



Uloga hiperprolaktinemije u kreiranju citomorfoloških karakteristika sekreta dojke

Significance of hyperprolactinemia for cytomorphologic features of breast secretions

Danijela Radojković*, Slobodan Antić*, Milica Pesić*, Milan Radojković†, Dijana Bašić‡, Tatjana Radjenović-Petković§, Saša Radenković*, Ivan Ilić||

Klinički centar, *Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, †Hirurška klinika, ‡Psihijatrijska klinika, §Klinika za plućne bolesti, ||Institut za patologiju, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Sindrom sekretne dojke je klinički entitet kojim se mogu prezentovati različite bolesti poput infekcija dojki (nepuerperalni i puerperalni mastitisi), intraduktusnih papiloma, fibroadenoma, karcinoma dojke i hiperprolaktinemijskog sindroma. Cilj prospektivne kliničke studije bio je da se odrede citološke karakteristike mamarnog sekreta kod bolesnika sa hiperprolaktinemijom i uloga hormona rasta, folikostimulirajućeg, luteinizirajućeg i tireostimulišućeg hormona u njihovom kreiranju. **Metode.** Pedeset bolesnica sa sindromom sekretne dojke bilo je podeljeno na kliničku grupu (27 bolesnica sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) i kontrolnu grupu I (23 bolesnice sa normalnim prolaktinom i sindromom sekretne dojke). Kontrolnu grupu II činile su bolesnice kliničke grupe nakon normalizacije serumskog prolaktina posle sprovedene terapije. Serumске koncentracije prolaktina, folikostimulirajućeg i luteinizirajućeg hormona određivane su radioimunološkim analizama, korišćenjem komercijalnih kompleta IRMA hPRL, hLH i hFSH, (INEP, Zemun, Srbija), a koncentracije hormona rasta i tireostimulišućeg hormona komercijalnim kompletima LKB-wallac. Za citološko ispitivanje mamarnog sekreta korišćene su standardne tehnike bojenja hematoksilin-eozin i May-Grünwald/Giemsma. **Rezultati.** U mamarnom sekretu bolesnika kliničke grupe zabeleženo je statistički značajno češće prisustvo lipidnog i proteinskog materijala nego kod bolesnica kontrolne grupe I ($p < 0,01$). Značajno češće vi-

đene su duktusne epitelne ćelije ($p < 0,05$) i duktusni histiociti ($p < 0,001$) u kliničkoj grupi nego u kontrolnoj grupi I. Makrofagi su bili procentualno češće zastupljeni (44,44%) u kliničkoj grupi, nego u kontrolnoj grupi I (17,39%). Prisustvo eritrocita bilo je značajno niže u kliničkoj grupi, nego u kontrolnoj grupi I ($p < 0,001$). Nakon normalizacije serumskog prolaktina, pored značajne redukcije mamarne sekrecije ($p < 0,01$), utvrđeno je i smanjeno prisustvo lipidne ($p < 0,01$) i proteinske komponente ($p < 0,01$), kao i svih ostalih celularnih kategorija ($p < 0,01$). **Zaključak.** Tropni hormoni poput hormona rasta, tireostimulišućeg, folikulos-timulirajućeg i luteinizirajućeg hormona, nisu pokazali značajnu ulogu u kreiranju citoloških karakteristika mamarnog sekreta. Najizraženiju ulogu prolaktin je ispoljio u domenu sekretorne aktivnosti duktusnog sistema dojke, čineći sekret bogatim lipidnim i proteinskim materijalom. Kao posledica sinteze i sekrecije mleka, pod uticajem hiperprolaktinemije, celularnost mamarnog sekreta se povećava prisustvom duktusnih epitelnih ćelija, duktusnih histiocita i „penušavih ćelija“ – makrofaga. Ove citološke kategorije dovode do indirektnog zaključka da hiperprolaktinemija može inicirati periduktusnu i intraduktalnu sterilnu inflamaciju koja se stišava sa normalizacijom serumskog prolaktina.

Ključne reči: hiperprolaktinemija; dojka; citologija; eksudati i transudati; bradavice.

