

11217.
36

2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores**

**Hospital General DR. DARIO FERNANDEZ F.
I. S. S. S. T. E.**

**RELACION ENTRE LA HIPERPROLACTINEMIA
Y MASTOPATIA FIBROQUISTICA**

Tesis de Postgrado

**Que para obtener el Título de
Especialista en Ginecología y Obstetricia**

P r e s e n t a

**DR. VICTOR MANUEL DE GPE.
FERNANDEZ LEGARDA**



**TESIS CON
CALA DE ORO**

México D. F. Febrero de 1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O :

- I.- INTRODUCCION .
- II.- HISTORIA .
- III.- FISILOGIA DE LA PROLACTINA.
- IV.- HIPERPROLACTINEMIA
- V.- MASTOPATIA FIBROQUISTICA.
- VI.- RELACION ENTRE HIPERPROLACTINEMIA Y MASTOPATIA FIBROQUISTICA .
- VII.- MATERIAL Y METODOS .
- VIII.- RESULTADOS.
- IX.- CONCLUSIONES .
- X.- BIBLIOGRAFIA.

(1)

INTRODUCCION:

Desde su aislamiento en 1971, la prolactina ha protagonizado múltiples investigaciones que han llevado a un mayor conocimiento de su fisiología. La introducción del radioinmunoanálisis ha permitido estudiar - con mayor exactitud - sus acciones biológicas.

Faenlatamente se ha comprobado que la hiperprolactinemia es un hecho frecuente en clínica. Sus implicaciones fisiopatológicas son tan frecuentes que deben constituir un estímulo para que el investigador prosiga el estudio de los puntos aún oscuros.

El hecho de que, hasta 1971, se haya demostrado en humanos que la prolactina es una hormona distinta a la del crecimiento, ha permitido desarrollar radioinmunoanálisis y estudios de radioreceptores que permiten una determinación rápida y precisa de esta hormona en condiciones normales y patológicas. (1,2,3).

Displasia mamaria: En la mastopatía fibroquistica inciden tanto procesos proliferativos como involutivos. Su presencia responde a trastornos que se corresponden con la historia natural del desarrollo evolutivo y la fisiología mamaria. En rasón de lo que acabamos de decir, la mastopatía fibro -- quística es una afección frecuente, la más frecuente de las alteraciones mamarias. Pero resulta absolutamente imprescindible diferenciar lo que es auténtica enfermedad de peculiaridades que representan simplemente modificaciones de la mama propias de su estado evolutivo. Es generalmente admitida la importancia del trastorno hormonal dentro del problema de su etiología. Las mastopatías benignas, de las cuales la enfermedad fibroquistica es, con mucho, la más común, son resultados de desequilibrio en las proporciones --

(2)

hormonales e de una respuesta inadecuada en la "glándula blanca" a los cambios propios de la estimulación hormonal. (4,5).

De esta forma, el objetivo fundamental de éste trabajo es relacionar una alteración hormonal -hiperprolactinemia- dentro de la etiopatogenia -- de una alteración mamaria del tipo de la displasia: la mastopatía fibroquística.

H I S T O R I A :

A) Hiperprelactinemia:

La interferencia de los estados de hiperprelactinemia en las funciones reproductivas fue sospechada desde hace muchos años, apenas hace unos pocos pudo ser demostrada, a pesar de que sobre esta esfera de la economía humana es sobre la que el aumento en la prolactina (PRL) manifiesta su mayor influencia, lo que ocasiona un florido cuadro clínico tanto en la mujer como en el varón.

Ya Celso en tiempos pretéritos relataba la presencia de la galacterrea como un síntoma anormal y como alteraba la fertilidad, y hace más de 100 -- años Chiari informaba de un caso de amenorrea-galacterrea post parto, para que en 1882 Frennel llamara la atención sobre éste que desde entonces se conoce como síndrome de Chiari-Frennel, el cual fue el primero de la triada clásica de síndromes de amenorrea-galacterrea.

A partir de esta descripción, pasaron bastantes años, más de medio siglo, (hasta el inicio de los años 50) para que aparecieran las publicaciones relacionadas con los dos tipos de síndromes, cuando Argens, Ahumada y del Castillo, recortaron series de mujeres con amenorrea acompañada de Galacterrea de inicio espontáneo, sin relación a una gestación e incluso con aparición en pacientes que nunca habían estado embarazadas y por último en 1951 y 1954 Forbes y Albricht llamaron la atención en relación a que muchos de -- estos casos presentaban alteraciones radiológicas de tumor hipofisario, lo que podría elucidarse con el hecho de que estas neoplasias fueran capaces de producir prolactina.

Estos pasos históricos dentro de la clínica de los problemas ocasiona-

(4)

des por la hiperprolactinemia, aunque no son los únicos puesto que como ya sabemos en la actualidad solamente un pequeño porcentaje de pacientes presentan esta sintomatología existiendo por el contrario una muy diversa y florida gama de manifestaciones clínicas que acompaña a los estados de PRL -- elevada, no cabe duda que contribuyeron al diagnóstico, estudio y manejo de esta patología.

Para los avances logrados hoy en día en este campo, junto con estas experiencias clínicas, de enorme importancia también fue la contribución de los estudios de farmacología y bioquímica a partir de 1928, en que Stricker hizo el descubrimiento de una sustancia lactogénica en la hipófisis de la vaca, sustancia de la cual se demostró en 1945 que tenía una actividad luteotrófica (Astwood) y cuya existencia indudable y sobretodo su papel dentro de la fisiología humana fué demostrada años más tarde por Pasteels en 1962.

Sin embargo el verdadero salto se logró cuando la tecnología médica permitió la determinación de la PRL en el plasma humano (Frants, 1970) y sobre todo su aislamiento (Friesen y Hwang, 1971) y su determinación por radio-inmuno-análisis en ese mismo año, por este último autor y sus colaboradores. Por último al año siguiente, Sherwood establece sin lugar a dudas la existencia de la prolactina como hormona hipofisaria en el humano, hallazgo que culmina con el descubrimiento de la fórmula de la prolactina en 1977, por Sheme y Parlow, con lo que se completa la identificación de esta hormona.

(5).

TABLA I

Hiperprelactinemia
eventos historicos de interes

En la clínica:

Chiari informa de un caso de amenerrea galacterrea post parte (1855).

Se formaliza la existencia del síndrome de amenerrea-galacterrea y esterilidad post parte (Fremmel, 1882).

Descripción del síndrome de Amenerrea-galacterrea sin relación al parte (Argenz, Ahumada y del Castillo, 1953).

Correlación del síndrome de amenerrea-galacterrea y tumor hipofisario (Perbes y Albright, 1951).

En la farmacología y la bioquímica:

Descubrimiento de una sustancia lactogénica en la hipófisis de la vaca (Striecker, 1928).

Demstración de su actividad luteotrófica (Astwood, 1945).

Se confirma su existencia y su papel fisiológico (Pasteels, 1962).

Determinación de prolactina en plasma humano (Frantz, 1970).

Aislamiento (Friesen y Hwang, 1971).

Radioinmunoanálisis (Hwang y cols, 1971).

Se establece que la prolactina existe como una hormona hipofisiaria en el humano (Sherwood, 1971).

Descubrimiento de la fórmula de la prolactina (Sheme y Parlew, 1977).

(6)

Por otra parte además de los descubrimientos señalados, en la actualidad vertiginosamente se va logrando la adquisición de conocimientos en este campo y día con día se cuenta con una tecnología diagnóstica más certera y de más fácil acceso, aún de disponer de una terapéutica sencilla y efectiva para estas patologías, situaciones todas de gran avance y superación, por lo que es indispensable el actualizarse frecuentemente sobre la repercusión que el incremento de la PRL tiene sobre la reproducción, tanto en sus aspectos de etiopatogenia y diagnóstica como sobre todo en el manejo, ya -- que conforme se adquiere más experiencia, surgen las modificaciones encaminadas a una mejor atención de los pacientes que aquejan estos problemas. (3,5).

B) Mastopatía fibroquistica:

Ha recibido numerosas denominaciones: enfermedad de Reclus; enfermedad de Schimmelbusch; mastopatía escleroquistica; enfermedad quística de la mama; cisteadenoma de mama; mastitis quística crónica (Kühling); hiperplasia epitelial descanativa quística (Cheotle); fibroadenomatosis; displasia mamaria cística (Uriburu); mastosis, etc.

