

Caso aislado

Presentación de un caso de mastopatía diabética y revisión de los conocimientos actuales

J. Azúa-Romeo y C. Hörndler

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

SUMMARY

*We report herein a case of a 38-year-old woman with a bilateral mammary tumor and a clinical history of insulin dependent diabetes. The surgical biopsies showed diabetic mastopathy, a benign lesion of the breast related to insulin-dependent diabetes and other autoimmune disorders. Despite being benign, this tumor shows a high recurrence rate, and often leads to the need for aggressive therapy. We believe that the biological behavior and the histological features of this lesion are important when establishing an adequate diagnostic/therapeutic strategy. Fine needle aspiration is an excellent tool for follow-up and is better than more invasive methods. **Rev Esp Patol 2001; 34(2): 157-163.***

Key words: Diabetic mastopathy - Lymphocytic - Keloid fibrosis

RESUMEN

*Presentamos el caso de una mujer de 38 años con tumoración mamaria bilateral y antecedentes de diabetes mellitus insulínoddependiente (DMID). Las piezas remitidas son diagnosticadas de mastopatía diabética, lesión benigna de la mama relacionada con la DMID y otras alteraciones autoinmunes. A pesar de su benignidad tiene una alta tasa de recidiva, lo que unido a su aspecto radiográfico incierto obliga en muchas ocasiones a actitudes terapéuticas agresivas. Creemos importante recordar el comportamiento biológico y las características histológicas de esta enfermedad para establecer una estrategia diagnóstica/terapéutica más acorde con la realidad de esta lesión, empleando la PAAF como herramienta óptima de seguimiento (tras el diagnóstico definitivo por biopsia) en detrimento de métodos más invasores. **Rev Esp Patol 2001; 34(2): 157-163.***

Palabras clave: Mastopatía diabética - Ductitis linfocítica - Lobulitis - Fibrosis queloidea

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones de la diabetes mellitus son bien conocidas (se sabe que suceden con más frecuencia en la diabetes tipo I [dependiente de insulina]) y se relacionan

con una más larga evolución de la enfermedad. En este sentido queremos recordar una complicación relativamente infrecuente, la mastopatía diabética, descrita en 1984 por Soler y Khardori (1) pero cuyo nombre se debe a Byrd y cols. (2) en 1987, con menos de 100 casos refe-

ridos en la literatura mundial. Los criterios histopatológicos básicos se definieron en 1992 (3), y son: fibrosis de aspecto queloide, lobulitis, ductitis y vasculitis linfocíticas. Desde entonces se han postulado muy diversas teorías etiopatogénicas, sin que actualmente se haya alcanzado un consenso.

Presentamos un caso de mastopatía diabética, y revisamos las características clínicas e histológicas de este cuadro.

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 38 años que presenta desde hace dos una masa en la mama derecha, que le ocupa todo el cuadrante superoexterno y la zona retroareolar. Asimismo tiene un nódulo de 1 cm en la mama izquierda en el cuadrante inferointerno.

La paciente es diabética tipo I desde los cuatro años, con múltiples complicaciones secundarias, como vejiga neurógena, retinopatía y coma hipoglucémico a los 14 años de edad. Además padece diabetes insípida central, atrofia óptica bilateral y sordera neurosensorial, características que, junto con la diabetes mellitus, configuran el síndrome de Wolfram.

El estudio mamográfico destaca unas mamas con abundante tejido fibroglandular muy denso, con distribución muy homogénea y bastante simétricas, sin visualizar signos radiográficos de malignidad. El rastreo ecográfico muestra una mala visualización del tejido fibroglandular de la mama derecha por interposición de banda hiperecogénica (fibrosis). La mama izquierda tiene unas características normales.

En mamografías posteriores se visualiza en la mama derecha una masa tumoral de 6 cm de diámetro, sólida, heterogénea, sugestiva de fibroadenoma gigante o tumor filodes. En la mama izquierda se aprecia un nódulo en CIE, sólido, de unos 2 cm, compatible con fibroadenoma.

Se practica punción aspiración con aguja fina (PAAF) radiodirigida de la mama derecha, siendo informada como compatible con tumor filodes.

Dado el tamaño de la masa se decide practicar resección quirúrgica, por lo que se programa intervención de ambas mamas.

