

Displasias mamarias: Etiopatogenia. Formas anatomoclínicas

J. Gorostiaga,
J. L. de Pablo,
O. Echebarría,
G. Sancho,
P. Morales

Unidad de Patología Mamaria.
Servicio de Obstetricia y
Ginecología. Hospital Txagorritxu.
Vitoria-Gasteiz.

Ponencia presentada en el I Curso
Monográfico de Patología Mamaria
celebrado en San Sebastián los días
22 y 23 de junio de 1989.

J. Gorostiaga.
Salvatierrabide, 52-4.º A.
Vitoria-Gasteiz 01007.

SUMMARY

The authors make a through study of fibrocystic mastopathy insisting on the etio-pathogenic factors as well as on the physiopathology of the epithelial proliferation.

The most usual clinical-anatomic in the daily practice and its association with breast cancer is described (increased 0-2 times).

Palabras clave

Mastopatía fibroquística, Predominio estrogénico, Espiteliosis, Riesgo de cáncer de mama

Key words

Fibrocystic mastopathy, Estrogen predominance, Epithelial hyperplasia, Risk of breast cancer.

INTRODUCCION

El término displasias mamarias se expresa en la literatura médica de muy diversas formas (fig. 1), aunque se utilizan más frecuentemente las siguientes denominaciones: enfermedad fibroquística de la mama y mastopatía fibroquística.

En la Reunión de Consenso del Colegio de Patólogos Americanos celebrada en N. Y. USA el 3-5 de octubre de 1985 se recomendó:

1. Desalentar el uso de la denominación diagnóstica «enfermedad fibroquística.»
2. Preferir los términos «cambios fibroquísticos» o «cuadro fibroquístico.»
3. Especificar las lesiones o elementos que lo componen.
4. Esto, junto con otros datos epidemiológicos relevantes (factores de riesgo), servirán para estimar el riesgo relativo de cáncer de mama invasor.
5. Nada en esa declaración de consenso indica que el diagnóstico clínico de «enfermedad fibroquística» deba ser seguido por una biopsia para evaluar el riesgo de cáncer invasor.

Los cambios fibroquísticos representan una respuesta fisiológica exagerada de la mama al cambiante medio hormonal e incluye unos cuadros muy diversos como mastodinia, microquistes, macroquistes, secreción del pezón, etc.

En general, la mayoría de las mujeres, si no todas, experimentan estos cambios y el etiquetarlos como patológico es inapropiado.

Es importante que el médico evite considerar que todas las mujeres con cambios fisiológicos tienen una «enfermedad», a menos que se haya documentado por medio de una biopsia.

-
- Displasias mamarias.
 - Enfermedad fibroquística de la mama.
 - Mastopatía fibroquística.
 - Mastitis quísticas crónica.
 - Fibroadenosis mamaria.
 - Enfermedad de Reclus.
 - Enfermedad de Shimelbusch.
 - Poliquistosis mamaria.
 - Distrofias mamarias.
 - Mastosis.
 - Mazoplastia.
 - Enfermedades benignas de la mama, incluyendo fibroadenomas y papilomas.
-

Fig. 1.

TABLA I
PORCENTAJE DE MASTOPATIA FIBROQUISTICA

	N.º mujeres	Edad	% MFQ
<i>Autopsias</i>			
Davis (1984)	725	13-99	58,5
Krammer (1973)	70	70	89
Sandison (1962)	800	20-99	72
Total	1.590		63
<i>Mastectomía por cáncer</i>			
Davis	327	—	40
Devitt	594	15-80	22
Fischer	1.000	—	21
Fischerman	411	20-30	13
Contesso	1.729	—	36,5
Kern	100	30-90	71
Silverberg	398	20-99	40
Total	4.599		30

Salet-Lizee D. y cols. (1986).

Por ello, las displasias mamarias constituyen hoy día uno de los desafíos más difíciles de la práctica diaria en una Unidad de Mama.

Concepto

Es un conjunto muy variado de alteraciones proferativas o involutivas del tejido y el estroma de la mama, cuyo resultado es una alteración no tumoral del patrón lobulillar de la glándula.

