

# Ciclosporina y fibroadenoma de mama. ¿Existe una relación? Presentación de 2 casos

E. Vendrell\*,  
M. Prats\*,  
J. Villardell\*\*,  
J. Andreu\*\*,  
A. Cardesa\*\*\*

## SUMMARY

*Two cases of female patients long time treated with cyclosporine A are reported. In them, breast fibroadenomas appeared 20 and 16 months, respectively, after treatment beginning. These fibroadenomas had special clinic characters and interstitial o edema pointing to a quick growing of the tumor. Levels of RP were very high, probably meaning accelerated cellular proliferation.*

*Literature is reviewed revealing very few references to cyclosporine-breast fibroadenoma association, please in favour of ethiologic role of cyclosporine are explained and a possible hypothese of pathogenetic mechanism is suggested.*

Escuelas Pías, 94.  
08017 Barcelona.

\* Departamento de Cirugía.  
\*\* Unidad de Trasplante Renal.  
\*\*\* Departamento de Anatomía Patológica.

*Palabras clave*  
*Fibroadenoma de mama, Ciclosporina.*

*Key words*  
*Breast fibroadenoma, Cyclosporine.*

## INTRODUCCION

La aparición de tumoraciones malignas en diversos órganos en el curso de un tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo de los trasplantes humanos ha sido objeto de diversas publicaciones.<sup>1, 2, 3</sup> Por el contrario escasean los artículos que hacen referencia al nacimiento de tumoraciones benignas durante estos tratamientos inmunosupresores. Y las pocas publicaciones que los mencionan no lo hacen considerándolas como el tema principal del artículo, sino que aparecen como una breve referencia al exponer los efectos colaterales del tratamiento inmunosupresor.

Por lo que respecta a los fibroadenomas de mama aparecidos en el curso de un tratamiento con ciclosporina A hemos encontrado los 8 casos reseñados en la tabla I.

## OBSERVACIONES CLINICAS

Aportamos 2 casos de fibroadenomas de mama aparecidos en un grupo de 76 mujeres de menos de 50 años sometidas a un tratamiento con ciclosporina A después de un trasplante renal efectuado en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona de junio de 1984 a octubre de 1988. La dosis de ciclosporina, variable en cada paciente, fue la necesaria para mantener niveles plasmáticos de ciclosporina entre 100 y 250 nanogramo por litro.

*Caso I:* E. L. M., hembra, 18 años, soltera, reglas normales.

Operada de reflujo vesicoureteral a los 9 años. A los 11 años, insuficiencia renal que obliga a iniciar diálisis. A los 16 años, trasplante renal protegido con ciclosporina A a dosis de 8 mg/kg/día y azatiopirina a dosis de

TABLA I  
**FIBROADENOMAS DE MAMA EN PACIENTES  
 TRATADAS CON CICLOSPORINA A**

	Fibroadenomas de mama	Pacientes sometidas a ciclosporina
Rolles y Calne <sup>4</sup> .....	2	70
Najarian, Ferguson, Sutherland, y cols. <sup>5</sup> .....	1	70
Alison y Pounder <sup>6</sup> .....	1	6
Feutren, Assan, Karsenty y cols. <sup>7</sup> .....	2	58
Personal .....	2	76

150 mg/día. A los 4 días aparecen signos de rechazo y se añaden corticoesteroides (bolus de 200 mg seguido de dosis decrecientes).

Dieciocho meses después, mientras proseguía el tratamiento inmunosupresor con 6 mg/kg/día de ciclosporina y 10 mg/día de prednisona, acude a la consulta de patología mamaria por la rápida aparición de una tumoración no dolorosa en la mama izquierda 15 días antes. A la exploración se constata la existencia de una tumoración en el cuadrante inferointerno de la mama izquierda de 5 cm de diámetro, indolora, muy blanda, con sensación de fluctuación, móvil y con enrojecimiento de la piel suprayacente. No se palpan adenopatías axilares ni supraclaviculares.

**Mamografía:** Tejido glandular muy abundante, de aspecto homogéneo. Tumoración en mitad interna de la mama izquierda, de 5 cm de diámetro, compatible con fibroadenoma.

