

Lobulite linfocítica esclerosante da mama associada a tiroidite auto-imune

Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast associated to autoimmune thyroiditis

Luísa Magalhães, Paulo Paiva, Álvaro Teixeira, Milheiro Costa, Macedo Dias, Elga Freire

Resumo

Introdução: A lobulite linfocítica esclerosante (LLE) da mama é uma mastopatia benigna rara, habitualmente associada à diabetes mellitus tipo 1 ou, mais raramente, a outras doenças auto-imunes. Os autores descrevem um caso em que esta condição se associa a tiroidite auto-imune.

Caso clínico: Mulher de 32 anos, com enxaqueca crónica, sem história pessoal de diabetes ou neoplasia da mama. Cefaleias severas, palpitações, irritabilidade e hipertensão arterial levaram ao diagnóstico de hipertireoidismo e bócio difuso por tiroidite auto-imune com anticorpos anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobulina positivos. Apresentava tumefacção subareolar na mama direita, com 3 cm de diâmetro, difusa, firme e ligeiramente dolorosa; sem adenopatias. Várias citologias aspirativas foram negativas para malignidade; biopsia incisional mostrou infiltrado periductal, vascular e lobular de pequenos linfócitos fenotipicamente normais, associado a marcada fibrosclerose do estroma. A doente foi tratada com tiamazol, suspenso depois por evolução para hipotireoidismo. Tentativa de tratar a LLE com corticoterapia oral foi mal sucedida. Cerca de 1,5 anos após o diagnóstico da tiroidite auto-imune, a mastopatia permanece estável e pouco sintomática, sem tratamento específico.

Discussão: A etiologia da LLE da mama é desconhecida, mas a forte associação com doenças auto-imunes e o aumento da expressão de HLA-DR nas células epiteliais afectadas sugerem que uma reacção imunológica a componentes do estroma mamário possa originar alterações fibro-inflamatórias. Até à data, não está provado qualquer potencial neoplásico, embora os dados sejam escassos. Desconhece-se se o tratamento da doença auto-imune subjacente influenciará a história natural desta patologia. Na ausência de terapêutica dirigida, a conduta expectante parece ser a mais adequada.

Palavras chave: lobulite linfocítica; mastopatia diabética; tiroidite auto-imune.

Abstract

Background: *Sclerosing lymphocytic lobulitis (SLL) of the breast is a rare benign mastopathy, usually associated to diabetes mellitus type 1 or, very rarely, to other autoimmune diseases. The authors describe a patient where this condition is associated to autoimmune thyroiditis.*

Case report: *A 32 year-old woman, with chronic migraine and no past history of diabetes or breast cancer, complaining of severe headaches, palpitations, irritability and arterial hypertension. Hyperthyroidism and diffuse goiter due to autoimmune thyroiditis were diagnosed, with positive anti-thyroperoxidase and anti-thyroglobulin antibodies. A 3 cm sub-areolar mass was noted in the right breast, diffuse, firm and slightly painful, with no lymph node enlargement. Several fine-needle aspiration cytologies were negative for malignant cells; core biopsy showed periductal, vascular and lobular phenotypically normal lymphocytic infiltration with severe stromal fibrosclerosis. The patient was prescribed thiamazole withdrawn after progression for hypothyroidism. Attempt to treat the SLL with oral corticoid therapy was not successful. About 1.5 years after the diagnosis of autoimmune thyroiditis, mastopathy remains stable with few symptoms without specific treatment.*

Discussion: *The etiology of breast LLE is unknown, but its strong association with autoimmune diseases and increased expression of HLA-DR in affected epithelial cells suggests that an immune reaction to components of the mammary stroma can lead to fibro-inflammatory changes. To date, there is no evidence of neoplastic potential although data are scarce. It is unknown whether treatment of the underlying autoimmune disease may influence the natural history of this disease. In the absence of targeted therapy, watchful waiting seems to be the most appropriate.*

Key words: *lymphocytic lobulitis; diabetic mastopathy; autoimmune thyroiditis.*

INTRODUÇÃO

A mama é um órgão complexo, passível de afecção por variados processos patológicos de natureza nem sempre maligna, mas sempre revestida de significado grave para a doente. O grupo das alterações epiteliais proliferativas é especialmente heterogéneo, incluindo entidades tão distintas como os fibroadenomas (que

Serviço de Medicina, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Recebido para publicação a 01.10.09
Aceite para publicação a 08.02.10