La amplia sinonimia expuesta en el apartado precedente es un reflejo del curso histórico que han seguido el conocimiento y la delimitación de la enfermedad.

Astley Paston Cooper escribía en el año 1845 el libro *Anatomy and Diseases of the Breast* en el que describía las afecciones benignas, y se refería entre éstas específicamente a las formas quísticas. Un año más tarde (1846) Benjamin Brodie insistía sobre la benignidad de las lesiones quísticas.

En 1884, Paul Reclus hace una adecuada descripción de la enfermedad -

quística de la mama, refiriéndose por vez primera a la frecuencia con que su presentación es bilateral. Su acertada exposición merece que se haya generalizado el nombre de -enfermedad de Reclus- definiendo la afección.

Curt Schimmelbusch describe en 1892 el -cistadenoma de mama-, insistiendo en la frecuente presencia concomitante de proliferación adenomatosa, - hiperplasias epiteliales y microquistes. La denominación del cuadro como -- enfermedad de Schimmelbusch ha sido desde entonces de uso habitual en Alemania.

Künig en 1893 definió la enfermedad como -mastitis quística crónica- nombre muy difundido porque induce al error de aceptar una etiología inflamatoria en la que él creía pero que se ha demostrado inexistente.

En en el siglo actual, hay que mencionar las aportaciones importantes de Bloodgood (1921), Cheate y Cutler (1931) y Geschickter (1943) hasta con figurar el conocimiento general del cuadro que hoy poseemos.

(4,6).

FISIOLOGIA DE LA PROLACTINA :

La prolactina es sintetizada y secretada por los lactotropos, células específicas de la hipófisis anterior, a menudo descritas como células cromófilas.

El control de la secreción de prolactina está regido por complejos mecanismos neurales y humerales. Los acontecimientos neurohormonales que influyen la secreción de prolactina (y de otras hormonas de la hipófisis anterior) se inician en centros hipotálamicos y encefálicos superiores.

Al contrario como ocurre en la secreción de las demás hormonas de la hipófisis anterior, la prolactina está bajo influencia inhibitoria tónica, ejercida por el hipotálamo. La secreción de prolactina aumenta cuando se interrumpe el eje hipotálamo-hipófisis. Así mismo, en experimentos "in vitro", empleando hipófisis aisladas de rata o de humano se ha determinado, que también existen un o algunos factores hipotálamicos con efecto liberador positivo sobre la prolactina.

Diversos factores fisiológicos, farmacológicos y patológicos se integran con los elementos neurohormonales hipotálamicos negativos y positivos, para determinar la secreción de prolactina.

Esos factores son: factor inhibidor de la prolactina y factor liberador de prolactina, que son a su vez regulados por otras hormonas peptidas y diversas estímulos, entre ellos algunos metabólicos y físicos. (3,2).

Prolactina (PRL) como una hormona hipofisaria distinta en animales - fue identificada inicialmente como resultado de su capacidad para inducir secreción de leche en la coneja pseudogestante. Este efecto es la respuesta biológica que llevó a su descubrimiento y designación temprana con el tér-

mino de hormona lactógena. Como hormona hipofisiaria separada en la especie humana, PRL fue identificada y aislada por vez primera en 1971.(7). Su aislamiento condujo a un método de radioinmunovaloración específica muy sensible, y por medio de este instrumento diagnóstico han sido determinados y descritos en buen número de enfermos, los niveles de prolactina en situaciones clínicas normales y anormales en la especie humana. Se han efectuado hasta la fecha una amplia variedad de estudios in vitro e in vivo en el hombre y animales de experimentación.

Las acciones de prolactina sobre la reproducción en la mujer son:

- Años de menarquía:** Mamotrópica
Posiblemente Intecóptica
- Embarazo:** Líquido amniótico
función osmorreguladora
maduración del agente tensioactivo en el pulmón.
Desarrollo de la mama para lactancia.
- Puerperio:** Iniciación de la lactancia

El aspecto más importante de la fisiología de prolactina es sin duda - la iniciación de la lactancia en los mamíferos. Revisaremos los efectos fisiológicos de prolactina más importantes en la reproducción humana,

Prolactina y desarrollo de la mama

Los niveles de prolactina antes de la menarquía en la mujer y de la pubertad en el hombre son equiparables y más bien bajos. Durante los años de pubertad y en asociación con los acontecimientos inherentes a la androgenia y telarquia se elevan los niveles de PRL en el suero en el hombre y la mujer. Los niveles medios en mujeres son significativamente más altos -

que en el hombre, reflejando el incremento de la concentración de estrógeno en el suero.

PRL es una hormona lactógena que al parecer induce también estimulación mamotrópica, cuando menos en el animal de experimentación. Su papel en el desarrollo puberal normal en la mujer es tan sólo teórico por el momento ya que no disponemos de datos para la especie humana en pro e in contra de su potencial mamotrópico. No se ha informado de deficiencia aislada de pre-lactina en el suero. Por otra parte, según datos al respecto, los niveles séricos de pre-lactina en varones puberales con ginecomastia unilateral e bilateral se hallan elevados. Se concibe, desde luego que un efecto combinado de estrógeno y pre-lactina sobre el tejido de esta glándula explique el desarrollo de la mama conocida como telarquía.

Prelactina y ciclo menstrual:

Durante la pubertad es sin duda evidente la divergencia entre los niveles medios de pre-lactina sérica en mujeres comparados con los correspondientes al hombre. En los años menárquicos el nivel medio de pre-lactina en el suero es notadamente más alto que el encontrado en hombres de edad equiparable. Se explica adecuadamente esta diferencia por el incremento relativo de estrógeno circulante en la mujer.

Las concentraciones séricas de pre-lactina durante el ciclo menstrual son significativamente más altas en la fase luteínica en comparación con la preovulatoria del ciclo y todavía perdura la controversia respecto a la existencia de una elevación máxima en la mitad del ciclo asociada con la elevación de hormonas estimulante de los folículos y de hormona luteinizante precisamente hacia la mitad del ciclo.

El papel de la prolactina en la función ovárica no es en modo alguno claro por el momento. Durante la fase preovulatoria del ciclo, los niveles de prolactina no afectan al parecer el desarrollo folicular, la ovulación e implantación. En mujeres amenorreicas con niveles elevados de prolactina en el suero que han recibido gonadotropinas menopáusicas exógenas se ha comprobado, crecimiento folicular normal y ovulación. También, mujeres normales con hiperprolactinemia inducida farmacológicamente muestran una respuesta normal de estrógenos a las gonadotropinas exógenas. Por otra parte, la situación más fisiológica, esto es, durante el puerperio, en el cual los niveles de prolactina se hallan significativamente elevados, la administración de gonadotropinas exógenas produce respuesta de estrógenos. Por lo tanto, la falta de desarrollo folicular en mujeres hiperprolactinémicas es probablemente secundaria a alteraciones en la liberación hipofisaria normal de FSH y LH. El restablecimiento de la liberación pulsátil de hormona luteinizante por administración intermitente de hormona liberadora de gonadotropina exógena ha culminado en lo que parece ser ovulación y maduración folicular normal en una paciente con amenorrea e hiperprolactinemia.

Se ha sugerido un papel potencial de prolactina en la función luteínica. De la información precedente relativa a mujeres hiperprolactinémicas tratadas con gonadotropinas menopáusicas y gonadotropina coriónica humana para inducir ovulación cabe deducir que la función del cuerpo lúteo parece ser normal sin estímulo endocrino adicional ha sido asociada con embarazos. Algunos estudios *in vitro* permiten postular que la PRL puede tener una relación recíproca con la biosíntesis y secreción normal de progesterona.