**Punción:** Tumoración sólida. Se obtienen muestras para citología.

**Citología:** Muestra constituida por grandes placas de células ductales de características normales y algunos fragmentos de estroma conjuntivo. Cuadro compatible con fibroadenoma.

Sometida a observación sin tratamiento alguno de su afección mamaria, acude de nuevo a la consulta 2 meses después, apreciándose la aparición, en la misma mama, de otras 7 tumoraciones de características semejantes a la inicial.

**Intervención:** Incisión submamaria izquierda y extirpación de 8 tumoraciones repartidas por toda la glándula, de tamaño entre 2 y 4 cm de diámetro, blandas, que contrastan con el resto de la glándula, de mayor dureza.

**Anatomía patológica:** Ocho nódulos fibroadenomatosos diferentes cuyo tamaño varía desde 2,5 a 3,5 cm



**Fig. 1.** Típica estructura de uno de los fibroadenomas mamarios mostrando estructuras ductuales rodeadas de abundante estroma fibroso laxo.

de diámetro. Todas ellas son de consistencia blanda. Microscópicamente, en 7 de ellas se observa un patrón de tipo intracanalicular con ductos colapsados por un estroma marcadamente edematoso. Uno de estos tumores presentaba una celularidad estromal discretamente aumentada, pero dentro de los más estrictos límites de benignidad. Un último fibroadenoma pertenece a la variante pericanalicular mostrando una discreta fibrosis en el estroma.

Un año después, y siguiendo sometida la paciente a tratamiento inmunosupresor con ciclosporina a las mismas dosis señaladas anteriormente, se detecta la aparición de nuevas tumoraciones mamarias, de características clínicas semejantes, una de 4 cm de diámetro en cuadrante inferointerno de la mama derecha y 2 de 2 cm de diámetro en cuadrantes superoexterno

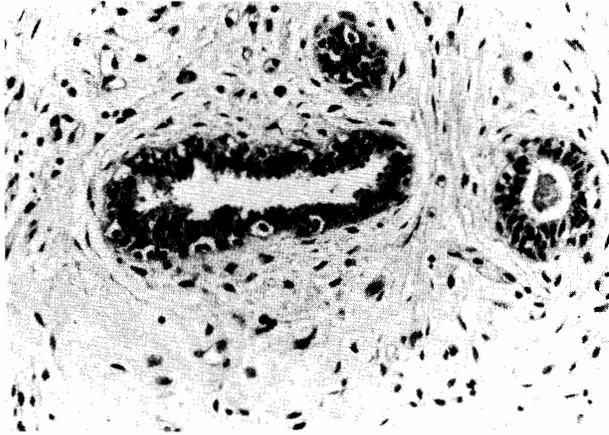


Fig. 2. A mayor aumento, se aprecia un prominente edema del estroma caracterizado por la notoria separación entre los fibroblastos.

e inferointerno de la mama izquierda que se mantienen estables en el momento actual, 5 meses después de su aparición.

**Caso II:** J. F. P., hembra, 39 años, soltera, reglas normales.

Antecedentes de amigdalectomía a los 4 años, síndrome varicoso en ambas extremidades inferiores y úlcera duodenal controlada médicamente.

Insuficiencia renal a los 29 años que obliga a trasplante renal hace 18 meses bajo tratamiento inmunodepresor con ciclosporina A a dosis de 14 mg/kg/día. A los 4 días, por presentar signos de rechazo, se añaden corticoides (bolus de 200 mg seguido de dosis decrecientes).

Hace 2 meses aparece bruscamente una tumoración indolora, sin signos inflamatorios, en la mama izquierda, estando la enferma en tratamiento con ciclosporina a dosis de 5 mg/kg/día y prednisona a dosis de 10 mg/día.

A la exploración se constata la existencia de una tumoración en cuadrante inferoexterno de la mama izquierda de 3 cm de diámetro, indolora, bien limitada y de consistencia blanda.

Mamografía: Imagen compatible con fibroadenoma.

Punción: Tumoración sólida. Se obtiene material para citología.

Citología: Extensión en la que se demuestran placas de células ductales de características normales y fragmentos de estroma, compatibles con fibroadenoma.