A los tres meses de la cirugía la paciente presenta una nueva tumoración en la mama derecha, que es diagnosticada de benignidad tras una nueva PAAF.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se reciben dos piezas quirúrgicas correspondientes a las mamas derecha e izquierda. Tras teñir ambas piezas con tinta china se fijaron en formaldehído al 10%. Posteriormente se obtuvieron 15 secciones de la tumoración derecha y cinco bloques de la izquierda. Para el estudio histológico se tiñeron todas las secciones inicialmente con hematoxilina-eosina convencional. Como técnicas de inmunohistoquímica se utilizaron los marcadores de linfocitos B: CD20 (L26; Dako, Barcelona, 1:100), CD22 (Dako, 1:100) y de linfocitos T: CD3 (Dako, 1:100), UCHL-1 (CD45RO; Dako, 1:75), y además se comprobó el grado de expresión HLA a través del HLA-DR3 (Biogenex, California, prediluido).

Las muestras de aspirado se fijaron en alcohol de 96° para después usar el método de tinción de Papanicolaou, reservando un extendido para la tinción de Giemsa tras dejarlo secar al aire.

RESULTADOS

El estudio microscópico del material obtenido por punción revela agrupaciones de células ductales, ocasionales linfocitos y fragmentos de tejido conectivo, cuadro compatible en primer lugar con tumor filodes si bien se recomienda realizar la biopsia/exéresis de la lesión.

A nuestro servicio se remiten procedentes de quirófano dos piezas de 12×10×4 cm y 3,5×2×2 cm, que corresponden a mama derecha e izquierda, respectivamente. En ambos casos el aspecto macroscópico es similar, presentan un parénquima blanco-grisáceo, con una zona más amarillenta central, todo ello rodeado por tejido mamario aparentemente sano, y sin identificar formaciones sólidas o nódulos definidos. Al corte tienen una consistencia gomosa, más fibrosa de lo que cabría esperar en una mastopatía fibroquística o un fibroadenoma. Así mismo, tampoco dan la impresión de malignidad macroscópicamente (Fig. 1).

En el estudio histopatológico lo primero que llama la atención es una pseudocolagenización del estroma, que en ocasiones forma imágenes nodulares centradas por lobulillos esclerosados o atróficos, surcadas por cordones de colágeno eosinófilo, recibiendo el nombre de fibrosis queloidea (Fig. 2). La característica infiltración linfoide alrededor de los lóbulos (Fig. 3) y los ductos

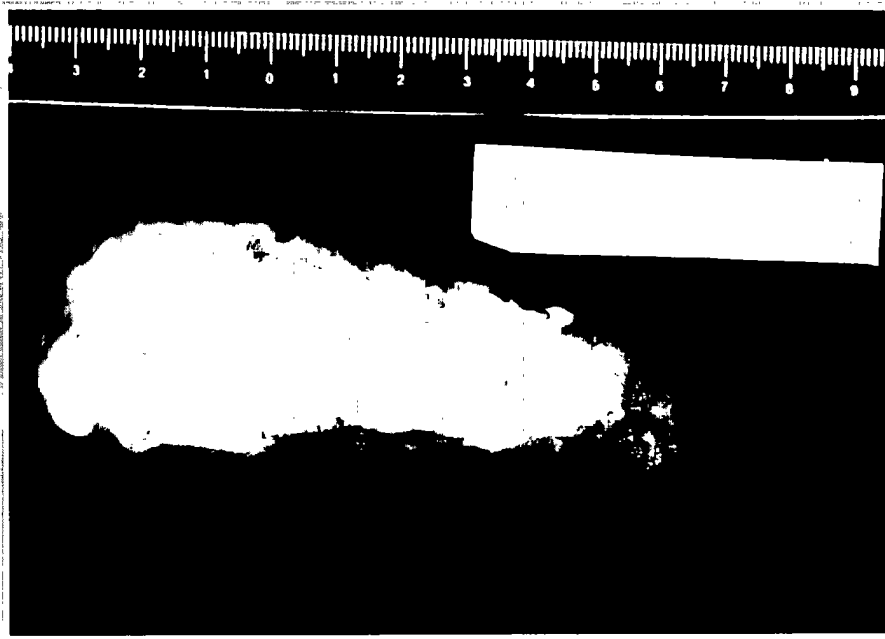


Figura 1. Pieza quirúrgica correspondiente al tumor de la mama derecha.

