

F. J. Vera-Sempere,
J. V. Salom,
A. Camañas,
A. Prieto,
M. J. Artés,
A. Payá

Hamartoma gigante de mama con hiperplasia estromal pseudoangiomatosa y presencia de receptores hormonales

Giant hamartoma of the breast associated with pseudoangiomatous stromal hyperplasia and presence of hormonal receptors

SUMMARY

A clinicopathological report is made of a giant breast hamartoma in a postmenopausal woman. The histopathology revealed an adenolipomatous structure with a peripheral pseudocapsule associated to an increased capillary presence within the lobular stroma. Occasional clear cell with pseudolactational metaplastic changes were also observed at ductule level. In turn, immunohistochemistry demonstrated the presence of estrogen and progesterone receptors, with a predominance of the latter. The morphological and immunohistochemical findings suggest a dysgenetic character in the origin of this unusual breast lesion, probably associated to a predominantly progesterone endocrine imbalance capable of accounting for the vascular changes observed within the lobular stroma and the presence of pseudolactational clear cell metaplastic changes.

Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario La Fe.
Valencia.

Correspondencia:
F. J. Vera-Sempere.
Daoíz y Velarde, 8, 14.
46021 Valencia.

Palabras clave

Hamartoma mamario, Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, Metaplasia de células claras, Inmunohistoquímica, Receptores hormonales.

Key words

Breast hamartoma, Pseudoangiomatous stromal hyperplasia, Clear cell metaplasia, Immunohistochemistry, Hormonal receptors.

INTRODUCCIÓN

El término hamartoma mamario introducido en 1971 por Arrigoni et al¹ describe una lesión mamaria infrecuente, macroscópicamente bien delimitada y caracterizada por la presencia de tejido graso y fibroconectivo junto a variables cantidades de tejido glandular mamario, todo ello dispuesto de una forma arquitectural anómala, aunque con rasgos histológicos de normalidad.

En 1981 este término descriptor aparece ya recogido en la clasificación histológica de la OMS² de tumores mamarios y su existencia ha quedado plenamente reconocida en la literatura radiológica, aunque su definición desde un punto de vista morfológico ha quedado peor perfilada,^{3,4} habiendo sido a menudo descrita como adenolipomas, lesión descrita con anterioridad⁵, y que sin duda presenta aspectos muy similares al hamartoma mamario. Todo ello ha hecho que se constituya como una lesión no siempre bien

identificada, siendo necesario para su exacto diagnóstico de la conjunción de datos clínicos, radiológicos y morfológicos (macro y microscópicos).⁶

En la última década los hamartomas mamarios han sido motivo de un nuevo interés al describirse una lesión mamaria, denominada hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma mamario,⁷ que a menudo coexiste con la estructura del hamartoma mamario.⁸ En este mismo sentido presentamos una observación referida a un hamartoma gigante mamario con incremento de la vascularización capilar a nivel lobulillar, con ocasionales áreas de metaplasia pseudolactacional de células claras y en el que a través de una metodología inmunohistoquímica se detectó la presencia de receptores hormonales esteroideos, con una clara presencia de receptores progesterónicos.

OBSERVACIÓN CLINICOPATOLÓGICA

Paciente RRR, NHC n.º 538768, mujer de 60 años de edad, menopáusica desde los 42 años, con antecedentes de hipertensión, asma bronquial y coleditis y que acude al hospital por presentar desde hace varios meses una tumoración voluminosa de crecimiento lento, bien delimitada, en la glándula mamaria derecha, situada en los cuadrantes internos, de consistencia sólida y ligeramente indurada a la palpación, no detectándose nodulaciones en la axila.

