

COMPLESSO IPERTROFIA MAMMARIA-FIBROADENOMA NEL GATTO: OSSERVAZIONI ANATOMO-ISTOPATOLOGICHE E IMMUNO-ISTOCHEMICHE.

Pirino S., Pau S., Zedda M.T., Sanna E., Leoni A., Nieddu A.M., Mura A.* Bronzini R.*

Istituto di Patologia Generale, Anatomia Patologica e Clinica Ostetrico-Chirurgica Veterinaria

*Istituto di Anatomia e Istologia Patologica - Facoltà di Medicina e Chirurgia. Università degli Studi di Sassari

INTRODUZIONE

Il "complesso ipertrofia mammaria-fibroadenoma" (MH-FC) è una mastopatia caratterizzata da una proliferazione displastico/neoplastica degli acini, dei dotti e dello stroma mammario con rapido e considerevole aumento di volume dell'organo. Essa è stata descritta per la prima volta con il nome di "*ipertrofia mammaria felina*" (Allen *et al.*, 1973) e successivamente segnalata da vari AA. con le denominazioni di "*epiteliosi*" (Hampe *et al.*, 1974), "*iperplasia fibroadenomatosa*" (Mandel *et al.*, 1974), "*complesso ipertrofia mammaria felina/fibroadenoma*" (Hayden *et al.*, 1981), "*ipertrofia mammaria benigna*" (Mandelli *et al.*, 1984), e "*mastopatia fibro-adenomatosa*" (Cristarella *et al.*, 1995). Le varianti cistiche papillari sono state riportate come "*ipertrofia papillare cistica*" (Hinton e Gaskell, 1977) e "*iperplasia fibroepiteliale papillare intraduttale*" (Dorn *et al.*, 1983).

La patologia, di cui sono stati descritti casi di regressione spontanea (Mandel *et al.*, 1973) non è correlata a fattori di razza ma tende a manifestarsi soprattutto in soggetti di età inferiore ai 2 anni. In realtà, il complesso fibroadenoma-ipertrofia mammaria sembra dipendere dalla stimolazione endogena e/o esogena di tipo progestinico: esso si riscontra infatti in gatte gravide (Allen *et al.*, 1973; Hinton e Gaskell, 1977; Hayden *et al.*, 1981) o con falsa gravidanza (Allen *et al.*, 1973; Hayden *et al.*, 1981) e in gatte intere a seguito a somministrazione di alte dosi di progestinici per la soppressione dei calori o per problemi dermatologici (Allen *et al.*, 1973; Mandel, 1975). La malattia è stata riscontrata anche nei soggetti castrati, femmine e maschi, sottoposti a terapie progestiniche (Hinton e Gaskell, 1977; Hayden *et al.*, 1981; Bethlem e van der Luer, 1983; Dorn *et al.*, 1983) e perfino in un maschio intero di 12 mesi trattato con Ciproterone acetato (Cristarella *et al.*, 1995).

Casi di MH-FC sono stati segnalati anche nella cagna (Mandelli e Finazzi, 1983; Cristarella *et al.*, 1996). Uno studio condotto da Hayden (1981) per ricercare recettori cellulari per estrogeni e progesterone evidenziò solo recettori per il progesterone.

MATERIALI E METODI

Il materiale esaminato apparteneva a 6 gatti (5 femmine ed 1 maschio), presentati presso l'ambulatorio di Clinica Ostetrica dell'Istituto, più due reperti inviati da liberi professionisti per

accertamenti istopatologici. I dati relativi all'anamnesi ed all'esame obiettivo particolare dell'apparato mammario e genitale dei soggetti e la terapia praticata sono riassunti in tabella 1. Campioni di tessuto mammario e linfonodi tributari sono stati fissati in formalina al 10%, tamponata con carbonato di calcio, inclusi in paraffina, sezionati e sottoposti a colorazione con Ematossilina Eosina (E.E.), Bleu di Toluidina, Tricromica di Masson. Le sezioni sono state inoltre sottoposte a processazione immunohistochimica con la tecnica di ABC immunoperossidasi previa incubazione con anticorpi monoclonali (anti-pan citocheratine -clone KL1- diluizione 1:900, anti-recettore umano per progesterone -clone 1A6- diluizione 1:100, anti-recettore umano per estrogeni -clone 1D5- diluizione 1:100, anti-vimentina -clone V9- diluizione 1:40, anti- α actina della muscolatura liscia -clone 1A4- diluizione 1:500) e policlonali (anti-proteina S100 diluizione 1:3500 e anti-testosterone diluizione 1:80). Per rendere maggiormente disponibili i determinanti antigenici le sezioni da saggiare con anti-citocheratine sono state trattate per 30', a temperatura ambiente, con pepsina all'1% in HCL 0,01 N; mentre quelle da cimentare con gli altri anticorpi anti-(estrogeni e progesterone) sono stati irradiate con microonde per 19 minuti alla potenza di 350 Watt previa immersione in tampone citrato 0,1 Mol/l a pH 6. Tutte le sezioni sono state lavate per 10' in tampone fosfato e incubate per 60' a temperatura ambiente con un anticorpo secondario biotinato diluito 1/200; la reazione colorimetrica è stata svelata con la 3,3-diamminobenzidina tetraidrocloride. I preparati sono stati contrastati con Emallume di Mayer per l'evidenziazione dei nuclei.