Abstract

Background/Aim. Nipple discharge syndrome is a clinical entity capable of presenting various disorders such as mammary infection (nonpuerperal and puerperal mastitis), intraductal papillomas, fibroadenoma, breast cancer and hyperprolactinemia syndrome. The aim of the study was to determine differences in cytological features of mammary secretion in patients with hyperprolactinemia and those with

normal serum prolactin levels and to define the role of growth hormone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and thyroid-stimulating hormone in creating cellular profile of breast secretion. **Methods.** The study included 50 patients with nipple discharge syndrome. The patients were divided into the clinical group (27 patients with hyperprolactinemia and nipple discharge) and the control group I (23 patients with normal serum prolactin and nipple discharge). The control group II included the patients of the

clinical group achieving normalised serum prolactin levels after the treatment of hyperprolactinemia. Serum prolactin, follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels were assessed by RIA using commercial kits IRMA hPRL, hLH and hFSH, (INEP, Zemun, Serbia) while serum growth hormone and thyroid-stimulating hormone levels were assessed by RIA using commercial kits LKB-wallac. Cytologic evaluation of samples, taken from all the patients with mammary secretion, was done using standard techniques of staining Haematoxylin-eosin and May-Grünwald/Giemsa. **Results.** Our results showed a significantly higher presence of lipid and protein material in clinical group, in comparison with the control group I ($p < 0.01$). Also, our data demonstrated significantly higher number of ductal epithelial cells ($p < 0.05$) and ductal histiocytes ($p < 0.001$) in the clinical group, compared with the control group I. Macrophages frequency was proportionally higher in clinical group (44.44%) compared the control group I (17.39%). Erythrocytes were significantly lower in the clinical group ($p < 0.001$) than in the control group I.

Uvod

Sindrom sekretne dojke je klinički entitet kojim se mogu prezentovati različite bolesti poput infekcija dojki (nepuerperalni i puerperalni mastitisi), intraduktusnih papiloma, fibroadenoma, karcinoma dojke i hiperprolaktinemijskog sindroma¹.

Razvoj i proliferacija normalnog tkiva marnarne žlezde u velikoj su meri zavisni od hormona. Sinhronizovanim delovanjem veoma složenih sistema neuroendokrinih veza omogućena je stalna transformacija normalnog tkiva dojke u skladu sa životnim dobom žene. Normalno tkivo dojke pokazuje svojevrsnu sposobnost da se histološki prezentuje nesekretornim alveolarnim epitelnim ćelijama, koje se mogu transformisati do visokodiferentovanih ćelija laktacije. Prolaktin (PRL) smatra se jednim od najvažnijih induktora razvoja marnarne žlezde, mamopoeze i laktogeneze². Od izolovanja prolaktina početkom tridesetih godina prošlog veka, do danas, sinergističkim pristupom biohemije, fiziologije, molekularne i celularne biologije otkrivena je čitava kaskada delovanja prolaktina na tkivo dojke od proliferacije i diferencijacije do laktogeneze³.

Citološki pregled sekreta dojke pripada grupi neinvazivnih dijagnostičkih metoda. Pogodan je za bolesnice koje odbijaju biopsiju, a od velike je važnosti u dijagnostici i praćenju sindroma sekretne dojke.

Celularnost sekreta dojki kod zdravih žena u premenopauzi tokom menstrualnog ciklusa minimalno se menja, ali to nije limitirajući faktor za korektnu analizu sekreta dojke, te se ova dijagnostička procedura ne mora izvoditi u nekom posebnom periodu menstrualnog ciklusa⁴.

Uzorkovani materijal preko bradavice dojke, bilo aspiracijom ili duktusnom lavažom, predstavlja proteinsku sekreciju duktusnog sistema i duktalnih epitelnih ćelija. Samim tim, materijal prezentuje događaje na nivou ćelije i dinamiku sekretornih procesa u dojka⁵.