En la mamografía (Fig. 1) se observaban unas glándulas mamarias de predominio graso con una lesión bien circunscrita, de opacidad interna heterogénea, con una fina aunque evidente cápsula, rodeando

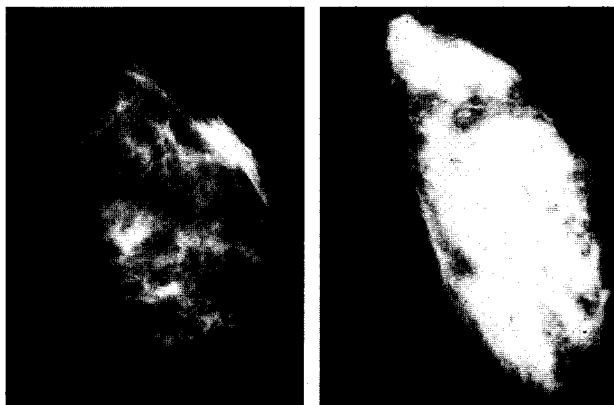


Fig. 1. Imagen mamográfica de la lesión observada en 2 proyecciones distintas.

un interior heterogéneo con aumento de la ecogenidad en el análisis con ultrasonidos. Tras realizar una PAAF, que fue informada como benigna, sin poder filiar exactamente la naturaleza de la lesión, se indicó la resección quirúrgica. Se realizó una biopsia extemporánea en el acto quirúrgico que fue informada asimismo como una lesión benigna, realizándose una tumorectomía simple de la lesión. En el acto intraoperatorio se realizaron cortes histológicos por congelación para la determinación de RE y RPg mediante una metodología inmunohistoquímica (ERICA y PRICA), detectándose los histocores hormonales de acuerdo con una formulación previamente descrita.⁹

El examen macroscópico reveló una lesión de contornos ovoideos de $11 \times 7 \times 4$ cm, de consistencia media, periféricamente bien delimitada por una fina membrana, aunque sin detectarse una cápsula fibrosa manifiesta (Fig. 2), presentando a la sección una coloración amarillenta, de apariencia lipomatosa, aunque con áreas veteadas de color blanco-grisáceo, que le proporcionaban un aspecto interno algo nodular y una consistencia elástica, algo mayor a la habitual en el tejido adiposo.

El estudio histológico mostró una lesión que aproximadamente en un 50% de su superficie aparecía conformada por un tejido adiposo maduro con muy discreto componente fibroso intersticial, observándose en el interior de este tejido adiposo áreas de contorno poligonal o estrellado de tejido fibroso, albergando focos de diferenciación glandular (Fig. 3), pre-

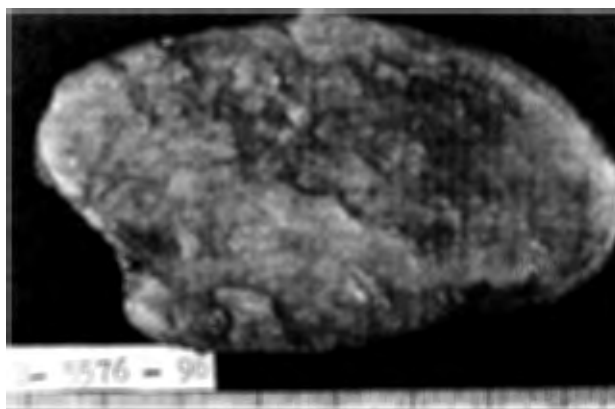


Fig. 2. Imagen macroscópica de la lesión mostrando un contorno ovoideo, bien circunscrito, con una coloración amarillenta, de apariencia lipomatosa, con áreas veteadas de color blanco-grisáceo, con una consistencia algo elástica y algo mayor a la habitual en el tejido adiposo.

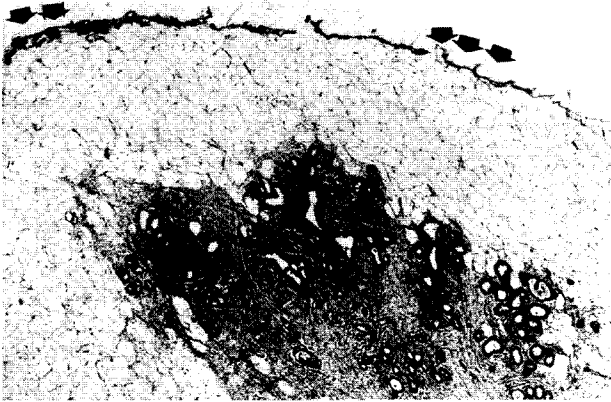


Fig. 3. Hamartoma mamario. Imagen histológica mostrando la porción periférica del mismo (flechas) delimitadas por una fina pseudocápsula de condensación fibrosa. Obsérvese la estructura lipomatosa con áreas internas de diferenciación glandular conformando estructuras lobulillares. (HE, 200x.)

dominantemente ductular, con algunos ductos intra e interlobulares, de forma que en cada uno de estos nidos fibrosos se observaba a modo de lobulillos mamarios, aparentemente no interconectados entre sí.