Hallazgos in vitro e in vivo en foliculos de De Graff humanas sugieren que cuando aumentan los niveles de PRL disminuye la secreción de progesterona. Las tentativas para remediar este efecto por administración exógena de hormona liberadora de tirotrópina a mujeres con menstruación normal, ha resultado en un incremento del nivel de prolactina sérica durante todo el ciclo menstrual. No se observó, sin embargo, ningún efecto demostrable de este aumento en la producción de PRL sobre la ovulación, función del cuerpo lúteo e ambas cosas en estos estudios. Aunque los niveles de prolactina en el suero se elevaron comparados con los valores control, no aumentaron más allá del límite considerado normal por los laboratorios que ejecutaron las valoraciones. Un investigador que administró bromocriptina intermitentemente durante dos a tres semanas a mujeres hiperprolactinémicas infértils de función luteínica normal y embarazadas, una vez suprimida bromocriptina después de confirmada la presencia de ovulación. Estos datos indican que la prolactina no ejerce efectos nocivos alguno sobre la función luteínica normal. Sin embargo, se ha informado de insuficiencia de la fase luteínica por histología endometrial y de los niveles de progesterona sérica en el ciclo inmediatamente después de suprimir bromocriptina en mujeres con hiperprolactinemia. Ante tal resultado se ha formulado la deducción de que esta insuficiencia de la fase luteínica está relacionada con el nivel de prolactina, aunque justo es reconocer que también puede reflejar alteraciones en los valores de la hormona foliculoestimulante y de la hormona luteinizante con ovulación consecutiva, en vez de un efecto luteínico de prolactina.

Embarazo:

Durante la gestación los niveles periféricos de prolactina en el suero se elevan de manera progresiva en relación con la duración del embarazo. Como en el caso de los niveles postovulatorios de esta hormona, los cambios de la prolactina sérica durante el embarazo pueden guardar relación directa con los niveles periféricos de estrógeno. Los estrógenos ejercen dos efectos sobre la hipófisis que resultan en un incremento en los niveles de prolactina en el suero: 1) aumento en la liberación de prolactina hipofisaria, principalmente por incremento del número de receptores de membrana, aunque no puede descartarse un efecto directo sobre la biosíntesis de esta hormona y 2) una hiperplasia fisiológica de los lactotrofos hipofisarios, que culmina en un incremento numérico de estas células. Se ha observado una estrecha correlación entre los niveles periféricos de prolactina en el suero y el número de lactotrofos hipofisarios en animales de experimentación pero hasta la fecha no se ha comprobado en la especie humana. No es en modo alguno claro hasta el presente, el papel fisiológico del incremento de prolactina en el embarazo, si bien la información al respecto sugiere que su principal función quizá sea el desarrollo de la diferenciación lobulillar-alveolar de la mama. Los estrógenos tan sólo pueden promover la proliferación ductal y, sinérgicamente con progesterona, inducir el desarrollo de los lobulillos de los alveolos, que como es sabido son las estructuras secretoras primarias de la mama. Al parecer, es necesaria alguna prolactina para este desarrollo alveolar. Durante el embarazo existe secreción mamaria (calostro) pero el incremento de los niveles de estrógeno y progesterona actúa para inhibir la lactancia verdadera.

Se ha investigado un posible papel de la prolactina como hormona esme-
rreguladora durante el embarazo. Los informes han sugerido también un papel
en la preeclampsia. Sin embargo, no han sido observados cambios consisten-
tes en los niveles de prolactina sérica en número suficiente de sujetos para
formular una conclusión positiva respecto a prolactina y preeclampsia.

Líquido amniótico:

El líquido amniótico contiene grandes cantidades de PRL, y su concen-
tración aumenta con la progresión del embarazo, si bien se desconoce su --
papel fisiológico en este líquido. Sin embargo, la observación experimental
en mono Rhesus indica que puede estar implicada en la transferencia de agua
y electrólitos a través de las membranas amnióticas.

Se investiga también la fuente de este aumento de la cantidad de PRL _
en el líquido amniótico, y a tal respecto se ha comprobado en el mono Rhesus
que tan sólo 1 por 100 de la PRL del suero materno entra al líquido amnió-
tico, habiéndose formulado la posibilidad teórica de que la secreción de PRL_
por la hipófisis del feto puede contribuir a incrementar el nivel de esta --
hormona en el líquido amniótico. Sin embargo, se ha revelado en estudios --
que son secretadas grandes cantidades de prolactina por el tejido decidual.

Por otra parte sabemos que el amnios, corion y placenta no biosinteti-
zan o secretan PRL. El amnios es al parecer un órgano blanco para prolacti-
na, lo cual subraya de nuevo el potencial de la misma como hormona esme-
rreguladora. La administración de bromocriptina durante el embarazo dismi-
nuyó los niveles de PRL materna y fetal pero no alteró su concentración en_
el líquido amniótico, hallazgo que indirectamente aboga en pro de la eviden-
cia in vitro en el sentido de que la decidua es la fuente principal de PRL_

para el líquido amniótico.

Se ha postulado un posible papel de la prelactina del líquido amniótico en la maduración del pulmón fetal. Los niveles de prelactina del líquido amniótico aumentan notablemente durante el incremento de los cambios en la proporción de lecitina-esfingemielina.

Parte:

Los niveles de PRL no cambian apreciablemente antes del comienzo del parto. Sin embargo, durante el mismo se comprobó disminución de los valores en el suero materno que comienza cuatro horas antes de la expulsión, e inmediatamente después de la misma se elevaron, para disminuir de nuevo al cabo de 24 hrs., a los niveles encontrados en el puerperio. No se ha observado correlación entre el descenso de los niveles de prelactina y cambios en la estrona, estradiol, progesterona o cortisona.

Puerperio:

Tanto las mujeres que lactan como las que no amamantan a sus hijos -- muestran disminución gradual de los niveles basales de prelactina durante tres a cuatro semanas después del parto. Los niveles elevados presentes inmediatamente después de dar a luz retornan a los valores previos al embarazo hacia la cuarta semana del puerperio. En las mujeres que lactan se observa una oleada manifiesta de PRL cuando se aplica el lactante al pecho, -- pero la magnitud de tal oleada inducida por la succión disminuye a medida que transcurre el tiempo desde la fecha del parto, de modo que entre el -- cuarto y sexto mes después del mismo desaparece por completo. La razón obvia para la respuesta de PRL por la succión es el mantenimiento de la lactancia.

El principal papel fisiológico de PRL es la iniciación y mantenimiento

de la lactancia (lactogénesis), y este efecto es el único plenamente configurado de prolactina en la especie humana. La inhibición de PRL en el puerperio con bromocriptina suprime la lactancia, indicación bien palpable de la primacía de esta hormona para la lactogénesis. Galactopoyesis es la producción ininterrumpida de leche, y prolactina puede desempeñar un papel obligado en el mantenimiento de la lactancia. La producción de leche en la mujer que amamanta es mantenida por la succión y por su extracción de la glándula después de que los niveles de prolactina han llegado a los valores normales en ausencia de embarazo.

En el puerperio inmediato se elevan fisiológicamente los niveles de PRL, mientras que disminuyen los niveles de estrógenos y progesterona. El tejido mamario que ha experimentado metabólicamente desarrollo durante el embarazo responde ahora a la prolactina por la iniciación de secreción de leche. Para que ocurra lactancia normal, insulina, hidrocortisona y PRL son los requerimientos endocrinos.

Métodos de determinación de PRL:

a) Bienesays: poco usado por la imprecisión de los resultados, que no son paralelos a los obtenidos por RIA.

b) Radioinmunología: (RIA): es un método muy sensible. Puede ser homogéneo o heterólogo según que la hormona utilizada sea humana o animal.

c) Radioreceptor (RRA): método excelente, basado en la unión de la hormona con el receptor. Todavía en fase experimental.

Condiciones del paciente:

Para determinar la PRL no es necesario que el paciente esté en ayunas. Las extracciones deben efectuarse en el período en que la variación de PRL es mínima: entre las 9 horas de la mañana y las 4 de la tarde.

Para la determinación, 2 ó 3 ml de suero son suficientes. Las muestras sanguíneas pueden conservarse durante una semana a 4 grados C, o durante largo tiempo mediante ultracongelación.

Interpretación de los resultados:

Los valores de PRL se dan en ng/ml o mUI/ml (1 ng es igual a 26mUI).

Al no existir un estándar internacional es necesario que cada laboratorio dé sus propios valores normales, indicando el tipo de método usado y la definición de la unidad utilizada.

Valores promedio normales en la mujer de premenstruación:

Fase folicular: 9.5 - 17.5 ng/ml

Fase ovulatoria: 13 - 22.5 ng/ml

Fase lútea: 11.5 - 20 ng/ml

(2,3,5,8).

H I P E R P R O L A C T I N E M I A :

En la actualidad, gracias a los conocimientos adquiridos acerca de la PRL, se sabe que la hiperprolactinemia es un trastorno frecuente en la clínica endocrinológica, que tendrá repercusiones fisiopatológicas a nivel de distintos puntos del organismo.