(Fig. 4) conforma lo más definitorio de esta lesión, afectando también ocasionalmente a los espacios vasculares (perivasculitis) (Fig. 5). Estos hallazgos de ductitis, lobulitis y vasculitis están constituidos por linfocitos B mayoritariamente, y sólo una minoría son linfocitos T, lo

que queda demostrado al realizar las técnicas de inmunohistoquímica pertinentes con UCHL-1 y CD3 (menos del 20% de las células linfoides son positivas), CD20 y CD22 (el 80% de la población linfocitaria los expresan). Esta característica es contraria al infiltrado linfocitario T

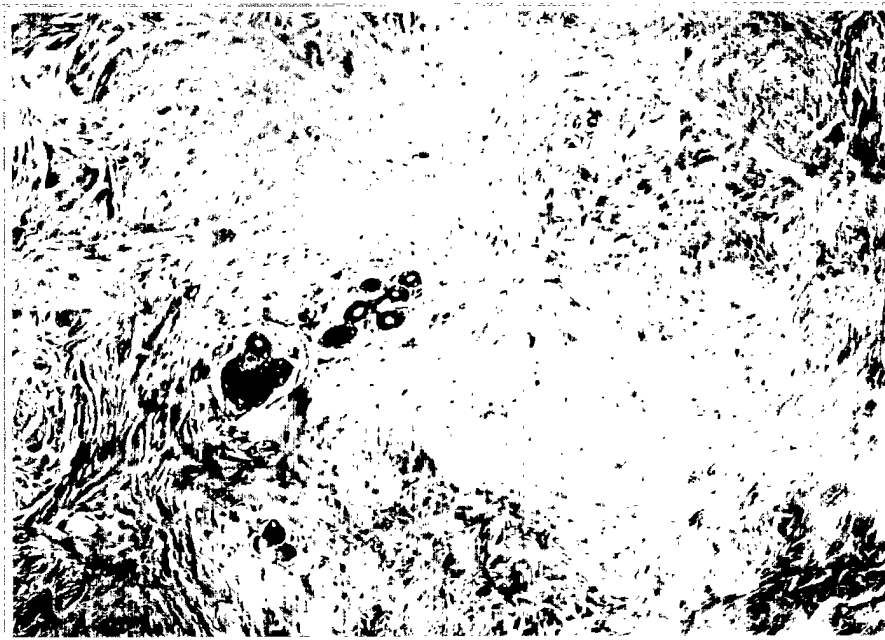


Figura 2. Fibrosis de aspecto queiloideo que engloba conductos ligeramente esclerosados (original, HE x60).

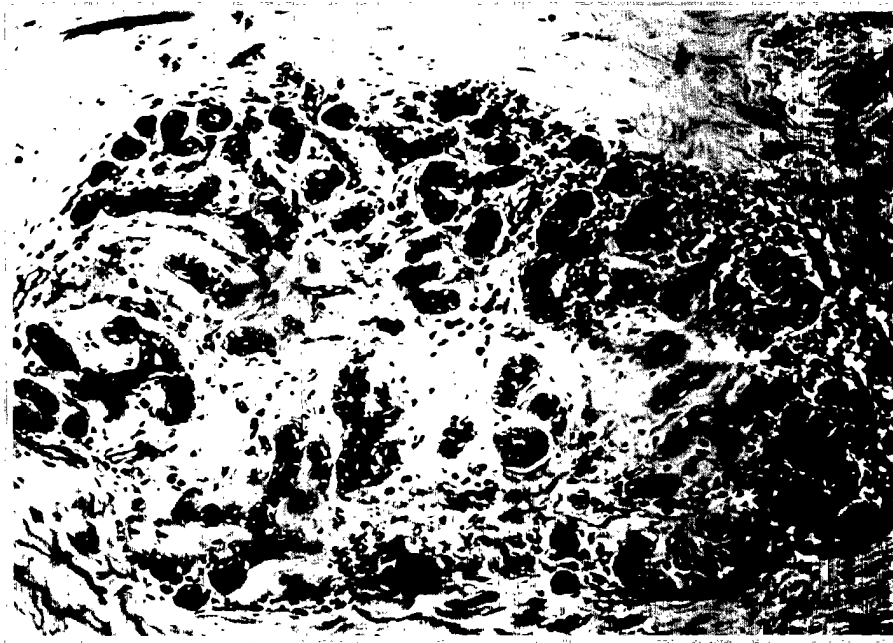


Figura 3. Lóbulo rodeado por la característica infiltración linfoide (original, HE x120).

habitual en el resto de los órganos de estas mismas pacientes.

La expresión del antígeno de histocompatibilidad HLA-DR (frecuentemente HLA-DR3) es positiva en los linfocitos, fibroblastos y macrófagos de estas mamas, y

ocasionalmente perivascular y en las células epiteliales ductales.