El examen de estas áreas de diferenciación glandular, a modo de lobulillos, mostraba la presencia de frecuentes vasos capilares y de hendiduras vasculares que ocasionalmente daban una imagen de expansión del estroma intralobulillar, con luces capilares revestidas por células endoteliales aplanadas (Fig. 4). Estos pequeños vasos capilares en ocasiones se veían rodeados por un estroma denso con

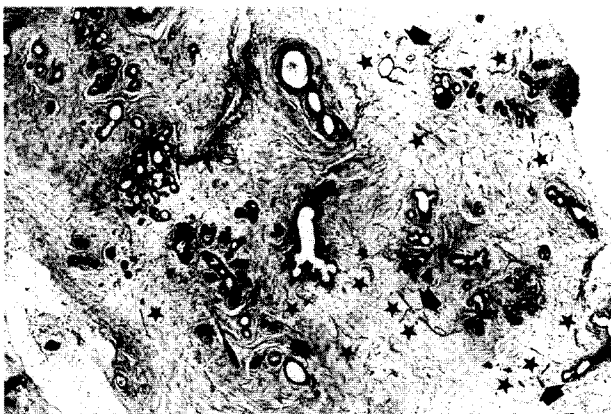


Fig. 4. Hamartoma mamario mostrando un área de diferenciación glanduloestromal. Destacar la existencia de una rica trama de estructuras capilares (estrellas y flechas) vascularizando un estroma laxo de aspecto intralobulillar. (HE, 350x.)

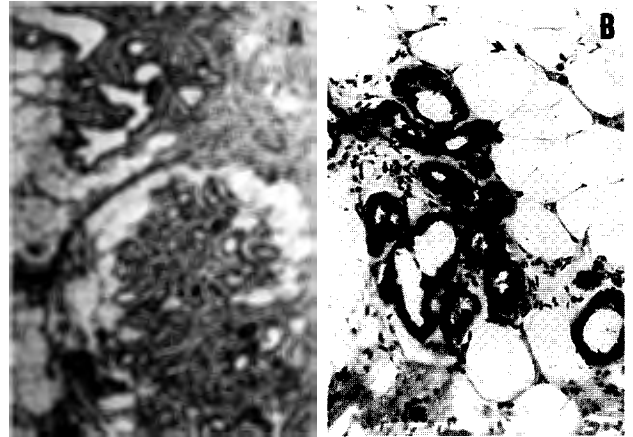


Fig. 5. A: Área de diferenciación glandular con ductulos ligeramente dilatados revestidos de células claras, de apariencia pseudolactacional. (HE, 350x). B: Reactividad inmunohistoquímica a nivel nuclear, en pequeños ductulos de luz dilatada, para el RPg. (PRICA, 400x.)

tendencia a la hialinización. Por otra parte, los lobulillos glandulares en ocasiones presentaban a nivel de los ductos interlobulillares focos de metaplasia apocrina, así como algunos focos de metaplasia de células claras (Fig. 5 A), con focos de transformación acinar de los ductulos y cambios pseudolactacionales junto a imágenes de transformación microquística. La lesión en periferia presentaba una tenue condensación fibroconectiva de escaso espesor y establecida en continuidad directa con el estroma adiposo (Fig. 3), a modo de una pseudocápsula que cerclaba la lesión en su parte más externa. El estudio inmunohistoquímico demostró la presencia de RE y RPg a nivel nuclear de los elementos epiteliales de los focos de diferenciación lobulillar, siendo en ambos casos los histocores hormonales, establecidos de acuerdo con la metodología de McCarty et al⁹, superiores a 100, aunque siendo comparativamente más acusada la expresividad del RPg (Fig. 5 B).