Las modificaciones son muy diversas, pero generalmente hay una alteración predominante que está asociada a otras menos evidentes, por lo que existen cuadros morfológicos muy variados.²

Datos generales

1. Es una enfermedad frecuente entre la adolescencia y la menopausia (20-50 años).
2. Salet-Lizee y cols,³ en revisión efectuada en 1986, demuestran una incidencia de un 63% en autopsias realizadas a mujeres sin enfermedad clínica y de un 30% en pacientes con mastectomía por cáncer (tabla I).
3. Normalmente es una alteración bilateral, aunque muchas veces encontramos patología solamente en una mama.²

4. Los fenómenos displásicos pueden ser difusos o monofocales circunscritos (formas displásicas nodulares).²

5. El embarazo y la lactancia materna produce en la mama con mastopatía fibroquística un estado de reposo.^{2,4}

El estímulo hormonal de la gestación hace desaparecer las manifestaciones clínicas de la enfermedad e incluso sus lesiones histológicas.⁴

6. La ingesta de anticonceptivos orales determina una reducción del riesgo de la enfermedad relacionado con el componente gestágeno.⁵

7. Se ha observado una mayor incidencia en mujeres nerviosas, nulíparas o con pocos hijos y que hayan efectuado lactancia artificial.^{2,4}

8. Trastornos ginecológicos: Las pacientes con mastopatía fibroquística presentan en mayor grado clínico de irregularidades menstruales, tanto alteraciones de la duración como de la intensidad de las menstruaciones.²

9. Receptores hormonales.

El contenido de receptores hormonales en las enfermedades benignas de la mama se modifica durante las dos fases del ciclo menstrual.

Allegra y cols. (1979), observan receptores estrogénicos positivos en un 25% de pacientes con mastopatía fibroquística en comparación de un 55% en pacientes con fibroadenoma.

Factores etiológicos (fig. 2)

1. Desequilibrio hormonal (estrógenos-progesterona)

El predominio del estrógeno sobre la progesterona es considerada la causa en el desarrollo de la enfermedad fibroquística de la mama.^{2,4,8,9,10}

Factores etiológicos

1. Desequilibrio hormonal (estrógenos-gestrogénos).
2. Alteraciones del metabolismo de los andrógenos.
3. Alteraciones de las hormonas tiroideas.
4. Prolactina.
5. Metilxantinas.
6. Alérgicos.
7. Locales.
8. Dieta.
9. Vitaminas (A, E, B).
10. Prostaglandinas.

Fig. 2.

Las concentraciones séricas de estrógenos pueden ser normales o elevadas y las concentraciones séricas de progesterona están disminuidas en un 30% de pacientes.^{11, 12, 13, 14, 15, 16}

Asimismo se observa que los niveles de estradiol en el tejido mamario están aumentados y las pacientes con síndrome de tensión premenstrual, en las que hay predominio del estrógeno sobre la progesterona, tienen más probabilidad de desarrollar la enfermedad fibroquística.^{17, 18}

Al menos un 60-70% de las pacientes con esta patología tiene una deficiencia del cuerpo lúteo o anovulación.^{19, 20}

Cowan²¹ en 1981 observa que las pacientes con déficit de progesterona tenían más alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama premenopáusico.

2. Alteraciones en el metabolismo de los andrógenos

Gratarolla (1978) describe niveles séricos elevados de testosterona en el 64% de pacientes con mastopatía fibroquística^{4, 12} y Scretto (1983) niveles urinarios elevados de andostenodiona.¹²

Gorins (1984) y Bradlow (1979) relatan niveles elevados de andrógenos en el líquido de los quistes mamaros.⁴

Todo ello puede interpretarse como un desorden en la función ovulatoria.

3. Alteraciones de las hormonas tiroideas

Es sabido que las hormonas tiroideas aumentan la sensibilidad del tejido mamario a los estrógenos, y se ha observado enfermedad fibroquística tanto en pacientes hiper como hipotiroideas.¹⁹

4. Prolactina

No se considera por sí misma un factor causal en el desarrollo de la enfermedad fibroquística.

Peters (1984) describe un aumento de los niveles séricos de prolactina en el 15-30% de pacientes con esta patología. Los valores son siempre inferiores a los 40 ngr/ml.²²

Se cree que todo ello estaría motivado por el predominio de los estrógenos y éstos estimularían la secreción de prolactina.

Tras estímulos con TRH se observa una liberación anormal de PRL²² y una alteración del ritmo de secreción de prolactina.

También se ha atribuido su efecto a una alteración de balance hidroelectrolítico en la mama.¹⁵

5. Metilxantinas (café, té, derivados cola, chocolate)

Se ha pensado que son un factor que conduce al desarrollo o exacerbación de la mastopatía.

Su papel es controvertido, aunque es recomendable moderar su ingesta.