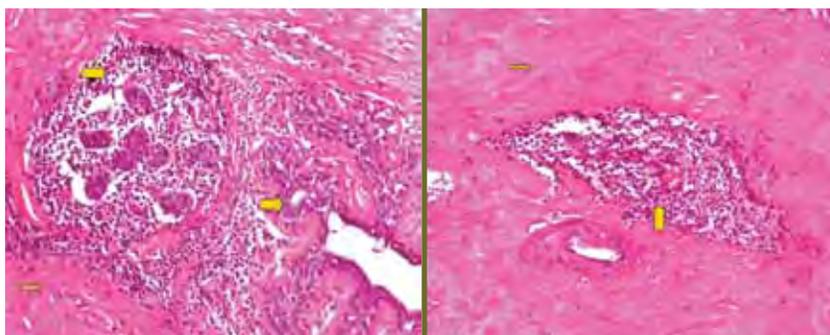
têm um potencial de malignidade quase nulo) e a hiperplasia atípica (cuja presença aumenta 3 a 6 vezes o risco de carcinoma invasivo). Uma lesão peculiar foi descrita em diversas séries de doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 – a chamada mastopatia diabética, que se costuma apresentar como um ou mais nódulos mamários por vezes dolorosos e se traduz histologicamente por um infiltrado inflamatório linfocítico lobular e vascular associado a proliferação e fibrose da matriz periductal.^{1,2} Recentemente, alterações semelhantes têm sido identificadas em mulheres portadoras de outras patologias auto-imunes, o que tem levado à substituição progressiva daquele termo pela denominação mais genérica “lobulite linfocítica esclerosante”.³⁻⁶ Esta entidade é bastante rara, não sendo ainda totalmente claro o seu potencial neoplásico.^{7,8} A sua forma de apresentação clínica obriga, por isso, ao despiste de doença maligna.

Os autores descrevem um caso em que esta condição surge associada a tiroidite auto-imune.

CASO CLÍNICO

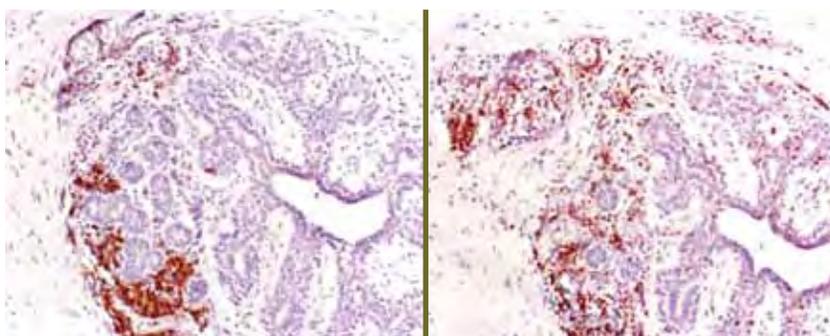
Doente do sexo feminino com 32 anos de idade à data de apresentação, caucasiana, enfermeira. Na sua história médica prévia há a referir, de relevante, diagnósticos de epidermólise bolhosa na infância e enxaqueca pré-menstrual crónica, controlada com anti-inflamatórios orais conforme necessário. Realça-se a ausência de qualquer história pessoal de diabetes ou de neoplasia da mama; a mãe da doente sofria de diabetes *mellitus* tipo 2 e de hipotireoidismo.

Em finais de 2007, apresentou quadro clínico sub-agudo, evoluindo há cerca de 6 semanas e caracterizado por cefaleias holocranianas de maior intensidade e frequência que o seu habitual, associadas a sensação episódica de palpitações e irritabilidade fácil. Ao exame objectivo, destacava-se hipertensão arterial, sem sinais de hipertensão intracraniana, défices neurológicos focais ou outras alterações relevantes. O estudo efectuado nessa altura revelou hipertireoidismo (analiticamente) e bócio difuso (por cintigrafia; não



Infiltrado linfocítico lobular e periductal (à esquerda; setas largas) e vascular (à direita; seta larga); esclerose do estroma mamário (setas estreitas) (HE x100).

FIG. 1



Caracterização e distribuição do infiltrado linfocítico: à esquerda imunoreactividade para CD20 (linfócitos B) e à direita imunoreactividade para CD3 (linfócitos T) (x100).

FIG. 2

foi feita citologia aspirativa da tiróide), permitindo diagnosticar tiroidite auto-imune com anticorpos anti-tireoperoxidase e anti-tireogloblina positivos.

Cerca de 1 mês após o início das queixas iniciais, a doente notou tumefacção sub-areolar na mama direita com cerca de 3 cm de maior diâmetro, de limites imprecisos e pouco definidos, firme e ligeiramente dolorosa à palpação. Não apresentava adenopatias, emagrecimento (peso estável nos 51 kg) ou qualquer outro sinal sugestivo de síndrome consumptivo, mas referia sentir-se limitada na sua actividade física diária pelo desconforto percebido a nível da mama direita. O padrão mamográfico da lesão mostrava aumento da densidade por predomínio de estroma fibro-glandular, com distribuição homogénea, sem distorções ou micro-calcificações. À ecografia, identificava-se uma área de hipocogenicidade focal mal definida com cerca de 26 mm de maior eixo e padrão de proeminência ductal na mama direita; a

mama esquerda tinha pequenos nódulos sugestivos de fibroadenomas. O nódulo mamário direito foi submetido a duas citologias aspirativas com agulha fina: ambas foram negativas para células malignas e revelaram apenas alguns monócitos e linfócitos de aspecto benigno.