DISCUSIÓN

El hamartoma mamario es una lesión benigna, no siempre bien reconocida y por ello probablemente infraestimada en su incidencia,⁴ habiendo sido a menudo descrita bajo los términos de mastomas,¹⁰ adenolipomas⁵ o fibroadenolipomas.¹¹ Fueron Arrigoni et al (1971)¹ los primeros que introdujeron el término hamartoma mamario, siendo posteriormente acepta-

do este término en la clasificación de la OMS de 1981,² donde se define como «una lesión pseudotumoral bien circunscrita conteniendo lobulillos y ductos junto a una variable cantidad de tejido conectivo adiposo o fibroso». Su diagnóstico exacto se establece en base a sus características radiológicas¹² y morfológicas macro y microscópicas.⁴ Su carácter macroscópico más definitorio es el de ser una lesión bien circunscrita,¹ rodeada por una fina cápsula¹ o por una pseudocápsula fibrosa^{4, 6, 13}, por condensación de tejido periférico, delimitándola del parénquima adyacente. Sin embargo, su diagnóstico microscópico es en realidad un diagnóstico de exclusión¹, tras descartarse, otras lesiones benignas bien caracterizadas tales como adenomas, fibroadenomas, lipomas y angiomas.

La observación clinicopatológica que presentamos corresponde efectivamente a un hamartoma mamario en el que hemos constatado la existencia de un incremento en la vascularización estromal, de carácter en ocasiones pseudoangiomatoso, con cierta similitud a la lesión descrita previamente como hiperplasia estromal pseudoangiomatosa.⁷ Nuestra observación presenta del mismo modo otras características de interés. La primera de ellas es su carácter gigante, con 11 cm de diámetro tumoral mayor. Otra característica notable es la demostración inmunohistoquímica de receptores hormonales, tanto estrogénicos como progestéronicos, aunque con predominio de estos últimos, a nivel del componente glandular de este hamartoma.

En relación al tamaño de los hamartomas mamarios cabe señalar que éste puede ser muy variable.⁶ Sin embargo, el tamaño gigante de la lesión descrita, con 11 cm de diámetro mayor, no parece ser, tras revisar la literatura, un carácter inusual en los hamartomas de mama. Así, 6 de los 15 casos descritos por Linell et al¹³ y 2 de los 41 señalados por Charpin et al⁴ presentaban un diámetro mayor superior a los 10 cm, con lesiones de gran tamaño que producían una asimetría evidente en las mamas, hecho a su vez señalado por otros autores,⁶ aunque casi siempre con una historia evolutiva muy prolongada, como ocurría en nuestra observación, indicando un lento crecimiento.

La observación aquí descrita presentaba asimismo varios cambios morfológicos de interés. Por una parte, a nivel del estroma intralobulillar, se observaron fenómenos de incremento en la vascularización capilar de tipo pseudoangiomatoso. Por otra parte, existían

áreas de metaplasia apocrina y además habían áreas dotadas de acinis con cambios metaplásicos de células claras de apariencia lactacional. Todos estos datos han sido ya referidos previamente en los hamartomas mamarios con un significado incierto, a menudo no bien aclarado.

La hiperplasia estromal pseudoangiomatosa mamaria es definida por la aparición de hendiduras vasculares, a veces anastomosadas, revestidas por células aplanadas no inmunorreactivas al F-VIII^{7, 14} y positivas al CD34,¹⁴ habiendo sido descrita en asociación con los hamartomas en proporciones variables que oscilan entre el 20³ y el 71%⁶ de los hamartomas, si bien otros autores han descrito tan sólo la existencia de un incremento en la vascularización capilar, a veces con imágenes ectásicas,⁴ tal como ocurría en nuestra observación. Es de señalar que la hiperplasia estromal pseudoangiomatosa se ha indicado que puede ser el resultado de una respuesta del estroma mamario frente a un estímulo progestéronico^{7, 14, 15} que induciría una proliferación miofibroblástica del estroma intralobulillar.¹⁴