El mecanismo de acción es inhibir la actividad de la fosfodiesterasa, produciendo un acúmulo de AMPc y GMPc.¹⁰

Minton (1981), Logan (1983) y Boyle (1984) en un estudio con grupo control observan que un 60-65% de las pacientes que reducen su toma tienen una disminución de la hipersensibilidad, el dolor y los nódulos.

En mujeres que consumen entre 30-250 mg de cafeína/día tienen una probabilidad 1,5 veces de desarrollar una mastopatía y las que consumen 500 mg/día el riesgo aumenta 2 ó 3 veces.

6. Teoría alérgica

En pacientes con displasia mamaria y síndrome tensión premenstrual se observa un aumento en la frecuencia de síntomas alérgicos (rinitis, asma y urticaria).

Todo ello estaría causado por una hipersensibilidad frente a algunos alérgenos y podría deberse a unos niveles disminuidos de progesterona.²³

El mecanismo de acción sería una liberación de histamina de los mastocitos, la formación de inmunocomplejos anticógeno y la estimulación de la síntesis proteína fibroblástica.²³

7. Factores locales

Será importante la disposición y el estado de la red vascular, hemática, linfática y nerviosa, los trastornos del vaciamiento o de la reabsorción de las secreciones y la distribución de las sustancias reguladoras del crecimiento.²

Se ha demostrado¹⁷ que no son un factor etiológico

los traumas o microtraumas como las mastitis, abscesos o heridas.

8. Dieta

Hay una relación entre los niveles de hormonas sexuales y el tipo de dietas.²⁴

Se observa un aumento en los niveles de estrógenos en dietas ricas en grasa, por lo que se recomienda su restricción.²⁵

9. Alteraciones vitaminas A, E, B1, B6

Desde los años sesenta se ha cuestionado su importancia, aunque London (1982) observa un beneficio de la vitamina E en 85% de pacientes con displasia mamaria.

El mecanismo de acción benéfico es desconocido.^{5, 26}

10. Alteraciones de la prostaglandina

En mujeres con displasias mamarias se han observado niveles significativamente elevados de prostaglandina E₂ tanto durante la fase folicular como luteínica del ciclo menstrual.¹²

Se sugiere que es consecuencia de un aumento de la estimulación estrogénica del útero, así como de la insuficiencia lútea.

Enfermedad inicial: Predominio estrogénico

Tejido conectivo:

- Edema, proliferación fibroblástica, fibrosis del tejido conectivo intra y perilobular.

Enfermedad florida: Estimulación epitelial

Epitelio glandular:

- Proliferación ductal, proliferación intraductal, hiperplasia lobular.

Enfermedad crónica: Involución

Cambios regresivos:

- Atrofia lobulo-alveolar, esclerosis, hialinosis, ectasia ductal, formación quística.
-

Fig. 3. Fisiopatología de la enfermedad fibroquística (Vorherr, H. J. Obstet Ginecol 1986; 154: 161-179).

Epitelio ductal: Factores genéticos, hormonales (estrógenos), carcinógenos, bioquímico-metabólicos.

Proliferación epitelial Hiperplasia (reversible?).

Hiperplasia epitelial: Estímulo persistente.

Disfunción metabólica Atipia (reversible).

Atipia epitelial:

Factores inmunes, metabólicos hormonales, carcinógenos Carcinoma «in situ».

Fig. 4. Fisiopatología de la proliferación epitelial (Vorherr H. J. Obstet Gynecol 1986; 154: 161-179).

Fisiopatología de la enfermedad fibroquística (fig. 3)

En la enfermedad leve, como consecuencia del predominio estrogénico, hay una reacción del estroma subepitelial, produciendo edema, proliferación fibroblástica, fibrosis del tejido conectivo intra y perilobular.

Cuando la enfermedad es más intensa, el estímulo estrogénico induce una proliferación del tejido epitelial y del tejido conectivo. En el epitelio glandular se observa una proliferación intraductal y una hiperplasia lobular.

En la enfermedad crónica predominan los cambios regresivos en el tejido epitelial. Esos cambios consisten en atrofia lóbulo-alveolar, esclerosis, hialinosis, ectasia ductal y formación de quistes.

La progesterona contrarresta los efectos proliferativos del estrógenos, induciendo una diferenciación epitelial y una reducción de las mitosis.

