

11217 49
33

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

T E S I S

TRATAMIENTO DE LA MASTOPATIA FIBROQUISTICA
CON BROMOCRIPTINA

DR. FELIX GARCIA ROIG

PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE ESPECIALIDAD

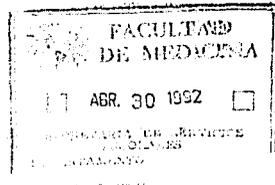
EN GINECOOBSTETRICIA

HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NO. 2

INSITIUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

F. Garcia Roig

TESIS CON
FALLA EN ORIGEN



MEXICO, D. F.

1992



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.

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

No es fácil definir satisfactoriamente a la enfermedad fibroquística dado que tiene características patológicas multiformes y cambiantes en el transcurso del tiempo. Desde el punto de vista clínico, no obstante, puede considerarse a la enfermedad fibroquística como resultado de una alteración multifactorial en la información hormonal de las células mamarias de mujeres en edad reproductiva. Su evolución es hacia una modificación estructural de la mama sin cambios malignos¹.

Las intenciones de aplicar un sólo término para describir los diversos cambios epiteliales de la mama han dado lugar a múltiples sinónimos, cada uno de ellos inspirado por la característica anatómica o clínica particular acerca de la cual un autor quiso llamar la atención. Inclusive en el siglo XIX había varias definiciones como la de "adonosis mamaria" de Brissaud, adenoma de Schiambelbusch con formación de quistes y mastitis quística crónica de König. Los sinónimos de uso actual son: mastitis crónica, hiperplasia quística, displasia apitelial, mastopatía quística y neoplasia. Es tal la anarquía existente, que en un artículo reciente de Love y colaboradores² se ha señalado que inclusive es dudoso que haya una enfermedad fibroquística como entidad nosológica independiente. No obstante, la adecuada clasificación de la enfermedad fibroquística es de particular importancia dada su probable relación con el carcinoma mamario. Estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres con enfermedad fibroquística tienen un riesgo significativamente mayor de padecer cáncer mamario que las integrantes de grupos control³⁻²⁰. Muy pocos estudios han llevado a una conclusión opuesta²¹⁻²³. A la luz de los conocimientos actuales, una clasificación adecuada de la enfermedad fibroquística debe tomar en cuenta aspectos patológicos, clínicos y pronósticos.

En dos clasificaciones de este tipo, propuestas en la Universidad de Columbia, New York²⁴ y el Colegio Médico de Georgia, Augusta²⁵ respectivamente, se observa como una de las variedades de enfermedad fibroquística con el mayor riesgo de cáncer a la macroquística, cuya característica distintiva es la presencia de quistes de 3mm de diámetro o mayores, que a menudo son múltiples y bilaterales.

En general se acepta que la enfermedad fibroquística es la mastopatía más frecuente. De sus diversas formas, la variedad macroquística parece ser la que ocurre más a menudo, y su frecuencia es comparable a la del carcinoma mamario²⁴. Por otro lado, es posible que la frecuencia real de enfermedad fibroquística en mujeres de edad reproductiva pueda estar sobrestimada debido al error clínico de interpretar la nodularidad para fisiológica cíclica como manifestación de displasia. Tal es la magnitud de esta mala interpretación que inclusive se ha señalado en forma paradójica a la enfermedad fibroquística como "no enfermedad"².

El estudio clásico de Franz y colaboradores²⁶ de mujeres muertas por diversas causas, pero sin enfermedad mamaria diagnosticada en vida, mostró la presencia de alteraciones fibroquísticas en un 20% de ellas aproximadamente. Dos estudios epidemiológicos más recientes^{27,28} contribuyen a la asignación de una frecuencia de la enfermedad fibroquística de más o menos 100 casos por 100,000 mujeres por año para la población mundial, corregida de acuerdo a la edad.

