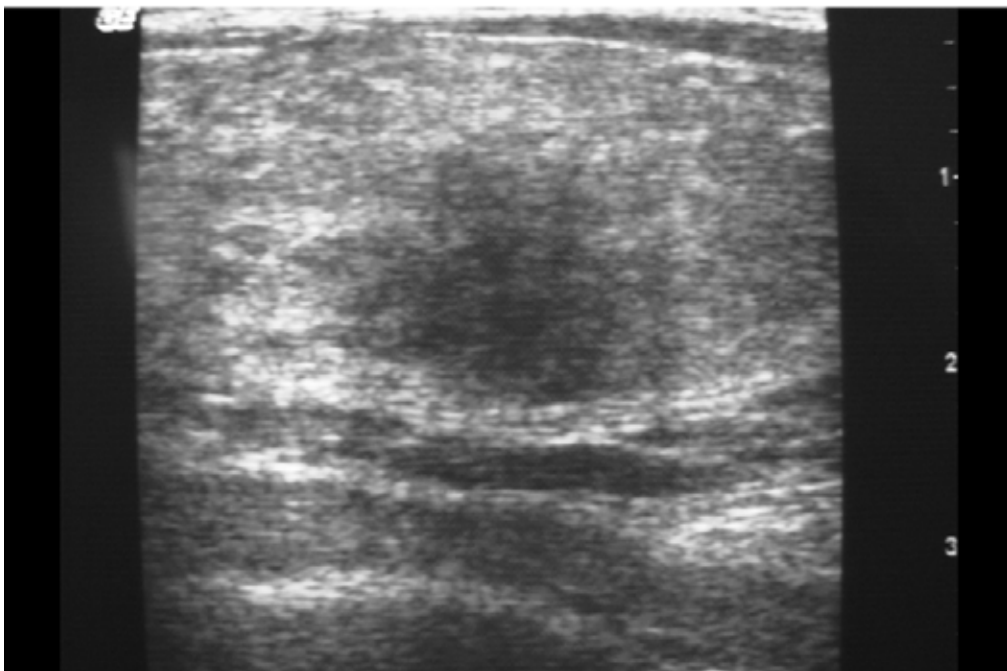


Figure 3 – Growth mamillary lobulus due to light infiltrate inflammatory by lymphocyte characterizing lymphocytic lobulitis (HE – 200X)

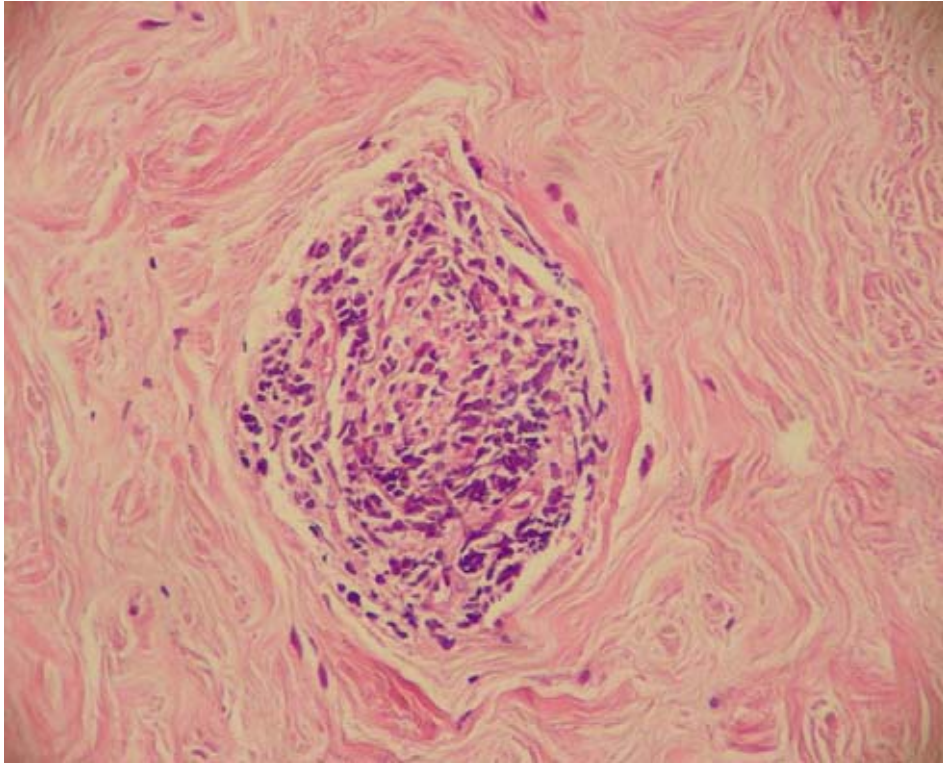
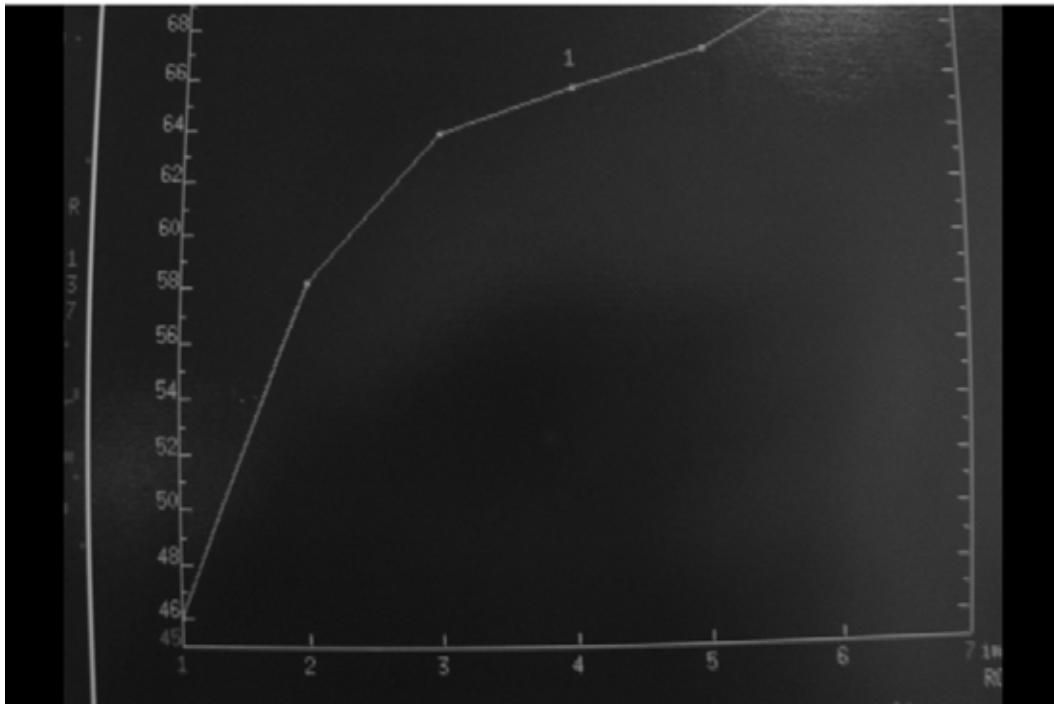


Figure 4 – Magnetic resonance imaging of the right breast shown a 2.0 x 1.3 cm solid mass with no precise limits and low-contrast enhancement.



