

MARIA APARECIDA DE QUEIROZ FREITAS PEREIRA

**MASTOPATIA FIBRÓTICA:**

**REVISÃO CLÍNICA, DE IMAGEM E PATOLÓGICA DE 31 CASOS**

**MARIA APARECIDA DE QUEIROZ FREITAS PEREIRA**

**MASTOPATIA FIBRÓTICA: REVISÃO CLÍNICA, DE  
IMAGEM E PATOLÓGICA DE 31 CASOS**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília, como requisito parcial para  
obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta.

Brasília, 06 de dezembro de 2007

**BANCA EXAMINADORA**

Presidente: Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta  
(Membro interno vinculado ao programa)

Membros: Prof. Dr. Alfredo Carlos S. D. Barros (Membro  
externo)

Dra. Adriana Lofrano Porto (Membro externo)

Dr. Carlos Henrique Botelho (Membro externo)

Profa. Dra. Ana Patrícia de Paula (Membro interno  
vinculado ao programa)

Suplente: Profa. Dra. Luciana Naves (Membro interno  
vinculado ao programa).

**Dedico este trabalho à minha linda família: meu marido, Luiz Gonzaga,  
companheiro há 30 anos; minhas filhas, Camila e Joana; e a minha filha  
Carolina e meu genro André que me presentearam com minha netinha Maria  
Clara. Vocês são o que de melhor a vida me deu.**

**Amo muito vocês!!!**

## **AGRADECIMENTOS**

Às minhas pacientes que participaram desse estudo.

Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari, meu orientador, pela sua incansável dedicação à pesquisa na medicina.

À Dra. Selma Silva Araújo, minha amiga e chefe da Unidade de Mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal. Sem o seu apoio não conseguiria chegar até aqui.

Ao Dr. José Antônio Ribeiro e Dr. Fernando Miranda Henriques, meus mestres na Mastologia.

Ao corpo clínico da Clínica Santa Ágata: Dra. Ana Maria Santos Souza, Dr. Gilnei Guimarães, Dra. Jailma Vieira Lustosa de Alencar e Dr. Márcio Lobo Guimarães, responsáveis pelo estudo ultra-sonográfico.

Ao Dr. José Carlos Segura, médico patologista do Hospital de Base do Distrito Federal, responsável pelas revisões histológicas do estudo e grande colaborador.

Ao Prof. Dr. Albino Verçosa de Magalhães, médico do Laboratório Equipe, responsável pelo estudo imunohistoquímico e pela sua dedicação à vida acadêmica.

Ao Dr. Fernando Elias Miziara e Dra. Nicélia Macedo, médicos citopatologistas do Hospital de Base do Distrito Federal, responsáveis pelo estudo citológico.

Ao Dr. Leizer Valadão e Dra. Camila Valadão, médicos da Oftalmoclínica, responsáveis pelo estudo de fundoscopia.

À Dra. Nara Fabiana da Cunha e Dra. Flávia Mendes O. Freitas, médicas da Clínica Radiológica Vila Rica, pelo estudo de ressonância magnética mamária.

À Dra. Ana Cláudia Rocha e Dra. Daniela Gusmão de Araújo Batista, médicas da Clínica Villas Boas, pelo estudo de ressonância magnética mamária.

Ao Dr. Roberto Low e Dra. Mirian Moura, médicos da L. O. & W. – Neurofisiologia Clínica, pelo estudo de eletroneuromiografia.

À Prof. Dra. Lucília Domingues Casulari da Motta, membro da banca examinadora da minha qualificação, pelas sugestões.

Ao Dr. Marcos Emanuel de Alcântara Segura, aluno de Pós-graduação da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pela sua constante disponibilidade em colaborar.

Aos médicos staff e residentes da Unidade de Mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal.

Aos médicos staff e residentes da Unidade de Patologia do Hospital de Base do Distrito Federal.

À Cristiany Ferreira Borges, bibliotecária, pela sua inestimável colaboração.

À Mirian Bittencourt, consultora em estatística, pela sua inestimável colaboração.

À Edigrês Alves de Sousa e Shirleide Vasconcelos, funcionárias da Secretaria de Pós-graduação da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pela constante atenção dispensada.

À Adriana, minha secretária, por sua atenção e organização dos meus compromissos.

Aos funcionários do Hospital de Base do Distrito Federal, que direta ou indiretamente colaboraram com o estudo.

Em especial às amigas - "irmãs" -, Carmilva Flores e Evelyne Junqueira Carvalho, pelo incentivo e constante apoio.

O meu eterno agradecimento a todos.

## RESUMO

**Introdução:** a mastopatia diabética ou mastopatia fibrótica é uma lesão benigna, pouco freqüente, normalmente associada a diabetes *mellitus* tipo 1 de longa duração e que clínica e radiologicamente pode simular um carcinoma.

**Objetivos:** investigar os casos dos pacientes com diagnóstico histológico de mastopatia diabética/mastopatia fibrótica/mastopatia linfocítica com diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, outras doenças auto-imunes e não diabéticas.

**Métodos:** foram analisados 31 pacientes da Unidade de Mastologia do Hospital de Base do DF e da clínica privada pessoal, a partir dos laudos histológicos das mesmas, no período de 1994 a 2007.

**Resultados:** todos os pacientes eram do sexo feminino. A média de idade foi de 46,6 anos. O motivo mais freqüente de consulta foi de tumor em 22 pacientes (71%). Onze pacientes (35,5%) tinham mais de 12 meses de evolução e seis (19,3%) foram achados de exame. Seis pacientes (19,3%) tinham lesões não palpáveis; 15 pacientes (48,4%) tinham lesão entre 10 e 30 mm; e duas (6,4%) tinham lesão superior a 50 mm. Dez pacientes (32,2%) com ausência de patologias. Nove pacientes (29%) eram diabéticas, sendo que seis delas (19,3%) eram portadoras de diabetes tipo 2 e três (9,7%) eram portadoras de diabetes tipo 1. Três (9,7%) eram intolerantes à glicose. Sete pacientes (22,6%) tinham mastopatia fibrótica e câncer. Dessas, seis (19,3%) apresentavam câncer de

mama e uma (3,2%) de tireóide. Das seis pacientes (19,3%) que tinham câncer de mama, quatro (12,9%) apresentavam alterações do metabolismo da glicose e duas (6,4%), somente câncer de mama. Duas (6,4%) eram hipotiroideas. Onze pacientes (35,5%) tiveram hipótese diagnóstica de câncer e sete (22,6%) de nódulo a esclarecer. Somente uma paciente (3,2%) teve o diagnóstico inicial correto de mastopatia diabética feito pelo mastologista com base na história clínica de diabetes *mellitus* de longa duração e achados clínicos. Em 20 pacientes (64,5%) houve algum grau de suspeição de malignidade. A mamografia foi compatível com mamas densas em seis pacientes (19,3%); com lesão benigna em oito (25,8%); com lesão suspeita em sete (22,6%); e em uma (3,2%) foram observadas microcalcificações suspeitas. Em 13 pacientes (41,9%) os exames de ultra-som (US) foram compatíveis com lesão benigna e em nove (29%) com lesão suspeita. Dez pacientes (32,2%) fizeram ressonância magnética (RM) com contraste, sendo três (9,7%) para diagnóstico e sete (22,6%) para seguimento de recorrência. Em sete pacientes (22,6%) o material da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) foi insuficiente. Doze pacientes (38,7%) foram submetidas à biópsia por agulha de grosso calibre. Trinta pacientes (96,8%) foram submetidas à biópsia cirúrgica. A média do tempo de diagnóstico da mastopatia foi de 56,3 meses. Das 12 pacientes (38,7%) que tinham distúrbio do metabolismo da glicose, cinco (41,7%) tiveram o diagnóstico de diabetes *mellitus* após a biópsia, e nas demais a média do tempo do diagnóstico foi de 165,6 meses. Oito pacientes (25,8%) apresentaram recidiva. Foram avaliados a presença e o tipo do infiltrado lobular linfocítico, fibroblastos epitelióides, linfócitos intra-epiteliais e feito estudo imunohistoquímico para CD-20CY, CD-45RO, CD-68 e actina. Em 27 pacientes (87,1%) foi possível fazer revisão de lâminas para avaliar o infiltrado lobular

linfocítico, fibroblastos epitelióides e linfócitos intra-epiteliais. Infiltrado lobular linfocítico: em 17 pacientes (63%) o resultado foi +; em sete (25,9%) foi ++; e em três (11,1%) foi +++. Fibroblastos epitelióides: em 13 pacientes (48,1%) o resultado foi +; em 11 (40,7%) foi ++; e em três (11,1%) foi +++. Linfócitos intra-epiteliais: em 13 pacientes (48,1%) estavam presentes. Em 26 pacientes (83,9%) foi feito estudo imunohistoquímico para CD-20CY e actina. CD-20CY: em 20 pacientes (76,9%) o resultado foi +; em cinco (19,2%) foi ++; e em uma (3,8%) foi +++. Actina: em duas pacientes (7,6%) o resultado foi +; em 19 (73,1%) foi ++; em cinco (19,2%) foi +++. Em 28 pacientes (90,3%) foi feito estudo para CD-45RO e em 22 (71%) para CD-68. CD-45RO: em 19 pacientes (67,9%) o resultado foi ++; e em nove (32,1%) foi +++. CD-68: em 16 pacientes (72,7%) o resultado foi +; em cinco (22,7%) foi ++; e em uma (4,5%) foi +++.