RISULTATI

Le linee mammarie erano interessate sempre bilateralmente con coinvolgimento spesso totale delle mammelle. Queste si presentavano tumefatte, rotondeggianti e di dimensioni variabili da 2,5 a 7 cm.. La cute era, in alcuni casi, iperemica in vicinanza dei capezzoli. La superficie di taglio era di aspetto rosato, "simil mixomatoso" e ricca di vasi.

L'esame istopatologico evidenziava un'abbondante proliferazione di strutture epiteliali riferibili a componente ghiandolare (alveoli e dotti) immerse nel tessuto connettivo. Quest'ultimo, predominante rispetto al parenchima interstiziale, si presentava a trama lassa fuso con banderelle di collagene maturo interposte ai lobuli. La componente cellulare era costituita da fibroblasti immersi in abbondante sostanza fondamentale ricca di mucopolisaccaridi acidi, come dimostrato dalla reazione metacromatica dopo colorazione con bleu di Toluidina 1%.

I linfonodi tributari erano nella norma.

L'analisi dei risultati immuno istochimici evidenziava nel complesso i seguenti dati:

- Anti Actina L – positività ben evidente per le cellule mioepiteliali, per le cellule basali dei dotti e per la muscolatura liscia;
- Anti Vimentina – positività per le cellule stromali ed in particolare per i fibroblasti e per le cellule endoteliali; moderata quella per le cellule muscolari lisce;
- Anti proteina S 100 – buona positività, specifica per le cellule mioepiteliali e basali dei dotti;
- Anti Testosterone – costante negatività;
- Anti Recettori per Estrogeni – debole positività a livello citoplasmatico, rara a livello nucleare per gli epitelii alveolari e duttali;
- Anti Recettori per Progesterone – debole positività a livello citoplasmatico, incostante a livello nucleare per gli epitelii alveolari e duttali e rara per le cellule stromali;
- Anti Pan Citocheratine – intensa positività per l'epitelio alveolare, il mioepitelio, l'epitelio duttale e basale dei dotti.

DISCUSSIONE

La nostra casistica, seppure non ampia, è tuttavia, considerata la rarità dell'affezione, numericamente non trascurabile; essa comprende, inoltre, una molteplicità di situazioni (femmine gravide [2] o in falsa gravidanza con piometra [1], gatte gravide trattate durante il calore con progestinico [1], gatte trattate con progestinico per sopprimere il calore [2] e gatti maschi orchiettomizzati e trattati con progestinico [1]).

Da evidenziare la giovane età della maggioranza dei soggetti (10-13 mesi), riscontro per altro in linea con quanto già riportato da altri AA.

In tutti i casi esaminati è stato riscontrato un quadro istopatologico tipico del complesso Fibroadenoma- iperplasia mammaria.

Gli accertamenti immuno istochimici hanno evidenziato la presenza (benché modica) di recettori per il progesterone e per gli estrogeni. Tale dato si discosta da quanto osservato da Hayden (1981) che, avvalendosi di una tecnica radioimmunologica, aveva evidenziato esclusivamente recettori per il progesterone.

Non risultano differenze tra maschio e femmine per quanto riguarda l'evidenziazione dei recettori ormonali a livello mammario. A tal proposito va tenuto presente che l'unico maschio studiato era stato sottoposto ad orchietomia e trattato con progestinico 36 giorni prima della mastectomia; di conseguenza, le mammelle avevano subito l'influsso dell'ormone esogeno femminile per lungo tempo. Inoltre, poiché le nostre osservazioni si riferiscono ad uno stadio avanzato di MH-FC, si potrebbero supporre modifiche dei quadri istopatologici e dei recettori steroidei nel decorso della mastopatia. Per quanto riguarda l'eziopatogenesi non sarebbe da escludere l'ipotesi di una

predispozione genetica considerata la stretta parentela (sorelle) tra due soggetti (n° 4 e 5) che quasi in contemporanea avevano manifestato ipertrofia mammaria.