Fisiopatología de la proliferación epitelial (fig. 4)

Para Dupont y Page²⁷ en 10.542 biopsias de mama encuentran enfermedad no proliferativa en el 70% de los casos y enfermedad proliferativa en el 30% restante. De éstas, un 26% sin atipias y un 4% con atipias.

Los factores hormonales (estrógenos principalmente) y otros factores (genéticos, carcinógenos, metabólico-bioquímicos) estimulan una proliferación epitelial ductal produciendo una hiperplasia y posiblemente, tras una estimulación persistente, una atipia epitelial y, como consecuencia posterior, un carcinoma «in situ».

Se ha demostrado que entre un 5-10% de pacientes

TABLA II
ENFERMEDAD FIBROQUÍSTICA: INCIDENCIA Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Enfermedad fibroquística	Incidencia %	Riesgo de cáncer de mama
Sin proliferación	70	0-2 veces aumentado
Con proliferación	20	2.4 veces
Proliferación intraductal atípica	10	5 veces
Atipia epitelial más historia familiar de cáncer de mama	—	11 veces
Proliferación lobular atípica	1-2	4-6 veces

Vorherr H. (*Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 161-179).

con atipia epitelial puede desarrollar un carcinoma entre 5-10 años. En pacientes con cáncer de mama, coexiste la proliferación epitelial entre un 35-50%. De éstas, un 20-30% son atípicas.³

La incidencia y riesgo de cáncer de mama en pacientes con enfermedad fibroquística con o sin proliferación epitelial varía entre 0-2 veces en la no proliferación a 5 veces en la proliferación intraductal atípica (tabla II).

Cuadro histológico

De una forma simplificada se puede distinguir:^{28, 29}

- Modificaciones del calibre de los conductos galactóforos y de los acinos: micro y macroquistes.
- Alteraciones de las células epiteliales: proliferaciones celulares, fenómenos metaplásicos y cambios celulares involutivos (atrofia).
- Modificaciones del estroma: fibrosis o hiperplasia de las fibras colágenas, elastosis o hiperplasia de las fibras elásticas, áreas de proliferación fibroblástica y fenómenos inflamatorios exudativos o granulomatosos en torno a los conductos y quistes.

Cuadro clínico¹⁷

- Dolor.** En más del 50%, el dolor es bilateral con predominio de cuadrantes superoexternos. En el 15-30% el dolor se irradia a axila.
- Secreción por el pezón.** En el 20-40% de las pa-

cientes con enfermedad fibroquística, a diferencia de un 2-3% de pacientes con cáncer de mama.

- Secreción sanguinolenta.** En el 50-60% la causa es el papiloma, a diferencia de un 30-40% que la causa es el carcinoma.
- Tumor.** Único o múltiple, mono o bilateral, sólido o quístico.

El curso clínico se presenta en varias fases:

Fase primera hay una fibrosis moderada del estroma, observando la paciente «durezas» en el tejido mamario y una sensibilidad premenstrual.

En una segunda fase, la fibrosis es más progresiva, destacando una nodularidad moderada, formaciones quísticas y un incremento de las durezas y de la sensibilidad mamarias.

En la última fase, la nodularidad es más pronunciada, hay formaciones de macroquistes y una sensibilidad y fibrosis más aumentada.

Clasificación anatomoclínica

Fernández Cid^{2, 28} ha considerado práctico distinguir 3 tipos anatomoclínicos (tabla III):

- Displasias mamarias de predominio fibroso o fibrosis mamaria

Es la menos frecuente (17%). Su máxima incidencia es entre 20-30 años y la clínica más habitual es la mastodinia en período premenstrual junto a induración o placas en ambos cuadrantes superoexternos.

Se presenta más habitualmente en mujeres estériles o de baja fertilidad y que presentan trastornos ginecológicos.

En la figura 5 se observa una proliferación del tejido conectivo, provocando secundariamente una atrofia del epitelio en las zonas afectadas.

TABLA III
DISPLASIAS MAMARIAS

Tipo histológico	Porcentaje
Mama fibroquística	61,3
Displasia adenósica	21,8
Displasia fibrosa	16,8
Total	99,9

Fernández Cid, y cols. (1987).