Se observan unos fibroblastos de aspecto peculiar, de morfología redondeada, ligeramente hiper cromáticos y aspecto epitelial. En alguno de los cortes se pueden

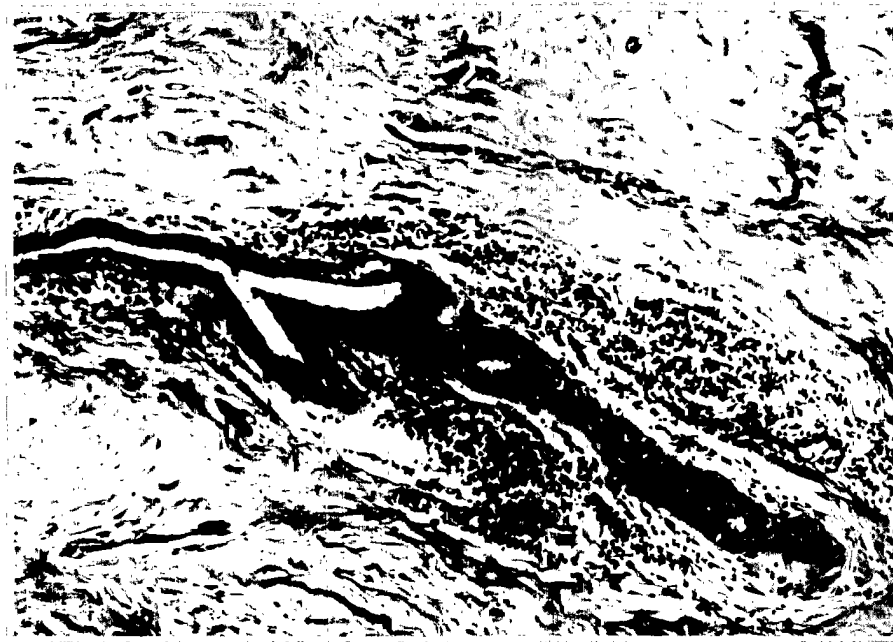


Figura 4. Infiltrado linfocitario periductal (original, HE x200).

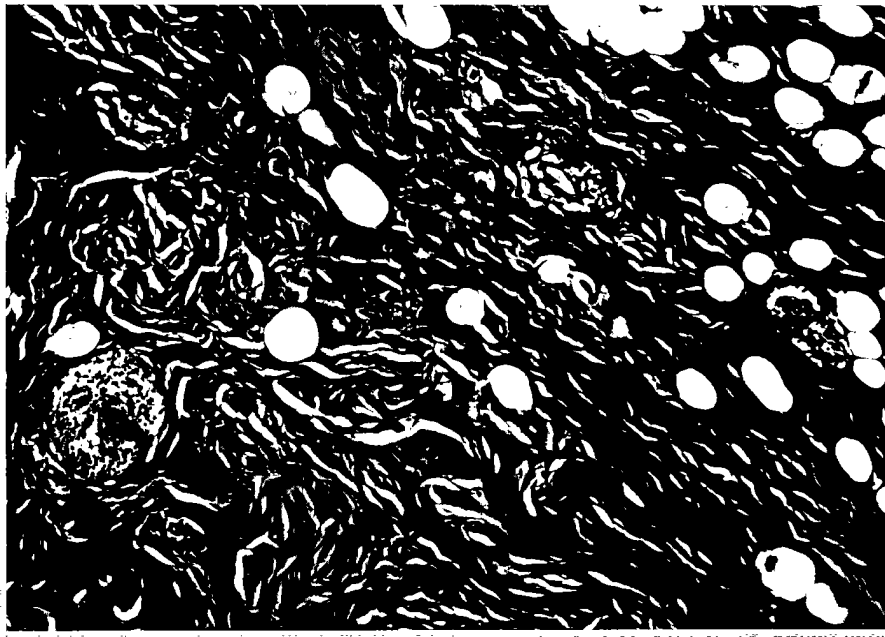


Figura 5. Perivasculitis, fundamentalmente a expensas de pequeños vasos venosos (original, HE $\times 100$).

apreciar verdaderos folículos linfoides fundamentalmente a expensas de linfocitos B, que refuerzan el concepto de mastopatía linfocítica.

A los tres meses de la cirugía el tumor derecho recidivó, por lo que se practicó punción con aguja fina de la lesión, que presentó las características ya observadas en el primer tumor, manteniendo por tanto el diagnóstico inicial.