Hiperprolactinemia es un concepto analítico que responde a una variedad de patologías.

Se habla de hiperprolactinismo cuando hay un aumento en la sensibilidad de los órganos diana a la PRL, sin que se encuentren valores plasmáticos excesivos, como ocurre en algunas galacterreas aisladas. (2,3,5,8)

Las causas más frecuentes de hiperprolactinemias son las siguientes: (tomado de Buckman y Peake,9):

La excesiva secreción de PRL puede deberse a dos mecanismos:

- a) estímulo directo sobre las células lactotropas e proliferación de las mismas.
- b) desconexión hipotalámico-hipofisaria, cesando el control inhibitorio.

Etiología:

I.- De origen hipotalámico: - secreción del tallo hipofisario

- sarcooidosis
- síndrome de Argonz-Ahunada-del Castillo
- síndrome de Chiari-Frenkel
- encefalitis y meningitis

II.- De origen hipofisario: - síndrome de Forbes-Albright (adenoma)

- enfermedad de Cushing
- síndrome de Nelson
- Acromegalia.

- III.- Otras endocrinopatías: - hipotireoidismo
- hipertireoidismo

IV.- Secreción ectópica

- de PRL: - hipernefrena
- Carcinoma bronquial

V.- Yatrógena: inducida

per fármacos:

- a) neurólépticos: fenotiacinas
butirofenonas
sulpiride
tiexantenes
- b) antidepresivos: dibenzepinas
imipramina
- c) Antihipertensivos: metil-dopa
reserpina
- d) antiéméticos: metoclopramida
- e) Hormonas: TRH
estrógenos
acetate de ciproterona
- f) opiáceos: morfina
metencefalina
- g) varies: cimetidina.

VI.- Posttraumatismo tóxico.

VII.- Insuficiencia renal crónica.

VIII.- Condiciones fisiológicas que causan hiperprolactinemia:

- embarazo
- puérperio
- stress
- ritmo circadiano
- ovulación y fase lútea
- recién nacido y feto
- ejercicio
- estimulación del pezón
- coito

Situaciones que precisan una determinación de PRL:

- galacterrea
- amenorrea: primaria e secundaria
- trastornos del ciclo menstrual
- esterilidad
- hirsutismo
- **DISPLASIAS MAMARIAS**
- sospecha de lesión del eje hipotálamo-hipofisario

(2,5).

MASTOPATIA FIBROQUISTICA :

Concepto:

Se caracteriza por la presencia de uno o varios macroquistes en una glándula con estroma fibroso, en la que se observan lobulillos glandulares normales o con un grado variable de hiperplasia epitelial adenósica.

Frecuencia:

Es la afección más corriente de la glándula mamaria. Aparece, con la mayor frecuencia, en mujeres entre 30 y 50 años, en cambio es excepcional después de los 55 años.

Cuadro clínico:

El síntoma más típico de la mastopatía fibroquística es el dolor menstrual o premenstrual, que suele ser de difícil valoración. Clínicamente los quistes aparecen produciendo pinchazos y dolor. Están localizados donde predomina más el tejido glandular, o sea, en los cuadrantes superoexternos aunque también pueden encontrarse en los cuadrantes internos (menos de un 10%). El quiste está tenso por su contenido, es redondo, bien delimitado, móvil y desplazable. Si el quiste se localiza en la parte más profunda de la mama, puede confundirse con una tumoración sólida.

La exploración clínica varía según el cuadro histológico. El proceso es casi siempre bilateral, aunque puede predominar en una mama. Se aprecia dureza de la mama e irregularidad glandular; a veces, toda la glándula parece ocupada por nódulos, que le confieren aspecto de "bolsa de municiones"

De vez en cuando, las menos, la enfermedad quística va acompañada de telarreos, y su secreción generalmente es serosa o serohemática.

Número de quistes:

Hay casos en los que sólo se aprecia, tras cuidadosa exploración, un quiste único, pero existen pacientes con quistes múltiples (30%), bilaterales (10%) e no (enfermedad poliquística).

A veces, los quistes voluminosos son el resultado de la coalescencia de varios quistes pequeños; en este caso se observan restos de tabiques e espolones en la cara interna de su pared.

Diámetro de los quistes:

De forma completamente convencional, se ha establecido que el límite entre microquiste de la adnosis y macroquiste de la forma esclerótica-quística está situado en los 2 mm de diámetro.

En las piezas quirúrgicas, los quistes más frecuentes son aquellos cuyos diámetros oscilan entre 20 y 30 mm; es raro que sobrepasen los 60 mm., o sea, aprox., el tamaño de un "huevo".

Contenido:

El aspecto de los materiales que rellenan los macroquistes es diverso, y está relacionado con la secreción láctea o con exudaciones precedentes de complicaciones flogísticas sobreañadidas.

En general se encuentra un líquido claro acuoso o ligeramente pegajoso debido a su riqueza proteica. También puede existir un líquido lactescente, que recuerda la leche aguada, y asimismo, sustancias pastosas, blanquecinas de tipo requesón.

Si se han producido hemorragias, el aspecto del contenido varía según sea su cuantía y la antigüedad; así, puede encontrarse sangre rutilante si es reciente la pérdida hemática, o bien un líquido seroso, débilmente amba-

rino, en el que flotan masas fibrinohemáticas, en casos más antiguos; -- otras veces hay una pasta o barro escáceo, achecolantado más o menos denso que puede presentar pequeñas concreciones calcáreas.

Se encuentran asimismo quistes repletos de una materia puriforme o purulenta en las complicaciones inflamatorias.

Cuando existe una metaplasia escamosa en el epitelio de revestimiento se halla sobre en el interior del quiste.

En el seno de estos líquidos pueden flotar una variable cantidad de células procedentes de la descamación epitelial o de los exudados, las cuales son estudiadas en el apartado dedicado a la citología.

Anatomía patológica: (10,4).

Pared quística. Estudio histológico:

Aspecto macroscópico: Depende de su antigüedad y de las complicaciones sobreañadidas.

En los quistes simples, la superficie interna es lisa y brillante. Otros quistes, independientemente de su diámetro, muestran excrescencias papilares únicas o múltiples, que en ocasiones rellenan toda la cavidad (quistes papilíferos).

Si se ha producido una hemorragia, puede haber masas fibrinohemáticas superpuestas en la pared. Tales masas pueden tener una adherencia laxa si la hemorragia es reciente; si la adherencia es fuerte, es señal de que se han iniciado los procesos de organización del coágulo.

Si hay procesos inflamatorios en la pared, con formación de exudados tejidos de granulación o bien necrosis, la superficie interna es irregularmente, y a veces deshilachada.

Come sea que en la vecindad de los quistes pueden desarrollarse masas neoplásicas que reñen la cápsula quística, es posible hallar entences mas as excrecentes que avanzan hacia la cavidad; estas formas vegetantes tienen superficie muy irregular, y están constituidas per tejidos blandes, friables, generalmente pálidos, de los que se desprenden células atípicas y pequeños fragmentos que se mezclan con el contenido del quiste.

Cuando un quiste está ocupado total o parcialmente per tejidos de origen intrínseco o extrínseco, es un quiste habitado.

La pared de los quistes recientes es muy fina, y es difícil a simple vista distinguirla de los tejidos mamarios adyacentes. En cambio, en los que los quistes son viejos, su pared es densa, dura y poco flexible.

Estructura microscópica de la pared quística:

La pared de los quistes consta de tres capas: epitelio, membrana basal y lámina propia o cápsula.

El epitelio es de diversos tipos. Sus células pueden descamarse total o parcialmente en los quistes voluminosos; en este caso se aprecia que el contenido quístico contacta directamente con la lámina propia.

El revestimiento epitelial más frecuente es el epitelio cilíndrico o cúbico, mono o biestratificado.

Es también muy corriente hallar un revestimiento denominado antiguamente "epitelio claro" o apocrino, precedente de metaplasia hidrosadenoi dea del epitelio acinoso.

Kranpecher (1916) describió los quistes de "células en mosaico", bastante frecuentes; es un epitelio aplanado monoestratificado, que carece de revestimiento externo per células mesoepiteliales. Sus células contienen

gotitas de grasa, pero carecen de granulaciones férricas.