La enfermedad fibroquística es típica de la edad reproductiva (Fig. 1). En tanto que las lesiones no son excepcionales antes, inclusive en adolescentes se considera que transcurren al menos 10 años después de la menarca, antes de que aparezcan clínicamente. Los quistes son más frecuentes conforme aumenta la edad, especialmente en el dece-

no previo a la menopausia. Después de la menopausia, raras veces se encuentra enfermedad fibroquistica, y la disminución de casos diagnosticados recientes es particularmente notoria en relación a la variedad macroquistica. Aunque de ninguna manera imposible, raras veces se ven quistes nuevos en mujeres mayores de 55 años. Los detectados después de la menopausia son, con toda probabilidad, de inicio previo, y han persistido por efecto de los mecanismos de autopropagación cuyos detalles aún no se precisan. Como prueba de la dependencia hormonal del proceso quístico, Haagensen²⁹ llamó la atención acerca del inicio comprobado de la enfermedad posterior a la menopausia en mujeres que tomaron estrógenos en dicha etapa de la vida. Esto fue corroborado por Novak y colaboradores³⁰, que señalaron que en aquellas pacientes, el riesgo de carcinoma subsecuente podría elevarse hasta ser seis veces mayor que en la población normal.

Se han dedicado muchos estudios a buscar factores de riesgo de cáncer mamario. En vista del mayor riesgo de carcinoma en algunas formas de enfermedad fibroquistica, se ha sugerido que hay ciertos factores de riesgo comunes. Hasta ahora, no obstante, esta hipótesis no ha sido confirmada. Por ejemplo, no hay pruebas de que la frecuencia de enfermedad fibroquistica tenga relación epidemiológica con una menarca temprana, un primer embarazo tardío, menopausia tardía o antecedentes familiares de carcinoma mamario, todos ellos clasificados como factores de riesgo de cáncer^{27, 28, 31-34}. Parece ser que la paridad elevada se asocia con un menor riesgo de enfermedad fibroquistica³⁵. Es motivo de disputa la participación de otros factores (nivel socioeconómico, dieta, tensión emocional crónica); y su interpretación es problemática por tendencias en la selección de sujetos y las modalidades de observación.

Puede ser útil dirigir la atención a la aseveración de Ninton y colaboradores³⁶ de que una dieta rica en metilxantinas, sustancias presentes principalmente en el té, café, chocolate y los refrescos de cola, se asocia con un mayor riesgo de enfermedad mamaria benigna. Estos autores mencionaron la inhibición de la actividad de la fosfodiesterasa por las metilxantinas después de observar concentraciones intracelulares elevadas de nucleótidos cíclicos (3',5'-cAMP y 3',5'-cGMP) tanto en lesiones mamarias benignas como malignas.

Estas observaciones, no obstante, no son convincentes desde el punto de vista epidemiológico. Muchos otros factores, como el tipo de vida, el estrato social, las condiciones de trabajo, etc., tienen relación con el consumo de metilxantinas, para permitir la asignación de un significado general a esta asociación que, de cualquier manera, requiere mayor investigación.

Numerosos estudios retrospectivos señalan que el riesgo de enfermedad mamaria benigna es menor en mujeres que utilizan anticonceptivos bucales^{27, 37-42} aunque éstos, aparentemente no proporcionan protección contra el cáncer mamario⁴³. En algunos estudios, la disminución de la frecuencia de enfermedad mamaria benigna se relacionó con la duración del uso de anticonceptivos bucales^{37, 41, 42}. Además, los resultados publicados en 1977 por el Royal College of General Practitioners⁴⁴ indican una relación inversa entre la frecuencia de enfermedad mamaria benigna y la concentración de progestágenos en los anticonceptivos bucales. Estos datos¹ han hecho pensar que el componente progestacional protege al pecho, tal vez mediante un efecto antiestrogénico genérico. Se cree que esta acción se ejerce principalmente a nivel del epitelio de los conductos, donde la acción proliferativa de los estrógenos puede considerarse contrarrestada, con detención de las mitosis⁴⁵.