Imajući u vidu sve veću učestalost bolesnica sa sindromom sekretne dojke, brojne patološke entitete koji se mogu klinički

Significantly decreased mammary secretion ($p < 0.01$), lower lipid ($p < 0.01$) and protein synthesis ($p < 0.01$), and less presence of all cellular categories ($p < 0.01$) were obtained after normalization of serum prolactin levels. **Conclusion.** Growth hormone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and thyroid-stimulating hormone did not show significant influence on creating cytological features of mammary secretion. The most expressive role, hyperprolactinemia demonstrated in the domain of mammary ductal secretory activity, making mammary secretion reach in lipid and protein material and simultaneously increasing number of ductal epithelial cells, ductal histiocytes and "foam cells"-macrophages. These cytological findings indicate that hyperprolactinemia promote periductal and intraductal steril inflammation which withdraws after serum prolactin normalization.

Key words:
hyperprolactinemia; breast; cytology; exudates and transudates; nipples.

prezentovati ovim sindromom i niz nerazjašnjenih relacija između hormonskog statusa i citomorfoloških karakteristika marnarnog sekreta, sprovedena je prospektivna klinička studija sa ciljem da se ispita uticaj hiperprolaktinemije na citološki sastav marnarnog sekreta, kao i da se odredi uloga folikostimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), tireostimulišućeg hormona (TSH) i hormona rasta (STH) u kreiranju citoloških karakteristika sindroma sekretne dojke.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 50 bolesnica sa sindromom sekretne dojke. Kliničku grupu činile su bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke ($n = 27$). Nakon dijagnostičke procedure, sprovedene sa ciljem otkrivanja uzroka hiperprolaktinemije, koja je pored anamneze i kliničkog pregleda obuhvatala i vizuelizaciju hipofizne regije kompjuterizovanom tomografijom (CT) i/ili nuklearnom magnetnom rezonancijom (NMR), ordinirana je terapija bronkriptin. Dinamika kontrolnih pregleda bolesnica iz kliničke grupe prilagođena je svakoj bolesnici ponaosob u vremenskom intervalu od 6 do 24 meseca. Kontrolnu grupu I činile su bolesnice sa sindromom sekretne dojke i normalnom koncentracijom prolaktina u serumu ($n = 23$), a kontrolnu grupu II bolesnice kliničke grupe nakon normalizacije koncentracije prolaktina u serumu posle sprovedene terapije u vremenskom intervalu od 6 do 24 meseca.

Serumske koncentracije PRL, LH, FSH određivane su radioimunološkim analizama (RIA) primenom komercijalnih kompleta IRMA hPRL, hLH i hFSH, INEP Zemun-Beograd, Srbija. Za određivanje koncentracije TSH i STH korišćeni su komercijalni kompleta LKB-wallac.

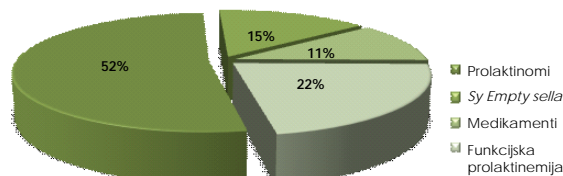
Ispitivanje citoloških karakteristika sekreta dojki radeno je kod svih bolesnica obuhvaćenih studijom. Za citološko proučavanje uzetih razmaza korišćene su standardne tehnike bojenja: hematoksilin-eozin (klasična HE) i May-Grünwald/Giemsa.

Svetlosnom mikroskopijom (proizvođač Olympus, model B × 50 sa fabrički ugrađenim fotoaparatom) utvrđene su citološke karakteristike razmaza sekreta dojke ispitivanih bolesnica. Detektovane promene su fotografisane i prezentovane.

Statistička značajnost učestalosti pojedinih citoloških parametara u kliničkoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu I, određivana je χ^2 (hi-kvadrat) testom. Takođe, vršeno je poređenje zastupljenosti citoloških parametara između kliničke grupe i kontrolne grupe II.

Rezultati

Bolesnice kliničke grupe bile su statistički značajno mlađe od bolesnica kontrolne grupe, ali je najveći broj bolesnica obe grupe bio starosti između 31 i 40 godina (tabele 1 i 2).



Sl. 1 – Učestalost uzroka hiperprolaktinemije u kliničkoj grupi (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke)

Koncentracije TSH i STH bile su u granicama referentnih vrednosti svih bolesnica obuhvaćenih ovom studijom, te nisu statistički obrađivane i poređene.