**Conclusões:** a mastopatia fibrótica pode ocorrer tanto em pacientes diabéticas e com outras doenças auto-imunes quanto em pessoas com ausência de patologias. Encontramos oito recorrências (25,8%) e regressão da lesão em uma paciente (3,2%). Somente existe associação entre a dimensão da lesão e o motivo da consulta ( $p=0,0066$ ) e há uma predominância dos linfócitos T sobre os B ( $p < 0,001$ ).

**Palavras chave:** Mastopatia; Mastopatia Fibrótica; Mastopatia Diabética; Mastopatia Linfocítica; Diabetes *mellitus*.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** diabetic mastopathy or fibrous mastopathy is a benign lesion, infrequent, normally associated to long term type 1 diabetes *mellitus*. It may simulate a carcinoma on radiological and clinical examination.

**Objectives:** to study the cases of patients with type 1 and 2 diabetes *mellitus*, other auto-immune diseases and non-diabetic individuals presenting with histological findings of diabetic mastopathy, lymphocytic mastopathy or fibrous mastopathy.

**Methods:** the cases of 31 patients from the Mastology Unit at the Hospital de Base do DF and a private clinic were analyzed based on their histological findings, between 1994 and 2007.

**Results:** all patients were female. The average age was 46.6 years. The most frequent reason for the appointment was tumor, in 22 patients (71%). Eleven patients (35.5%) had more than 12 months of tumor evolution and in six (19.3%) the lesion was found on examination. Six patients (19.3%) had non-palpable lesions; 15 (48.4%) had lesions ranging in size from 10 to 30 mm; and two (6.4%) had lesions larger than 50 mm. Ten patients (32.2%) didn't show any other pathology. Nine patients (29%) were diabetics and among those, six (19.3%) had type 2 diabetes, three (9.7%) had type 1 diabetes. Three (9.7%) were glucose intolerant. Seven patients (22.6%) had cancer and fibrous mastopathy. Among

those, six (19.3%) had mammarian cancer and one (3.2%) had thyroid cancer. Among these six patients with mammarian cancer, four (12.9%) showed glucose metabolism alterations. Two patients (6.4%) showed hypothyroidism. Eleven patients (35.5%) had a suspected cancer diagnosis and seven (22.6%) were diagnosed with nodule to be analyzed. Only one patient (3.2%) had a correct initial diagnosis of diabetic mastopathy, which was made based on the clinical history of long term diabetes *mellitus* and clinical findings. Twenty patients (64.5%) were suspected of having malignant tumors. The mammography was compatible with dense breasts in 6 patients (19.3%); for eight patients (25.8%) it was compatible with benign lesion; it showed a suspected lesion in seven of the patients (22.6%), and in one patient (3.2%) were observed suspicious microcalcifications. The ultrasound (US) exam was compatible with benign lesion in 13 patients (32.2%), and in nine patients (29%) it showed a suspicious lesion. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed with contrast in 10 patients (32.2%), in seven of these patients (22.6%) it was for evaluation of relapse and in three (9.7%) it was performed for diagnosis purpose. In seven patients (22.6%), the sample collected by fine needle aspiration punction (FNAP) was insufficient. Twelve patients (38.7%) were submitted to core needle biopsy. Thirty patients (96.8%) underwent surgical biopsy. The average time for diagnosis of mastopathy was 56.3 months. Among 12 of the patients (38.7%) having glucose metabolism disorder, five (41.7%) were diagnosed after biopsy as having diabetes *mellitus*. For the rest of them the average time for diagnosis was 165.6 months. Eight patients (25.85) relapsed. The presence and the type of lobular lymphocytic infiltration, epithelioid fibroblasts and intraepithelial lymphocytes were evaluated and an Immunohistochemical analysis for CD-20CY, CD-45RO, CD-68 and Actin was

performed. It was possible to re-examine the slides from 27 patients (87.1%) to evaluate the lobular lymphocytic infiltrated, epithelioid fibroblasts and intraepithelial lymphocytes. The lobular lymphocytic infiltrated: in 17 patients (63%) the result was +; in 7(25.9%) it was ++; and in three patients (11.1%) it was +++. Epithelioid fibroblasts: in 13 patients (48.1%) the result was +; in 11 (40.7%) it was ++; and in three patients (11.1%) it was +++. Intraepithelial lymphocytes: they were present in 13 patients (48.1%). An Immunohistochemical study was carried out in 26 patients (83.9%) for CD-20CY and actin. CD-20CY: in 20 patients (76.9%) the result was +; in five (19.2%) it was ++; and in one (3.8%) it was +++. Actin: in two patients (7.6%) the result was +; in 19 (73.1%) it was ++; and in five patients (19.2%) it was +++. A study for CD-45RO was carried out in 28 patients (90.3%), and in 22 patients (71%) for CD-68. CD-45RO: in 19 patients (67.9%) the result was ++; and in nine patients (32.1%) it was +++. CD-68: in 16 patients (72.7%) the result was +; in five (22.7%) it was ++; and in one patient (4.5%) it was +++.

**Conclusions:** fibrous mastopathy may occur in diabetic patients and in patients with other auto-immune diseases as well as in individuals showing no other pathologies. In our findings, eight patients (25.8%) relapsed, and one (3.2%) showed regression of the lesion. There is only association between the dimension of the lesion and the reason for the appointment ( $p=0.0066$ ), and there is also a prevalence of T-lymphocyte over B ( $p<0.001$ ).

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

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ACT – Actina alfa de músculo liso

