

# LOBULITE LINFOCÍTICA ESCLEROSANTE - a propósito de um caso clínico

Carvalho G., Silva T., Sousa R., Franco S., Cortesão P., Oliveira C.

Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C.)  
Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C.)

Correspondência:  
Giselda Carvalho  
Serviço de Ginecologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
3000 Coimbra, PORTUGAL

## RESUMO

Apresenta-se um caso clínico de lobulite linfocítica esclerosante (LLS), entidade que simula o carcinoma da mama e cujo diagnóstico é histológico. O conhecimento desta condição permite que se pense nela pré-operatoriamente, evitando uma cirurgia radical em doentes com um contexto clínico adequado e sem evidência imagiológica e/ou citológica de malignidade.

**Palavras chave:** lobulite linfocítica esclerosante, mastopatia linfocítica, mastopatia diabética, mastopatia fibrosa, carcinoma mama, linfoma MALT.

## SUMMARY

A clinical case of sclerosing lymphocytic lobulitis (SLL) is presented, condition that mimics breast cancer and which diagnosis is histological. One should take this into concern pre-operatively, in order to avoid a radical surgery when the patient has the adequate clinical context and has no evidence of malignancy imagiological or citological.

**Key words:** sclerosing lymphocytic lobulitis, lymphocytic mastopathy, diabetic mastopathy, fibrous mastopathy, breast cancer, MALT lymphoma.

## INTRODUÇÃO

A lobulite linfocítica esclerosante (LLS) ou mastopatia linfocítica, diabética ou fibrosa é uma entidade clínico-patológica benigna, que surge em mulheres jovens (média idade 34-47 anos)<sup>1</sup>. Os casos relatados sugerem uma etiologia autoimune, dada a frequente associação com manifestações clínicas de diabetes mellitus insulino-dependente e suas complicações, particularmente retinopatia, bem como outras doenças autoimunes, tais como tiroidite de Hashimoto's. A adopção de uma atitude terapêutica conservadora é aconselhada, apesar do risco teórico de ocorrerem alterações linfomatosas das células B na LLS, por analogia com lesões idênticas noutros locais (linfoma MALT).

## CASO CLÍNICO

Em Agosto de 1992 uma doente do sexo feminino, com 31 anos de idade, consultou o Serviço de Ginecologia dos H.U.C., por apresentar nódulo mamário. História de diabetes mellitus insulino-dependente mal controlada desde os 11 anos de idade, mas sem complicações. Nos seus antecedentes pessoais não foram registadas quaisquer outras patologias, nomeadamente da tiróide. Menarca espontânea aos 11 anos, com ciclos regulares 3-4/28-30, contracepção hormonal desde há 5 anos. Gesta 1/ para 1 (parto eutócico), tendo amamentado cerca de 9 meses.

A doente era portadora de uma mamografia não esclarecedora devido à densidade mamária, e de uma ecografia que revelava uma massa heterogénea mal definida, localizada no quadrante supero-externo da mama esquerda. Ao exame mamário palpava-se nódulo com 2 cm de diâmetro, bem delimitado, móvel, indolor, localizado ao quadrante supero-externo da mama esquerda.

Realizou-se citopunção aspirativa, cujo resultado foi insuficiente para diagnóstico. A doente foi internada e submetida a biópsia excisional do referido nódulo mamário, cujo estudo histológico revelou tratar-se de mastopatia fibrosa. Seis anos depois deste episódio, ao exame mamário foi detectada uma massa vagamente nodular, irregular, com 3x5 cm, pouco móvel e indolor, localizada ao quadrante supero-externo da mama direita, com expressão ecográfica muito fraca, esboçando uma zona heterogénea com focos de atenuação posterior, podendo traduzir a presença de fibrose.

A citopunção aspirativa realizada foi insuficiente para diagnóstico por inexistência de elementos celulares, pelo que se efectuou punção aspirativa ecoguiada, cujo resultado citológico revelou células suspeitas de carcinoma. A doente foi internada e submetida a biópsia da lesão dirigida por "arpão". O estudo histológico da peça operatória mostrou tecido mamário com estroma muito fibroso, denso, com raras unidades ducto-acinares atroficas, envolvidas por escasso infiltrado linfóide e ausência de infiltração neoplásica (Figura 1).

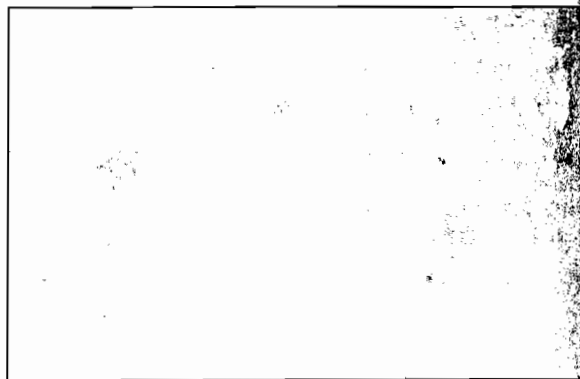


Figura 1 - Unidades ducto-acinares atroficas, envolvidas por infiltrado linfóide e tecido mamário com estroma fibroso.