Tabela 1

Prosečna starost (god.) bolesnica iz kliničke i kontrolne grupe I					
Grupa bolesnica	n	$\bar{x} \pm SD$	Cv	t	p
Klinička grupa	27	36,52 ± 9,58	26,23	2,079	0,0430
Kontrolna grupa I	23	42,26 ± 9,91	23,46		

Klinička grupa – bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

Kontrolna grupa I – bolesnice sa normalnom prolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

Tabela 2

Učestalost sindroma sekretne dojke kod bolesnica iz kliničke i kontrolne grupe za određene periode života

Životno doba (god.)	Klinička grupa		Kontrolna grupa I	
	n	%	n	%
do 20	2	7,41	0	0,00
21–30	5	18,52	2	8,70
31–40	10	37,04	9	39,13
41–50	8	29,63	8	34,78
51–60	2	7,41	3	13,04
preko 60	0	0,00	1	4,35
Ukupno	27	100,00	23	100,00

Klinička grupa – bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

Kontrolna grupa I – bolesnice sa normalnom prolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

Učestalost različitih uzroka hiperprolaktinemije kod bolesnica kliničke grupe prikazana je na slici 1.

Najviša zabeležena vrednost PRL u kliničkoj grupi bila je 4017 mU/L, a najniža 664 mU/L. Srednja vrednost povišenih koncentracija PRL u kliničkoj grupi bila je 1702,71 ± 926,81.

Odstupanja koncentracije LH i FSH od referentnih vrednosti za određenu fazu menstrualnog ciklusa u kliničkoj i kontrolnim grupama, prikazana su u tabeli 3.

Citološkim ispitivanjem mamarnog sekreta videne su sledeće kategorije: lipidni materijal, proteinska komponenta, duktusni histiociti, duktusne epitelne ćelije, papile, bakterije, inflamacijske ćelije, eritrociti, makrofagi i skvamozne ćelije epitela (slike 2–8). Tumorske ćelije nisu otkrivene ni kod jedne bolesnice. Učestalost verifikovanih kategorija u kliničkoj i kontrolnim grupama prikazana je u tabeli 4.

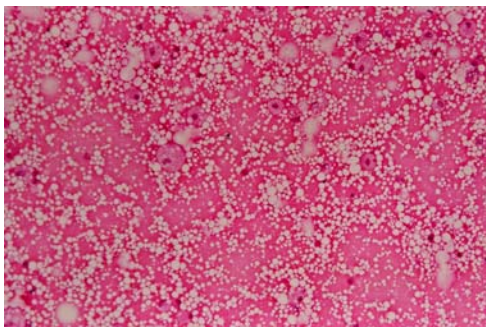
Tabela 3

Koncentracije luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u kliničkoj i kontrolnoj grupi u različitim fazama menstrualnog ciklusa (m. c.)

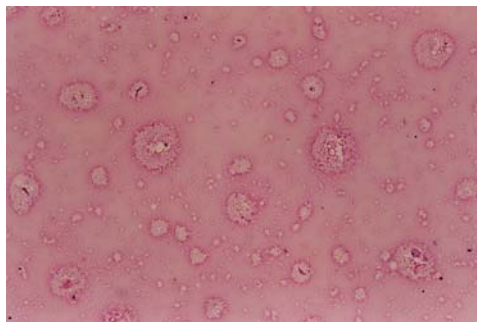
Odstupanja koncentracija LH i FSH	Klinička grupa		Kontrolna grupa I	
	n	%	n	%
LH snižen/FSH normalan u sredini m.c.	17	62,96	1	4,35
LH normalan/FSH snižen u sredini m.c.	2	7,41	0	0,00
LH snižen/FSH snižen u sredini m.c.	0	0,0	1	4,35
LH povišen/FSH normalan u folik.fazi m.c.	0	0,0	1	4,35

Klinička grupa – bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

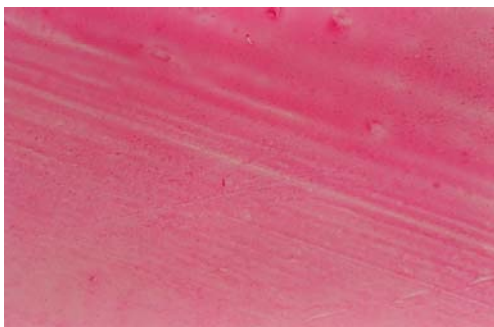
Kontrolna grupa I – bolesnice sa normalnom prolaktinemijom i sindromom sekretne dojke