ANEXO 13**TRABALHO ENVIADO PARA A REVISTA MINERVA GINECOLÓGICA****FIBROUS MASTOPATHY: A REVIEW**

Maria Aparecida de Queiroz Freitas Pereira (1)

Lucilia Domingues Casulari da Motta (2)

Albino Magalhães Verçosa (3)

Marcos Emanuel de Alcântara Segura (4)

Camila Freitas Pereira (5)

Luiz Augusto Casulari (6)

(1) Unidade de Mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal

(2) Área de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de Brasília

(3) Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

(4) Estudante de Pós-graduação da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB

(5) Estudante de Medicina da Universidade de Brasília

(6) Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília

Study performed at the Mastology Unit of the Hospital de Base do Distrito Federal – Brasília – DF, Brazil.

Address for correspondence:

Maria Aparecida de Queiroz Freitas Pereira

SGAS 910 – Conjunto B – Bloco E – Sala 120/122

70.390-100 - Brasília, DF – Brazil; Phone/ Fax: (61) 34437978

E-mail: maqfp@uol.com.br

Abstract

Fibrous mastopathy, also known as diabetic mastopathy, lymphocytic diabetic mastopathy and sclerosing lymphocytic mastopathy, is a benign and uncommon breast lesion. It was first described as a disease associated with long-standing type 1 diabetes *mellitus*; however, it may be present in healthy patients. Clinically and radiographically, it may be suggestive of breast carcinoma. In this review, we address its pathogenesis, clinical features, diagnosis by imaging, cytology and histology, and the follow-up of patients.

Keywords: Mastopathy, Fibrous mastopathy, Diabetic mastopathy, Lymphocytic Mastopathy, Diabetes mellitus, Review

Introduction

Fibrous mastopathy (FM), also known as diabetic mastopathy, lymphocytic diabetic mastopathy and sclerosing diabetic mastopathy, is an uncommon fibroinflammatory breast lesion. It generally occurs in patients with long-standing type 1 diabetes *mellitus*;^{1,2} but, it may also occur in type 2 diabetics,³ in patients with autoimmune diseases or in healthy patients. Usually, it occurs in young and premenopausal patients.⁴⁻⁷ At the clinical examination, mammography and ultrasound, the lesion can mimic breast cancer.⁴

According to Logan and Hoffman,⁸ the diagnosis of fibrous diabetic mastopathy should be based on the following criteria: 1) long-term history of insulin-dependent diabetes *mellitus*; 2) at mammography, dense glandular tissue and posterior acoustic shadowing on the ultrasound; 3) one or more hard, irregular, easily movable, discrete, painless and palpable breast masses; 4) firm resistance to the back-and-forth motion of the needle when performing fine needle aspiration cytology (FNAC). Patients fulfilling these requirements require follow-up with FNAC.

As it is a rare pathology, most of the publications are case reports (table 1), which make it more difficult to understand. We previously reported an important series of 26 cases.^{9,10} In this review, we analyzed the pathogenesis of fibrous mastopathy, the associated diseases, its clinical and imaging features, its cytological and histological diagnoses, as well as the differential diagnosis; the patients' follow-up.

Brief History

It was first reported by Soler and Khardori as a fibrous breast disease in patients with long-standing type 1 diabetes *mellitus* and multiple secondary complications.¹ In 1987, Byrd et al. published eight cases of young women, also presenting long-standing type 1 diabetes *mellitus*, with breast lesions suggestive of cancer. This condition was called mastopathy in insulin-dependent type 1 diabetes *mellitus*.¹¹ In 1989, Logan and Hoffman published 36 cases of women with long-standing insulin-dependent diabetes presenting with breast nodules and named this condition diabetic fibrous breast disease.⁸ In 1992, Tomaszewski et al. studied eight patients with long-standing (types 1 and 2) diabetes and breast masses and compared them to a group of 36 non-diabetic or short-standing diabetics with fibrosis and chronic mastitis. They postulated that diabetic mastopathy could represent a reaction to the accumulation of abnormal matrix.¹² Pluchinotta et al. described three cases of premenopausal patients, with long-standing insulin-dependent diabetes and called attention to the clinical and radiographical findings simulating cancer. Other reports describing mastopathy associated with type 1 and type 2 diabetes *mellitus* 14-17 were published. This association was corroborated by Kudva et al. who demonstrated a strong relationship between diabetic mastopathy or sclerosing lymphocytic lobulitis and type 1 diabetes *mellitus*.¹⁸

In contrast, in 1990, Schwartz and Strauchen reported a series of eight women with a condition they identified as lymphocytic mastopathy. As only one patient was diabetic, they suggested that this pathology would not only be presented in diabetic patients¹⁹.

In this review, denominations for fibrous mastopathy are presented as they appear in the cited publications. The term diabetic mastopathy, largely

used until nowadays, is an improper terminology since this pathology may occur in non-diabetic patients.^{19, 24, 36, 47, 48} In our opinion, fibrous mastopathy is a more appropriate denomination, despite the inexistence of consensus on this issue.

Incidence

The incidence of fibrous mastopathy remains unknown. Soler and Khardori observed that 13% of the type 1 diabetic women, ranging from 20-40 years of age, presented with this condition.¹ Tomaszewski et al. reported that diabetic mastopathy represented less than 1% of all benign breast lesions.¹² Although Kudva et al. identified sclerosing lymphocytic lobulitis in 17 (69.7%) of 24 women with type 1 diabetes and proven benign breast diseases, they indicated their findings applied only to women with type 1 diabetes who have undergone biopsy or surgery for a suspicious breast lump or lesion at the Mayo Clinic, during the period of 1986 to 1995 and were found to have benign breast disease.¹⁸ Logan and Hoffman found an incidence of one woman with diabetic fibrous breast disease for every 1700 female patients treated at the Breast Clinic of Rochester⁸. Byrd et al. found only eight cases in a series of several thousand biopsies¹¹.