ASLO – Dosagem sérica de antiestreptolisina A

FAN – Dosagem sérica de fator antinúcleo

HE – Hematoxilina e eosina

kg – Quilogramas

m – Metro

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

PCR – Dosagem sérica de proteína C reativa

QSE – Quadrante superior externo

RM – Ressonância magnética

T3 – Dosagem sérica de triiodotironina

T4 livre – Dosagem sérica de tiroxina livre

TOTG – Teste oral de tolerância à glicose

TSH – Dosagem sérica de hormônio estimulante da tireóide

US – Ultra-som

VHS – Velocidade de hemodimentação

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mamografia mostrando em mama direita uma assimetria de densidade classificada como BI-RADS IV .....	48
Figura 2 - Área hipoeecogênica irregular com atenuação do feixe ultra-sonográfico .....	49
Figura 3 - RM mostrando lesão em QSE de mama esquerda com moderada captação pelo meio de contraste com padrões cinéticos e dinâmicos heterogêneos .....	51
Figura 4 - RM mostrando curvas em platô e ascendentes .....	51
Figura 5 - RM pré-contraste mostrando tênue alteração .....	52
Figura 6 - RM mostrando áreas não massa de captação de contraste .....	52
Figura 7 - RM mostrando áreas não massa de captação do contraste observada melhor após subtração .....	53
Figura 8 - Curvas de captação de contraste com padrões cinéticos e dinâmicos ascendentes .....	53
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 .....	54
Figura 10 - Curva de padrão cinético e dinâmico ascendente, indicando lesão benigna .....	54
Figura 11 - Biópsia por agulha de grosso calibre compatível com mastopatia fibrótica e lobulite linfocítica (HE-200x) .....	55
Figura 12a - RM de paciente com mastopatia fibrótica e câncer de mama .....	55
Figura 12b - Curva de captação de contraste com <i>washout</i> .....	56
Figura 12c - Espectoscopia de paciente com mastopatia fibrótica e câncer de mama .....	56
Figura 13 - PAAF de pacientes com mastopatia fibrótica .....	58
Figura 14a - Paciente de 32 anos com câncer ductal infiltrante e mastopatia fibrótica de mama direita (HE-400x) .....	59
Figura 14b - Paciente de 32 anos com câncer ductal infiltrante e mastopatia fibrótica de mama direita (HE-100x) .....	60
Figura 15a - Paciente de 27 anos com carcinoma ductal infiltrante de mama esquerda (HE 100x) .....	60
Figura 15b - Paciente de 27 anos com mastopatia fibrótica em mama direita (HE-100x) .....	61
Figura 16a - Paciente de 41 anos com câncer ductal infiltrante em mama direita (HE-100x) .....	61
Figura 16b - Paciente de 41 anos com mastopatia fibrótica em mama direita (HE-100x) .....	62
Figura 17 - Discreto infiltrado lobular linfocítico .....	63
Figura 18 - Moderado infiltrado lobular linfocítico .....	63
Figura 19 - Acentuado infiltrado lobular linfocítico .....	64
Figura 20 - Moderada quantidade de fibroblastos epitelióides .....	65
Figura 21 - Grande quantidade de fibroblastos epitelióides .....	65
Figura 22 - CD-20CY + 400x .....	67
Figura 23 - CD-20CY ++ 400x .....	68
Figura 24 - CD-20CY +++ 400x .....	68
Figura 25 - CD-45RO ++ 400x .....	69
Figura 26 - CD-45RO +++ 400x .....	69

Figura 27 - CD-68 + 400x.....	70
Figura 28 - CD-68 ++ 400x.....	70
Figura 29 - Actina ++ 400x .....	71
Figura 30 - Actina +++ 400x .....	71
Figura 31 - Ultra-som mostrando lesão de bordos irregulares com reforço acústico .....	75
Figura 32 - Ultra-som mostrando mamas normais com regressão da lesão da figura 31. ....	76

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tempo de evolução dos sintomas das pacientes com mastopatia fibrótica .....	40
Tabela 2 - Dimensão da lesão mamária em pacientes com mastopatia fibrótica .....	41
Tabela 3 - Motivo da consulta por dimensão da lesão nas pacientes com mastopatia fibrótica .....	41
Tabela 4 - Patologias associadas à mastopatia fibrótica .....	43
Tabela 5 - Antecedentes pessoais por dimensão .....	44
Tabela 6 - História familiar das pacientes com mastopatia fibrótica .....	44
Tabela 7 - Hipótese diagnóstica das pacientes com mastopatia fibrótica .....	45
Tabela 8 - IMC das pacientes com mastopatia fibrótica, segundo os antecedentes pessoais .....	46
Tabela 9 - Circunferência abdominal das pacientes com mastopatia fibrótica, segundo os antecedentes pessoais .....	47
Tabela 10 - Achados mamográficos das pacientes com mastopatia fibrótica .....	48
Tabela 11 - Resultado da PAAF das pacientes com mastopatia fibrótica .....	57
Tabela 12 - Patologia associada no material de biópsia de pacientes com mastopatia fibrótica .....	59
Tabela 13 - Associação de antecedentes pessoais com infiltrado lobular linfocítico .....	64
Tabela 14 - Associação entre os antecedentes pessoais e presença de fibroblastos em pacientes com mastopatia fibrótica .....	66
Tabela 15 - Associação entre antecedentes pessoais e presença de linfócitos intra-epiteliais .....	66
Tabela 16 - Análise imunohistoquímica das lesões de mastopatia fibrótica .....	67
Tabela 17 - Relação de antecedentes pessoais com a imunopositividade para CD-20CY .....	72
Tabela 18 - Relação de antecedentes pessoais e a imunopositividade para CD-45RO .....	72
Tabela 19 - Relação de antecedentes pessoais e a imunopositividade para CD-68 .....	73
Tabela 20 - Relação entre os antecedentes pessoais e a imunopositividade para actina alfa .....	73
Tabela 21 - Relação entre a distribuição da imunopositividade para CD-20CY e CD-45RO .....	74
Tabela 22 - Tempo de recidiva da mastopatia fibrótica .....	74
Tabela 23 - Relação entre os antecedentes pessoais e a frequência de recidiva .....	75

## SUMÁRIO

<b>I – INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>II – OBJETIVOS</b> .....	24
2.1 - Geral .....	24
2.2 - Específicos .....	24
<b>III – MÉTODOS</b> .....	25
3.1 - Pacientes .....	25
3.2 - Critérios de Inclusão .....	25
3.3 - Critérios de Exclusão .....	26
3.4 - Avaliação Clínica .....	26
3.5 - Avaliação por Imagem .....	26
3.6 - Avaliação Laboratorial .....	27
3.7 - Avaliação de Neuropatia Diabética .....	27
3.8 - Avaliação da Retinopatia Diabética .....	27
3.9 - Avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC) .....	28
3.10 - Avaliação da Circunferência Abdominal .....	28
3.11 - Técnicas dos Procedimentos .....	28
3.12 - Análise Estatística .....	39
3.13 - Considerações Éticas .....	39
<b>IV – RESULTADOS</b> .....	40
4.1 - Pacientes .....	40
4.2 - Clínica .....	40
4.3 - Imagem .....	47
4.4 - Citologia e histologia .....	57
4.5 - Acompanhamento .....	74
<b>V – DISCUSSÃO</b> .....	77
<b>VI – CONCLUSÕES</b> .....	98
<b>VII – REFERÊNCIAS</b> .....	99
<b>VIII – ANEXOS</b> .....	107

## I – INTRODUÇÃO

A mastopatia diabética, também conhecida como mastopatia fibrótica, mastopatia linfocítica diabética, mastopatia linfocítica esclerosante, é lesão mamária pouco freqüente, normalmente associada ao diabetes *mellitus* tipo 1 de longa duração, com complicações vasculares. Neste trabalho utilizaremos o termo mastopatia fibrótica.

Primeiramente foi descrita por Soler e Khardori (1984) como uma doença fibrosa da mama em pacientes diabéticos tipo 1 de longa duração, com múltiplas complicações do diabetes. Os autores observaram 12 massas mamárias ao exame físico, em um grupo de 88 mulheres na pré-menopausa, com diabetes tipo 1. Onze das 12 pacientes apresentavam artropatias e, em cinco delas, anticorpo antimicrosomal acima de 1:1000.

Em 1987, Byrd et al. (1987) publicaram oito casos de mulheres jovens com diabetes *mellitus* tipo 1 de longa duração, que apresentavam lesões nas mamas simulando carcinoma, as quais foram denominadas mastopatia em diabetes insulino-dependente. Cinco dessas mulheres também apresentavam retinopatia.

Em 1989, Logan e Hoffman (1989) publicaram 36 casos de mulheres com diabetes insulino-dependente de longa duração com nódulos mamários. Os autores denominaram essa condição de doença mamária fibrótica diabética e estabeleceram que para esse diagnóstico eram necessários alguns pré-requisitos:

- longo tempo de diabetes *mellitus* insulino-dependente;
- mamografia com tecido mamário denso e ultra-som com sombra acústica posterior;

- uma ou mais massas mamárias palpáveis, indolores, facilmente móveis e muito firmes;
- grande resistência à movimentação da agulha na punção aspirativa por agulha fina (PAAF).

Os pacientes que preenchessem esses critérios deveriam ser monitorizados por PAAF.

Em 1990, Schwartz e Strauchen (1990) relataram oito mulheres com a condição que denominaram de mastopatia linfocítica. Uma das mulheres era diabética.

Em 1992, Tomaszewski et al. (1992) estudaram oito pacientes com diabetes *mellitus* insulino-dependente de longa duração, comparando-as com trinta e seis pacientes não-diabéticas ou diabéticas de curta duração com fibrose e mastite crônicas. Eles postularam que a mastopatia diabética poderia representar uma reação ao acúmulo anormal da matriz.