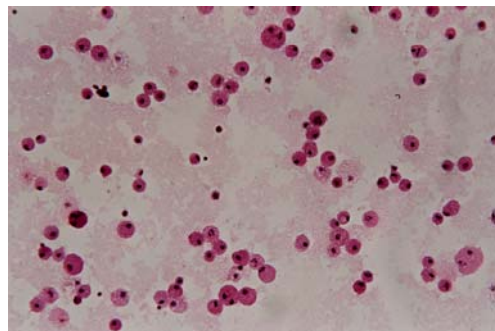
SI. 2 – Pretežno lipidne vakuole kod bolesnica kliničke grupe (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) (HE, $\times 10$)



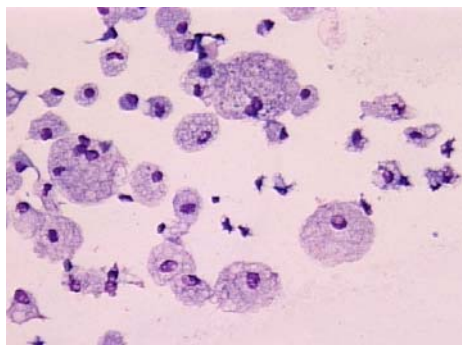
SI. 5 – Masa malih lipidnih vakuola u makrofagima, kod bolesnica kliničke grupe (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) (HE, $\times 2,5$)



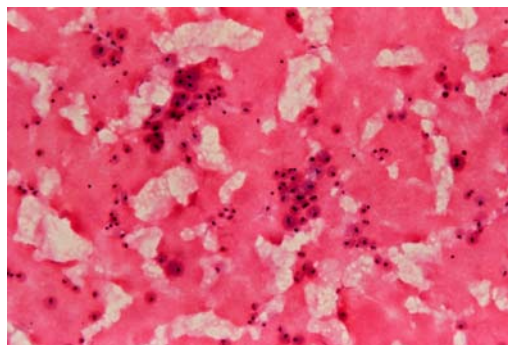
SI. 3 – Proteinski sadržaj i retki duktusni histiociti kod bolesnica kontrolne grupe II (bolesnice kliničke grupe kod kojih je došlo do normalizacije prolaktinemije) (HE, $\times 10$)



SI. 6 – Duktusni histiociti od bolesnica kliničke grupe (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) (HE, $\times 10$)



SI. 4 – May-Grunwald/Giemsa 30: „Penušave ćelije“ kod bolesnica kliničke grupe (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke)



SI. 7 – Duktusni histiociti, neutrofili i proteinski sadržaj kod bolesnica kliničke grupe (bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) (HE, $\times 10$)

Tabela 4

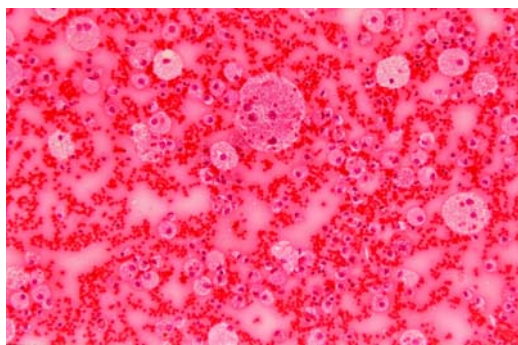
Citološki nalaz sekreta dojke u kliničkoj grupi i kontrolnim grupama I i II

Citološki nalaz	Klinička grupa		Kontrolna grupa II		Kontrolna grupa I	
	n	%	n	%	n	%
Lipidni materijal	26	96,30	0	0,00	0	0,00
Proteinski materijal	27	100,00	3	11,11	12	52,17
Duktusni histiociti	26	96,30	2	7,41	12	52,17
Duktusne epitelne ćelije	17	62,96	0	0,00	6	26,09
Papile	1	3,70	0	0,00	5	21,74
Bakterije	0	0,00	0	0,00	2	8,70
Ćelije zapaljenja (Eo, Ne)	6	22,22	0	0,00	6	26,09
Eritrociti	0	0,00	0	0,00	8	34,78
Tumorske ćelije	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Makrofagi	12	44,44	3	11,11	4	17,39
Skvamozne ćelije epitela	3	11,11	0	0,00	5	21,74