The majority of the cases reported in the literature are in women. As shown in table 1, only 10 of 285 patients were men (with mean age of 46.5 years). Ely et al. described two men in 19 cases and the differential diagnosis was gynecomastia.⁶ Weinstein et al. found two of 12 cases of diabetic mastopathy in men who presented firm breast masses, suggestive of cancer at the physical examination, even though the mammography findings were suggestive of gynecomastia.²⁰ Lee et al. described two cases of sclerosing lymphocytic lobulitis in men: a 47-year-old male, diagnosed as insulin-dependent diabetic at the age of 31 years and a healthy 53 years-old male. Hunfeld et al. referred to two cases of diabetic mastopathy in the male breast as a special type of gynecomastia.²² Schienger et al. reported two cases of gynecomastia caused by diabetic mastopathy in long-standing insulin-dependent diabetic men who referred painful lesions.²³

Pathogenesis

Fibrous mastopathy pathogenesis is still unknown and it is believed to be a multifactorial disease.²⁴ The fact that there is association with long-standing type 1 diabetes *mellitus*, with poor glycemic control and multiple complications,^{1,8,11-18} suggests that the breast could be another target for secondary complications in insulin-dependent diabetes *mellitus*, as are the kidneys, retina and heart. Only asymptomatic vasculitis were reported as occasional findings in surgical biopsies.¹³

The strong association between lymphocytic mastopathy and type 1 diabetes *mellitus*¹⁸ suggests that chronic hyperglycemia might be involved in its development.²⁶ Studies on the metabolism of extracellular matrix in secondary diabetic complications indicate that there is an increased production and decreased degradation of the extracellular matrix.²⁷ Soler and Khardori postulated that an autoimmune reaction might produce fibrous alterations in the breast and other organs. On the other hand, HLA histocompatibility typing did not indicate that patients with cheiroathropathy formed a distinct subgroup. These authors suggested that the fibrous mastopathy would result from a chronic aggression of the tissue due to the prolonged hyperglycemia, probably, concomitant with an autoimmune reaction, once 11 of 12 patients presented arthropathy or Hashimoto's thyroiditis.¹

Some studies have indicated that the use of exogenous insulin may be a contributing factor to the development of diabetic mastopathy,^{12,28,29,30} due to an inflammatory or immunologic reaction to insulin, or its vehicle or the insulin vehicle's contamination.³¹ However, other factors might be involved in the pathogenesis of fibrous mastopathy, because its presence has been described in non-diabetic patients or in patients who have not received insulin^{7,32,33} According to table 1, 243 (85.3%) of 285 cases reported in the literature were diabetics. In our casuistic, only 38.5% of the 26 patients presented glucose metabolism dysfunction.⁹

There are descriptions of lymphocytic mastopathy in patients with other diseases associated with diabetes *mellitus*, such as rheumatoid arthritis,³⁴ Sjögren's Syndrome⁵ and primary hypothyroidism.^{7,13,25,32,35} In the absence of

diabetes, fibrous breast lesions in patients with systemic lupus erythematosus or autoimmune hypothyroidism may be histologically similar to fibrous mastopathy, offering a strong support to an autoimmune mediated disorder of the breast¹⁸ It is possible that fibrous mastopathy is due to immunological alterations found in other autoimmune diseases.

Other studies described the incidence of fibrous mastopathy in healthy patients. Williams et al. reported four of eight patients with sclerosing lymphocytic lobulitis presenting with no history of diabetes *mellitus*, or autoimmune diseases or any other systemic disorder.⁷ In our casuistic, nine patients had no associated disease.^{9,10} Klovning et al. presented a 46-year-old woman with type 1 diabetes *mellitus*, with several secondary complications including end-stage renal disease, neuropathy and gastropathy, who received a combined kidney pancreas transplant in 1996. After the transplant, from 1996 to 2003, she continued normalglycemic without the need for insulin. The kidney transplant failed due to chronic rejection. Six years after the transplant, she developed diabetic mastopathy even under immunosuppressant therapy and good glycemia control.³⁵

In summary, we have a limited knowledge of the relationship between these lesions in the human breast, with benign aspect or mimicking cancer, and metabolic disorders.²² Therefore, more studies are needed to elucidate the mechanisms involved.

Associated conditions

It is possible that the higher frequency of fibrous mastopathy in diabetic patients is due to searching for this diagnosis in diabetic women with breast lesions and vice versa. In our casuistic, of the 26 patients with fibrous mastopathy, only 10 (38,5%) presented glucose metabolism disorder, five of them were diagnosed after the biopsy findings of fibrous mastopathy.⁹ Zimmerli et al. reported a case of fibrous mastopathy which the diabetes diagnosis was done during preoperative exams.³⁵ In our study, six of 10 patients were type 2 diabetics and one of them had also neuropathy and retinopathy; three patients

had type 1 diabetes *mellitus*, but only one of them had diabetic retinopathy; and other patient had glucose intolerance. In addition, 11 patients (42,3%) had family history of diabetes, and two of them had no diabetes.¹⁰

As shown in table 1, 243 (85.3%) of 285 patients presented with diabetes, which is a higher percentage compared to our casuistic (38.5%).⁹ In some series, all patients had diabetes.^{5,6,7,12,37} The age of the diabetes onset was mentioned in 30 of 48 publications analyzed, varying from three to 34 years, mean of 17,4 +- 7,1 years. In our casuistic, the mean age was 13.8 years.

The association between fibrous mastopathy and cancer is rare and there are just a few cases reported in the literature. Mackey et al. described a case of breast cancer arising within a diabetic mastopathy lesion, in a 46-year-old woman, with a 32-year history of type 1 insulin-dependent diabetes *mellitus*, retinopathy and kidney transplant at the age of 36 years.⁴ In our casuistic, four patients (15.4%) had breast cancer associated with fibrous mastopathy and two of them had abnormal levels of glycemia.⁹ One patient presented fibrous mastopathy and breast cancer in the same lesion at the age of 32 years, with FNAC indicating malignant disease and core needle biopsy suggesting fibrous mastopathy. Another patient had a seven-year history of type 2 diabetes and presented with fibrous mastopathy and cancer in the same breast at the age of 77 years. The other two patients presented with cancer at the age of 27 and 41 years had no other diseases. Gabriel et al. reported a case of an inflammatory breast cancer in a 40-year-old woman, who had insulin-dependent diabetes *mellitus* since childhood.³⁸ Fung et al. described a case of a 73-year-old woman, with breast cancer in the contralateral breast and 18-year history of insulin-dependency with poor glucose control.³⁹ It seems that the risk of neoplasia in breast tissue affected by fibrous mastopathy is not increased¹⁸ nor is the risk of epithelial and estromal neoplasia.²⁵

In our study, three of 26 patients had thyroid diseases.⁹ One of them presented with thyroid cancer and hypothyroidism. Another had long-standing hypothyroidism and presented with bilateral fibrous mastopathy at the age of 56 years. The other one, with a history of long-standing hypothyroidism and long-

standing type 1 diabetes *mellitus* since the age of 26 years, presented with fibrous mastopathy at the age of 38 years. Some studies described the association of diabetic mastopathy with thyroid disease. Williams et al. indicated that, in eight cases of sclerosing lymphocytic lobulitis, one patient had autoimmune thyroid disease while three had type 1 diabetes and one, type 2 diabetes.⁷ Lammie et al. reported a case of Hashimoto's thyroiditis developed after the diagnosis of lymphocytic mastopathy.³³ Kudva et al. identified one case of sclerosing lymphocytic lobulitis in the autoimmune thyroid disease group (55 cases) and 17 cases in the type 1 diabetes *mellitus* group (24 cases). Thus, it was suggested that, in the absence of diabetes *mellitus*, fibrous breast lesions in patients with autoimmune hypothyroidism or systemic lupus erythematosus, may be histologically similar to the diabetic breast lesions.³²

In our study, one of 26 patients had sickle-cell anemia. To our knowledge, there is no report in the literature indicating the association of fibrous mastopathy with sickle-cell anemia.⁹ It is possible that this was a casual finding.

