

Τέσσερις περιπτώσεις ινώδους διαβητικής μαστοπάθειας

Δ. Καραμήτσος
Φ. Ηλιάδης
Α. Ζαντίδης
Τ. Διδάγγελος

Περίληψη

Περιγράφονται τέσσερις περιπτώσεις ανώδυνων μη συμφύμενων ογκιδίων μαστού σε τρεις γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 και μια υπερήλικα με ΣΔ τύπου 2. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση μπήκε μετά από βιοψία – με τη χρησιμοποίηση λεπτής βελόνας σε μια περίπτωση – αλλά στις τρεις επιβεβαιώθηκε και μετά χειρουργική αφαίρεση των όζων. Η αιτιολογία της ινώδους διαβητικής μαστοπάθειας είναι πιθανώς αυτοανοσοποιητική. Θεωρείται ότι ξεκινάει από τη συσσώρευση AGEs προς τα οποία αναπτύσσεται ανοσιακή απάντηση και μέσω TGFβ1 παράγεται κολλαγόνο που αυξάνει τελικά τον ινώδη ιστό. Οι χειρουργοί, οι γυναικολόγοι, οι παθολόγοι, οι γενικοί ιατροί και οι διαβητολόγοι πρέπει να γνωρίζουν αυτήν την οντότητα που εμφανίζεται σε διαβητικές γυναίκες και σπανιότερα σε άνδρες.

Η πρώτη αναφορά στην ινώδη διαβητική μαστοπάθεια είχε γίνει στο περιοδικό Lancet το 1984 με τη δημοσίευση δυο περιπτώσεων καλοήθων όγκων μαστού σε γυναίκες που είχαν μακροχρόνιο ΣΔ τύπου 1¹. Έκτοτε ακολούθησαν σποραδικές δημοσιεύσεις σε περιοδικά ογκολογικά. Η ιδιαιτερότητα αυτή ίσως συνέβαλε στην αγνόηση για πολλά χρόνια της διαβητικής μαστοπάθειας από τη διαβητολογική κοινότητα. Η πρώτη ανακοίνωση σε διαβητολογικό συνέδριο έγινε το 1997 στις ΗΠΑ². Το 2002, έγινε στο Diabetes Care δημοσίευση που επικεντρώθηκε στα ιστολογικά ευρήματα και έδειξε την ισχυρή συσχέτιση που υπάρχει με τον ΣΔ τύπου 1³. Μετά το 2002 ακολούθησαν αρκετές δημοσιεύσεις περιπτώσεων. Σε βιβλιογραφική αναζήτηση – επ' ευκαιρία περιπτώσεως – ο Sotome το 2006 συγκέντρωσε από τη μέχρι τότε διεθνή βιβλιογραφία 168 διαβητικές μαστοπάθειες σε ΣΔ τύπου 1 σε 29 δημοσιεύσεις⁴. Επίσης 25 περιπτώσεις διαβητικής μαστοπάθειας σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 είχαν γνωστοποιηθεί μέχρι το 2006 σε 10 δημοσιεύσεις⁴. Η επιπλοκή αυτή μπορεί να συμβεί σπανιότερα και σε άνδρες^{5,6}.

Από μελέτη του αρχείου των ασθενών μας είχαμε την ευκαιρία να διαπιστώσουμε τέσσερις περιπτώσεις ινώδους διαβητικής μαστοπάθειας μετά το 2002, τις οποίες παρουσιάζουμε παρακάτω και με την ευκαιρία ανασκοπούμε βραχέως τη σχετική βιβλιογραφία.

Διαβητολογικό Ιατρείο,
Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

Περιγραφή περιπτώσεων

Περίπτωση 1. Πρόκειται για ασθενή 33 ετών, με ιστορικό ΣΔ τύπου 1, διάρκειας 16 ετών, η οποία δεν εμφάνιζε μέχρι τότε κα-

μιά επιπλοκή του διαβήτη, εκτός από έναν αρχό-μενο καταρράκτη. Η ασθενής ακολουθούσε σχήμα ινσουλινοθεραπείας τριών ενέσεων και είχε συνήθως HbA1c μεταξύ 6,5 και 8,1% αλλά και μια τιμή 9,6% τέσσερις μήνες πριν από τη διαπίστωση ενός ψηλαφητού ανώδυνου ογκιδίου σε έναν μαστό. Η ασθενής ερευνήθηκε καταλλήλως και μετά από βιοψία με λεπτή βελόνα διαπιστώθηκε ότι υπήρχε ινώδης διαβητική μαστοπάθεια.