En raras ocasiones se encuentran quistes con epitelio de células mucosas monoestratificadas, o de células escamosas epidermoides, estratificadas.

La membrana basal es generalmente difícil de percibir, pero a veces está engrosada cuando las células epiteliales sufren procesos degenerativos.

La lámina propia está formada por tejido conectivo laxo, vascularizado, muy escaso en los quistes recientes. En los quistes viejos se refuerza externamente por la aparición de una capa de tejido conectivo fibroso más denso que los tejidos mamarios circundantes de igual tipo.

Modificaciones estructurales de la pared quística: es frecuente que las células epiteliales cilíndricas se descamen y se conviertan en células esferoidales grandes, de citoplasma abundante, claro y espumoso, debido a la presencia de finas gotas de grasas birrefringentes, en especial colesterolina; su núcleo es pequeño y crómico. Estas células espumosas de origen epitelial pueden permanecer mucho tiempo en la luz ductal, a pesar de estar fuera de su trama habitual. Por otra parte, se acepta, que, en algunas ocasiones, estas células proveen fenómenos degenerativos, o van acoyadas de ellas, en el epitelio tubular con el que contactan; entonces se ponen en contacto con la membrana basal y la lámina propia, proliferan y le invaden, formándose áreas amarillentas más o menos extensas, periductales.

Si la pared del quiste es alcanzada por sustancias flogógenas o antigénicas procedentes del contenido o debidas a infección, aparecerán infiltrados inflamatorios de tipo leucocitario o linfoplasmocitario en la lámina

na propia y tejidos periquísticos. Si el estímulo flogégeno es persistente se desarrolla un tejido de granulación que puede contener macrófagos que engloban cristales de colesterina y hemosiderina procedentes de las extravasaciones hemáticas; a veces se forman células gigantes multinucleadas. No es raro observar, además, en el tejido de granulación, acumulaciones de macrófagos (histiocitos) grandes, de citoplasma espumoso por contener lípidos, e sea, células xantomatosas, difícilmente diferenciales de las células espumosas de origen epitelial; a veces, las células xantomatosas emigran hacia el contenido quístico.

El tejido de granulación con el tiempo, se fibrosa e incluso puede -- parcialmente calcificarse.

Junto a la presencia de quistes se observa una serie de fenómenos -- histológicos acompañantes que vamos a individualizar a continuación siguiendo de fundamentalmente la descripción de Haagensen, con la advertencia de que en todos ellos tienen que hallarse necesariamente presentes:

- Microquistes.

- Hiperplasia lebulillar o de los acini (adenosis de Ewing). Hay un aumento del número de lebulillos, y también del número de conductos interlebulillares. Es un proceso que puede dar lugar a confusión con un carcinoma. De hecho, se habla de carcinoma lebulillar in situ cuando coexiste una gran proliferación. No es un cuadro que corresponda analizar aquí. En cualquier caso, la hiperplasia lebulillar de la mastopatía fibroquística se -- caracteriza por la falta de tendencia infiltrante propia del cáncer.

- Adenosis esclerosante: (adenosis fibrosante de Foote y Stewart): Se trata de una forma particular de adenosis en la cual los conductos parecen

multiplicarse y dividirse, pero terminan en los acini en un fondo de saco ciego, como pequeños microquistes. Puede darse la presencia de cordones sólidos en vez de los tubos, rodeados de estroma denso.

- Epiteliosis o proliferación del epitelio ductal en la luz tubular. Existe una serie de proliferaciones que entran en contacto con las paredes y ofrecen un aspecto papilar. Haagensen habla de papilematosis para diferenciarla bien del papilema intraductal, que es una lesión organoide. En cualquier caso, el aspecto general es de benignidad.

- Metaplasia fibroadenoide o apocrina: Se observa la transformación del epitelio de los conductos, de aspecto cúbico, en un epitelio columnar de células grandes, con núcleos pequeños y citoplasma eosinófilo como el que caracteriza las glándulas sudoríparas.

- Fibrosis: Hay intensa proliferación del estroma con aumento de fibroblastos y diferenciación colágena.

Estudio citológico de los quistes mamarios:

Objeto de la punción citológica: la punción de los quistes de mama con aguja fina tiene una cuádruple función:

- a) demostrar que un determinado nódulo clínico o radiológico es un quiste.
- b) intentar su curación con la evacuación total de su contenido.
- c) emitir un diagnóstico de compatibilidad con benignidad o malignidad.
- d) aprovechar la ocasión para insuflar la cavidad evacuada con el fin de poder visualizar senográficamente o ecográficamente si el quiste está o no habitado.

Sabemos que los quistes son dilataciones de los conductos de las -- glándulas mamarias, que pueden presentarse como elementos constitutivos - de una patología compleja, como ocurre en la enfermedad fibroquistica, e_ como elementos aislados.

Técnica empleada: localizado el nódulo, se punciona con la prepara-- ción habitual del campo y demás detalles ya conocidos para la punción, as-- piración citológica, teniendo buen cuidado de extraer todo el contenido - líquido del quiste, para lo que se aconseja pequeños cambios posicionales con el fin de evitar el estancamiento en las zonas declives. El líquido - obtenido se centrifuga a 1,500 rpm durante 20 minutos. El sedimento obti-- nido se extiende sobre un portaobjetos y se fija con xelina en nebulizador acetona e cualquier otro fijador citológico. Se emplea para la tinción -- fundamental la técnica modificada de Papanicelau y la tinción de May-Grün_ wald-Giemsa.

Valoración citológica: como es habitual en todo estudio citológico - ante el material obtenido de un quiste mamario nos fijaremos en 2 aspectos fundamentales: la sustancia de fondo y los elementos celulares.

Sustancia de fondo: destacan los detritos, sin duda producidos por la centrifugación, pero la sustancia de fondo propiamente dicha que más fre-- cuentemente está presente es la albuminosa, y le sigue la hemorrágica y la inflamatoria. Muy frecuentemente, el fondo inflamatorio se produce en aque_ llos quistes que se habían puncionado ya en otras ocasiones y en este as-- pecto no se comparte el criterio de otros autores que hablan de quistes - con infección sobreadida. Se piensa que no se trata de una infección, si_ no de un simple proceso inflamatorio reactivo a la propia distensión que -

que la acumulación líquida produce sobre la pared del quiste.

Elementos celulares: entre los elementos celulares normales encontramos en primer lugar, células espumosas (espongocitos); le siguen las células de los conductos (ductales e galactoféricas), y, en tercer lugar, las de tipo apocrino (hidroseadenoides).

Precisión diagnóstica: la bondad de que proporciona el estudio citológico del contenido quístico obtenido por punción-aspiración en la mama en cuanto a benignidad o malignidad del caso es de suma exactitud.

De todo lo expuesto se quiere destacar la complejidad del cuadro citológico que puede ofrecer el contenido de los quistes mamarios, que, desde la ausencia de material celular, pasando por la presencia de todos los elementos citológicos normales de la glándula mamaria, puede llegar hasta la aparición de células carcinomatosas, y esto debe poner en guardia a los médicos que exploran clínicamente la mama, a los cirujanos y, como no, a los citólogos.

Diagnóstico radiológico de la mastopía fibroquistica:

Introducción: mamografía es el término general para denotar un estudio radiológico de la mama. La imagen real puede registrarse en diferentes receptores. El mamograma registra la imagen en la placa de rayos X que se observa con luz transmitida, en tanto que los registros de xerorradiografía utilizan e están impresos en papel, y se necesita de luz refleja para analizarlos. La xerorradiografía utiliza una lámina de aluminio recubierta de selenio y con un polvo "cromático". En la actualidad hay acuerdo unánime entre los radiólogos de que las masas y las sombras del parénquima se observan mejor en las radiografías, en tanto que las microcalcificaciones son

demostradas con mayor nitidez por las xerorradiografías.

Indicaciones para practicar manografías:

- detectar cáncer mamario en mujeres asintomáticas.
- evaluación de la mujer sintomática con una o más masas palpables en los senos.
- a la mujer que se le ha extirpado un seno. (5).

Imágenes:

Patrón nodular bilateral de distintos tamaños, predominando los pequeños, pero con la posibilidad de alternarse con grandes elementos. El patrón nodular difuso es diferente del adenésico, siendo los nódulos más redondos, de tamaño más variable, con mayor tendencia a converger y menos angulados; su aspecto es más burdo que el de las modulaciones determinadas por la adenosis y por los leucillos normales cuando son visibles.