Pluchinotta et al. (1995) descreveram três casos de pacientes na pré-menopausa, com diabetes insulino-dependente de longa duração e denominaram o achado de doença mamária fibrótica diabética, como previamente definida por Logan and Hoffaman (1989).

Peppoloni et al. (1997) descreveram dois casos diagnosticados por PAAF. Uma das pacientes era diabética insulino-dependente há 13 anos e a outra era portadora de diabetes *mellitus* tipo 2 há 30 anos.

Em 2000, Andrews-Tang et al. (2000) descreveram 11 pacientes, todas insulino-dependente de longa duração, com um total de 19 lesões diagnosticadas como mastopatia diabética. Naquele mesmo ano, Shaffrey et al. (2000) publicaram dois casos denominados de mastopatia fibrosa diabética em

mulheres na pré-menopausa com diabetes *mellitus* de longa duração e massas mamárias palpáveis.

Wong et al. (2002) descreveram como mastopatia diabética o achado de massas mamárias palpáveis em seis pacientes, sendo três em uso de insulina por longo tempo e três em uso de hipoglicemiante oral, avaliadas por imagem: mamografia, ultra-som (US) e ressonância magnética (RM).

Também em 2002, Kudva et al. (2002) publicaram trabalho demonstrando a forte associação de mastopatia diabética ou lobulite linfocítica esclerosante com diabetes *mellitus* tipo 1.

Até a década de 1980, nenhuma das numerosas complicações que podiam ser atribuídas ao diabetes *mellitus* insulino-dependente tinha sido referida na mama. Somente vasculites assintomáticas foram relatadas como achado ocasional em biópsias cirúrgicas (PLUCHINOTTA et al.,1995). Escasso é o conhecimento sobre a associação de lesões semelhantes a tumor ou benignas na mama humana com desordens metabólicas (HUNFELD et al.,1997).

A real incidência de mastopatia diabética é desconhecida. Soler e Khardori (1984) referiram que 13% das mulheres diabéticas tipo 1, entre 20 e 40 anos de idade, atendidas por eles, apresentaram esse quadro, o que corresponde a 12 casos em oitenta e oito mulheres. Tomaszewski et al. (1992) referiram que a mastopatia diabética representa menos de 1% de todas as lesões mamárias benignas. Kudva et al. (2002) identificaram a mastopatia diabética em 69,7% das mulheres com diabetes tipo 1 e lesões mamárias benignas. Logan e Hoffman (1989) encontraram um caso em 1700 mulheres atendidas na Clínica Mamária de Rochester. Byrd et al. (1987) constataram somente oito casos de mastopatia diabética em milhares de biópsias realizadas a partir de 1975.

A mastopatia diabética é uma lesão fibro-inflamatória incomum de nódulos mamários benignos que pode clínica e radiologicamente simular um carcinoma. Clinicamente pode aparecer como massa endurecida de limites pouco precisos, uni ou bilateral, única ou múltipla, sincrônica ou assincrônica (LOGAN e HOFFMAN,1989). Ao exame clínico, à mamografia e ao US pode simular carcinoma mamário (MACKEY et al.,2005). A RM pode, em muitos casos, definir a benignidade da lesão (WONG et al.,2002; YAJIMA et al.,2001). 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*).

Na PAAF, o material é normalmente pouco celular dificultando o diagnóstico (LOGAN e HOFFMAN,1989). Pela biópsia por agulha de grosso calibre guiada pelo US, na maioria dos casos, o diagnóstico é possível, mas existe, em certas situações, a necessidade de biópsia cirúrgica (SAKUHARA et al.,2002 ; ANDREWS-TANG et al.,2000).

O diagnóstico histológico é caracterizado por uma densa fibrose tipo queiloideana com uma ductite e lobulite linfocítica, uma infiltração linfocítica perivascular e perilobular, com atrofia dos lóbulos mamários (TOMASZEWSKI et al., 1992; SEIDMAN et al., 1994).

A patogênese da mastopatia diabética ainda não está elucidada, acreditando-se que seja multifatorial (ALLEN e FISHER, 2001; CAMUTO et al.,2000). Existe associação com diabetes *mellitus* tipo 1 de longa duração, com

pobre controle e múltiplas complicações. Isso sugere que a hiperglicemia crônica esteja envolvida no seu desenvolvimento (BOULLU et al., 1998).

Soler e Khardori (1984) postularam que o fenômeno auto-imune pode ser um fator que produz alterações fibrosas vistas na mama e em outros órgãos. A histocompatibilidade HLA indica que essas pacientes não formam um subgrupo de diabéticos insulino-dependentes. Os autores concluíram que a mastopatia fibrótica era o resultado de uma agressão crônica do tecido pela persistência da hiperglicemia, possivelmente associada a fenômeno auto-imune concomitante, uma vez que 11 das 12 pacientes apresentaram artropatias ou tireoidite de Hashimoto.

Estudos do metabolismo da matriz extracelular em complicações secundárias ao diabetes sugerem que existe um aumento na produção e diminuição na degradação da matriz extracelular (BAYER et al., 1998).

As lesões mamárias fibróticas em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico ou hipotireoidismo auto-imune, na ausência de diabetes, podem ser histologicamente semelhantes, também oferecendo forte suporte para doença auto-imune da mama (ASHTON et al., 1994).

Esses dados sugerem que a lobulite linfocítica seja uma manifestação sistêmica auto-imune. Entretanto, Williams et al. (1995) apresentaram oito pacientes com lobulite linfocítica e observaram que quatro delas não apresentavam diabetes *mellitus*, nem doenças auto-imunes ou qualquer outra doença sistêmica.

Segundo Bayer et al. (1998), as hipóteses da patogênese da mastopatia diabética podem ser resumidas de acordo com a seguinte seqüência de eventos: 1º) expansão da matriz extracelular e acúmulo secundário à

prolongada hiperglicemia durante o processo do diabetes; 2º) produção de produtos finais da glicosilação avançada por glicosilação não-enzimática com anormalidades funcional e metabólica e formação de neo-antígeno; 3º) inflamação predominantemente de células B com hipotética resposta auto-imune dirigida contra os neo-antígenos; e 4º) liberação secundária de citoqueratinas no processo auto-imune com consecutivo acúmulo da matriz. Além disso, foi sugerido que o uso de insulina exógena pode estar relacionado com o desenvolvimento da mastopatia diabética (MORGAN et al.,1995; TOMASZEWSKI et al.,1992; DAVIES et al.,1992; GARSTIN et al.,1991) e que o mecanismo envolvido seria a reação inflamatória ou imunológica à insulina, ao seu veículo ou à contaminação deste (SEIDMAN e SEIDMAN,1996).

Outros fatores também devem estar envolvidos na patogênese da mastopatia diabética, pois a sua presença tem sido descrita em pacientes não-diabéticas ou que não receberam insulina (WILLIAMS et al.,1995; ASHTON et al.,1994; LAMMIE et al.,1991).

A motivação para este estudo deve-se ao fato de possuímos uma casuística considerável de uma patologia tida como pouco freqüente, com um número importante de pacientes sadios e diabéticos tipo 2, fato que difere da literatura em que é relatada a prevalência de pacientes diabéticos tipo 1 de longa duração.

## II – OBJETIVOS

### 2.1 - Geral

Investigar os pacientes com diagnóstico histológico de mastopatia diabética/mastopatia fibrótica/mastopatia linfocítica em relação à presença de diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, outras doenças auto-imunes e ausência de patologias.

### 2.2 - Específicos

- a) Identificar as doenças de base associadas e relacionar com a mastopatia fibrótica;
- b) Verificar possíveis associações entre o tamanho e a bilateralidade da lesão com as doenças de base;
- c) Avaliar as taxas de recorrência e as regressões; e
- d) Avaliar a presença de infiltrado lobular linfocítico, fibroblastos epitelióides, infiltrado intra-epitelial, tipo do infiltrado (linfocítico B (CD-20CY) e linfocítico T(CD-45RO)), macrófagos (CD-68) e actina alfa de músculo liso (actina).