Intervención: Por incisión periareolar se extirpa una tumoración de 4 cm de diámetro polilobulada.

Anatomía patológica: Fibroadenoma de 3,8 cm de diámetro, de crecimiento predominante intracanalicular, caracterizado por ductos mamarios tapizados por doble hilera de células epiteliales benignas rodeadas de un estroma fibroso, poco celular y distendido por edema intersticial. Sin atipias.

Sigue con su tratamiento inmunosupresor y un año después de la operación no presenta ninguna nueva tumoración mamaria.

Se determinaron los receptores hormonales en 7 de las tumoraciones del caso I y en la única tumoración del caso II con los siguientes resultados:

R. E.							
Caso I	8	10	10	27	10	53	10
Caso II	8						
						Promedio:	19,33 fm/mg.

R. P.							
Caso I	212	351	337	507	53	632	208
Caso II	213						
						Promedio:	314,12 fm/mg.

## DISCUSION

Los 2 casos poseen características clínicas peculiares que los diferencian de las que son habituales en los fibroadenomas de mama. Nos referimos a la aparición brusca, a la existencia de signos pseudoinflamatorios, al carácter blando y de falsa fluctuación que hacía pensar en una masa quística que la punción se encargó de descartar y, finalmente, a la multiplicidad de las tumoraciones en el primer caso. En el segundo caso llamaba también la atención la aparición brusca, así como la consistencia blanda de la tumoración.

La anatomía patológica ofrecía la singularidad de la presencia de un edema del tejido conectivo claramente perceptible en ambos casos.

Todas estas características, clínicas y anatomopatológicas sugieren la posibilidad de que las peculiaridades bioquímicas del ambiente tisular de la glándula mamaria hubieran propiciado la rapidez evolutiva de las lesiones.

A mayor abundamiento, en el terreno hormonal la determinación de los receptores también ofrece datos de interés. Según Villegas, Rivera y Prats<sup>8</sup> los receptores de estrógenos en pacientes con fibroadenomas de mama no sometidas a tratamiento inmunosupresor alcanza un nivel promedio de 21,40 y los receptores

TABLA II

**PREVALENCIA DE LOS FIBROADENOMAS DE MAMA EN LA POBLACION SOMETIDA A TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA A**

Rolles y Calne (1980) .....	2,85%
Najaría, Ferguson, Sutherland y cols. (1983)	1,43%
Feutren, Assan, Karseny y cols. (1986) .....	3,45%
Vendrell, Prats, y Vilardell y cols. (1989) .....	2,63%
Promedio .....	2,60%

de progesterona de 92,18, mientras que el promedio en las tumoraciones de nuestros 2 casos es semejante en lo que se refiere a los receptores de estrógenos (19,33), pero mucho más elevado en lo que atañe a los receptores de progesterona (314,12), cifra que parece indicar un considerable aumento celular.

Respecto a la causa del desarrollo de estas lesiones parece evidente el papel etiológico de la ciclosporina A por los siguientes motivos:

1. Elevada prevalencia de los fibroadenomas de mama en las estadísticas de distintos autores sobre su presentación en enfermas sometidas a tratamiento con ciclosporina, que alcanza un promedio del 2,6% (tabla II).
2. En uno de los casos de Rolles y Calne, <sup>4</sup> así como en uno de los nuestros, aparecieron fibroadenomas nuevos al continuar la paciente el tratamiento con ciclosporina después de que se hubieran extirpado los fibroadenomas aparecidos en primer lugar.
3. Rolles y Calne <sup>4</sup> observaron que el nuevo fibroadenoma nacido después de extirpados los primitivos y de continuar el tratamiento con ciclosporina A regresó espontáneamente de forma total 6 semanas después de suprimido el medicamento inmunosupresor.