Although none of our patients had documented history of rheumatologic autoimmune diseases,⁹ there are studies describing the association of fibrous mastopathy with rheumatologic autoimmune diseases.^{5,34} For example, Valdez et al. reported a patient with Sjögren's Syndrome among 11 cases they studied.⁵ Chan et al. described one case of lymphocytic mastopathy in a 60-year-old woman with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes *mellitus* who had been treated with metformin for three years.³⁴

The investigation for associated diseases in our casuistic indicated nine cases (34,6%) of fibrous mastopathy without any other associated pathological disorder, including diabetes or autoimmune diseases.⁹ One of these patients, a 30 year-old woman, had a breast lesion suggestive of cancer at the clinical and radiographic examination, and the diagnosis of fibrous mastopathy was done by core needle biopsy. This patient showed progressive regression and disappearance of the lesion concomitantly to pregnancy and breastfeeding, without recurrence over a three-year and three-month follow-up period.¹⁰

Martinez-Ramos et al. described four patients with diabetic mastopathy, and one of them had diabetes.

Kudva et al. did not find any association of sclerosing lymphocytic lobulitis with number of pregnancies, use of oral contraceptives and menopause.¹⁸ The same was observed in our casuistic.

CLINICAL MANIFESTATION

Clinically, it may appear as a hard-rock, ill-defined, uni or bilateral, solitary or multiple, synchronous or non-synchronous and painless breast mass,^{8,40} located in any region of the breast.^{4,39} Ely et al. reported the preference for subareolar region, in a series of 19 patients.⁶ Byrd et al. referred that the majority of their patients had solitary mass.¹ The size of the lesions may vary from 5 mm to 10 cm,^{18,24,41} but in our casuist they measured between 1 and 5 cm.⁹

The most common reason for consultation is the presence of a tumor, as it happened in 73.1% of 26 patients of our study.⁹ According to what was described in other series,^{1,8,11,14,22,25,26,29,40,42} most of the patients presented painless lesions.^{4,34,43} However, four of our patients referred to breast pain.⁹ Perret et al. described the case of a 34 year-old insulin-dependent (for 15 years) woman, with retinopathy, long-standing and increasingly painful bilateral breast lumpiness and biopsies compatible with diabetic mastopathy, who underwent bilateral mastectomy because of the patient's insistence due to the disabling breast pain.⁴⁴

In our casuistic, three (11.5%) patients were noted to have breast lesions on routine mammography. Dipiro et al. reported a case of a 56 year-old insulin-dependent woman with non-palpable nodule, observed in the screening mammography.⁴⁵

In the revision of the 48 studies published until 2007 (table 1), encompassing 285 patients, including our casuistic, the mean age of the first

breast lesion appearance was 43.6 years old. This result is similar to the one observed in our casuistic (44.6 years old; ranging from 20 to 77 years old).⁹

IMAGING DIAGNOSIS

Mammography, ultrasound and magnetic resonance imaging contribute to the diagnosis the fibrous mastopathy, but they do not show specific findings with which it is possible to ascertain the nature of lesion.

The fibrous mastopathy lesions may be or not visible at the mammography.²⁹ The most common finding is the presence of dense and heterogeneous breast tissue, which most of the time, is assymetrical.⁴¹ However, Sakuhara et al. stated that mammography can show heterogeneous dense opacity in the breast, without spicules or microcalcifications.⁴⁶ In our cases, the mammography was compatible with dense breast tissue in six patients (23.1%).⁹ Tunckbilek et al. showed that some patients did not present dense glandular tissue (the second diagnosis criterion proposed by Logan and Hoffman),⁸ but mammographic findings mimicking desmoplasia of carcinoma.⁴⁷

Fibrous mastopathy can also be presented with mammography and ultrasound findings suggestive of cancer,¹⁶ as occurred in five (19, 2%) of our patients (figure 1).⁹

According to Andrews-Tang et al., ultrasound is the most useful image instrument to evaluate diabetic patients with one or more palpable masses. Generally, it shows irregular hypoechoic mass with posterior acoustic shadowing varying from moderate to marked. All lesions reported in their series had irregular contours with imprecise limits, generally, indistinguishable from invasive carcinoma.¹⁵ In one of our patients, the ultrasound presented similar findings (figure 2) but the amount of acoustic shadowing varied from none to marked. This variability in the ultrasound findings was not correlated with the duration of the diabetes, the use of insulin or the histological findings.¹⁵ To Shaffrey et al., the presence of markedly hypoechoic, moveable and microlobulated mass associated with marked posterior acoustic shadowing and the long duration of diabetes *mellitus* suggests the possibility of diabetic fibrous

mastopathy.¹⁶ Perez and Carrasco considered the ultrasound as the most useful complementary exam to evaluate breast masses suggestive of palpable or subclinical diabetic mastopathy. In the later case, it constitutes a valuable source to guide the biopsy.⁴¹

Balan and Turnbull stated that magnetic resonance imaging (MRI) is superior to mammography and the ultrasound in distinguishing diabetic mastopathy from malignant lesions, and can be used as a guide to the appropriate management of these benign lesions. The type of contrast enhancement can be used as a criterion to differentiate fibrous mastopathy from malignancy. Dynamic contrast-enhanced MRI reveals a homogenous low-enhancement with a gradual and progressive course without a washout,⁴⁸ as it was observed in one of our cases (figure 3). This type of curve is compatible with lesions of low vascularity.⁴⁷ We observed the same pattern of contrast enhancement in one of our patients who did not undergo excisional biopsy. To some authors, MRI is useful in differentiating diabetic mastopathy from malignant processes.^{17,49} However, in some cases, it is difficult to exclude malignancy, because MRI findings can show similar results in both diabetic mastopathy and breast cancer. In these situations, FNAC or surgical excisional biopsy shall be undertaken.⁴⁶

In our casuistic⁹ only nine patients (34.6%) underwent MRI, and eight of them, after the nodule excision to monitor the recurrence of mastopathy. One of these eight patients had a recurrent lesion. In another patient who presented with a non-palpable nodule and received the diagnoses of mastopathy after the nodule excision, the MRI showed bilateral areas of suspicious capitation, without a correspondence at the mammography and ultrasound. After choosing the area with higher capitation in both breasts, these areas were marked by MRI and biopsy was undertaken. The histological diagnosis showed atypical hyperplasia. We had just one case of a patient who did not undergo excision of the nodule. MRI findings were suggestive of benignity, while clinical examination, mammography and ultrasound were compatible with malignancy. MRI and histological findings from core needle biopsy served as a basis for an exclusive clinical follow-up.¹⁰