Tabella 1

gatto n°	età	Sesso	razza	anamnesi e stato presente	mammelle interessate
1	12 mesi	F	comune europeo	Gravida (30 giorni circa)	Sn: M. 1-2-3-4 Dx: M. 1-2-3-4
2	10 mesi	F	comune europeo	Gatta con piometra aperta, accoppiata circa 30 giorni prima	Sn: M. 2-3 Dx: M. 2-3
3	10 mesi	M	comune europeo	Orchiectomia + M.A.* (20 mg. i.m.) per inibirne la demarcazione del territorio	Sn: M. 1-2-3-4 Dx: M. 1-2-3-4
4	13 mesi	F	comune europeo	Trattata con M.A.P.● (s.c.) durante il calore gravida (45 giorni circa)	Sn: M. 1-2-3-4 Dx: M. 1-2-3-4
5	13 mesi	F	comune europeo	Sorella della gatta n° 4 , gravida (30 giorni circa)	Sn: M. 1-2 Dx: M. 3
6	11 mesi	F	persiano	Soppressione del calore un mese prima con megestrolo acetato (s.c.)	Sn: M. 1-2-3-4 Dx: M. 1-2-3-4
7	----	F	comune europeo	-----	Sn: M1-2-3-4 Dx: M1-2-3-4
8	2 anni	F	comune europeo	Trattata con M.A.* (s.c.) per inibire la comparsa dei calori	Sn: M. 1-2-3-4 Dx: M. 1-2-3-4

* M.A. (megestrol acetato)

● M.A.P. (medrossiprogesterone acetato)

BIBLIOGRAFIA

- Allen HL. Feline mammary hypertrophy. *Vet. Pathol.*, **10**:501-508, 1973.
- Bethlem M, van der Luer RJ. Feline fibro-epithelial hyperplasia in 3 castrated tomcats following treatment with progestagens. *Tijdschr Diergeneeskd*, **118**:650-652, 1993;
- Corrò M.: Diagnosi istopatologica delle neoplasie mammarie del cane e del gatto, *Boll. Ass. It. Vet. Piccoli Animali*, **1**:37-49, 1991;
- Cristarella S, Ferro D, Scirpo A, Gimbo A. Mastopatia fibroadenomatosa da abuso progestageneo (Ciproterone) nel gatto maschio. *Atti A.S.Sa.V.*, **2**:20-21, 1995;
- Cristarella S, Ferro D, Scirpo A, Gimbo A. Mastopatia fibro-adenomatosa da abuso progestageneo (Medrossiprogesterone acetato) nella cagna. *Atti S.I.S.Vet.*, **50**:115-117, 1996;
- Dorn AS, Legendre AM, Mc Gavin MD. Mammary hyperplasia in a male cat receiving progesterone. *JAVMA*, **182**:621-622, 1983;
- Hampe JF, Misdorp W. Tumors and dysplasias of the mammary gland. *Bull. Org. Mond.San.*, **50**:111-133, 1974;
- Hayden DW. Morphologic changes in the mammary gland of Megestrol acetate - treated and untreated cats: a retrospective study. *Vet. Pathol.*, **26**:104-113, 1980;
- Hayden DW, Johnson KH, Ghobrial HK. Ultrastructure of mammary hypertrophy. *Vet. Pathol.*, **20**, 254-264, 1983;
- Hayden DW, Johnston SD, Riang DT, Johnson KH, Barnes DM. Feline mammary Hypertrophy / Fibroadenoma complex: clinical and ormonal aspects. *Am. J. Vet. Res.*, **42**:1699-1703, 1981;
- Hinton M, Gaskell CJ. Non-neoplastic mammary hypertrophy in the cat associated either with pregnancy or with oral progestagen therapy. *Vet. Rec.*, **100**:277-280, 1977;

12. Mandelli G, Finazzi M. Histopathologische Befunde bei dem Milchdrüsen-Hipertrophie-Fibroadenomkomplex der Katze. *Dtsch. tierarztl. Wschr.*, **90**:459-502, 1983;
13. Mandelli G, Finazzi M, Cairoli F. Reperti istologici riferibili al complesso ipertrofia mammaria-fibroadenoma nella cagna. *Atti S.I.S.Vet*, **38**:580-583., 1984;
14. Mandel M. Benign mammary hypertrophy. *Vet. Med., S.A.C.*, **70**:846-847, 1975;
15. Nimmo JS, Plummer JM: Ultrastructural studies of fibroadenomatous hyperplasia of mammary glands of 2 cats. *J. Comp. Path*, **91**:41-50, 1981.