Más difícil resulta precisar el mecanismo patogénico por el que la ciclosporina ha provocado la aparición de los fibroadenomas mamarios. Cabe pensar, fundamentalmente, en 2 posibilidades:

- a) Estimulación neoplásica directa de la ciclosporina, hipótesis poco probable porque los tumores inducidos por los medicamentos inmunosupresores tardan años en aparecer.
- b) Disminución de las defensas inmunitarias por acción de la ciclosporina. Puede concebirse de 2 formas:

- Disminución cuantitativa y/o cualitativa de los mecanismos inmunitarios humorales y celulares que verían mermada su capacidad de enfrentarse a la multiplicación celular tumoral como parece desprenderse de los estudios experimentales de Fingere, Treitman y Pardee, <sup>9</sup> quienes implantando tumores humanos en la cápsula suprarrenal de ratones comparan su crecimiento en ratones tratados con ciclosporina con otra serie sin ciclosporina, observando que los primeros presentaban un mayor crecimiento de los tumores propiciado por una clara disminución del infiltrado inflamatorio peritumoral en el que la proporción de células T está considerablemente disminuida, acción que es propia de la ciclosporina.
- La debilitación inmunitaria facilitaría una infección viral sea permitiendo una activación de oncornavirus latentes o propiciando la contaminación por virus externos del tipo del virus de Epstein-Barr o del citomegalovirus, lo que abonaría la hipótesis de la etiología viral de los fibroadenomas mamarios.

La hipótesis etiopatogénica que parece, pues, más verosímil es que la administración prolongada de ciclosporina A aumenta la prevalencia de los fibroadenomas de mama probablemente porque la disminución de las defensas inmunitarias provocada por dicho agente facilita el crecimiento de tumores no sólo malignos, como es bien conocido, sino también benignos ya por facilitar la sobreinfección viral, ya por disminuir las células T, con lo que las células tumorales encuentran menor resistencia a su multiplicación. Esto explicaría no solamente el aumento de la frecuencia de aparición de los fibroadenomas de mama en las pacientes tratadas con ciclosporina, sino también la mayor velocidad de crecimiento de los mismos que se traduciría por las características clínicas, anatomopatológicas y hormonales expuestas.

## RESUMEN

Publicamos 2 casos de pacientes sometidas a tratamiento prolongado con ciclosporina A en las que a los 20 y 16 meses, respectivamente, de iniciado el tratamiento aparecieron fibroadenomas de mama con características clínicas peculiares, propias de un creci-

miento veloz, acompañadas de la presencia de un edema intersticial que apunta en el mismo sentido, así como un nivel alto de RP que sugiere una elevada proliferación celular.

Se revisa la literatura mundial en la que existen escasas referencias a la asociación ciclosporina-fibroadenoma de mama, se argumenta el más que probable papel etiológico de la ciclosporina y se sugiere una posible hipótesis del mecanismo patogénico.

#### REFERENCIAS

1. Hoover R, Fraumeni, R. Risk of cancer in renal-transplant recipients. *Lancet* 1973; 2: 55.
2. Sheil AGR, Mahoney JF, Horvarth JS, y cols. Cancer and survival after cadaveric donor renal transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11: 1052.
3. Cockburn I. Assessment of the risks of malignancy and lymphomas developing in patients using Sandimmune. *Transplant Proc* 1987; 19: 1804.
4. Rolles K, Calne RY. Two cases of benign lumps after treatment with cyclosporine A. *Lancet* 1980, ii: 119.
5. Najarian JS, Ferguson RM, Sutherland DER, y cols. A prospective trial of the efficacy of cyclosporine in renal transplantation at the University of Minnesota. *Transplant Proc* 1983; 15: 438.
6. Allison MC, Pounder RE. Cyclosporine for Crohn's disease, 185. In: Cyclosporine in autoimmune diseases. Springer-Verlag. Berlín 1985.
7. Feutren G, Assan R, Karsenty G, y cols. Cyclosporine increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. *Lancet* 1986; ii: 119.
8. Villegas MG, Rivera F, Prats M. Receptores hormonales en fibroadenomas múltiples. Comunicación a la VI Reunión de la Asociación Española de Senología y Patología Mamaria. Santiago de Compostela 1987.
9. Fingert HJ, Treiman A, Pardee AB. Transplantation of human or rodent tumors into cyclosporine-treated mice: A feasible model for studies of tumor biology and chemotherapy. *Proc Nat Acad Sci. USA* 1984; 81: 7927.