CYTOLOGICAL AND HISTOLOGICAL DIAGNOSIS

The cytological examination of the material collected by FNAC shows disperse groups of ductal cells, some lymphocytes, epithelioid fibroblasts (isolated cells with vesicular nuclei, some bi-nuclei, and abundant cytoplasm) and fragments of conjunctive tissue.⁴⁰ For some authors, the cellular material from FNAC usually composed of scarce cellularity, making the cytological diagnosis difficult. Moreover, in only 50% of the cases, the aspirate contained sufficient material.^{8,26,36} Boullu et al. also referred to the difficulty in moving the needle back-and-forth because of the tissue resistance and in obtaining sufficient cellular material for evaluation²⁶

These observations are not in accordance with our casuistic. That is because only in six (25%) patients was the material collected deemed insufficient.⁹ It is possible that this low percentage of insufficient material is related to the fact the cytopathologists working at the hospital are aware of fibrous mastopathy disease. In our series, it was possible to diagnose a benign lesion from FNAC material in 12 patients. In three patients, FNAC was compatible with the proliferative process with atypia. In one of these patients, the reevaluation of the aspirate material indicated that the atypias were attributed to epithelioid fibroblasts. In another, the atypias observed (FNAC) were not confirmed by biopsy. The third patient presented epithelial atypia in the biopsy. Two patients, aged 77 and 32 years old, presented FNAC suggestive of malignity and both of them presented fibrous mastopathy and cancer within the same lesion. In ten out of 11 patients described by Andrews-Tang et al. there was a successful diagnosis through FNAC, guided by ultrasound, with no need for excisional biopsy.¹⁵

FNAC is useful in monitoring patients with fibrous mastopathy, especially in cases in which the disease is bilateral and recurrent, avoiding unnecessary excisional biopsies.^{8,14} If the cytology and the clinical findings are consistent with fibrous mastopathy, the conservative approach may be considered.^{8,17}

In most of the cases, it is possible to make the diagnosis based on the core needle biopsy guided by ultrasound, but, in certain situations, it is necessary to undergo surgical biopsy.^{15,46} Boullu et al. analyzed 120 cases of

diabetic mastopathy and found that 63 of them underwent surgical biopsy.²⁶ The definitive diagnosis can be reached by excisional biopsy or, preferably, a core biopsy. Large resections of one or several lesions may result in an unnecessary and anti-esthetical surgery.⁴¹

Shaffrey et al. described the difficulty in introducing the number 14 needle used in core biopsy.¹⁶ Perez and Carrasco reported the case of a 34 year-old woman with long-standing type 1 diabetes *mellitus* and indicated that it was hard to remove small cylinder tissues from the tumor with core needle biopsy, due to the firmness of the mass impeding the needle movement.⁴¹ Fung et al. also referred the same difficulty, and had to perform an excisional biopsy guided by ultrasound.³⁹

In the excisional biopsies, it may be difficult to distinguish the lesion of the surrounding tissue (cleavage plane)¹¹, which was also observed in our casuistic.⁹ Foschini et al. reported a case in which the patient underwent an unnecessary unilateral mastectomy as a consequence of a false diagnosis of invasive carcinoma obtained by frozen biopsy.⁴²

Differential Diagnosis

The main differential diagnosis is breast cancer. In 65.7% of our 26 patients there was some suspicion of malignancy based on the documented diagnosis. In only one patient was the initial diagnosis of diabetic mastopathy was correct.⁹ This difficulty in distinguishing clinically diabetic mastopathy from possible malignancy^{3,13,25,26,35,41,47,50} is due to the lesion features, which are usually presented as a firm or hard, painless, movable mass without the involvement of the skin covering it.⁴¹ Shaffrey et al. reported that the fast growth of the lesion may happen.¹⁶ Mottola et al. found in five of their 18 patients skin hyperemia and edema adjacent to the tumor mimicking inflammatory breast cancer.⁵¹ The remaining patients presented with clinical features of nonspecific inflammatory process, with mammary hyperemia and abscess. In one of their patients the diagnosis was based on surgical procedure.⁵¹ Martinez-Ramos et

al. referred a case of one of their four patients presented with skin edema, simulating inflammatory cancer.³⁷

The differential diagnosis of the diabetic mastopathy includes, in addition to breast cancer, the plasma cells mastitis, granulomatous mastitis, granulomatous diseases and non-Hodgkin's primary lymphomas, involutinal breast fibrosis, breast traumatism, fibrocystic diseases, panarterite nodosa, and, in men, ginecomasty.^{5,23,26,37}

Fong et al. reported diabetic mastopathy in a 66 year-old woman, with type 2 diabetes and multiple painless masses in both breasts, whose prior bilateral biopsies were diagnosed as Rosai-Dorfman disease (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy).⁵²

Lymphocytic mastitis or diabetic mastopathy do not increase the risk of lymphoma, despite the accentuated lymphocytic infiltrations with B-cell predominance and the presence of lymphoepitelioid lesions in this disease.⁵

FOLLOW-UP

The follow-up period of our series varied from one to 156 months, a mean of 51.8 ± 44.8 months⁹. Just a few reports had described a long-term follow-up of the patients (table 1). Therefore, it is difficult to evaluate the evolution of fibrous mastopathy.

Due to the high frequency of multiple recurrent lesions in fibrous mastopathy, there is a tendency to regularly follow-up the patients of core needle biopsy with the aim of avoiding unnecessary surgeries.^{6,8,26} These authors considered age and the clinical findings to define which courses of action should be taken in the follow-up of these patients, using mammography, ultrasound, FNAC and, if necessary, core needle biopsy. In addition to these diagnosis methods, we also used the MR imaging.⁹

Eight patients (30.8%) of our casuistic had recurrences.⁹ A 30 year-old woman presented clinical, mammographical and ultrasound findings compatible with malignancy and the FNAC showed atypia. However, MRI indicated a benign lesion and core needle biopsy, fibrous mastopathy. Thus, it was agreed upon to follow-up the patient with clinical and ultrasound examinations. The patient got pregnant with no interurrences during the pre-natal. The lesion showed progressive regression and disappearance concomitantly with the pregnancy and breastfeeding, without recurrence of the lesion over a 3-year and 3-month follow-up period.¹⁰ Bayer et al. reported a case of a 45 year-old woman, with diabetes since she was 19, with progression and spontaneous regression of the disease during a five-year follow-up period.²⁷

Around one third of the lesions tend to recur after excision,²⁴ generally within the same site, in five years after the initial appearance. After excision, the nodule may recur in the same location as the excision, in another location (ipsilateral or contralateral).⁶

CONCLUSIONS

We conclude that the fibrous mastopathy can occur in patients presenting with diabetes or autoimmune diseases as well as in healthy ones. Its pathogenesis is still unknown and it is believed to be a multifactorial disease. Most of the time, the clinical and imaging findings are indistinguishable from its main differential diagnosis, breast carcinoma. In most of the cases, it is possible to make the diagnosis of fibrous mastopathy with FNAC and/or core needle biopsy, avoiding unnecessary surgeries. When the diagnosis of fibrous mastopathy is confirmed, the follow-up should include clinical examination, imaging studies, such as ultrasound, mammography and MRI, as well cytopathological evaluations, FNAC or core needle biopsy.