Em face deste resultado histológico realizou-se biópsia "por pistola", que confirmou a ausência de aspectos neoplásicos. Neste contexto clínico, a doente foi submetida a

quadrantectomia dos quadrantes externos da mama direita, em Fevereiro de 1999, sendo o diagnóstico histológico definitivo de lobulite linfocítica esclerosante (Figura 2).

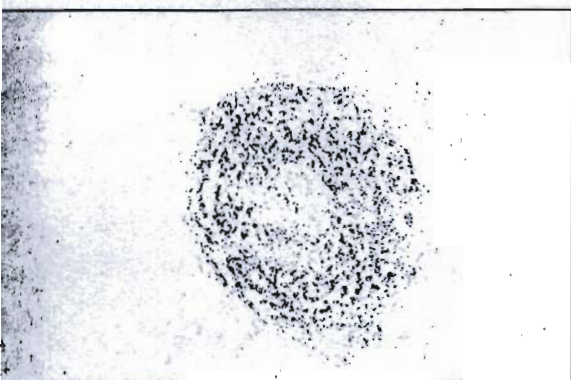


Figura 2 - Infiltrado linfocítico lobulocêntrico periductal.

## DISCUSSÃO

Em 1984 Soler & Khardori<sup>2</sup> descreveram a existência da associação entre patologia benigna da mama e tiroidite, num grupo selecionado de doentes com diabetes mellitus tipo I, sugerindo uma etiologia autoimune, possivelmente relacionada com a anormal glicosilação e o aumento das ligações cruzadas intermoleculares observadas nos doentes diabéticos, as quais conduzem a uma resistência à degradação do colagénio. Estudos subsequentes, apoiados em casos clínicos,

corroboraram uma provável natureza autoimune para as doenças fibrosas da mama (Quadro 1).<sup>2,3,4,5,6,7,8.</sup>

Lammie e al.<sup>8</sup>, em 1991 apresentaram estudos que revelaram um aumento da expressão dos antígenos HLA-DR<sup>3,4 e 5</sup> nas células epiteliais dos lóbulos mamários envolvidos na LLS, à semelhança dos achados histológicos noutras doenças autoimunes, tais como a "insulinite" pancreática, a síndrome de Sjögren e a tiroidite de Hashimoto's. Contudo, parece não existir um sub-grupo de histocompatibilidade nos diabéticos, com particular risco para o desenvolvimento de LLS2.

A lobulite linfocítica esclerosante é uma condição inflamatória e fibrótica da mama, benigna, que ocorre em mulheres jovens, pré-menopáusicas. A maioria das doentes apresenta diabetes mellitus insulino-dependente de longa data (o intervalo entre o início da diabetes e o início da lesão na mama é cerca de 20 anos)<sup>1</sup>, com complicações na altura da apresentação clínica, particularmente retinopatia (51% dos casos)<sup>1,2,4,7.</sup>

Esta entidade está associada a outras condições autoimunes, especialmente da tiróide. Em 50% dos casos<sup>9</sup>, há elevação do título de anticorpos microsomais da tiróide.

Quadro Nº 1 - Sumário das apresentações clínicas - LLS (adaptado de The Breast<sup>9</sup>)

Referência	Nº pacientes	Média idades	Nº c/ diabetes mellitus	Nº c/ envolvimento bilateral	Nº c/ outras doenças autoimunes
Soler & Khardori	12	32.1	12	10	5
Gump & McDermott	11	35	11	5	3
Byrd et al.	8	33.9	8	?	?
Schwartz & Strauchen	8	38	1	?	2
Tomaszewski et al.	8	39.5	8	2	?
Foschini et al.	2	39.5	2	1	1
Lammie et al.	13	35.7	3	2	4
TOTAL	62	36.2	45	21	15

A manifestação clínica comum da LLS é a de uma massa assintomática (por vezes dolorosa), dura e sólida, mal delimitada e que clinicamente simula um carcinoma<sup>9</sup>. Os sintomas são bilaterais em 50% dos doentes<sup>2,3</sup>.

Na maioria dos casos a imagiologia não apresenta aspectos característicos; traduz-se num aumento da densidade do parênquima e/ou distorsão localizada do estroma na mamografia, ou uma massa mal definida, hipocogénica, com atenuação posterior marcada, na ecografia<sup>10</sup>.

A citopunção aspirativa é frequentemente insuficiente para o diagnóstico, pela dificuldade em colher uma amostra adequada devido à natureza acelular das lesões fibróticas densas.