Περίπτωση 2. Πρόκειται για ασθενή 34 ετών με ιστορικό ΣΔ τύπου 1 διάρκειας 23 ετών, η οποία είχε υποβληθεί σε υαλοειδεκτομή και είχε αισθητική νευροπάθεια, νευροπάθεια του ΑΝΣ με μόνιμη ταχυκαρδία, χειροαρθροπάθεια, καθώς και μικρολευκωματινουρία. Η ασθενής υποβαλλόταν σε ινσουλινοθεραπεία με σχήμα τριών ενέσεων και δεν είχε δεχθεί αλλαγή σε σχήμα τεσσάρων ενέσεων. Ο διαβήτης της ήταν αρκετά ασταθής. Η HbA1c ήταν συνήθως πάνω από 8,5%. Η ασθενής ανακάλυψε ορατή διόγκωση του ενός μαστού, η ψηλάφηση του οποίου έδειξε τρία ευμεγέθη ανώδυνα ογκίδια. Βιοψία με βελόνη 14G (core biopsy) έδειξε ότι επρόκειτο για ινώδη διαβητική μαστοπάθεια.

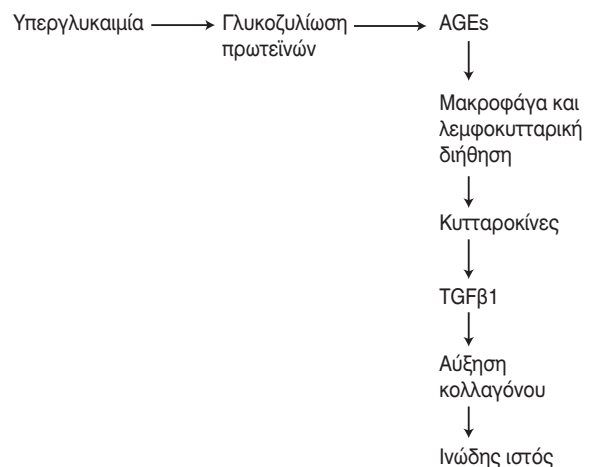
Περίπτωση 3. Πρόκειται για γυναίκα 48 ετών με διάρκεια διαβήτη 36 έτη, η οποία εμφάνισε ανώδυνες σκληρές μάζες και στους δυο μαστούς. Η ασθενής είχε υποβληθεί τα πρώτα χρόνια του διαβήτη σε ινσουλινοθεραπεία με μια ένεση το 24ωρο και αργότερα – μετά τα 17 έτη ηλικίας – ακολούθησε σχήμα δυο ενέσεων μείγματος ινσουλινών (30/70) και αργότερα προστέθηκε ένεση ταχείας δράσης ινσουλίνης το μεσημέρι. Από το 2006 υποβάλλεται σε σχήμα τεσσάρων ενέσεων το 24ωρο. Η ασθενής έχει εμφανίσει αμφιβληστροειδοπάθεια με μεγάλη έκπτωση της οπτικής οξύτητας, νεφροπάθεια, νευροπάθεια και χειροαρθροπάθεια. Η μαστοπάθεια διαπιστώθηκε το 2005 όταν και τα καλοήγη ογκίδια αφαιρέθηκαν χειρουργικώς και οι βιοψίες έδειξαν ινώδη μαστοπάθεια. Η ασθενής το 2006 υποβλήθηκε σε εγχείρηση παράκαμψης των στεφανιαίων αρτηριών με κρεατινίνη ορού 4 mg/dl. Έναν χρόνο αργότερα άρχισε να υποβάλλεται σε χρόνια αιμοκάθαρση. Η HbA1c μετά το 1991 που βρέθηκε στην παρακολούθησή μας ήταν δυσανάλογα αυξημένη (συνήθως HbA1c 8,5 έως 9,8%) σε σχέση με τις αναφερόμενες τιμές γλυκόζης.