REFERENCES

1. Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis, and cheiroarthropathy in type I diabetes mellitus. *Lancet* 1984;1:193–5.
2. Rode S, Favre C, Thivolet C. Diabetic mastopathy. A frequent source of confusion with lobular breast carcinoma. *Diabetes Care* 1998;21:322.
3. Tsung JSH, Wang TY, Lin CKZ. Diabetic mastopathy in type II diabetes mellitus. *J Formos Med Assoc* 2005;104:43-6.
4. Mackey SP, Sinha S, Pusey J, Chia Y, McPherson GA. Breast carcinoma in diabetic mastopathy. *Breast* 2005;14:392-8.
5. Valdez R, Thorson J, Finn WG, Schnitzer B, Kleer CG. Lymphocytic mastitis and diabetic mastopathy: a molecular, immunophenotypic, and clinicopathologic evaluation on 11 cases. *Mod Pathol* 2003;16:223-8.
6. Ely KA, Tse G, Simpson JF, et al: Diabetic mastopathy: a clinicopathologic review. *Am J Clin Pathol* 2000;113:541-5.
7. Williams PH, Rubin CME, Theaker JM. Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast. *Clin Radiol* 1995; 50:165-7.
8. Logan WW, Hoffman NY. Diabetic fibrous breast disease. *Radiology* 1989; 172:667-70.
9. Pereira MAQF, Segura MEA, Verçosa A, Motta LDC, Casulari LA. Avaliação clínica, de imagem e patológica de 26 casos de mastopatia fibrótica. 2007
10. Pereira MAQF, Segura MEA, Santos AMS, Casulari LA. Regression of the fibrous disease of the breast in a non-diabetics woman after pregnancy and breastfeeding. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007.
11. Byrd BF, Hartmann WH, Graham LS, Hogle HH. Mastopathy in insulin-dependent diabetics. *Ann Surg* 1987;205:529-32.
12. Tomaszewski JE, Brooks JS, Hicks D, Livolsi VA. Diabetic mastopathy: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol*. 1992;23:780-6.
13. Pluchinotta AM, Talenti E, Lodovichetti G, Tiso E, Biral M. Diabetic fibrous breast disease: a clinical entity that mimics cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:207-9.
14. Peppolini L, Buttaro FM, Cristallini EG. Diabetic mastopathy. A report of two cases diagnosed by aspiration cytology. *Acta Cytol* 1997;41(4 Suppl):1349-52.

15. Andrews-Tang D, Diamond AB, Rogers L, Butler D. Diabetic mastopathy: adjunctive use of ultrasound and utility of core biopsy in diagnosis. *Breast J* 2000;6:183-8.
16. Shaffrey JK, Askin FB, Gatewood OM, Brem R. Diabetic fibrous mastopathy: case reports and radiologic-pathologic correlation. *Breast J* 2000;6:414-7.
17. Wong KT, Tse GMK, Yang WT. Ultrasound and MR imaging of diabetic mastopathy. *Clin Radiol* 2002;57:730-5.
18. Kudva YC, Reynolds C, O'Brien T, Powell C, Oberg AL, Crotty TB. "Diabetic mastopathy" or sclerosing lymphocytic lobulitis is strongly associated with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:121-6.
19. Schwartz IS, Strauchen JA. Lymphocit mastopathy. *Am J Clin Pathol* 1990;93:725-30.
20. Weinstein SP, Conant EF, Orel SG, Lawton TJ, Acs G. Diabetic mastopathy in men: imaging findings in two patients. *Radiology* 2001;219:797-9.
21. Lee AH, Zafrani B, Kafiri G. Sclerosing lymphocytic lobulitis in the male breast. *J Clin Pathol* 1996;49:609-11.
22. Hunfeld KP, Bassler R. Lymphocytic mastitis and fibrosis of the breast in long-standing insulin-dependent diabetics. A histopathologic study on diabetic mastopathy and report of ten cases. *Gen Diagn Pathol* 1997;143:49-58.
23. Schilinger JL, Dale G, Chenard MP. Gynecomastia caused by diabetic mastopathy: 2 cases. *Rev Med Interne* 2001;22:307-8.
24. Allen PW, Fisher C. Selected case from the Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar: diabetic mastopathy. *Adv Anat Pathol* 2001;8:298-301.
25. Camuto PM, Zetrenne E, Ponn T. Diabetic mastopathy: a report of 5 cases and a review of literature. *Arch Surg* 2000;135:1190-3.
26. Boullu S, Andrac L, Piana L, Darmon P, Dutour A, Oliver C. Diabetic mastopathy, complication of type 1 diabetes mellitus: report of two cases and a review of the literature. *Diabetes Metab* 1998;24:448-54.
27. Bayer U, Horn LC, Schulz HG. Bilateral, tumorlike diabetic mastopathy-progression and regression of the disease during 5-year follow up. *Eur J Radiol* 1998;26:248-53.
28. Davies JD. Sclerosing lymphocytic lobulitis and autoimmune mastitites. *Histopathology* 1992;21:397.
29. Garstin WI, Kaufman Z, Michell MJ, Baum M. Fibrous mastopathy in insulin dependent diabetics. *Clin Radiol* 1991;44:89-91.

30. Morgan MC, Waver MG, Crowe JP, Abdul-Karim FW. Diabetic mastopathy: a clinicopathologic study in palpable and nonpalpable breast lesions. *Mod Pathol* 1995;8:349-54.
31. Seidman AJ, Seidman JD. Diabetic mastopathy: a clinicopathologic study in palpable and nonpalpable breast lesions. *Mod Pathol* 1996;9:86-7.
32. Ashton MA, Lefkowitz M, Tavassoli FA. Epithelioid stromal cells in lymphocytic mastitis – a source of confusion with invasive carcinoma. *Mod Pathol* 1994;7:49-54.
33. Lammie GA, Bobrow LG, Staunton MD, Levison DA, Page G, Millis RR. Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast-evidence for an autoimmune pathogenesis. *Histopathology* 1991;19:13-20.
34. Chan HHL, Lam TPW, Nicholls J, Leong LLY. Lymphocytic mastitis and rheumatoid arthritis. *J HK Coll Radiol* 2002;5:233-4.
35. Klovning JJ, McKinnon WM, David O. Diabetic mastopathy in a patient with a functioning pancreas transplant. *Transplantation*. 2005;80:1357-8.
36. Zimmerli L, Yurtsever H, Conen D, Truninger K. A diabetic breast lump. *Lancet* 2000; 357:1670.
37. Martinez-Ramos D, Alcalde-Sanchez M, Laguna-Sastre M, Rodriguez-Pereira C, Artero-Sempere R, Salvador-Sanchis JL. Diabetic mastopathy. Features in four patients. *Cir Esp* 2007;81:224-6.
38. Gabriel HA, Feng C, Mendelson EB, Benjamin S. Breast MRI for cancer detection in a patient with diabetic mastopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182:1081-3.
39. Fung EPY, Tam KF, Allen L, Yuen WF, Lo J, Chan JCS. A case of breast cancer with diabetic mastopathy: radiological and pathological correlation. *JHK Coll Radiol*. 2004;7:137-9.
40. Haj M, Weiss M, Herskovits T. Diabetic sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast. *J Diabetes Complications* 2004;18:187-91.
41. Perez JA, Carrasco C. Diabetic mastopathy. Report of a case. *Rev Med Chil* 2003;131:1305-8.
42. Foschini MP, Cavazza A, Macedo Pinto IM, Eusebi V. Diabetic fibrous mastopathy. Report of two cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;417:529-32
43. Mak CW, Chou CK, Chen SY, Lee PS, Chang JM. Diabetic mastopathy. *Br J Radiol* 2003;76:192-4.
44. Perret WL, Malara FA, Hill PA, Cawson JN. Painful diabetic mastopathy as a reason for mastectomy. *Breast J* 2006;559-62.