Del mismo modo, en los hamartomas a menudo se ha indicado la presencia de receptores hormonales, con predominio de los RPg,⁶ si bien en los hamartomas, a diferencia de la hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, no se encuentra una reactividad clara de las células estromales frente a los receptores de RPg.^{6, 15} Este último hecho ha sido comprobado en nuestra observación, que mostró reactividad inmunohistoquímica para los RE y RPg, algo más marcada para la Pg, pero siempre limitada al componente glandular de tipo lobulillar o de ductos extralobulares, no observándose reactividad estromal para el RPg. Todo apoyaría más bien un carácter de crecimiento irregular del tejido mamario en un sentido disgenético, probablemente favorecido por una estimulación hormonal anómala, con un desbalance hormonal E/Pg a favor de la Pg que podría ocasionar cambios estromales, superponibles a los que se observan en la fase luteal del ciclo mamario, con incremento en la vascularización capilar y que, asimismo, explicarían los cambios de tipo lactacional observables a nivel de los ductos.

La presencia de metaplasia apocrina es un cambio muy frecuente en el curso de las displasias y es posible, asimismo, encontrarla en el curso de los hamartomas mamarios. Así, la existencia de metaplasia apocrina ya es indicada en la descripción inicial de

los hamartomas de mama,¹ y Daya et al³ refieren focos de metaplasia apocrina en 13 de 25 hamartomas, pudiendo ello explicar que cuando sólo se examina una biopsia incisional el hamartoma pueda ser malinterpretado como una displasia mamaria,¹¹ debiendo ser el examen macromicroscópico, de la pieza tumoral completa, la que permite establecer el diagnóstico. La punción-aspiración citológica (PAAF) en este tipo de lesión mamaria, tal como ocurrió en nuestra observación, sólo permite establecer su carácter de benignidad, no pudiendo filiar exactamente su naturaleza (Vera Sempere, 1988).¹⁶

Los cambios metaplásicos de células claras de aspecto lactacional, que nosotros hemos también constatado, han sugerido la hipótesis de que los hamartomas podrían surgir como un cambio lesional relacionado con un embarazo o un estado lactacional,¹⁷ si bien la estructura histológica de esta lesión orienta más a considerar un proceso disgenético que propiamente tumoral y ello es también apoyado por el hecho de que se hayan descrito hamartomas en asociación a otros procesos disgenéticos tales como el síndrome de Cowden.⁴ Por otra parte, la aparición de metaplasia de células claras ha sido señalada en pacientes no lactantes ni embarazadas.¹⁸ La observación aquí presentada corresponde a una paciente postmenopáusica sin antecedentes inmediatos gestacionales. Es por ello que los cambios metaplásicos de células claras encontrados, pueden más bien ser explicados por una estimulación hormonal anómala con predominio progesterónico como antes ya se ha indicado.

Por último cabe señalar que un reciente estudio citogenético¹⁹ orienta a considerar que la lesión que nos ocupa se trata de un crecimiento estromal neoplásico benigno con rasgos citogenéticos t (12;16), del (1; p22) similares a los de los lipomas, no mostrando el componente epitelial anomalías citogenéticas, sugiriendo que este último componente no conforma parte del crecimiento tumoral. Esta última hipótesis podría ser conciliada con nuestros hallazgos considerando que el hamartoma mamario corresponde en realidad a una forma de crecimiento lipomatoso mamario acompañado de un crecimiento epitelial, de carácter hiperplásico, asociado a un desbalance hormonal de predominio progesterónico, con opcional aparición de cambios de hiperplasia vascular del estroma intralobulillar y de cambios metaplásicos de células claras de apariencia pseudolactacional.