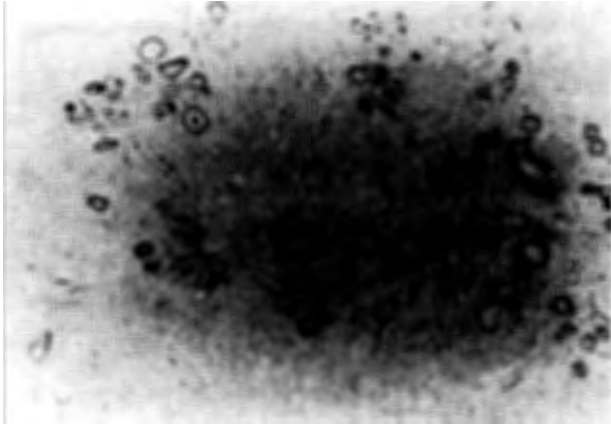


Fig. 5. Displasia fibrosa.

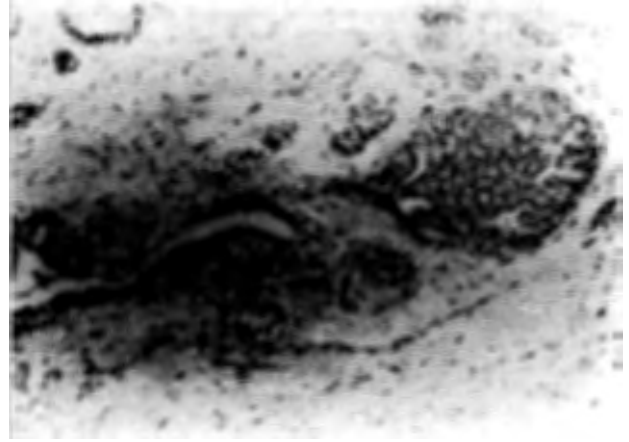


Fig. 7. Proliferación epitelial.



Fig. 6. Fibroadenosis.

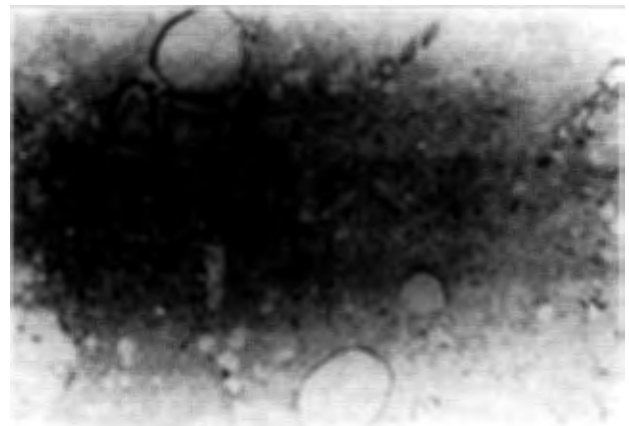


Fig. 8. Displasia quística.

b) Displasias mamarias de tipo proliferativo.
Adenosis mamaria o enfermedad
microquística de la mama

Tiene una frecuencia intermedia (21%) con respecto a las otras 2. Su máxima incidencia es entre 35-45 años y la clínica que observamos es la matodinia y las induraciones o placas de límites imprecisos.

Puede confundirse con un cáncer de mama y además puede no ser palpable, diagnosticándose solamente por la presencia de microcalcificaciones en el estudio radiológico.

En el estudio microscópico (fig. 6) destacará una proliferación regular de los conductos y de los acinos, acompañándose de una fibrosis discreta. Pueden existir pequeños quistes e hiperplasias mioepitelial, así como epiteliolisis (fig. 7).

c) Displasias mamarias de predominio quístico

Son las más frecuentes (61%); máxima incidencia entre 40-50 años y la presentación clínica más habitual es la aparición de quistes, pudiendo ser únicos (70%) o múltiples (30%), mono (90%) o bilaterales (10%).

En el estudio microscópico (fig. 8) observamos macroquistes en una glándula con fibrosis del estroma; también pueden aparecer lobulillos glandulares normales o con un grado variable de hiperplasia epitelial adenósica.

RESUMEN

Los autores profundizan en el estudio de la mastopatía fibroquística, haciendo hincapié en los factores

etiopatogénicos, así como en la fisiopatología de la proliferación epitelial.

Se describe la clasificación anatomoclínica más habitual en la práctica diaria y su relación con el cáncer de mama (0-2 veces aumentado).