El asunto del mecanismo de los anticonceptivos bucales se complica más por la heterogeneidad de la enfermedad fibrocística. Li Volst y colaboradores⁴⁶, buscaron las diferencias comparando grupos de pacientes usuarias de anticonceptivos bucales, con enfermedad fibrocística, y separadas de acuerdo al grupo de atipia epitelial mediante la clasificación de MacC y Euseby, y llegaron a la conclusión de que los anticonceptivos bucales protegen contra la enfermedad fibrocística cuando de signo de atipia, en tanto que pueden aumentar el riesgo en presencia de ella. Se ha sugerido, por otro lado, que la utilización de anticonceptivos bucales simplemente disminuye la sintomatología y, por ello, las posibilidades de diagnósticos clínicos, pero no tiene efecto sobre la evolución histopatológica ni sobre la aparición de atipias.

Patología

Los patrones histopatológicos asociados con la presencia de quistes serosos son tan variados, que no puede hacerse una clara diferenciación entre enfermedad fibrocística y normalidad. Algunas autoras - son de la opinión de que la frecuencia con la que las zonas "barriles" (que las asociadas en una gran parte de quistes del Colodriente por causas no relacionadas con enfermedades serosas) contienen lesiones - que pertenecen a la definición anatómica de enfermedad fibrocística (es decir, metaplasia apocrina, microquistes, epiteliosis, adenosis, etc.) sugiere una "evolución continúa" de un aspecto casi normal a otro francamente patológico. Debe recordarse también que diversas entidades patológicas como la ectasia ductal y los quistes serosos, se han distanciado progresivamente de la enfermedad serosa benigna. Estas formas no neoplásicas pueden diferenciarse de la enfermedad-

fibroquística por sus características anatómicas y radiológicas, su histogénesis y su significado preneoplásico. La diferenciación debe extenderse hasta otras lesiones quísticas como los galactoceles y los quistes hemorrágicos asociados con papilomas.

Con estas observaciones metodológicas en mente, podemos definir a la enfermedad fibroquística mamaria —displasia mamaria en la clasificación de la C. I. S.⁴⁸— como un conjunto de lesiones epiteliales y del estroma que interactúan de manera tal que producen cambios anatómicos variables. Puede encontrarse a menudo, no obstante, que un aspecto es predominante en algún caso particular.

Los cambios del estroma se presentan casi siempre como engrosamiento y esclerosis progresiva del tejido conectivo intralobulillar — que hace difícil su delimitación respecto al tejido conectivo interlobulillar. En algunos casos, este tejido conectivo esclerótico formado puede acompañarse del depósito considerable de fibras elásticas (denominado "elastosis")^{49, 50}.

Los cambios epiteliales pueden tomar forma de hiperplasia, regresión o metaplasia.

La hiperplasia se asocia con diferentes cuadros clínicos, dependiendo de que se presente en conductos preterminales de mediano calibre o en conductillos o acinos lobulillares. Aunque no se ha aclarado por completo, parece ser que las células proliferantes son principalmente epiteliales (secretorias). Dado que dichas células tienen receptores de hormonas esteroides, son sensibles a los cambios presentes en la enfermedad fibroquística mamaria. Por el contrario, las células mioepiteliales generalmente no se alteran dado que forman una sola capa continua sobre la membrana basal. Algunos métodos adecuados de investigación, como la microscopia electrónica y la histoquímica con anticuer-

pos antiactina y antimiosina han demostrado, no obstante en algunos casos las células mioepiteliales son numerosas, en especial cuando hay adenosis esclerosante y epiteliosis pseudoproliferativa. Inclusive en estos casos, no es seguro que estos fenómenos dependen de una hiperplasia real o de una menor sensibilidad a la atrofia que afecta principalmente a otros tipos celulares. Así, puede atribuirse la hiperplasia a proliferación de las células de reserva (intermedias) que se diferencian principalmente hacia células epiteliales secretoras. Los resultados de estudios inmunocitoquímicos con anticuerpos monoclonales o policlonales contra antígenos de membrana antiépiteliales⁵¹, apoyan este punto de vista.