Por lo tanto, vemos que en nuestro caso se cumplen los criterios tanto clínicos como morfológicos necesarios para incluirlo en la categoría de mastopatía diabética.

DISCUSIÓN

La mastopatía diabética afecta preferentemente a mujeres con diabetes mellitus insulino dependiente de larga evolución, con inicio de la enfermedad en la infancia y numerosas complicaciones secundarias como retinopatía, nefropatía, neuropatía, etc.

La presentación clínica suele ser como una masa de tamaño variable (2-10 cm), habitualmente retromamilar, y en muchos casos bilateral (25% según las referencias revisadas), manteniendo en éstos las mismas localización y características clínicas. Radiográficamente puede ser difícil diferenciar de una lesión maligna (4), presen-

tando bordes espiculados, mal delimitados, y ocasionalmente crecimiento rápido. Tras la mamografía el siguiente método de diagnóstico suele ser la práctica de una PAAF, en la que el hallazgo de nidos de células ductales junto con abundantes linfocitos y fibroblastos epitelioides, todo ello acompañado de placas de tejido fibroconectivo denso, hace sospechar, en conjunción con la historia clínica, la presencia de una mastopatía diabética.

La exhaustiva revisión de los conocimientos actuales de esta enfermedad se ha llevado a cabo con la intención de recordar este cuadro, tratando de facilitar el diagnóstico y tratamiento terapéutico de estas pacientes, según los conocimientos más actuales.

En la revisión de conjunto realizada (Tabla 1) encontramos un total de 91 casos de mastopatía diabética, que se han comparado con 102 controles, hallando tan sólo seis casos controles que reunían las condiciones histopatológicas necesarias para considerarse como mastopatía diabética. De ellos, dos son referidos por Ashton y cols. (4), padeciendo ambas alteraciones tiroideas autoinmunes (Tabla 1), y los otros cuatro han sido observados por Ely y cols. (7) (tres no diabéticos y uno DMNID).

De los 91 casos descritos ninguno presentó criterios de malignidad ni de una mayor actividad celular tanto en el tumor primario como en las recurrencias, por lo que cabe considerar a esta enfermedad como benigna, pero

Tabla 1. Mastopatía diabética: correlación clinicopatológica de la literatura revisada.

Autor	Casos control	Casos problema	Enfermedad autoinmunitaria	Bilateral	Recidiva
Soler (1)		12		10	
Byrd (2)		8		0	
Tomaszweski (3)	36	8		3	
Lamie (5)	10	3	1	1	1
Seidman (6)	30	5	6	0	0
Ashton (4)	2 (positivos)	12	2*	0	
Ely (7)	4 (positivos)	15		4	6
Gump (8)		11		5	
Morgan (9)	20	14			
Bayer (10)		1		1	1
Azúa/Hörndler (14)		1		1	1
Total	102 (5.91%)	91	9	25 (38%)	9 (37,5%)

con potencial de recidiva. Por lo tanto, guarda una gran similitud en cuanto al comportamiento biológico con los cambios fibroquísticos no proliferativos de la mama, que han demostrado carecer de potencial de malignización.

En la década de 1980 surgen una serie de trabajos que describen lesiones mamarias conformadas fundamentalmente por una extensa fibrosis, que según diferentes autores requiere ser clasificada como un cuadro independiente. Éste es el caso de Rivera-Pomar y cols. (11), quienes abren el camino para que en 1984 Soler y Khardori (1) realicen la primera aproximación diagnóstica, relacionando estas tumoraciones con la diabetes mellitus de acuerdo con una posible etiología autoinmune. Desde entonces se ha avanzado en el conocimiento de esta enfermedad, y tanto es así que en los últimos tiempos se está ampliando el concepto (5, 12), incluyendo también otras enfermedades autoinmunes incluso en ausencia de DMID, como las tiroiditis, el síndrome de Sjögren, la diabetes no insulino dependiente, etc. Estas teorías vienen avaladas por la presencia del mismo cuadro histopatológico y la expresión de HLA-DR3 en la mama enferma, igual que observábamos en la mastopatía diabética. En esta línea se encuentra el trabajo de Ely y cols. (7), que cuestiona la especificidad de los hallazgos microscópicos al comprobar en cuatro casos la presencia de todos los criterios descritos por Tomaszewski y cols. (3), sin presencia de clínica insulino dependiente u otras alteraciones autoinmunes. A pesar de ello, el propio autor postula la necesidad de seguir estudiando estos casos, ya

que al tratarse de un estudio de doble vertiente, prospectivo y retrospectivo, el seguimiento de estas cuatro pacientes era limitado, existiendo la posibilidad de que desarrollen una DMID o enfermedades autoinmunes en un futuro. En cuanto a los fibroblastos epitelioides de Tomaszewski y cols. (3), actualmente están muy lejos de ser considerados patognomónicos, sirviendo únicamente como una ayuda más en el diagnóstico de la enfermedad.