Cuando los quistes alcanzan medidas superiores a los 1 cm se constata un cuadro evidente de multiquistes con halo grado en su periferia, muchas veces incompleto; otras veces, adivinándoseles parcialmente por formación protusión en un bloque de grasa o en el tejido celular subcutáneo; en otros casos, los quistes mayores forman parte de grandes placas densas, cuyo tamaño es asimétrico comparando los dos lados, y sólo pueden evidenciarse, aunque no siempre, prodigando proyecciones y técnicas o por punción del nódulo palpable que demuestra su contenido líquido.

Los quistes grandes, radiológicamente, son masas homogéneamente densas redondeadas, multiloculares en ocasiones, de bordes precisos y lisos, cuando se desarrollan en ambiente lipídico, sugerentes de que su contenido se halla a tensión; ocupan el espacio glandular, aunque pueden hacer protusión

en el tejido subcutáneo si son grandes y en general su eje mayor es horizontalizado, porque las trabéculas que se dirigen al pezón limitan su crecimiento vertical. Se ha descrito que si su contenido es hemático, son de mayor densidad que la del tejido fibroglandular.

El halo grado de seguridad de Gros es una fina línea radioluciente periférica, también lisa y definida, que permite el diagnóstico en los casos de mamas opacas, a veces solamente por su visión segmentaria. Pero este hallazgo no es patognomónico de benignidad.

Como todos los nódulos benignos, nunca atraen o retraen las trabéculas estructurales, sino que las separan, a diferencia de algunos nódulos malignos, que las hacen converger y desaparecer en su propia densidad.

Los quistes pueden ser englobados por masas carcinomatosas de la proximidad, y, en otras ocasiones, son ellos mismos los que degeneran, ofreciendo entonces pérdida de su lisura de bordes, en general en sus polos anterior y posterior.

En todo grupo de nódulos convergentes de aspecto benigno existe la posibilidad de que uno de ellos sea maligno o existan lesiones de este tipo, enmascaradas por el conjunto de nódulos benignos.

Los quistes pueden calcificarse con la edad, dando imágenes circulares o arciformes, según sea de toda su pared o solamente segmentaria.

El dx. diferencial se debe hacer con los fibroadenomas, carcinoma intraductal simple.

Diagnóstico ecográfico de las displasias mamarias: (6,11)

Mastopatía fibroquistica: su aspecto ecográfico típico está definido por las siguientes 4 características, propias de cualquier colección líquida:

a) zona econegativa: absolutamente carente de ecos en su interior. La econegatividad del contenido persiste a pesar de aumentar la frecuencia e intensidad de emisión de los ultrasónicos. Sólo en algunos pocos casos es posible detectar algunos ecos que configuran tabiques intraquisticos. Tabiques por lo general de escasez gruesa y muy nítidos y regulares. Salvo este caso, la presencia de ecos de tipo papilar adheridos a la pared del quiste debe cuestionar siempre la naturaleza benigna de la neofornación, aún cuando los demás signos ecográficos sean tranquilizadores.

b) límites precisos y regulares: los bordes de la lesión son perfectamente reconocibles en todos los cortes ecotomográficos, precisándose sus contornos netos, sin zonas difusas, y con dibujados a pluma. Sus márgenes son, por otra parte, considerablemente regulares y rectilíneos, sin apenas accidentes. Aunque todas las paredes presentan una notable ecorretracción, la posterior presenta siempre mayor impedancia ecográfica. Este fenómeno debido a la reflexión parcial múltiple que tiene lugar en el interior del quiste, recibe el nombre de -refuerzo ecográfico de la interfase profunda-

Así pues, la atenuación del haz ultrasónico al atravesar el quiste es prácticamente nula y, en todo caso, inferior a 2 dB/cm.

c) signo de la "celda del renacuajo": por debajo de la imagen quística aparece casi siempre una zona ecopositiva de elevada refringencia y de forma triangular, cuya base corresponde a la pared posterior del quiste. En la pantalla osciloscópica aparece como una zona clara muy luminosa. Su forma y su disposición recuerdan la celda de un renacuajo. Su explicación es la misma que la del refuerzo de la interfase profunda. Dada la homogeneidad acústica del líquido intraquistico, los ultrasónicos que llegan al interior

ne son captadas ni reflejadas por su contenido. Al incidir en su pared posterior, e continúan hacia los tejidos profundos e son reflejadas hacia la pared anterior, donde otra vez son refractadas hacia la profundidad de la cavificación. de ahí que gran parte del haz ultrasónico logre traspasar -- casi sin pérdida de intensidad la estructura quística y dé lugar a una franja de actividad ultrasónica que, además del refuerzo de la interfase profunda se va agotando a medida que aumenta la profundidad, lo que se manifiesta por una disminución progresiva de su anchura. La cola de renacuaje aumenta al incrementar la intensidad de emisión de los ultrasonidos, y se acorta al disminuirla.

d) signo de la " sombra lateral " : a ambos lados de la cola de renacuaje ecopositiva se disponen sendas franjas econegativas, oscuras, desprovistas de ecos. Esta imagen es producida por las paredes laterales del quiste, donde, como consecuencia de su ángulo de incidencia, e son reflejados hacia la periferia e absorbidos por los tejidos parietales. Al disminuir la intensidad del haz ultrasónico, al mismo tiempo que se acorta la cola de renacuaje y su base se acerca a la pared del quiste, las sombras laterales se ensanchan y elevan, llegando a contactar con los bordes laterales del quiste,

Diagnóstico termográfico de la mastopatía fibroquística:

- predominio de los patrones vasculares C
- zonas hipertérmicas
- hipertermia global

Riesgo de Cáncer mamario:

La aparición del cáncer de mama no es un hecho aleatorio que se observe en toda la población, y se sabe que algunos factores agravan el riesgo de su presentación: antecedentes familiares, origen racial, multiparidad, - obesidad, dietas ricas en grasas y carbohidratos, tensiones psíquicas crónicas, y enfermedad fibroquística de la mama. (4,6,12)

Warren (citado en 12), afirmó que la cifra de cáncer era 4.5 veces mayor en mujeres que habían sido sometidas a biopsia por enfermedad fibroquística que en la población femenina normal. Cole y MacMahon revisaron la literatura mundial y advirtieron que la presencia de enfermedad fibroquística agravaba 2.65 veces el riesgo de cáncer. Feste y Stewart estudiaron la cifra de enfermedad fibroquística florida en senos que habían sido amputados por cáncer, y advirtieron hiperplasia con frecuencia 5 veces mayor en los senos con cáncer mamario, que en biopsias hechas por lesiones benignas. Van Bogaert, en una revisión, aceptó que el cáncer mamario suele ir precedido y que se acompaña de mastopatía benigna o displasia, y señaló un incremento de 3 a 4.5 veces en la cifra de neoplasia maligna en las mujeres que habían sido sometidas a mastopatía benigna en fechas anteriores.

Diagnóstico e identificación:

- exploración manual muy minuciosa de los senos.
- aspiración y estudio de los quistes en busca de atipias celulares.
- termografía
- mamografía
- biopsia.

(35)

Tratamiento médico hormonal:

-progesterona local

-progesterona parenteral: capronato de hidroxiprogesterona

-gestágenos: didrogesterona

medroxiprogesterona

-derivadas: neritesterona

lynestrenol

norgestrel.

Andrógenos: testosterona

-medicamentos de efecto regulador hipotálamo-hipofisiario

-clomifeno

-bromocriptina

-danazol

-paroxipropilona

-tamoxifen

Tratamiento médico no hormonal:

-antihistamínicos

-tranquilizantes

-diuréticos

-vitaminas A y E.

RELACION ENTRE HIPERPROLACTINEMIA Y MASTOPATIA FIBROQUISTICA:

Se acepta que las modificaciones estructurales displásicas dependen de trastornos en los mecanismos neurohormonales que regulan los procesos de crecimiento, involución, diferenciación y organización propios de las células parenquimatosas y estromales mamarias durante el ciclo menstrual e en curso de la gestación y lactancia.

La mama es una receptora de los estímulos hormonales sexuales, y, aun que todavía no se conocen perfectamente los receptores de esta glándula, sí se puede afirmar que la relación entre displasias y equilibrio hormonal, existe.