## **III – MÉTODOS**

### **3.1 - Pacientes**

No período de 1994 a 2007, foram analisados 33 laudos histológicos de mastopatia diabética, mastopatia fibrótica e mastopatia linfocítica de pacientes atendidos na Unidade de Mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal e na clínica privada pessoal. Os prontuários dos referidos laudos foram analisados, os pacientes examinados e entrevistados e os dados coletados foram armazenados em ficha elaborada para o estudo (Anexo 1). Foram realizados exames de rastreamento de diabetes *mellitus* em 26 pacientes sem diagnóstico prévio desta patologia: teste oral de tolerância à glicose – TOTG de 120 minutos. Em duas pacientes não foi possível fazer esse rastreamento e o seguimento, sendo excluídas da pesquisa. Todas as pacientes foram submetidas aos demais exames laboratoriais especificados no item 3.6. Trinta e um pacientes foram acompanhados no período de janeiro de 2005 a outubro de 2007, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

### **3.2 - Critérios de Inclusão**

Pacientes de ambos os sexos, de qualquer idade, com laudo de biópsia de mama (agulha de grosso calibre e/ou excisional) de mastopatia diabética, mastopatia fibrótica ou mastopatia linfocítica, atendidos na Unidade de Mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal e na clínica privada pessoal.

### **3.3 - Critérios de Exclusão**

Pacientes com seguimento inviável e pacientes tratados de câncer de mama prévio ao diagnóstico de mastopatia fibrótica.

### **3.4 - Avaliação Clínica**

Os pacientes foram avaliados clinicamente no Ambulatório de Mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal e na clínica privada pessoal, conforme protocolo apresentado no Anexo 3.

### **3.5 - Avaliação por Imagem**

Os pacientes foram submetidos à mamografia na Unidade de Radiologia do Hospital de Base do Distrito Federal e em clínicas privadas, ao US das mamas na Clínica Santa Ágata e à RM das mamas na Clínica Vila Rica e na Clínica Villas Boas (Anexo 4).

Uma mamografia de base foi realizada, na Unidade de Radiologia do Hospital de Base, para pacientes com idade entre 35 e 39 anos e repetida quando tivesse indicação clínica. Para pacientes com idade de 40 anos ou mais, foi realizada mamografia anual, o que também já é realizado no Serviço. Em caso de pacientes com clínica suspeita de câncer, independentemente da idade, foi realizada uma mamografia.

A RM sempre que possível foi realizada em pacientes sintomáticos, enquanto o US foi realizado em todos os pacientes uma vez ao ano.

### **3.6 - Avaliação Laboratorial**

Todos os pacientes foram submetidos aos seguintes exames laboratoriais: hemograma, VHS, FAN, Látex, PCR, ASLO, hemoglobina glicada, T3, T4 livre, TSH, anticorpos anti-peroxidase e anti-tireoglobulina, uréia e creatinina.

Para o diagnóstico de diabetes *mellitus*, foi utilizado o teste oral de tolerância à glicose – TOTG com sobrecarga de 75g de dextrosol. O teste foi solicitado para as 26 pacientes que não tinham o diagnóstico prévio de diabetes *mellitus*. Como as demais pacientes eram diabéticas e faziam uso de insulina não foi solicitado o TOTG.

Os exames para a pesquisa de diabetes *mellitus* e doenças auto-imunes foram realizados no Laboratório do Hospital de Base do Distrito Federal (Anexo 5).

### **3.7 - Avaliação de Neuropatia Diabética**

As 12 pacientes com alteração do metabolismo da glicose foram avaliadas para diagnóstico de neuropatia diabética por intermédio do exame de Eletroneuromiografia na L.O. & W. – Neurofisiologia Clínica Ltda, por uma única neurofisiologista (Anexo 6).

### **3.8 - Avaliação da Retinopatia Diabética**

A avaliação da presença de retinopatia diabética foi realizada através do exame de fundo de olho na Oftalmoclínica, por um único oftalmologista, nas 12 pacientes com alteração do metabolismo da glicose. Os exames foram realizados sob midríase medicamentosa, com colírio Tropicamida a

1%, 1 gota a cada 10 minutos, por 3 vezes em cada olho, utilizando lente VOLK de 90D e lente 3 espelhos de Goldmann.

### **3.9 - Avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC)**

Com a finalidade de diagnóstico de resistência à insulina, 29 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 à balança utilizada na aferição do peso. Os valores de referência para análise dos dados encontram-se no Anexo 7.

O IMC foi calculado pela fórmula:

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

### **3.10 - Avaliação da Circunferência Abdominal**

Para diagnóstico de resistência à insulina, 29 pacientes tiveram suas circunferências abdominais aferidas pela pesquisadora, utilizando a mesma fita métrica graduada em milímetros (Anexo 8).

### **3.11 - Técnicas dos Procedimentos**

#### **3.11.1 - Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)**

Para diagnóstico da lesão, 29 pacientes foram submetidas à PAAF previamente à exérese. As pacientes com recidiva da lesão também foram submetidas a este procedimento.

Para a realização da PAAF foram utilizados os seguintes procedimentos:

- A paciente era esclarecida sobre o procedimento;
- Realizava-se anti-sepsia com iodopovidona (PVPI) ou clorexedina;
- Utilizava-se seringa de 10 ou 20 ml e agulha de 25 x 8;
- Apreendia-se o nódulo entre os dedos indicador e médio;
- Introduzia-se a agulha acoplada à seringa, levemente oblíquada;
- Aspirava-se o nódulo, movendo a agulha em várias direções, mantendo-se o vácuo;
- Desconectava-se a agulha da seringa, enchendo a seringa de ar, reconectando a agulha e avançando o êmbolo até que uma gotícula do aspirado fosse depositada sobre a lâmina, previamente identificada com as iniciais e registro hospitalar da paciente;
- Fazia-se o esfregaço com outra lâmina;
- Fixavam-se as lâminas em álcool a 95° para o método de Papanicolau;
- Comprimia-se a área puncionada por cinco minutos.

O método de coloração utilizado foi o Papanicolau, descrito no item

3.11.4.

### 3.11.2 - Biópsia com agulha de grosso calibre

Doze pacientes realizaram a biópsia com agulha de grosso calibre. Para a realização da biópsia da lesão com essa técnica foram utilizados os seguintes procedimentos:

- A paciente era esclarecida sobre o procedimento;
- Realizava-se a anti-sepsia com iodopovidona (PVPI) ou clorexedina;
- Fazia-se pequeno botão anestésico com lidocaína a 1%, usando seringa própria para injeção de insulina;
- Infiltrava-se a lidocaína a 1% perinodular, com seringa de 10 ou 20 ml acoplada à agulha 30 x 8;
- Fazia-se uma pequena incisão na pele, com lâmina de bisturi nº 11;
- Adaptava-se a agulha à pistola travada, introduzindo-a através do orifício da pele até que a ponta tocasse o tumor;
- Apreendia-se o tumor entre os dedos indicador e polegar e tentava-se afastá-lo do tórax para evitar acidentes;
- Destravava-se a pistola e produzia-se o disparo, sempre tangenciando o tórax;
- Retirava-se o espécime da ponta da agulha, utilizando a própria lâmina de bisturi e colocava-o num frasco com formol a 10%;
- Faziam-se vários disparos em várias direções. O número desses disparos dependia do material obtido;
- Fazia-se, então, curativo compressivo com compressa de gaze e atadura de crepom de 30 cm.

O método de coloração usado foi hematoxilina e eosina (HE), descrito no item 3.11.5.

### 3.11.3 - Biópsia Excisional/Incisional

Para diagnóstico, 30 pacientes realizaram biópsia excisional/incisional, procedimento realizado sempre no centro cirúrgico. O método de coloração foi o de hematoxilina e eosina (HE), descrito no item 3.11.5.

Para a realização da biópsia da lesão com essa técnica foram utilizados os seguintes procedimentos:

- A paciente era esclarecida sobre o procedimento;
- Realizava-se a anti-sepsia com iodopovidona (PVPI) ou clorexedina;
- Fazia-se pequeno botão anestésico com lidocaína a 1%, usando seringa própria para injeção de insulina;
- Infiltrava-se a lidocaína a 1% perinodular, com seringa de 10 ou 20 ml acoplada a jelco nº 20 ou 22;
- Fazia-se incisão na pele, de preferência periareolar, obedecendo, sempre que possível, as linhas de força da pele, com lâmina de bisturi nº 10;
- Realizava-se a dissecação e a exérese do nódulo com margem;
- Procedia-se a hemostasia e revisão do campo cirúrgico;
- Fazia-se a aproximação do tecido mamário e tecido celular subcutâneo com vicryl 3 e 4 – 0;
- Realizava-se a rafia da pele com fio de nylon 4 – 0;

- Fazia-se, então, curativo compressivo com compressa de gaze e atadura de crepom de 30 cm;
- O material recolhido na cirurgia era fixado em formol a 10%.