En la hiperplasia ductal, las células proliferativas forman varias capas y causan distensión y obliteración parcial o total de la luz, son globoides o con cierto grado de elongación y producen distensión o alineamiento de grupos celulares por un lado y cavidades o figuras donde las células se disponen en forma tangencial, por el otro.

En la diferenciación de estos tipos de hiperplasia a partir de focos de carcinoma ductal in situ, que no siempre es fácil, deben extraíarse las características estructurales a las citológicas. El citoplasma es debilmente eosinofílico y sus bordes están mal definidos; el núcleo es oval con cromatina fina dispersa, y en ocasiones muestra un nucleolo pequeño. No hay hiperchromasia ni atipias del núcleo, y son raras las mitosis.

Por lo general no hay necrosis, aunque a veces se observan depósitos de material eosinofílico amorfo y calcio; se presentan en 1-2% de los casos de enfermedad fibroquistica mamaria. En especímenes citológicos obtenidos por aspiración, las células epiteliales conservan más o menos su cohesión. Aparecen en grupos con aspecto de panal de abejas y

a veces, con superposición de sus núcleos. Además de la imagen histológica característica de proliferación intraluminal, la hiperplasia puede presentarse en forma de excrecencias a lo largo de los conductos, - con la formación de rosetas típicas. Este fenómeno puede preceder a la formación de nuevos conductos por gemación. La hiperplasia de las células epiteliales en los conductos intralobulillares (hiperplasia lobulillar) tiene dos formas: llenado y dilatación de conductos, o aumento de su número y longitud (la llamada adenosis). En el primer caso, la dilatación gradual y la fusión de los conductos puede dar lugar a imágenes similares a las de la hiperplasia ductal, como se describió.

Debe señalarse que, con bases puramente morfológicas, es difícil hacer una diferenciación clara entre hiperplasia ductal o lobulillar extrema y carcinoma. Los casos de este tipo se clasifican mejor como hiperplasia ductal o lobulillar atípica⁴⁸. La adenosis se presenta como una agrupación de conductos ciegos alrededor de un conducto más grande (la llamada "adenosis de conductos ciegos") o como aumento de los perfiles tubulares.

La regresión generalmente consiste en atrofia, como la observada en las células que recubren estructuras quísticas o en la adenosis esclerosante. De cualquier manera, parece que la compresión es causa principal de tal atrofia.

Puede darse una explicación similar para la descamación de células, en relación con su aparición en el líquido de los quistes mamarios y la desepitelización de los mismos.

La metaplasia (transformación de un tipo de célula en otro) es esencialmente apocrina. El epitelio cilíndrico secretor se transforma en uno de tipo celular característico de las glándulas sudoríparas apocrinas axilares y anogenitales. Son frecuentes las zonas de metaplasia

apocrina en la mama, ya sea que coexistan o no con el carcinoma, y recubren parcial o totalmente la superficie de los quistes o conductos.

El punto de vista inicial de que este epitelio era de origen "anormal" ha dado lugar a la idea de la transformación apocrina del epitelio mamario. Estudios inmunocitoquímicos por Haagensen y colaboradores⁵² demostraron que hay una sustancia llamada proteína 15 del líquido de macroquistes (GOMFF-15), una glucoproteína de 15,000 daltons de peso molecular, presente en el líquido de quistes mamarios en el epitelio metaplasico, así como en glándulas sudoríparas apocrinas axilares y pubianas (que superficialmente tienen estructura siliar) y están de acuerdo con la identidad funcional y estructural de las células apocrinas mamarias y extramamarias. La metaplasia apocrina es una característica constante de la enfermedad fibrocística. Puede también observarse en los carcinomas ductal y lobulillar, los fibroadenomas y las lesiones papilares benignas y malignas.

El epitelio mamario que experimenta metaplasia apocrina se caracteriza por un citoplasma extenso, con gránulos finos, acidofílico claro o amfófilico, en los frotis de aspirados con aguja. El término original "blasse" (pálido) se refiere a una afinidad relativamente baja por colorantes básicos. Las células son altas y cilíndricas, y forman una hilera o, en ocasiones, pequeños brotes que sobresalen de la luz. A menudo se encuentra en el ápice de una célula un corpúsculo de material citoplásmico que parece ser expulsado hacia la luz en una forma de secreción semejante a la apocrina. En la región subapical hay gránulos altamente refractantes cuya positividad a P. A. S. y negro Sudán, sugiere que son de naturaleza glucolipídica. Su origen y significado han sido atribuidos a alteraciones lisosomales.