45. Dipiro PJ, Meyer JE, Lester SC. An unusual presentation of lymphocytic mastopathy in a diabetic patient. *Clin Radiol* 1999;54:845-6.
46. Sakuhara Y, Shinozaki T, Hozumi Y, Ogura S, Omoto K, Furuse M. MR imaging of diabetic mastopathy. *Am J Roentgenol* 2002;179:1201-3.
47. Tuncbilek N, Karakas HM, Okten O. Diabetic fibrous mastopathy: dynamic contrast – enhanced magnetic resonance imaging findings. *Breast J* 2004; 10:359-62.
48. Balan P, Turnbull LW. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in diabetic mastopathy. *Breast* 2005;14:68-70.
49. Yajima S, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Nanasawa T, Miyakawa K, Hasegawa T. Diabetic mastopathy: a case report with reference to the findings of enhanced computed tomography. *Breast Cancer* 2001;8:246-9.
50. Sotome K, Tatsuya O, Miyoshi R, Nakamaru M, Furukawa A, Miyzaki H, Morozumi K, Tanaka Y, Iri H. An uncommon case of diabetic mastopathy in type II non-insulin dependent diabetes mellitus. *Breast Cancer* 2006;13:205-9.
51. Mottola J, Mazzocato FMLC, Berretini A, Assunção MC. Mastopatia diabética: causa incomum de doença inflamatória da mama. *RBGO* 2002;24:535-9.
52. Fong DLMA, Sinlayson CPDL Singh M. Diabetic (lymphocytic) mastopathy with exuberant lymphohistiocytic and granulomatous response: a case report with review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1330-6.

Figure 1 – Mammography of the right breast showing asymmetrical density, classified as BI-RADS IV.

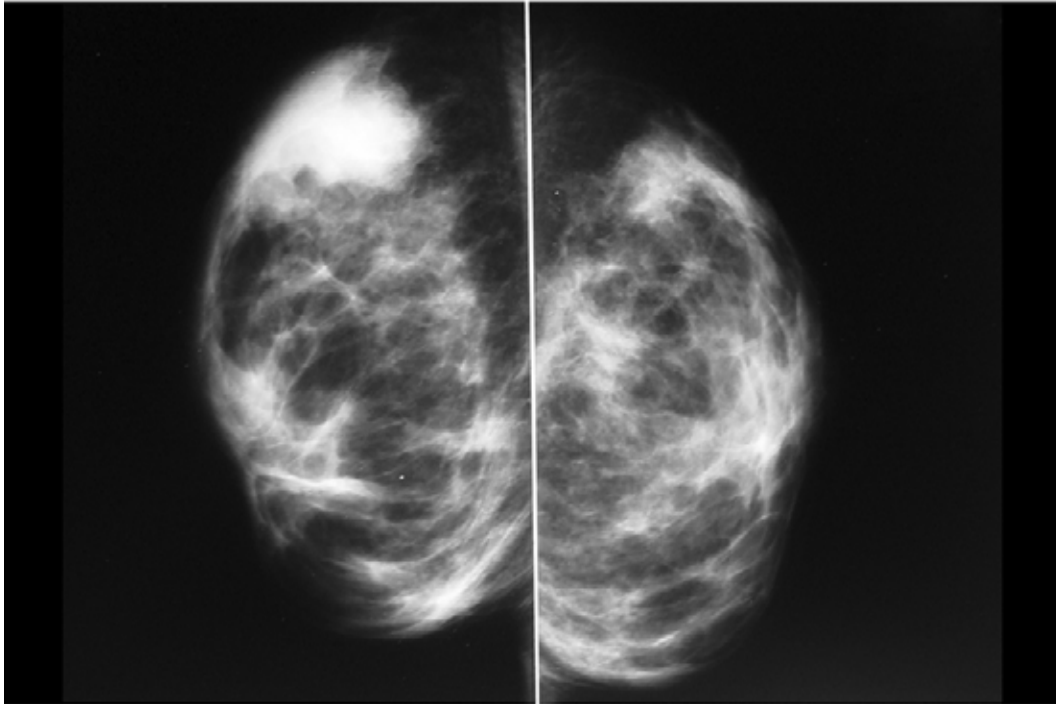


Figure 2 – Breast ultrasonography of the right breast showing a solid mass with irregular contours and imprecise limits

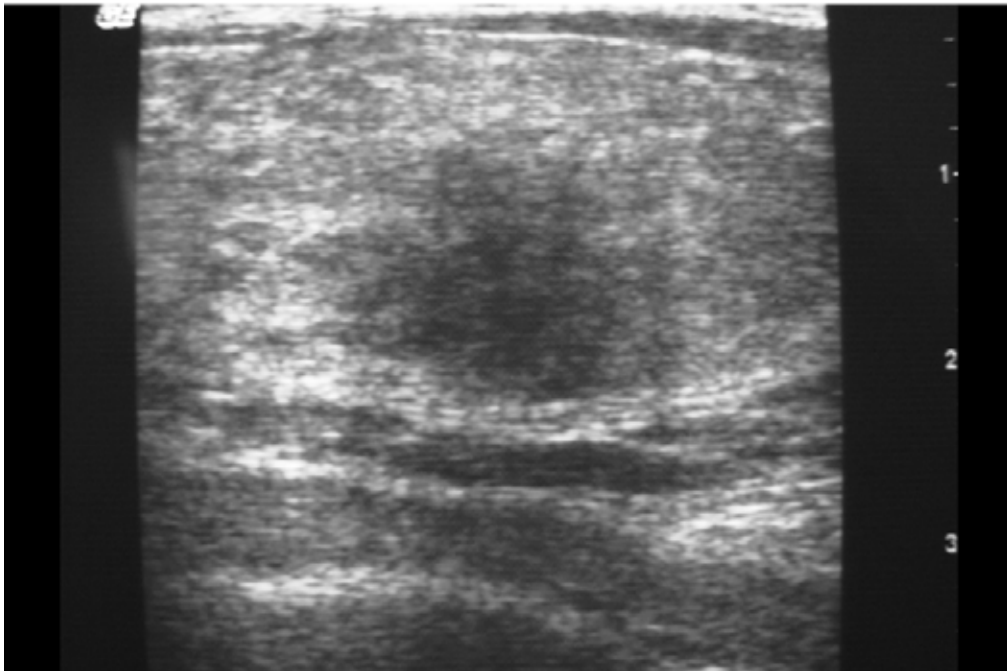


Figure 3 – Time intensity curve showing gradual and progressive enhancement without a washout in the delayed phase, indicating a benign lesion.