Περίπτωση 4. Πρόκειται για μια λιπόσαρκη ασθενή ηλικίας 80 ετών με ΣΔ τύπου 2 που είχε διάρκεια διαγνωσμένου διαβήτη 25 έτη και τα τελευταία 14 χρόνια υποβαλλόταν σε ινσουλινοθεραπεία με σχήμα δυο ενέσεων ινσουλίνης NPH. Η

ασθενής χρειαζόταν μικρές δόσεις ινσουλίνης (22 μονάδες το 24ωρο) και συχνά αυτοβούλως παρέλειπε τη βραδινή δόση ινσουλίνης αυξάνοντας – σε αντιρρόπηση – την πρωινή δόση αυτοβούλως. Ο βυθός του οφθαλμού είχε μερικά εξιδρώματα. Η ασθενής ανακάλυψε στη διάρκεια λουτρού καθαριότητας μια ανώδυνη σκληρή μάζα στον έναν μαστό την οποία αποτελούσαν τρία μη συμφυόμενα ογκίδια συνολικής διαμέτρου 5,5 cm τα οποία αφαιρέθηκαν και κατά τη βιοψία φάνηκε ότι ήταν ινώδης και κυστική μαστοπάθεια. Η HbA1c κατά τη διάγνωση ήταν 9,5%.

Συζήτηση

Περιγράψαμε παραπάνω τέσσερις περιπτώσεις ινώδους διαβητικής μαστοπάθειας που διαγνώστηκαν σε τρεις γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 και σε μια γυναίκα με ΣΔ τύπου 2. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για ΣΔ τύπου 1⁴. Οι περιπτώσεις ινώδους διαβητικής μαστοπάθειας σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 2 είναι λιγότερες⁴. Η πάθηση μπορεί να εμφανιστεί και σε μη διαβητικές γυναίκες και σπανιότερα σε άνδρες^{5,6}. Η συνύπαρξη χρόνιων επιπλοκών, ιδίως αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας, συνηγορεί για το ότι η επιπλοκή αυτή δημιουργείται με αντίστοιχους μηχανισμούς, όπως συμβαίνει στις άλλες επιπλοκές του διαβήτη (Σχ. 1) και υπάρχει η άποψη της ανοσιακής αιτιολογίας με πρωταρχικό ερέθισμα για ανοσιακή κινητοποίηση την αντίδραση στις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες (AGEs)⁷. Θεωρείται ότι λόγω των AGEs κινητοποιούνται μακροφάγα και λεμφοκύτταρα, εκκρίνονται από αυτά κυτταροκίνες και τελικά έχου-



Σχήμα 1

με αύξηση του TGFβ1, ο οποίος προκαλεί παραγωγή κολλαγόνου που είναι απαραίτητο ώστε τελικά να συμβεί ίνωση⁷.

Στη διαγνωστική διαδικασία χρησιμοποιούνται πριν από τη βιοψία υπερηχογράφημα, μαστογραφία και μαγνητική τομογραφία. Στην παθολογοανατομική εξέταση διαπιστώνονται χηλοειδής ίνωση, λεμφοκυτταρική περιαγγειίτιδα, μονοκυτταρική φλεγμονή των πόρων και των λοβιδίων. Σε πολλές περιπτώσεις διαπιστώνεται η ύπαρξη επιθηλιοειδών ινοβλαστών, οι οποίοι αρχικά θεωρήθηκαν ειδικό χαρακτηριστικό της διαβητικής μαστοπάθειας, γεγονός, όμως, που δεν είναι σωστό. Επίσης ανευρίσκονται μυοϊνοβλάστες⁸.