La ultraestructura del epitelio metaplásico⁵³ se caracteriza por-

la presencia de numerosas mitocondrias, grandes y ovales, con pocas crestas. Esta característica ha llevado a Archer y Omar a comparar las células, con metaplasia apocrina, con los oncocitos (como las encontradas en glándulas salivales y tiroideas), aunque estos últimos tienen mayor número de mitocondrias. En las células apocrinas pueden haber también gránulos osiofílicos redondeados que tal vez correspondan a los gránulos citofílicos que a veces se encuentran en las células apocrinas como evidencia de la actividad secretora. Sin embargo, no obstante, es muy complicado por estudios recientes de grupos de casos de carcinomas lobulillares apocrinos HCEP-15 positivos, en los que muy pocas células contenían gránulos osiofílicos.

Parece ser más específica, por otro lado, la presencia de vesículas citoplásmicas.

El citoplasma de las células con metaplasia apocrina a menudo contiene un pigmento café-amarillo en vacuolas supranucleares que contienen hemosiderina, según se demuestra por tener reacción positiva del azul de Prusia al carbonato de hierro. Tal vez dicho pigmento es el que caracteriza a los quistes "de cúpula azul" típicos, de color café azulado⁵¹. El núcleo de las células con metaplasia apocrina es oval, normocrómico y a menudo situado cerca de la base, en tanto que en las células cilíndricas está más cerca del centro. En algunas ocasiones se observa hiper cromasia leve como resultado de una poliploidia⁵⁴.

Puede observarse una hilera de células mioepiteliales planas en la base del epitelio metaplásico mediante microscopia electrónica o métodos inmunocitoquímicos en los que se utilizan anticuerpos antiactina⁵¹.

Una vez establecido que los diferentes patrones histopatológicos y citológicos de la displasia mamaria fibrocística pueden consistir y

estar dispersos en el parénquima mamario, podemos ahora dirigir nuestra atención a los casos en donde la EFQ se presenta como tumor palpable y con una imagen detectable caracterizada por: a) adenosis esclerosante; b) fibrosis; c) dilatación quística, o d) epiteliosis.

Una hiperplasia de conductos marcada, con proliferación de los mismos y elongación mediante tejido esclerótico grueso, puede dar lugar a tumores palpables denominados adenosis²⁹ con límites mal definidos que son difíciles de distinguir del carcinoma simple visto. Histológicamente, la esclerosis asociada con proliferación epitelial o mioepitelial de algunos conductos y atrofia que afecta la permeabilidad de la luz en otros, da lugar a imágenes semejantes al carcinoma tubular o de células pequeñas.

En general, la arquitectura lobulillar no se ve afectada, sin embargo, gran parte de los tejidos conectivos intralobulillar e interlobulillar puede tender a combinarse entre sí. En algunos casos, la mezcla de epitelio y tejido conectivo llega a tal extremo, que puede observarse invasión de espacios perinourales y estructuras vasculares, a pesar de que se trata de lesiones benignas⁵⁵.

La diferenciación histopatológica entre adenosis y carcinoma tubular se basa en la ausencia de una capa de células mioepiteliales en el segundo. La tinción con anticuerpos antiactina puede ayudar a hacer notoria esta capa.

En una rara forma de adenosis detectada recientemente^{56, 57} y conocida como adenosis microglandular, hay estructuras acinares pequeñas, uniformes, que crecen en el parénquima, por lo que en algunas regiones ya no hay delimitación lobulillar, la similitud histológica de esta forma de adenosis con el carcinoma tubular es más notoria por la ausencia de la capa de células mioepiteliales en algunos de estos aci-

nas proliferantes.