Orientada então para a nossa consulta de Medicina Interna, realizou estudo imunológico sérico completo, imunofenotipagem por citometria de fluxo de uma terceira citologia aspirativa mamária e biopsia incisional da referida lesão. O primeiro exame foi positivo apenas para auto-anticorpos antinucleares (ANA, em títulos de 1/640 com padrão mosqueado) e anti-microssomiais (anti-TPO, em 298 UI/mL); não havia elevação das proteínas de fase aguda, hipergamaglobulinemia, consumo de factores de complemento ou positividade para outros auto-anticorpos, nomeadamente factor reumatóide, anti-dsDNA, anti-citoplasma dos neutrófilos, anti-SS-A e anti-SS-B. O segundo exame não identificou monoclonalidade. O terceiro exame, para além de afastar malignidade, evidenciou marcada fibrosclerose do estroma mamário e infiltrado inflamatório linfocítico intralobular (“lobulite”), periductal e perivascular (*Fig.1 e 2*).

A doente iniciou terapêutica anti-tiroideia com tiamazol, que foi suspenso poucos meses mais tarde por evolução para hipotiroidismo. Com o objectivo de reduzir o desconforto mamário e/ou as dimensões da tumefacção, iniciou também deflazacorte na dose prednisona-equivalente de 1 mg/kg/dia (ie, 45 mg/dia). Não se verificou resposta clínica nem imagiológica após 4 semanas de tratamento, pelo que a corticoterapia foi progressivamente reduzida até suspensão completa; não se registaram efeitos secundários relevantes. Cerca de 1,5 anos após o diagnóstico da tiroidite auto-imune e apenas sob reposição hormonal para hipotiroidismo, a mastite permanece estável e pouco sintomática.

DISCUSSÃO

A definição de uma nova entidade nosológica implica um período de “amadurecimento”, ao longo do qual se vai construindo um determinado perfil clínico-patológico que culmina na individualização de uma “doença”. A LLE da mama parece estar a atravessar esse processo.

Com efeito, têm surgido relatos esporádicos que descrevem as alterações histológicas classicamente chamadas de mastopatia diabética em doentes com

outras patologias, como sejam a doença de Graves, a tiroidite de Hashimoto, a síndrome de Sjögren e a artrite reumatóide.³⁻⁶ Embora a etiologia destas lesões não esteja ainda esclarecida, acumulam-se dados que sugerem uma base imunológica. Não só é evidente a associação a doenças auto-imunes, como também se tem constatado o aumento da expressão de HLA-DR3, -DR4 e -DR5 nas células epiteliais afectadas, de modo semelhante ao encontrado nas lesões linfoepiteliais auto-imunes que afectam outras glândulas (como, por exemplo, na síndrome de Sjögren). Foi sugerido que uma reacção imunológica anormal a componentes do estroma mamário possa originar alterações fibro-inflamatórias.^{3,4}

A escassez de dados sobre a história natural desta patologia rara não permite excluir com segurança o risco de transformação neoplásica, embora nenhuma evidência actual o suporte.^{7,8} Como tal, perante um nódulo mamário torna-se obrigatório o despiste de doença maligna. Do mesmo modo, não se sabe se o tratamento da doença auto-imune subjacente, ou qualquer outro tipo de tratamento (nomeadamente anti-inflamatório ou imunossupressor), poderá influenciar positivamente a evolução destas lesões. Na ausência de terapêutica dirigida, a conduta expectante parece, pois, ser a mais adequada. ■

Bibliografia

1. Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis and cheiroarthropathy in type 1 diabetes mellitus. *Lancet*. 1984;1:193-195.
2. Ely KA, Tse G, Simpson JF, Clarfeld R, Page DL. Diabetic mastopathy – a clinicopathologic review. *Am J Clin Pathol*. 2000;113:514-545.
3. Schwartz IS, Strauchen JA. Lymphocytic mastopathy – an autoimmune disease of the breast? *Am J Clin Pathol*. 1990;93:725-730.
4. Lammie GA, Bobrow LG, Staunton MD et al. Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast – evidence for an autoimmune pathogenesis. *Histopathology*. 1991;19:13-20.
5. Dubenko M, Breining D, Surks M. Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast in a patient with Graves disease. *Thyroid*. 2003;13:309-311.
6. Han HHL, Lam TPW, Nicholls J, Leong LLY. Lymphocytic mastitis and rheumatoid arthritis. *J HK Coll Radiol*. 2002;5:233-234.
7. Kudva YC, Reynolds C, O'Brien T et al. “Diabetic mastopathy”, or Sclerosing lymphocytic lobulitis, is strongly associated with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2002;25:121-126.
8. Valdez R, Thorson J, Finn W et al. Lymphocytic mastitis and diabetic mastopathy: a molecular, immunophenotypic and clinicopathologic evaluation of 11 cases. *Modern Pathology*. 2003;16:223-227.