#### 3.11.4 – Método de Papanicolau

Para a hidratação do material colhido, utilizou-se:

- Álcool 95% de 3 a 5 minutos;
- Álcool 80% de 1 a 3 minutos;
- Álcool 70% de 1 a 5 minutos;
- Álcool 50% de 3 a 5 minutos;
- Água corrente de 3 a 10 mergulhos.

Para a coloração do material colhido, utilizou-se:

- Hematoxilina de 1 a 5 minutos;
- Lavagem em água corrente de 3 a 5 minutos;
- Para azular rapidamente mergulhava-se o material em solução amoniacal 0,005% e lavava-se em água corrente de 3 a 5 minutos;
- Para a restauração da basofilia mais rápido passava-se o material em sabão de coco rapidamente e lavava-se em água corrente de 1 a 3 minutos ou rapidamente.

Para a desidratação do material obtido, utilizou-se:

- Álcool 50% de 3 a 10 mergulhos;
- Álcool 70% de 3 a 10 mergulhos;

- Álcool 80% de 3 a 10 mergulhos;
- Álcool 95% de 3 a 10 mergulhos.

Para corar as lâminas utilizou-se:

- Corante orange G6 de 30 segundos a 1 minuto;
- Álcool 95% de 3 a 10 mergulhos;
- Álcool 95% de 3 a 10 mergulhos;
- Álcool 95% de 3 a 10 mergulhos;
- Corante EA36 de 2 a 5 minutos;
- Álcool 95% de 3 a 10 mergulhos;
- Álcool 95% de 3 a 10 mergulhos;
- Álcool absoluto de 3 a 10 mergulhos;
- Xilol de 3 a 10 mergulhos;
- Xilol de 3 a 10 mergulhos;
- Xilol de 3 a 10 mergulhos.

E logo após, montaram-se as lâminas com meio de montagem e lamínula.

Após o processo de coloração, as lâminas foram enxugadas em papel-filtro, imersas no xilol, clarificadas e diafanizadas. Procedia-se à montagem utilizando resina sintética, bálsamo do Canadá ou similar e xilol.

### 3.11.5 – Hematoxilina e eosina (HE)

A lâmina após a montagem e identificação foi submetida ao seguinte processo:

- Água destilada de 6 a 8 minutos;
- Hematoxilina - 10 minutos;
- Água - remoção do excesso de corante;
- Solução de HCl a 1% de 6 a 8 imersões;
- Água corrente (controle da coloração núcleo/microscópio);
- Eosina de 1 a 2 minutos;
- Álcool etílico a 95% de 6 a 8 imersões;
- Xilol;
- Xilol – Montagem.

Após o processo de coloração, as lâminas foram enxugadas em papel-filtro, imersas no xilol, clarificadas e diafanizadas. Procedia-se à montagem utilizando resina sintética, bálsamo do Canadá ou similar e xilol.

### 3.11.6 – Estudo da presença do infiltrado lobular linfocítico, fibroblastos epitelióides e linfócitos intraepiteliais

Vinte e sete pacientes foram submetidos ao estudo. A análise das lâminas coradas pelo HE foi realizada por um único patologista do Hospital de Base do DF. Os critérios de avaliação encontram-se no Anexo 9.

### 3.11.7 - Estudo Imunohistoquímico

Para a realização do estudo imunohistoquímico, as células foram analisadas segundo os marcadores para células T (CD-45RO) em 28 pacientes,

células B (CD-20CY) e actina alfa de músculo liso em 26 pacientes, macrófagos (CD-68) em 21 pacientes. Todos os exames foram realizados no Laboratório Equipe Centro de Anatomia Patológica e Citopatologia Ltda, por um único patologista. Por problemas técnicos não foi possível realizar os exames para todas as pacientes.

A expressão dos marcadores celulares foi avaliada segundo critérios semiquantitativos e qualitativos: negativo, +, ++ e +++.

A técnica de imunohistoquímica utilizou o kit Estreptavidina Peroxidase e os seguintes anticorpos da Dako Cytomation e Neomarkers:

- M x H CD-45RO (célula T), da Dako, código M-0742, clone UCHL1;
- M x H CD-20CY (célula B), da Dako, código M-0755, clone L26;
- M x H CD-68 (macrófago), da Dako, código M-0876, clone PG-MI;
- M x H Actina (actina alfa de músculo liso), da Dako, código M-0851, clone 1A4.

Os procedimentos técnicos para a utilização desses anticorpos foram divididos em várias etapas, conforme esquema abaixo:

#### Hidratação das lâminas

Após cortes dos blocos de parafina, as secções foram desparafinizadas em dois banhos de equivalente vegetal biodegradável do xilol (ECO-K – Clarus Technology) em estufa a 37°C durante 15 minutos e à temperatura ambiente, também durante 15 minutos, para em seguida serem hidratadas em quatro banhos de álcool (álcool absoluto, álcool a 95%, 90% e 80%) e submetidas diretamente ao bloqueio de peroxidase endógena.

### Bloqueio da peroxidase endógena

As secções foram submetidas a três banhos de 10 minutos cada um em solução de água oxigenada a 3% (equivalente à água oxigenada de 10 volumes), sendo as soluções trocadas a cada banho e obtidas à maneira da água oxigenada (peróxido de hidrogênio a 3% mais ou menos 51 ml e água destilada 460 ml).

### Pré-tratamento das lâminas

As lâminas foram distribuídas em suportes plásticos e colocadas no vaporizador (Steamer), marca T-Fal, e imersas em solução de tampão citrato pH 6 ou tampão EDTA pH 8 (de acordo com a exigência requerida pelo tipo de anticorpo primário utilizado) a 97°C, durante 30 minutos, todos pré-tratados com solução tampão citrato pH 6, exceto CD-4 em que foi utilizado o tampão EDTA pH 8, para, em seguida, retirado o vaporizador, porém dentro da solução utilizada, as secções eram esfriadas por um período de aproximadamente 15 minutos.

### Preparo de tampão

Tampão de Citrato 10mM pH 6 (ácido cítrico monohidratado – 2,1g e água destilada – 1.000ml).

Tampão de EDTA 10mM pH 8 – (Etioleno diaminotetraacetato de sódio (EDTA) – 1,86g, água destilada – 5.000ml e Na OH 2N – 2 a 2,5 ml ajustado pH com Na OH ou HCl 1N). Tampão TRIS 0,05 M pH 7,6 (Solução TBS) (Trizma Base - Sigma Cod. T-1503 - 6.1g e água destilada – 1.000 ml).

### Reagentes primários

As lâminas distribuídas sobre espumas de borracha, umedecidas com água, foram acondicionadas em cubas plásticas com tampas, lavadas com TBS, secadas com lenço de papel e, retirado o excesso de Tampão TBS. Os reagentes primários, previamente diluídos, foram gotejados para em seguida as lâminas serem deixadas na geladeira por uma noite.

### Reagentes secundários (Kit Dako K – 0690 – LSAB+)

Cada lâmina foi lavada com TBS e o excesso de tampão TBS foi cuidadosamente retirado com lenço de papel para, em seguida, ser gotejado o reagente secundário (indicado no Kit LSAB+), que recobria toda a secção, sendo incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente.

### Reagente Streptavidina Peroxidase (Kit Dako K-0690)

Cada lâmina foi lavada com TBS cujo excesso foi retirado com lenço de papel para, em seguida, gotejado o reagente Streptavidina Peroxidase (indicado no Kit LSAB+), que recobria toda a secção ficar durante 30 minutos à temperatura ambiente.

### Preparo de solução de DAB líquido (K-3466)

3'3' Diaminobenzidina (DAB) – 1 gota de tampão que acompanha o kit DAB líquido homogeneizado – 1ml.

### Solução DAB

Cada lâmina foi lavada com TBS, cujo excesso foi retirado delas com lenço de papel, cuidadosamente e, depois de gotejada a solução DAB, o suficiente para cobrir toda a secção, foi ela incubada por 10 minutos.