Ο Byrd και συν. δημοσίευσαν αναδρομική ανάλυση αρκετών χιλιάδων βιοψιών μαστού και βρήκαν οκτώ περιπτώσεις⁹. Όλες οι ασθενείς είχαν και χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη. Οι Logan και Hoffman¹⁰ διαπίστωσαν 36 περιπτώσεις διαβητικής ινώδους νόσου του μαστού μεταξύ 61.000 βιοψιών που έγιναν σε μια 12ετία (1976-1988) και περιέγραψαν σχετικά διαγνωστικά κριτήρια όπως:

1. Μακροχρόνιος ΣΔ τύπου 1.
2. Ένας ή περισσότεροι σκληροί και ανώδυνοι όζοι ή ογκίδια με ανώμαλο σχήμα, μη συμφύμενοι με το δέρμα, συχνά αμφοτερόπλευροι.
3. Στη μαστογραφία διαπίστωση πυκνού αδενικού ιστού.
4. Ισχυρή ακουστική σκιά στο υπερηχογράφημα.
5. Ισχυρή αντίσταση στην προσπάθεια κίνησης της λεπτής βελόνας βιοψίας μπρος-πίσω μέσα στον όζο.

Ο Camuto συμπλήρωσε τα παραπάνω κριτήρια με τις εξής επιπλέον παρατηρήσεις¹¹.

1. Η μαστογραφία δείχνει μια αυξημένη πυκνότητα ιστού, αλλά δεν επιβεβαιώνει ύπαρξη τοπικής μάζας.
2. Οι υπέρηχοι αποτυγχάνουν να ταυτοποιήσουν μια συμπαγή ή κυστική μάζα.
3. Δεν θεωρείται η βιοψία με λεπτή βελόνα επαρκής για τη διάγνωση, δεδομένου ότι δεν παρέχει πάντοτε σαφή αποτελέσματα.

Στις τέσσερις δικές μας περιπτώσεις παθολογοανατομικώς διαπιστώθηκε στους όζους του μαστού λεμφοκυτταρική λοβιολίτιδα και χηλοειδής ίνωση. Σε δύο από τις δικές μας περιπτώσεις υπήρχε χειροαρθροπάθεια, αλλά στην τελευταία δεν περιγράφεται λεμφοκυτταρική διήθηση και επομένως η παθογένειά τους δεν είναι παρόμοια. Η ινώδης διαβητική μαστοπάθεια κατά κανόνα είναι

ανώδυνη. Σπανίως οι όζοι της διαβητικής μαστοπάθειας είναι επώδυνοι¹². Η μαστοπάθεια αυτή δεν σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα καρκίνου, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο να περικλείεται καρκίνος στο κέντρο του ινώδους ιστού. Με τον συνδυασμό κλινικής εξέτασης, υπερήχων, μαστογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας τίθεται με υψηλή υπόνοια η διάγνωση ινώδους διαβητικής μαστοπάθειας, αλλά για κάθε ενδεχόμενο πρέπει να γίνεται βιοψία προς αποκλεισμό κακοήθειας. Η βιοψία με λεπτή βελόνα δύσκολα αποδίδει ικανοποιητική ποσότητα ιστού και ο χειριστής έχει αντίληψη αυξημένης σκληρότητας¹³. Αν αποτύχει η βιοψία με λεπτή βελόνα πρέπει να γίνεται βιοψία με τροκάρο (core biopsy) ή εν ανάγκη ανοιχτή βιοψία.

Η εγχείρηση για αφαίρεση των όζων της ινώδους διαβητικής μαστοπάθειας διενεργείται στις περισσότερες περιπτώσεις, οπότε αποκλείεται με βεβαιότητα η ύπαρξη κακοήθειας. Όμως, όταν οι όζοι δεν είναι μεγάλοι και η βιοψία δείχνει σημεία ινώδους διαβητικής μαστοπάθειας δεν απαιτείται εγχείρηση για αφαίρεσή τους. Εξάλλου, περιγράφεται ότι η ινώδης διαβητική μαστοπάθεια έχει την τάση να υποτροπιάζει και μετά την εγχείρηση. Σε μια δημοσίευση από 19 περιπτώσεις που χειρουργήθηκαν αναφέρθηκε υποτροπή στις εξί⁸.