RESUMEN

Se presenta una observación clinicopatológica referida a un hamartoma mamario de gran tamaño en una paciente postmenopáusica en la que el estudio histopatológico mostró una estructura adenolipomatosa, periféricamente pseudoencapsulada, asociada a un incremento de la vascularización capilar a nivel del estroma lobulillar. Ocasionalmente, asimismo, se observaron cambios metaplásicos de células claras a nivel ductular de tipo pseudolactacional. La detección inmunohistoquímica de receptores hormonales mostró la presencia de RE y RPg, con predominio de estos últimos. Los datos morfológicos e inmunohistoquímicos encontrados sugieren un carácter disgenético en el origen de esta infrecuente lesión mamaria, probablemente asociada a un desbalance hormonal de predominio progesterónico, que suscitaría los cambios vasculares a nivel del estroma lobulillar, así como la presencia de metaplasia de células claras de apariencia pseudolactacional.

REFERENCIAS

1. Arrigoni MG, Dockerty MB, Judd ES. The identification and treatment of mammary hamartoma. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133:577-82.
2. World Health Organization (WHO). Histological typing of breast tumors. En: *International histological classification of tumors*, 2.^a ed. 1981:2.
3. Daya D, Trus T, D'Souza TJ, Minuk T, Yemen B. Hamartoma of the breast, an underrecognized breast lesion. A clinicopathologic and radiographic study of 25 cases. *Am J Clin Pathol* 1995;103:685-9.
4. Charpin C, Mathoulin MP, Andrac L, Barberis J, Boulat J, Sarradour B, Bonnier P, Piana L. Reappraisal of breast hamartomas. A morphologic study of 41 cases. *Path Res Pract* 1994;190:362-71.
5. Spalding JE. Adenolipoma and lipoma of the breast. *Guys Hosp Rep* 1945;94:80-9.
6. Fisher CJ, Hanby AM, Robinson L, Millis RR. Mammary hamartoma. A review of 35 cases. *Histopathology* 1992;20:99-106.
7. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson A. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol* 1986;17:185-91.
8. Rosen PP, Oberman HA. Pseudoangiomatous hyperplasia of the mammary stroma. En: *Tumours of the mammary gland. Atlas of tumor pathology. 3rd Series. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1993;7:303-6.*
9. McCarty KS Jr, Szabo E, Flowers JL. Use of a monoclonal anti-estrogen receptor antibody in the immunohistochemical evaluation of human tumors. *Cancer Res* 1986;46(suppl):6244-8.
10. Prym PL. Pseudoadenome, adenome and mastome der weiblichem Brustdruse. *Beitr Pathol Anat* 1928; 81:1-44 y 221-63.
11. Puente Duany N. Hiperplasia adenofibroliptomatosa o

- fibrolipomatosis periglandular de aspecto tumoral de la mama. Arch Cuban Cancer 1958;17:361-7.
12. Hessler C, Schnyder P, Ozzello L. Hamartoma of the breast. Diagnostic observations of 16 cases. Radiology 1978;126:95-8.
 13. Linell F, Ostberg G, Soderstrom J, Andersson I, Hildell J, Ljungqvist U. Breast hamartomas. An important entity in mammary pathology. Virchows Arch A Path Histol 1979;383:253-64.
 14. Powell CM, Cranor ML, Rosen PP. Pseudoangiomatic stromal hyperplasia. A mammary stromal tumor with myofibroblastic differentiation. Am J Surg Pathol 1995;19:270-7.
 15. Anderson C, Ricci A, Pedersen CA, Cartun RW. Immunocytochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in benign stromal lesions of the breast. Evidence for hormonal etiology in pseudosarcomatous hyperplasia of mammary stroma. Am J Surg Pathol 1991;15:145-9.
 16. Vera Sempere FJ. Hamartomas de mama. Med Clíin (Barc) 1986;87:83-93.
 17. Hogeman KE, Ostberg G. Three cases of post-lactational breast tumor of a peculiar type. APMIS 1968; 73:169-76.
 18. Tavassoli FA, Yeh IT. Lactational and clear cell changes of the breast in nonlactating nonpregnant women. Am J Clin Pathol 1987;87:23-9.
 19. Dietrich CU, Pandis N, Andersen JA, Heim S. Chromosome abnormalities in adenolipomas of the breast: karyotypic evidence that the mesenchymal component constitutes the neoplastic parenchyma. Cancer Genet Cytogenet 1994;72:146-50.