Klinička grupa – bolesnice sa hiperprolaktinemijom i sindromom sekretne dojke

Kontrolna grupa II – bolesnice kliničke grupe kod kojih je došlo do normalizacije prolaktinemije posle sprovedene terapije

Kontrolna grupa I – bolesnice sa normalnom prolaktinemijom i sindromom sekretne dojke



Sl. 8 – Masa eritrocita, multinuklearni makrofagi, neutrofil i bledoružičast proteinski sadržaj kod bolesnica kontrolne grupe I (bolesnice sa normalnom prolaktinemijom i sindromom sekretne dojke) (HE, $\times 10$)

Diskusija

Nakon sprovedenog dijagnostičkog postupka i otkrivanja uzroka hiperprolaktinemijskog sindroma kod 25 bolesnica kliničke grupe ordinirana je terapija bromokriptinom. Kod preostale dve bolesnice uzrok hiperprolaktinemije bio je medikamentni (terapija sulpiridom), te je samom obustavom sulpirida (u dogovoru sa psihijatrom) došlo do normalizacije nivoa prolaktina. Bromokriptinska terapija uvedena je postepeno kod svih bolesnica. Počinjalo se sa 1,25 mg uveče da bi doza na svaka tri dana bila povećavana za 1,25 mg do normalizacije prolaktina, nakon čega se nastavljalo sa tom dozom bromokriptina do prve kontrole nakon šest meseci. Ni kod jedne bolesnice neželjni efekti bromokriptina nisu bili izraženi u toj meri da bi to zahtevalo prekid terapije. Kod svih bolesnica kliničke grupe postignuta je normalizacija koncentracije prolaktina. Nakon 6-mesečne terapije bromokriptinom kod tri bolesnice kliničke grupe verifikovan je ponovni porast PRL i pored redovnog uzimanja leka. S obzirom na to da je kod njih dijagnostikovana trudnoća, dalja terapija je obustavljena.

U okviru kliničke grupe nije zabeležena značajna razlika u citološkom nalazu mamarnog sekreta u odnosu na uzrok hiperprolaktinemije.

Rezultati ovog ispitivanja pokazali su visok stepen anovulatornih menstrualnih ciklusa kod bolesnica kliničke grupe, što je u korelaciji sa podacima iz literature da čak i umerena hiperprolaktinemija može prouzrokovati poremećaj menstrualnog ciklusa i anovulatornost uz skraćenje lutealne faze⁶⁻⁸. Značajna normalizacija FSH i LH u kontrolnoj grupi II ide u prilog zaključku da ova dva gonadotropna hormona nemaju direktan uticaj na citološki sastav mamarnog sekreta. Njihova uloga u kreiranju citoloških karakteristika je indirektna i u zavisnosti od koncentracije prolaktina.

Mamarne duktalne epitelne ćelije, produkuju, sekretuju i metabolišu većinu biološki važnih sastojaka, koji su pronađeni u sekretu dojki i u fiziološkim i u patološkim stanjima⁹. Lipidni i proteinski materijali smatraju se sekretornom komponentom duktalnih epitelih ćelija i kao takvi reprezentuju celularna dešavanja i dinamiku sekretornog procesa u dojka⁵. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju veoma izraženu pozitivnu korelaciju hiperprolaktinemije i lipidnog materijala

u sekretu dojke bolesnica kliničke grupe, što nedvosmisleno ide u prilog hipotezi da prolaktin, vezujući se za svoje specifične receptore na površini duktalnih epitelih ćelija, pokreće intracelularno složene mehanizme za sintezu lipida (slika 2). Proces sinteze i sekretovanja lipidne komponente ne zavisi od uzroka hiperprolaktinemije i u potpunosti se povlači sa normalizacijom serumskog prolaktina (slika 3). Značajno veći broj bolesnica kliničke grupe sa proteinskim materijalom u mamarnom sekretu ide u prilog razmišljanju da prolaktin ima važno mesto i u ekstrahovanju aminokiselina iz krvotoka i proizvodnji proteina mleka. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su selektivnu sekretornu aktivnost duktusnih epitelih ćelija kod bolesnica i I i II kontrolne grupe. Ta selektivnost ogleda se u potpunom odsustvu lipidnog materijala i mogućoj sekreciji proteinskog materijala, što može ukazivati da se ekstrakcija aminokiselina iz krvotoka, sinteza proteina intracelularno i sekrecija sintetizovanih proteina u duktalni sistem, ne odigrava isključivo pod uticajem prolaktina.