Συμπερασματικά. Περιγράψαμε τέσσερις περιπτώσεις καλοήθων, ανώδυνων, μη συμφύμενων με το δέρμα ογκιδίων μαστού. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση μπήκε μετά από βιοψία –στη μία περίπτωση με τη χρησιμοποίηση λεπτής βελόνας– αλλά στις τρεις επιβεβαιώθηκε και μετά χειρουργική αφαίρεση των όζων. Η αιτιολογία της ινώδους διαβητικής μαστοπάθειας είναι πιθανώς αυτοανοσοποιητική. Ξεκινάει από τη συσσώρευση AGEs προς τα οποία αναπτύσσεται ανοσιακή απάντηση και μέσω TGFβ1 παράγεται κολλαγόνο που αυξάνει τελικά τον ινώδη ιστό. Οι χειρουργοί, οι γυναικολόγοι, οι παθολόγοι και οι διαβητολόγοι πρέπει να γνωρίζουν αυτήν την οντότητα που εμφανίζεται σε διαβητικές γυναίκες και σπανιότερα σε άνδρες.

Abstract

Karamitsos DT, Iliadis F, Zantidis A, Didangelos T. Four cases of fibrous diabetic mastopathy. Hell Diabetol Chron 2008; 4: 301-304.

Four cases of diabetic fibrous mastopathy were described –in three type 1 diabetic women and one

type 2 diabetic woman. In all these women the diagnosis has been made after biopsy – one with fine needle – but in three of them were confirmed also after surgical operation. The fibrous diabetic mastopathy may represent an immune reaction to AGES with attraction of macrophages and lymphocytes which produce cytokines and through TGFβ1 the collagen which produced ultimately increases the fibrous tissue. Surgeons, gynaecologists, diabetologists, and general practitioners must be aware of this complication which appears in diabetic women and rarely in diabetic men.

Βιβλιογραφία

1. Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis and cheiroarthropathy in type I diabetes mellitus. *Lancet* 1984; 1: 193-195.
2. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting, 1997. Endothelial dysfunction, neuropathy and the diabetic foot, diabetic mastopathy, and erectile dysfunction. *Diabetes Care* 1998; 21: 183-189.
3. 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: 121-126.
4. Sotome K, Ohnishi T, Miyoshi R, et al. An uncommon case of diabetic mastopathy in type II non-insulin dependent diabetes mellitus. *Breast Cancer* 2006; 13: 205-209.
5. Hunfeld KP, Bassler R, Kronsbein H. Diabetic mastopathy in the male breast – a special type of gynecomastia. A comparative study of lymphocytic mastitis and gynecomastia. *Pathol Res Pract* 1997; 193: 197-205.
6. Weinstein SP, Conant EF, Orel SG, Lawton TJ, Acs G. Diabetic mastopathy in men: imaging findings in two patients. *Radiology* 2001; 219: 797-799.
7. Schwartz IS, Strauchen JA. Lymphocytic mastopathy. An autoimmune disease of the breast? *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 725-730.
8. Ely KA, Tse G, Simpson JF, Clarfeld R, Page DL. Diabetic mastopathy. A clinicopathologic review. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 541-545.
9. Byrd BF Jr, Hartmann WH, Graham LS, Hogle HH. Mastopathy in insulin-dependent diabetics. *Ann Surg* 1987; 205: 529-532.
10. Logan WW, Hoffman NY. Diabetic fibrous breast disease. *Radiology* 1989; 172: 667-670.
11. Camuto PM, Zetrenne E, Ponn T. Diabetic mastopathy: a report of 5 cases and a review of the literature. *Arch Surg* 2000; 135: 1190-1193.
12. Perret WL, Malara FA, Hill PA, Cawson JN. Painful diabetic mastopathy as a reason for mastectomy. *Breast J* 2006; 12: 559-562.
13. Thomcroft K, Forsyth L, Desmond S, Audisio RA. The diagnosis and management of diabetic mastopathy. *Breast J* 2007; 13: 607-601.

Λέξεις-κλειδιά:

Όζοι μαστού
Ίνωση
TGFβ1

Key-words:

Mammary nodules
Fibrosis
TGFβ1