No se observan antes de la pubertad y desaparecen con la menopausia, en tanto en que las mujeres en su plenitud sexual son más frecuentes en las nuligestas e en las que tienen pocos hijos e tienen trastornos menstruales, a menudo con endometrios no secretorios e con secreción insuficiente. Evidentemente, la irregular presentación de displasias en mujeres, en estas circunstancias, estará en relación con los caracteres hísticos de las mamas, y, muy concretamente, con sus receptores hormonales. (6).

Relación entre hiperprolactinemia y mastopatía fibroquística:

a) el crecimiento del sistema ductal depende de la presencia de estrógenos, hormona del crecimiento, corticoides y prolactina. El desarrollo del sistema lobulocalveolar requiere estrógenos, progesterona y prolactina. Esta función de la prolactina debe ser tomada en cuenta en situaciones patológicas como mastopatía fibroquística, mastoquinia, carcinoma mamaria, etc. (2).

b) los datos obtenidos de experimentación han aportado algunos datos en cuanto al origen de la enfermedad fibroquística, se han acumulado innúmerables pruebas de que la prolactina es importante en la proliferación tumoral en algunas especies de ratas y ratonas:

- antes de usar agentes carcinógenos en ratas, la administración de prolactina disminuirá su capacidad de formar tumores, pero si se administra después de inducir el carcinoma, éste proliferará y crecerá con rapidez. Si el uso de prolactina se interrumpe rápidamente puede haber regresión completa. (13).

- el carcinoma mamario de la rata inducido por sustancias químicas - al parecer depende de la prolactina para su crecimiento. La prolactina se la estimulará la proliferación tumoral en la rata sin ovarios, sin suprarrenales ni hipófisis, en tanto que los estrógenos no tendrán tal acción. (12).

c) el líquido aspirado de los quistes también contiene niveles mayores de estradiol, prolactina y gonadotropina coriónica humana, en comparación con los presentes en el plasma. (12,4).

d) en mujeres con tensión premenstrual y/o displasia mamaria se han observado niveles de prolactina significativamente más altos que los controles. (5).

e) también entra en consideración, la prolactina como factor desencadenante de displasias y nódulos mamarios, pero no se observa relación entre la presentación de esta patología y una elevación sérica de la prolactina en clínica humana ni animal (Yandi, 1970), pero, en cambio, se constata efectos favorables sobre la mastodinia premenstrual y sobre el creci-

niente de nódulos hiperplásicos mamarios y tumores en ratonas (Welsch, -- 1969) con la 2-bromoergocriptina inhibidora de la prolactina. (4).

f) Ruiz-Velasco en el Centro para el estudio de la Fertilidad, estudió 4 casos de mastopatía fibroquistica, encontrando 2 casos con PRL aumentada. (3).

g) para Blichert-Toft y cols. (14), los valores de PRL son normales - en pacientes con mastopatía fibroquistica. Por el contrario, Citruk-Wade y cols. (15) comprobaron que pacientes con insuficiencia lútea y valores - de PRL altos presentaban esta afección.

La mastalgia que presentan estas enfermas se explica por la acción manométrica de la hormona. En los tumores mamarios empieza también a admitirse que la prolactina puede tener una intervención en la génesis de los mismos. En ratas con carcinoma inducido por benzotraceno, se han comprobado receptores prolactínicos (16). En la mujer el papel de la PRL no es tan claro. - Sin embargo se han demostrado valores altos en familias con alta frecuencia de carcinoma mamario (Hobbs y cols, 17). Para estos autores, además la PRL sería necesaria para el crecimiento tumoral.

En resumen, lo que parece ser válido para explicar la displasia mamaria es el desequilibrio hormonal, quizá la hiperprolactinemia.

(39)

MATERIAL Y METODOS :

Se realizó un estudio prospectivo de 30 pacientes, captadas en la consulta de Ginecología de Primera Vez, en el Hospital Gral. Dr. Darío Fernández del I.S.S.S.T.E. El criterio para seleccionar a las pacientes fue de - que presentaran sintomatología del tipo de una displasia mamaria. El diagnóstico se realizó por exploración clínica, biopsia y estudio ultrasonográfico. Las edades comprendidas fueron entre los 19 años y 41 años de edad. A todas las pacientes se les solicitó cuantificación de prolactina sérica. Dentro de sus antecedentes se interrogó sobre el uso de anticonceptivos y de si existió lactancia. Ninguna de las pacientes estudiadas tomaba fármacos que nos pudieran dar elevaciones de la prolactina. La muestra de prolactina fue tomada al azar, es decir sin importar la fecha del ciclo menstrual al en el cual se encontraban.

RESULTADOS :

El número de pacientes estudiadas fueron de 30.

A 20 pacientes se les realizó el dx., de mastopatía fibroquistica por exploración clínica, biopsia y estudio ultrasonográfico.

16 pacientes se hizo el dx., por exploración clínica y estudio ultrasonográfico.

Y a 4 pacientes por exploración clínica y por biopsia.

26 pacientes tenían historia de haber tomado recientemente o estar tomando anticonceptivos. 21 pacientes lactaron en sus puerperias anteriores (no recientes).

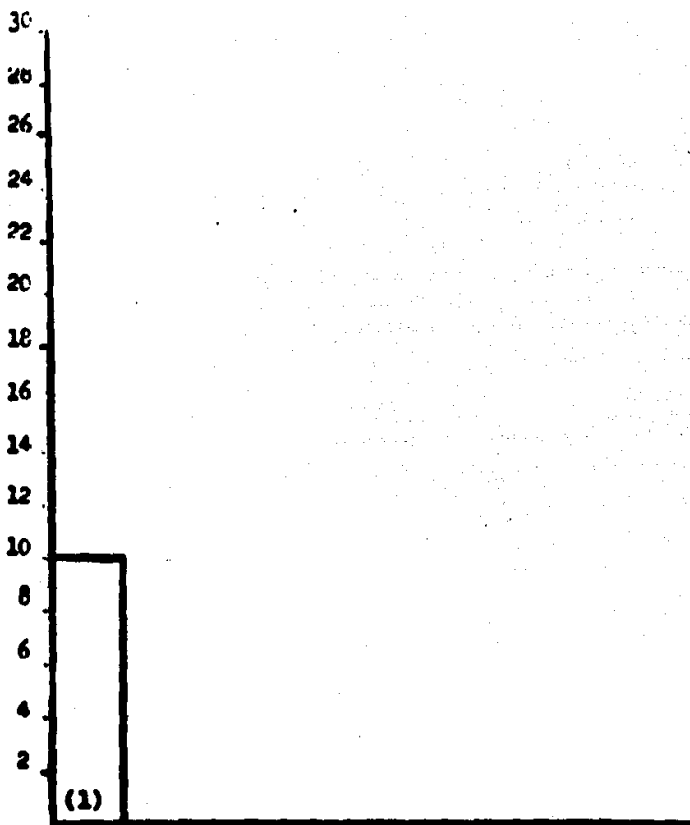
El porcentaje de pacientes que presentaron hiperprolactinemia fue del 33.33 %, encontrando prolactinas de 37, 78, 40, 90, 30, 60, 57, 25, --

(40)

73 y 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectivamente. En estas pacientes se llegó al dx. - de mastopatía fibroquistica por exploración clínica, ultrasonido y biopsia.