O diagnóstico da LLS é histológico. Macroscopicamente apresenta-se como um tecido branco-acinzentado, com dimensões variáveis entre 1 a 6 cm, firme e mal definido, na maioria dos casos indistinguível do restante parênquima mamário<sup>1,8</sup>. Histologicamente manifesta-se por fibrose com padrão vagamente multinodular em redor de estruturas ducto acinares atroficas. Associadamente há um infiltrado linfocítico lobulocêntrico, perivascular e periductal, de intensidade variável<sup>9</sup>. Estudos imunohistoquímicos revelaram que o infiltrado linfocítico consiste predominantemente em células B policlonais<sup>5,6,8</sup>, e que as células epiteliais dos lóbulos atingidos expressam antígenos HLA-DR<sup>5,8</sup>, características observadas noutras doenças autoimunes.

As recorrências após excisão não são raras. Se se adoptar uma atitude terapêutica conservadora, o controlo rigoroso das

doentes é recomendado, devido ao risco teórico de desenvolvimento de linfoma. As semelhanças morfológicas entre a tiroidite de Hashimoto's, a síndrome de Sjögren e o aumento da incidência de linfoma nestas situações, levanta a possibilidade da LLS preceder o desenvolvimento do linfoma mamário tipo MALT<sup>5</sup>. O linfoma primário da mama é um tumor raro, (representa apenas 0.14% das neoplasias primárias da mama)<sup>11</sup>, e apresenta uma distribuição bimodal. É de referir que a maioria dos casos são de células de linhagem B - linfoma de células B de alto grau tipo Burkitt, ocorre em mulheres jovens e sugere uma patogenia viral ou uma perda do controlo genético de um pequeno grupo de linfócitos mamários. No grupo mais idoso, como é descrito por N. Rooney et al.<sup>11</sup>, parece existir um antígeno responsável pela indução da lobulite linfocítica a qual, eventualmente, se transforma em linfoma. Não há pois características clínicas ou imagiológicas específicas que confirmem o diagnóstico de lobulite linfocítica esclerosante, no entanto este deve ser considerado em presença de uma mulher jovem com diabetes mellitus tipo I de longa duração, que apresenta um nódulo sólido da mama, particularmente perante alterações bilaterais ou mastalgia ou a coexistência de outras doenças autoimunes<sup>9</sup>. Se o diagnóstico fôr colocado pré-operatoriamente e não houver evidência de malignidade na citologia ou imagiologia, é possível evitar a biópsia excisional, embora a maioria dos autores a recomende em mulheres com idade superior aos 30 anos<sup>9</sup>. No caso clínico descrito, a doente apresenta patologia mamária bilateral,

enquadrada numa história clínica de diabetes mellitus tipo I com uma evolução de mais de vinte anos, sem complicações, nomeadamente retinopatia ou doenças autoimunes concomitantes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Inflammatory and reactive tumors. Rosen P P, ed. Breast Pathology. New York: Lippincott Raven, 1997: 23-56.
2. Soler N G, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis and cheiroarthropathy in type I diabetes mellitus. Lancet 1984; 1: 193-5.
3. Gump F E, McDermott J. Fibrous disease of the breast in juvenile diabetes. N Y State J Med 1990; 90: 356-7.
4. Byrd B F, Hartmann W H, Graham L S, Hogle H H. Mastopathy in Insulin-dependent diabetics. Ann Surg 1987; 205: 529-32.
5. Schwartz I S, Strauchen J A. Lymphocytic mastopathy. An autoimmune disease of the breast? Am J Clin Pathol 1990; 93: 725-30.
6. Tomaszewski J E, Brooks J J, Hicks D, Livolsi V A. Diabetic mastopathy: an autoimmune mastitis? (Abstract) United States and Canadian Academy of Pathology, Annual Meeting. Lab Invest 1990; 62: 587: 100A.
7. Foschini M P, Cavazza A, Pinto I M M, Eusebi V. Diabetic fibrous mastopathy. Virchows Archiv [ A ] Pathol Anat 1990; 417: 529-32.
8. Lammie G A, Bobrow L G, Staunton M D M, Levison D A, Page G, Millis R R. Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast – evidence for an autoimmune pathogenesis. Histopathology 1991; 19: 13-20.
9. Ravichandran D, Carty N J, Al-Talib R K, Theaker J M, Rubin C, Royle G T. Sclerosing lymphocytic lobulitis. A benign breast condition simulating carcinoma. The Breast 1994; 3: 113-115.
10. Williams P H, Rubin C M, Theaker J M. Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast. Clinical Radiology 1995; 50: 165-167.
11. Rooney N, Snead D, Goodman S, Webb A J. Primary breast lymphoma with skin involvement arising in lymphocytic lobulitis. Histopathology 1994; 24: 81-84.