Respecto a la etiopatogenia de la enfermedad, vemos que no hay un consenso global. Los primeros estudios (6) apuntaban al aporte exógeno de insulina como posible causa, bien por la propia insulina a través de una reacción inflamatoria o inmunológica bien por la vía de administración o incluso por contaminantes externos al administrarla. La aparición de algunos casos no insulino dependientes, así como la bilateralidad indicarían una causa sistémica más que un efecto local. Tomaszewski y cols. (3) pensaron que las lesiones podían estar producidas por una expansión de la matriz extracelular secundaria al aumento de producción del colágeno y la disminución en su degradación, en parte debido al estado de hiperglucemia. Otras teorías abogan por un origen autoinmune dada la asociación de DMID con alteraciones tiroideas y enfermedades del colágeno (5, 12).

A pesar de los numerosos mecanismos postulados como causantes de la mastopatía diabética, ninguno ha sido demostrado, y por lo tanto la investigación en este campo debe seguir abierta.

Nuestra intención con este trabajo no es otra que recordar las características clinicopatológicas de este poco frecuente cuadro, enfatizando su potencial de recurrencia en cualquier mama para así evitar repetidas biopsias en estas pacientes, que sin embargo se beneficiarían de un seguimiento conservador de su enfermedad. Rollins (13) ya lo indicó en 1993, ante un diagnóstico definitivo de mastopatía diabética: el control puede hacerse con PAAF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soler NG, Khardori R. *Fibrous disease of the breast, thyroiditis and cheiroarthropathy in type I diabetes mellitus*. Lancet 1984; 1: 193-195.
2. Byrd BF, Hartman WH, Graham LS, Hogle HH. *Mastopathy in insulin-dependent diabetics*. Ann Surg 1987; 205: 529-532.
3. Tomaszewski JE, Brooks JS, Hicks D, Livolsi VA. *Diabetic mastopathy: A distinctive clinicopathological entity*. Hum Pathol 1992; 23: 780-786.
4. Ashton MA, Lefkowitz M, Tavassoli FA. *Epithelioid stromal cells in lymphocytic mastitis: Source of confusion with invasive carcinoma*. Mod Pathol 1994; 7: 49-54.
5. Lamie GA, Borrow LG, Staunton MDM, Levison DA, Page G, Millis RR. *Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast: Evidence for an autoimmune pathogenesis*. Histopathology 1991; 19: 13-20.
6. Seidman JD, Schnaper LA, Phillips LE. *Mastopathy in insulin-requiring diabetes mellitus*. Hum Pathol 1994; 25: 819-824.
7. Ely KA, Tse G, Simpson JF, Clarfeld R, Page D. *Diabetic mastopathy: A clinicopathologic review*. Am J Clin Pathol 2000; 113: 541-545.
8. Gump F, McDermott J. *Fibrous disease of the breast in juvenile diabetes*. NY State J Med 1990; 90: 356-357.
9. Morgan MC, Weaver MG, Crowe JP, Abdul-Karim FW. *Diabetic mastopathy: A clinicopathologic study in palpable and nonpalpable breast lesions*. Mod Pathol 1995; 8: 349-354.
10. Bayer U, Horn LC, Schultz HG. *Bilateral, tumorlike diabetic mastopathy: Progression and regression of the disease during 5-year follow up*. Eur J Radiol 1998; 26: 248-253.
11. Rivera-Pomar JM, Vilanova JR, Burgos-Bretones JJ, Arocena G. *Focal fibrous disease of breast*. Virchows Arch (Pathol Anat Histol) 1980; 386: 59-64.
12. Schwartz IS, Strauchen JA. *Lymphocytic mastopathy: An autoimmune disease of the breast?* Am J Clin Pathol 1990; 93: 725-730.
13. Rollins SD. *Fine needle aspiration cytology of diabetic fibrous mastopathy*. Diagn Cytopathol 1993; 9: 687-690.
14. Azúa Romeo J, Azúa Blanco J, Romeo P, Tierz JA, Savirón R. *Mastopatía fibroquística y ADN. Implicaciones pronósticas*. Clin Invest Gin Obst 1999; 26: 111-117.