REFERENCIAS

1. Marchant, Douglas J. Patología mamaria: Un nuevo desafío para la obstetricia y la ginecología. Enfermedades de la mama. Yeer-Book 1989; 439-456.
2. Fernández Cid A, y cols. Patología mamaria. Editorial Salvat. Barcelona 1982; 211-219.
3. Gentile A, Pallud C, Hebert H, Gest J. La maladie scléro-cystique et ses rapports avec les carcinomes du sein: mastopathies proliférantes et dysplasies. *Encycl. Méd-Chir. París, Gynécologie* 1986; 12 Fasc. 850 a 10, 2.^a ed.
4. Celorio JA, Calero F, Armas A. Fundamentos de oncología ginecológica. Editorial Díaz de Santos. Madrid, 1986; 587-597.
5. London RS, Sundaran GS, Goldstein PJ. Medical management of mammary dysplasies, *obstet gynecol* 1982; 59: 519-523.
6. Ory H, Cole P, MacMahon B, Hoover R. Oral contraceptives and reduced-risk of benign breast disease. *N Engl J* 1976; 294-412.
7. Fasal E, Daffenbarger R. Oral contraceptives as related to cancer and benign lesions of the breast. *J Nat Inst* 1975; 55: 767.
8. Mauvais-Jarvis P, Sitruk-Ware R, Labrie F. Patología mamaria benigna. Medicina de la Reproducción Ginecológica Endocrinológica. Ediciones Toray. Barcelona, 1985; 418-431.
9. Fernández Cid A. Tratamiento hormonal de la Patología benigna mamaria. Ponencia en la VII Reunión Nacional de la Asociación Española de Senología y Patología Mamaria. León, junio 1988.
10. Drukker BH, De Mendonca WC. Fibrocystic change and Fibrocystic disease of the Breast. *Obstet Gynecol Clin Nort Am* 1987; 14 (3): 685-702.
11. O'Grady Lois. Enfermedades de la mama. Manual de Ginecología Ambulatoria. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill 1987; 189-203.
12. Fentinman IS, Wang DY. Ambiente hormonal en la mastopatía benigna. Revisiónes cáncer endocrino-dependiente. Labor. ICI-FARMA, 1987; 15-20.
13. Fresnadillo A, Humet R, Lienas B. Mastopatía fibroquística. Efecto terapéutico de la bromocriptina comparada con un gestágeno percutáneo. *Progr Obstet Ginecol* 1985; 28-9: 563-567.
14. Fernández Izquierdo JL, Ortiz de Minuesa AM, Borrego Acuña JA. Mastopatía fibroquística. Enfermedad macroquística de la mama. *Progr Obstet Ginecol* 1985; 28-7: 423-429.
15. Bueno del Campo V, Borrego Acuña JA. Determinaciones hormonales en pacientes con displasia mamaria. *Progr Obst Ginecol* 1986; 29-6: 363-374.
16. Mauvais-Jarvis P, Sitruk-Ware R. Pathologie mammarie benigne. Masthopathies Bénignes. *Encycl Méd Chir Gynécologie*, 12 Fasc. París 1987; 840 A.10.
17. Vorherr Helmut MD. Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, Pathomorphology, clinical picture and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 161-179.
18. Bäsler R. Patología de las enfermedades benignas de la mama. Labor. Sandoz, SAE. Sandorama I, 1985; 13-23.
19. Golinger RC. Hormones and the pathophysiology of fibrocystic mastopathy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 273-285.
21. Cowan LD, Gordis L, Tonascia JA, Jones GS. Breasts Cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 209-217.
21. Cowan LD, Gordis L, Tonascia JA, Jones GS. Breasts Cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 209-217.
22. Peters F, Schuth W, Scheurich B, Breckwcldt M. Serum prolactin levels in patients with fibrocystic breast diase. *Obst Ginecol* 1984; 3: 381-385.
23. Smith CJ, Legget AM, Lefante JJ. Allergic etiology of benign fibrocystic changes the breast. *Medical Hypotheses* 1987; 24: 21-28.
24. Wynder EL, Rose DP, Cohen LA. Diet breast cancer in causation and therapy. *Cancer* 1986; 58: 180401813.
25. Saiz C, Alfonso JL, Gil A, Cortés C, Cortina P. Alimentación y cáncer de mama. *Rev Esp Obs y Gin* 1988; 47: 51-58.
26. London RS, Sundaran GS, et al. The effect of vitamin E on mammary displasia: A double. Blind Study *Obstet Gynecol* 1985; 65: 104-106.
27. Dupont WD, Page DL. Risk Factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-151.
28. Fernández Cid A. Aspectos prácticos sobre patología mamaria benigna. Labor. Sandoz. SAE 1987; 81-99.
29. Haagensen CD. Enfermedades de la mama. 2.^a edición. Editorial Beta. Buenos Aires 1979. 172-179.