### Coloração (Hematoxilina)

As lâminas foram lavadas com água corrente, depois colocadas na cuba para coloração com Hematoxilina de Harris durante 20 segundos, em seguida lavadas com água amoniacal e, novamente, com água corrente.

### Montagem das lâminas

Para montagem, as lâminas foram desidratadas, diafanizadas e montadas com resina sintética (Entellan), sendo que em todas as etapas as lâminas jamais foram secadas.

### Leitura das lâminas

As lâminas preparadas foram examinadas sob microscopia de luz, obedecendo aos critérios de análise de todos os campos microscópicos com objetivas de pequeno, médio e grande aumento, para a contagem de células marcadas, utilizando-se o método de semiquantificação dos resultados da imunohistoquímica.

### **3.12 - Análise Estatística**

Para testar a significância estatística da associação entre as variáveis categóricas foi realizado o teste de Qui-quadrado exato. Para cada dupla de variáveis, a hipótese inicial do teste é de que elas não estão associadas, ou seja, o resultado da primeira variável é independente do resultado da segunda. Valores de  $p$  menores que 0,05 indicam uma rejeição da hipótese inicial.

Para testar a significância estatística entre as variáveis numéricas IMC e circunferência abdominal, foi realizado o teste ANOVA, que tem como hipótese inicial que a média é igual para todas as classes de antecedentes pessoais. Valores de  $p < 0,05$  indicam que pelo menos uma das médias é diferente das demais.

### **3.13 - Considerações Éticas**

O estudo obedeceu às recomendações estabelecidas pela Resolução 196/96 Sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

## IV – RESULTADOS

### 4.1 - Pacientes

Todos os pacientes foram mulheres com a média de idade  $46,6 \pm 15,6$  anos, variando de 20 a 77 anos, de acordo com o especificado no Anexo 10.

### 4.2 - Clínica

#### 4.2.1 - Motivo da consulta

O motivo da consulta mais freqüente foi a presença de tumor na mama (71%), seguido de dor (12,9%) e achado mamográfico sem sintomas (12,9%). A associação de dor e tumor foi descrita por uma paciente (3,2%).

#### 4.2.2 - Tempo de evolução

Onze pacientes tinham mais de 12 meses de evolução dos sintomas, enquanto em nove pacientes (29%) foram achados em exame clínico ou de US, como apresentado na tabela 1.

**Tabela 1 - Tempo de evolução dos sintomas das pacientes com mastopatia fibrótica**

<b>Tempo de Evolução</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Achado de exame	9	29,0
De 0 a 3 meses	4	12,9
Mais de 3 a 6 meses	3	9,7
Mais de 6 a 12 meses	2	6,5
Mais de 12 meses	11	35,5
Não relatado	2	6,5
Total	31	100,0

N = número de pacientes

#### 4.2.3 - Dimensão da lesão

Na tabela 2 apresentamos a distribuição dos casos quanto ao tamanho da lesão. Quatro (12,9%) não tinham as dimensões anotadas no prontuário. Tivemos somente uma paciente com lesão entre 5 e 10 mm. Considerando apenas as pacientes para as quais havia informações sobre as dimensões da lesão, a maioria delas tinha lesão entre 10 e 30 mm.

**Tabela 2 - Dimensão da lesão mamária em pacientes com mastopatia fibrótica**

<b>Dimensão da lesão (mm)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Não palpável	6	19,4
Mais de 5 até 10	1	3,2
De 10 até 30	15	48,4
De 30 até 50	3	9,7
Mais de 50	2	6,5
Não relatada	4	12,9
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>

N = Número de pacientes

Na tabela 3 apresentamos a análise da relação entre o motivo da consulta e o tamanho do tumor. Observa-se que há associação do motivo da consulta com a dimensão da lesão ( $p = 0,006$ ).

**Tabela 3 - Motivo da consulta por dimensão da lesão nas pacientes com mastopatia fibrótica**

<b>Motivo da Consulta</b>	<b>Dimensão (mm)</b>					<b>Total</b>
	<b>Não palpável</b>	<b>De 5 a 10</b>	<b>De 11 a 30</b>	<b>De 31 a 50</b>	<b>Mais de 50</b>	
<b>N %</b>						
Dor	2 50,0	0 0,0	0 0,0	1 25,0	1 25,0	4
Tumor	1 5,3	1 5,3	14 73,7	2 10,5	1 5,3	19
Achado mamográfico	3 75,0	0 0,0	1 25,0	0 0,0	0 0,0	4
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>27</b>

Qui-quadrado exato:  $p=0,0066$

N = número de pacientes

Dimensão "Não relatado": 4 pacientes

#### 4.2.4 - Paridade

Dezessete pacientes (54,8%) eram nulíparas, nove (29%) tiveram de um a três filhos, quatro (12,9%) tiveram mais de cinco filhos, e somente uma (3,2%) na faixa de três a cinco filhos.

#### 4.2.5 - Idade da primeira gestação

Das 14 pacientes que tiveram filhos, sete (50%) tinham entre 20 e 25 anos, cinco (35,7%) tinham entre 25 e 30 anos, e duas (14,3%) tinham idade abaixo de 20 anos.

#### 4.2.6 - Amamentação

Dezoito pacientes (58,1%) não amamentaram.

#### 4.2.7 - Uso de hormônios esteróides sexuais

Dezenove pacientes (61,3%) não tinham história de uso de hormônios.

#### 4.2.8 - Tempo médio do uso de hormônios esteróides sexuais

O tempo médio do uso de hormônios das pacientes que o fizeram foi de  $53 \pm 73,7$  meses, variando de dois a 204 meses.

#### 4.2.9 - História pessoal

Em dez pacientes com mastopatia fibrótica (32,2%) encontramos ausência de patologias; contudo, 12 (38,7%) apresentavam comprometimento do

metabolismo da glicose, assim distribuído: seis (19,3%) eram portadoras de diabetes tipo 2, sendo que duas (6,4%) faziam uso de insulina, duas (6,4%) de glibenclamida e as outras duas (6,4%), somente dieta; três (9,7%) eram portadoras de diabetes tipo 1, sendo uma hipotiroidea; e três (9,7%) eram intolerantes a glicose. Seis (19,3%) eram somente diabéticas. Cinco (16,1%) tiveram diagnóstico de diabetes após a biópsia da mama. Uma paciente (3,2%) tinha doença auto-imune: hipotireoidismo. As outras doenças descritas foram febre reumática, fibromialgia, hipertensão arterial sistêmica e anemia falciforme (tabela 4).

**Tabela 4 - Patologias associadas à mastopatia fibrótica**

Metabolismo da glicose		Câncer de mama	Patologia tiroideana	Hipertensão	Câncer de tireóide	Patologia reumatológica	Outras	Total
Com alteração	Tipo I		1					6
	Tipo II	1	1					
	Intolerante	3						
Sem alteração		2	1	2	1	1	2	9
Total		6	3	2	1	1	2	15

Analizamos a relação entre os antecedentes pessoais das pacientes e a dimensão do tumor (tabela 5). Para facilitar a interpretação, a variável antecedentes pessoais foi reagrupada em um número menor de categorias. Observa-se que não ocorreu relação entre os antecedentes pessoais e a dimensão do tumor ( $p = 0,73$ ).

Tabela 5 - Antecedentes pessoais por dimensão

Antecedentes Pessoais	Dimensão (mm)					Total
	N %	Não palpável	De 5 a 10	De 11 a 30	De 31 a 50	
Ausência de patologias	3 30,0	0,0	6 60,0	1 10,0	0,0	10
Alterações metab. glicose	1 12,5	0,0	4 50,0	2 25,0	1 12,5	8
Câncer de mama	1 50,0	0,0	1 50,0	0,0	0,0	2
Hipertensão arterial sistêmica	0,0	0,0	1 50,0	0,0	1 50,0	2
Outras patologias	1 20,0	1 20,0	3 60,0	0,0	0,0	5
Total	6	1	15	3	2	27

Qui-quadrado exato:  $p=0,73$

N = número de pacientes

Dimensão "Não relatada": quatro pacientes

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

#### 4.2.10 - História familiar

Somente 12 pacientes (38,7%) tinham história de diabetes *mellitus* em familiares. Uma (3,2%) tinha história de lúpus eritematoso sistêmico, conforme apresentado na tabela 6.