Značajno češće prisustvo duktalnih epitelih ćelija, „penušavih ćelija“ (makrofaga), duktalnih histiocita i procentualno češća zastupljenost inflamatornih ćelija zabeležena je u mamarnom sekretu kliničke grupe. Ovi citološki nalazi mogu se smatrati posledicom povećane sinteze lipida i proteina započete pod primarnim uticajem hiperprolaktinemije. Hiperprolaktinemija, bez obzira na etiopatogenetski mehanizam njenog nastanka, dovodi do povećane sinteze i sekrecije mleka. Staza mleka u galaktiformnim kanalima dovodi do dilatacije mlečnih kanala i aktiviranja makrofaga koji procesom fagocitoze pokušavaju da uklone sekret iz duktusnog sistema. Time se može objasniti visok stepen pozitivne korelacije između hiperprolaktinemije i „penušavih ćelija“ kod bolesnica iz naše kliničke grupe (slike 4 i 5). Ispitivanja novijeg datuma, sprovedena na osnovu imunohistoehemijskih pretraga i nalaza elektronske mikroskopije, vrlo su precizna za poreklo „penušavih ćelija“ u sekretu dojke, smatrajući ih isključivo makrofazima koji su takav izgled dobili nakon procesa fagocitoze^{10, 11}. Dilatirani izvodni kanali vremenom postaju ispunjeni granuliranim, nekrotičnim, acidofilnim detritusom koji uglavnom, sadrži makrofage pune lipida (lipomakrofage). Nakupljeni debri izaziva sterilnu upalu vodova i uzrokuje atrofiju i nekrozu epitela koji oblaže unutrašnjost galaktiformnih kanala, te se ovim patogenetskim mehanizmom može objasniti veća zastupljenost duktusnih epitelih ćelija u sekretu dojke bolesnica sa hiperprolaktinemijom. Staza mleka uslovljava ekstravazaciju glandulne sekrecije kroz zid duktusa, što izazva periduktusnu inflamaciju¹². Prisustvo histiocita u sklopu ove periduktusne inflamacije sasvim je očekivano. Duktusni histiociti jesu tkivni makrofazi, koji još nisu aktivirani za proces fagocitovanja. Njihovo prisustvo u tkivu dojke indirektno je znak nespecifičnog inflamacijskog procesa. Da bi se našli u lumenu mlečnih kanala u sastavu sekreta dojke, moraju iz tkiva dojke da produ membranu na kojoj leže duktusne epitelne ćelije. Mehanizam kojim histiociti dospevaju u lumen duktusnog sistema je nepoznat, ali ni u kom slučaju ne mogu predstavljati normalan nalaz prilikom citološkog pregleda sekreta dojke. Nesumnjivo je da prolaktin, na izvestan način menja permeabilnost membrane duktalnih epitelih ćelija, jer se tokom hiper-

prolaktinemije povećava sekretorna aktivnost, za koju je predušlov ekstrahovanje mnogih supstrata iz krvotoka (poput aminokiselina, slobodnih masnih kiselina, elektrolita)^{5, 9}. Ova povećana permeabilnost bazalne membrane može omogućiti i histiocitima (tkivnim makrofazima) da iz periduktalnog tkiva dospeju u lumen mlečnih kanala. Evidentni citološki nalazi periduktusne i intraduktusne sterilne inflamacije kod bolesnica kliničke grupe ukazuju da hiperprolaktinemija može pokrenuti inflamaciju bez patogenog bakterijskog uzročnika (slike 6 i 7). Potpuno povlačenje inflamacijskih ćelija u kontrolnoj grupi II ukazuju na stišavanje intraduktusne i periduktusne inflamacije sa normalizacijom serumskog prolaktina.