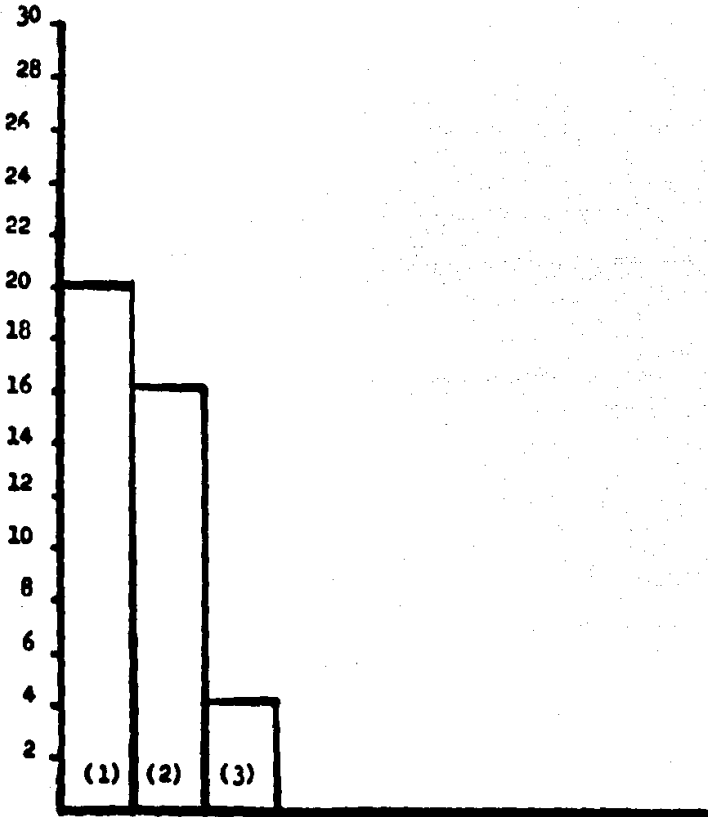
Las 10 pacientes con hiperprolactinemia y mastopatía fibroquistica -- tenían historia de estar tomando o haber tomado anticonceptivos y de haber lactado en sus puerperios anteriores.

RELACION ENTRE HIPERLACTINEMIA Y HASTORIA PIREQUISTICA



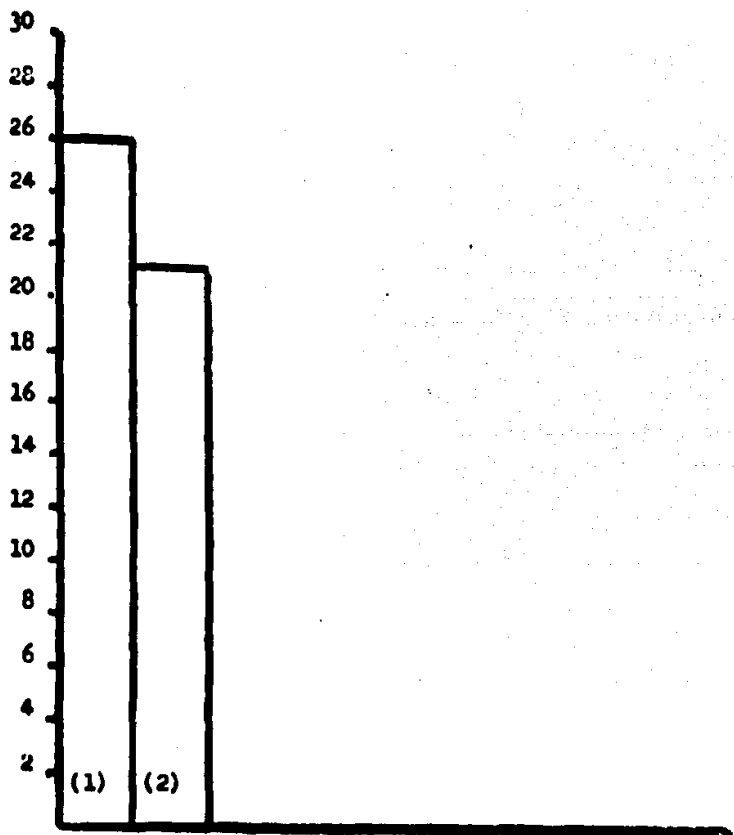
(1) Elevación hormonal

**GRAFICA DE METODOS UTILIZADOS PARA EL DIAGNOSTICO DE MASTOPATIA
FIBROQUISTICA**



- (1) Biopsia y ultrasonido
- (2) Ultrasonido
- (3) Biopsia

GRAFICA DE USO DE ANTICONCEPTIVOS Y ANTECEDENTE DE LACTANCIA



(1) Anticonceptivos
(2) Lactancia

CONCLUSIONES:

1.- Existen publicaciones que señalan trastornos hormonales dentro de la etiopatogenia de la mastopatía fibroquistica. Sin embargo no se han dilucidado la importancia de otras hormonas, por ejem: la prolactina, dentro de este tipo de displasias mamarias.

2.- Parece ser un factor determinante, la hiperprolactinemia como -- factor predisponente dentro de la mastopatía fibroquistica.

3.- Tenemos que tomar en cuenta a la hiperprolactinemia como factor desencadenante de las displasias mamarias, ya que la mama es una receptora de los estímulos hormonales sexuales. En las pacientes estudiadas se puede ver una relación positiva entre mastopatía fibroquistica y la hiperprolactinemia.

4.- En términos generales, existió una correlación entre las tasas de prolactina elevadas y las manifestaciones clínicas propias de la mastopatía fibroquistica.

5.- Debemos sospechar hiperprolactinemia en todas aquellas pacientes en que la anamnesis y la exploración física nos den datos de mastopatía fibroquistica.

B I B L I O G R A F I A :

- 1.- PROLACTINA: SANDOZ DE MEXICO. 1980.
- 2.- PEREZ PENA E.: INFERTILIDAD, ESTERILIDAD Y ENDOCRINOLOGIA DE LA REPRODUCCION. UN ENFOQUE INTEGRAL. ED. SALVAT. MEXICO, 1981.
- 3.- RUIZ VELASCO V.: PRIMER SIMPOSIO INTERNACIONAL SOBRE HIPERPROLACTINEMIA Y REPRODUCCION. PUBLICADO POR SANDOZ DE MEXICO. 1982.
- 4.- BALLESTEROS, L.; USALDIZAGA, M.: PATOLOGIA MAMARIA. ED. SALVAT MEXICO. 1984.
- 5.- HAMBOND, B.: PROLACTINA Y TUMORES HIPOFISIARIOS DE PROLACTINA. CLINICAS OBSTETRICAS Y GINECOLOGICAS. VOLUMEN 2/1980.
- 6.- MARTINEZ-CID A. Y COLS. PATOLOGIA MAMARIA. ED. SALVAT. MEXICO 1982.
- 7.- HWANG P.; GUYDA H.; FRIESEN H.: PURIFICATION OF HUMAN-PROLACTIN J. BIOL. CHEM. 247: 1955, 1972.
- 8.- FIGUEROA CASAS: ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA. I.D. PANAMERICANA. BUENOS AIRES. 1981.
- 9.- BUCKMAN, M.; PEAKE, G.: HYPERPROLACTINEMIC. J.A.M.A, 236:875-1971.
- 10.- ROBBINS. S.: PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL. ED. INTERAMERICANA MEXICO, 1975.
- 11.- KOBAYASHI, M: ATLAS DE ULTRASONOGRAFIA. 2a. EDICION. ED. PANAMERICANA BUENOS AIRES, 1980.
- 12.- MARCHANT, D,: ENFERMEDADES DE LA MAMA. CLINICAS OBSTETRICAS Y GINECOLOGICAS. ED. INTERAMERICANA. VOLUMEN 2/1982.
- 13.- BOOF. I. W. : PROLACTIN MAMMARY GLAND CARCINOGENESIS: THE PROPERTIES OF HUMAN LACTATIN. INT. J. CANCER. 1970: 5: 157 .

- 14.- BLICHERT-TOFT, K.; NYJØR ANDERSEN, A. ; HENRIKSEN, O.B. ;
HYGIND, T. TREATMENT OF MASTALGIA WITH BROMOCRIPTINE:
A DOUBLE-BLIND CROSSOVER STUDY. BRIT. MED. J. 237, 1, 1979.
- 15.- SITRUK-WARE, L.R.; STERCKERS, N.; KOWSKOWICZ, I. ; MAUVAIS
SADIS. INADEQUATE CORPUS LUTEUM FUNCTION IN WOMEN WITH
BENIGN BREAST DISEASES. J. CLIN. ENDOCR. METAB., 44, 771-774. 1977.
- 16.- COSTLOW, H.E.; MACGUIRE, W.L. AUTORADIOGRAPHIC LOCALIZATION
OF PROLACTIN RECEPTORS IN 7-12 DMBA, INDUCED RAT MAMMARY TUMORS.
J. NAT. CANCER. INST. 58, 1173-1175; 1977.
- 17.- HOBBS, J.R.; BALIN, H.; FLAX, H.; BRANDER, W.
PROLACTIN DEPENDENCE IN HUMAN BREAST CANCER.
HUMAN PROLACTIN. PASTELLS AND ROBYN, ED. 249,
EXCERPTA MEDICA. AMSTERDAM, NEW YORK 1973.