Tabela 6 - História familiar das pacientes com mastopatia fibrótica

História Familiar	N	%
Diabetes <i>mellitus</i>	12	38,7
Não relatado / Nega	12	38,7
Outras patologias	4	12,9
Outros cânceres	2	6,5
Lupus Eritematoso Sistêmico	1	3,2
Total	31	100,0

N = número de pacientes

#### 4.2.11 - Associação com câncer

Sete pacientes (22,6%) tinham mastopatia fibrótica e câncer. Dessas, seis (19,3%) apresentavam câncer ductal infiltrante de mama e uma (3,2%), câncer de tireóide. Das pacientes com câncer de mama, uma (3,2%) era diabética tipo 2, três (9,7%) eram intolerantes à glicose e duas (6,4%) não tinham diabetes. A paciente que apresentava câncer de tireóide era hipotiroidea.

#### 4.2.12 - Hipótese diagnóstica

Em 20 pacientes (64,5%) houve algum grau de suspeição de malignidade. Em oito pacientes (25,8%) a hipótese diagnóstica foi compatível com fibroadenoma; em uma (3,2%) foi compatível com processo proliferativo sem atipia. Duas pacientes chegaram ao Serviço da Unidade de Mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal com diagnósticos de processo proliferativo sem atipia e de processo proliferativo com atipia. Somente uma paciente (3,2%) teve o diagnóstico inicial correto de mastopatia diabética, feito pelo mastologista do Serviço da Unidade de Mastologia com base na história clínica, diabetes *mellitus* tipo 1 de longa duração, e clínica e imagem simulando câncer.

**Tabela 7 - Hipótese diagnóstica das pacientes com mastopatia fibrótica**

Hipótese diagnóstica	N	%
Câncer	11	35,5
Fibroadenoma	8	25,8
A esclarecer	7	22,6
Mastopatia diabética	1	3,2
Processo proliferativo sem atipia	1	3,2
Processo proliferativo com atipia	1	3,2
Microcalcificações suspeitas	1	3,2
Achado cirúrgico	1	3,2
Total	31	100,0

N = número de pacientes

#### 4.2.13 - Lateralidade

Em 16 pacientes (51,6%) a lesão ocorreu na mama direita, em 13 (41,9%) a lesão ocorreu na mama esquerda e em duas (6,4%) a lesão era bilateral.

#### 4.2.14 - Índice de massa corporal

O índice de massa corporal variou de 14,8 a 30,2 kg/m<sup>2</sup>, com a média de 24,2 ± 3,6 kg/m<sup>2</sup>. Das pacientes com alteração do metabolismo da glicose, a média do IMC foi 24,8 ± 2,9 kg/m<sup>2</sup>, e das pacientes com ausência de patologias foi 23,2 ± 3,4 kg/m<sup>2</sup>. Não há diferença entre as médias dos dois grupos.

**Tabela 8 - IMC das pacientes com mastopatia fibrótica, segundo os antecedentes pessoais**

Antecedentes Pessoais	N	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança	
Alterações metab. glicose	12	24,8	2,9		
Sadia	8	23,2	3,4		
Outra patologia	5	23,6	2,1		
Câncer de mama	2	29,1	1,6		
Hipertensão arterial sistêmica	2	21,2	9,1		
Total	29	24,2	3,6	22,8	25,5

ANOVA: p=0,1740

N = número de pacientes

Medidas não aferidas em duas pacientes

#### 4.2.15 - Circunferência abdominal

A medida da circunferência abdominal variou de 65 a 96 cm, com a média 80,9 ± 9,7 cm (Tabela 9). Das pacientes com alteração do metabolismo da glicose a média foi 85,5 ± 8,4 cm, e das pacientes com ausência de patologias, 76,3 ± 8,4 cm.

**Tabela 9 - Circunferência abdominal das pacientes com mastopatia fibrótica, segundo os antecedentes pessoais**

<b>Antecedentes Pessoais</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Intervalo de Confiança</b>	
Alterações metab. glicose	12	85,5	8,5		
Sadia	8	76,3	8,4		
Outra patologia	5	74,2	5,8		
Câncer de mama	2	91,5	3,5		
Hipertensão arterial sistêmica	2	78,5	19,1		
Total	29	80,9	9,8	77,2	84,7

ANOVA:  $p=0,0410$

N = número de pacientes

Medidas não aferidas em duas pacientes

#### 4.2.16 - Tempo do diagnóstico da mastopatia

O tempo de seguimento das pacientes variou de 2 a 156 meses, com a média de  $49,5 \pm 43,9$  meses.

#### 4.2.17 - Tempo do diagnóstico do diabetes *mellitus*

Das 12 pacientes (38,7%), somente cinco (16,1%) tinham diagnóstico de diabetes *mellitus* prévio ao diagnóstico de mastopatia diabética. A média do tempo do diagnóstico do diabetes *mellitus* foi de 165,6 meses (variando de 72 a 300 meses).

### 4.3 - Imagem

#### 4.3.1 - Mamografia

Conforme ilustra a tabela 10, a mamografia foi compatível com mamas densas em seis pacientes (23,1%), com lesão benigna em oito (30,7%) e com lesão suspeita (figura 1) em outras sete (26,9%). O exame não apresentou

alterações em duas pacientes (7,7%) e em uma (3,8%) foram observadas microcalcificações suspeitas.

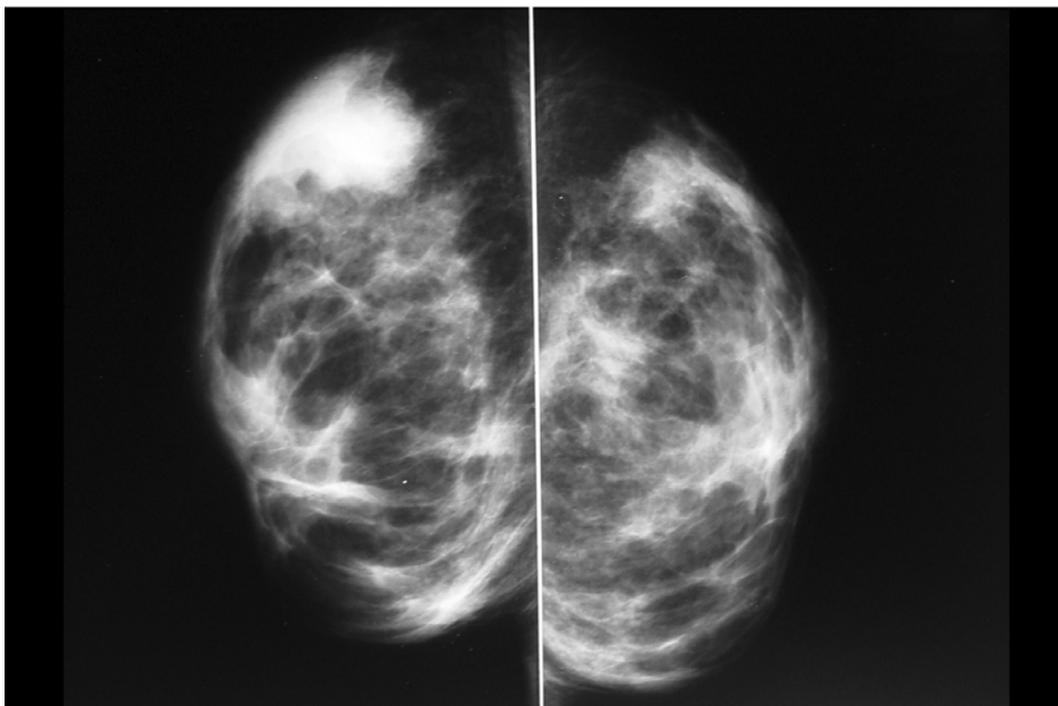


Figura 1 - Mamografia mostrando em mama direita uma assimetria de densidade classificada como BI-RADS IV

**Tabela 10 - Achados mamográficos das pacientes com mastopatia fibrótica**

Mamografia	N	%
Lesão benigna	8	30,8
Lesão suspeita	7	26,9
Mamas densas	6	23,1
Não relatada	2	7,7
Normal	2	7,7
Microcalcificações	1	3,8
Total	26	100,0

N = número de pacientes

Não realizaram o exame: cinco pacientes