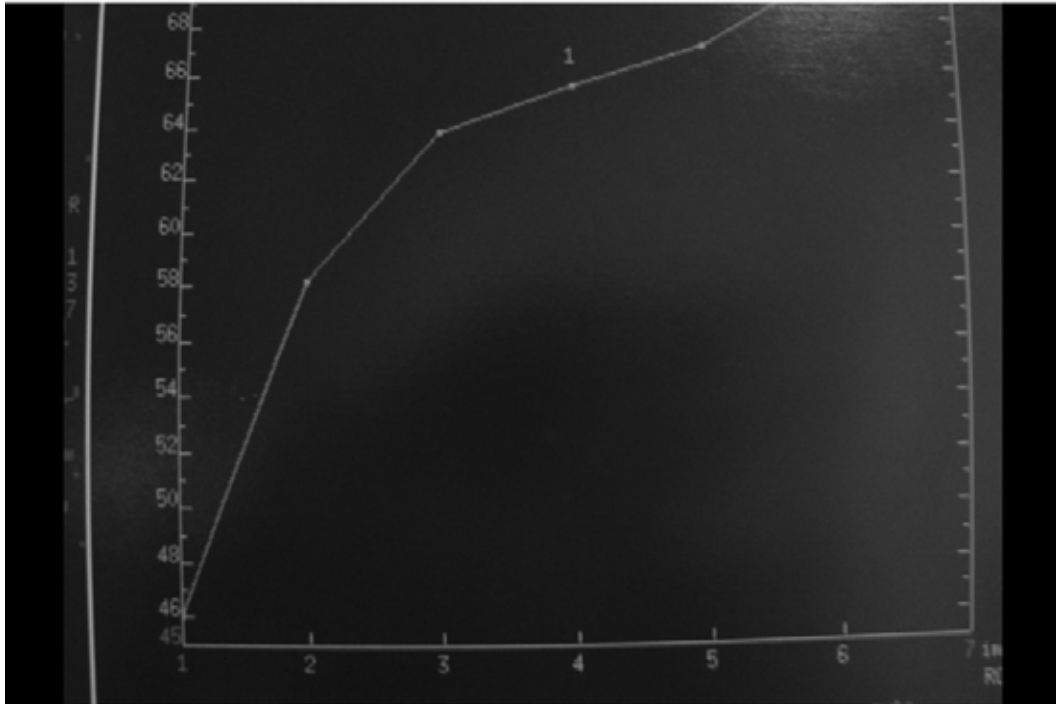


Table 1 – Main Findings of the Studies on Fibrous Mastopathy from 1984 to 2007

Published studies	Year of publication	Total number of patients with fibrous mastopathy	Number of female patients	Age of diagnoses of the first lesion (mean)	Number of patients with multiple lesions	Number of patients with recurrent lesions	Number of patients with diabetes	Duration of diabetes (mean years)	Number of patients with other pathologies	Type of (other) pathologies	Number of healthy patients
Soler and Khardori	1984	12	12	32,2	10		12	20,3	5	• Thyroide disease	0
Byrd et al.	1987	8	8	33,9		2	8				0
Logan and Hoffman	1989	36	36	38,0	24		36	13,0			0
Foschine et al.	1990	2	2	39,5	2	1	2	24,0			0
Schwartz e Strauchen	1990	8	8	38,0	1		1		2	• Thyroide disease (1) • NK lymphocytic deficiency (1)	5
Garstin et al.	1991	2	2	36,0	2	2	2				0
Lammie et al.	1991	3	3	36,3	1		0				0
Tomaszewski et al.	1992	8	8	40,0	3		6	22,6			0
Seidman et al.	1994	5	5	47,0	2	2	5	13,0			0
Morgan et al.	1995	20	20	62,0			20				0
Pluchinotta et al.	1995	3	3	34,3	1	1	3	14,0	1	• Hypotireoidism	0
Willians et al.	1995	8	8	41,8	2		4		1	• Hypotireoidism	4
Lee et al.	1996	2	0	50,0			1	31,0			1
Peppoloni et al.	1996	2	2	55,0		1	2	21,5			0
Bayer et al.	1998	1	1	45,0	1	1	1	21,0			0
Boullu et al.	1998	2	2	40,0	1		2	25,0			0
Hunfeld et al.	1997	2	0	44,0			2				0
Rode et al.	1998	8	8	41,0			8	24,4			0
Dipiro et al.	1999	1	1	56,0	1		1	0,0			0
Andrews et al.	2000	11	11	39,4			11	24,2			0
Camuto et al.	2000	5	5	34,0	3	3	5	20,4	1	• Hypotireoidism	0
Ely et al	2000	19	17		4	6	16				3
Shaffrey et al.	2000	2	2	37,0			2	25,5			0
Zimmerli et al.	2000	1	1	36,0			1				0
Allen and Fischer	2001	1	1	37,0			1				0
Schlienger et al.	2001	2	0	48,5			2	24,5			0
Weinstein et al.	2001	12	10				12				0
Chan et al.	2002	1	1	60,0			1	3,0	1	• Reumatoid arthritis	0
Kudva et al.	2002	18	18	41,3	na		17		1	• Thyroid autoimmune diseases	0
Mottola et al.	2002	18	18	50,2			18	14,9			0
Sakuhara et al.	2002	1	1	60,0			1	18,0			0
Wong et al.	2002	6	6	49,0	2		6	10,8			0
Mak et al.	2003	1	1	27,0			1	12,0			0
Perez and Carrasco	2003	1	1	34,0			1	19,0			0
Valdez et al.	2003	11	11	43,8	1		7		1	• Sjögren's Syndrome	3
Batan e Turnbull	2004	1	1	35,0			1	27,0			0
Cooper	2004	1	1	36,0			1	34,0			0
Fung et al.	2004	1	1	73,0			1	18,0	1	• Breast cancer	0
Gabriel et al.	2004	1	1	40,0			1		1	• Inflammatory breast cancer	0
Tuncbilek et al.	2004	1	1	50,0			1				0
Kloveney et al.	2005	1	1	46,0			1				0
Mackey et al.	2005	1	1	46,0			1	32,0	1	• Breast cancer	10
Tsung et al.	2005	2	2	65,0			2	25,0			0
Fong et al.	2006	1	1	66,0	1		1				0
Perret et al.	2006	1	1	34,0	1		1	15,0			0
Sotome et al.	2006	1	1	63,0			1	10,0			0
Martinez-Ramos et al.	2007	4	4	44,5			3	25,0			1
Pereira et al.	2007	26	26	44,6	5	8	10	13,8	9	• Breast cancer (4) • Hypotireoidism (2) • Thyroid cancer (1) • Graves disease(1) • Sickle-cell anemia (1)	9
TOTAL		285	275		68	27	243		25		36