Nalaz eritrocita u sekretu dojke po pravilu privlači veliku pažnju s obzirom na to da postoje brojni podaci iz literature koji ovaj citološki nalaz vezuju za veću učestalost karcinoma dojke^{13,14}. Ni kod jedne bolesnice sa hiperprolaktinemijom ova kategorija nije pronađena u mamarnom sekretu. Statistički značajno češći nalaz eritrocita kod bolesnica kontrolne grupe I i pored odsustva citološke atipije duktusnih

epitelnih ćelija i samih tumorskih ćelija, zahteva veću pozornost i češće i opsežije praćenje bolesnica sa ovim nalazom u mamarnom sekretu (slika 8).

Zaključak

Tropni hormoni STH, TSH, FSH i LH nemaju značajnu ulogu u kreiranju citoloških karakteristika mamarnog sekreta.

Uticao hiperprolaktinemije na citološki sastav mamarnog sekreta je višestruk. Najizraženiju ulogu prolaktin ispoljava u domenu sekretorne aktivnosti duktusnog sistema dojke, čineći sekret bogatim lipidnim i proteinskim materijalom. Kao posledica sinteze i sekrecije mleka, pod uticajem hiperprolaktinemije, mamarni sekret povećava celularnost prisustvom duktusnih epitelih ćelija, duktusnih histiocita i „penušavih ćelija“ – makrofaga. Ove citološke kategorije dovode do indirektnog zaključka da hiperprolaktinemija može inicirati periduktusnu i intraduktusnu sterilnu inflamaciju koja se stišava sa normalizacijom serumskog prolaktina.

L I T E R A T U R A

1. *Sakorafas GH*. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(5): 275–82.
2. *Liu X, Robinson GW, Wagner KU, Garrett L, Boris AW, Hennighausen L*. Stat5a is mandatory for adult mammary gland development and lactogenesis. *Genes Dev* 1997; 11: 179–86.
3. *Hennighausen L, Robinson GW, Wagner KU, Liu X*. Prolactin signaling in mammary gland development. *J Biol Chem* 1997; 272(12): 7567–69.
4. *Mitchell G, Trott PA, Morris L, Coleman N, Sauter E, Eeles RA*. Cellular characteristics of nipple aspiration fluid during the menstrual cycle in healthy premenopausal women. *Cytopathology* 2001; 12(3): 184–96.
5. *Malatesta M, Mannello F, Bianchi G, Sebastiani M, Gazzanelli G*. Biochemical and ultrastructural features of human milk and nipple aspirate fluids. *J Clin Lab Anal* 2000; 14(6): 330–5.
6. *Biller BM*. Hyperprolactinemia. *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44(2): 74–7.
7. *Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44(12): 1075–84.
8. *Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S*. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169 (6): 575–83.
9. *Vizoso F, Diez-Itza I, Sanchez LM, Tuya AF, Ruibal A, Lopez-Otin C*. Relationship between serum prolactin levels and protein composition of breast secretions in nonlactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(2): 525–9.
10. *Krishnamurthy S, Snieg N, Ordonez NG, Hunt KK, Kuerer HM*. Characterization of foam cells in nipple aspirate fluid. *Diagn Cytopathol* 2002; 27(5): 261–4.
11. *King BL, Crisi GM, Tsai SC, Haffty BG, Phillips RF, Rimm DL*. Immunocytochemical analysis of breast cells obtained by ductal lavage. *Cancer* 2002; 96(4): 244–9.
12. *Peters F, Schuth W*. Hyperprolactinemia and nonpuerperal mastitis (duct ectasia). *JAMA* 1989; 261(11): 1618–20.
13. *Dey P and Dhar KK*. Cytologic evaluation of nipple discharge in relation to mammary neoplasia. *J Assoc Physicians India* 1994; 42(5): 369–70.
14. *Florio MA, Fama F, Giacobbe G, Pollicino A, Scarfo P*. Nipple discharge: personal experience with 2818 cases. *Chir Ital* 2003; 55(3): 357–64.

Rad primljen 5. II 2009.
Revizija 24. III 2009.
Prihvaćen 6. VII 2009.