Puede haber fibrosis local de aspecto brillante y superficie uniforme al corte, o una lesión retráctil con bordes estelares. La primera forma se denomina fibrosis local⁴⁸ o enfermedad fibrosa⁵⁸ y en su histología predomina la fibrosis que ocasionalmente afecta a conductos afróficos. Se observan células inflamatorias, principalmente linfocitos, cerca del epitelio, lo que sugiere que de esto depende la fibrosis en forma parcial o total. La segunda forma se denomina de focos escleróticos⁵⁹. Como el nombre sugiere, se caracteriza por sitios escleróticos asociados con elastosis que incluye a diversos conductos retraídos de diversa orientación especial. La semejanza de esta lesión con el carcinoma se hace más sorprendente por la frecuente presencia de depósitos de calcio como parte de la imagen radiológica.

Los quistes palpables múltiples, con diámetro mínimo de 0.3 cm (diámetro promedio 2-4 cm) y observables a simple vista o con lupa, son patognomónicos de la enfermedad fibroquística²⁹. Los cortes muestran una pared blanquecina, rígida debido a esclerosis periyacente que a menudo se acompaña de inflamación. Otra posibilidad, particularmente en quistes de menor calibre, es la de que la pared sea delgada y transparente. Se identifica con facilidad un color azul típico en los quistes "de cúpula azul".

La patogenia de los quistes "microquísticos" de este tipo es doble los fenómenos causales no son necesariamente independientes. En algunos casos hay signos histológicos de una progresión a partir de microquistes, que con frecuencia se observan como dilataciones de conductillos lobulillares. El epitelio que reviste estos microquistes por lo general es metaplásico apocrino y está recubierto por mioepitelio. La dilatación gradual se acompaña de desaparición del mioepitelio, en tanto que el epitelio apocrino se aplanar y atrofia gradualmente, o se descama hacia la luz.

La pérdida del epitelio es seguida por fibrosis, junto con la aparición de células inflamatorias y macrófagos. Las células espumosas, - con núcleo central y abundante, citoplasma finamente vacuolado que contiene lípidos, se encuentran a menudo en el líquido de los quistes mamarios e inclusive entre las células epiteliales. Esta localización se debe tal vez a su supuesto origen epitelial²⁹. Sin embargo, es más probable de acuerdo con su positividad inmunocitoquímica para marcadores de macrófagos como la lisozima⁵¹ que sean de origen histiocítico en el estroma, con emigración a través del epitelio y dentro de los quistes. El tejido conectivo periquístico carece de fibras elásticas que indiquen un origen lobulillar más bien que interlobulillar.

La obstrucción de un conducto aferente que origina quistes con tensión aumentada (conocidos como "quistes a tensión"), probablemente sea la causa de la formación de quistes de mayor diámetro⁶⁰. La oclusión puede ser de origen mecánico (por proliferación o fibrosis intraluminal) o funcional (por torsión de la vía de salida).

La hiperplasia intraductal marcada, raras veces se encuentra en el sitio de origen de tumores detectables. Se asocia con mayor frecuencia con otras lesiones, particularmente de tipo quístico, aunque es muy dispersa y difusa, al grado de que tiene su propio significado anatómico y clínico. Algunas irradaciones se describen como "epiteliosis" en trabajos de autores ingleses, y "papilomatosis", en los de origen norteamericano. A pesar del hecho de que este último término es una probable fuente de confusión con papilomas solitarios o múltiples, se ha convertido en un término actual de referencia, sobre todo por el hecho de que en algunos casos de patrones ductales irregulares, por dilatación debida a proliferación epitelial intraluminal, puede semejar la presencia de ejes de tejido conectivo revestidos por epitelio.

Rosen y colaboradores han identificado recientemente⁶¹ una forma de enfermedad fibrocística con hiperplasia y metaplasia apocrina subnotorias, además de dilataciones quísticas múltiples en mujeres jóvenes (de ahí la denominación de "papilomatosis juvenil"); su aspecto macroscópico característico ha hecho que se le llame "enfermedad de queso suizo".

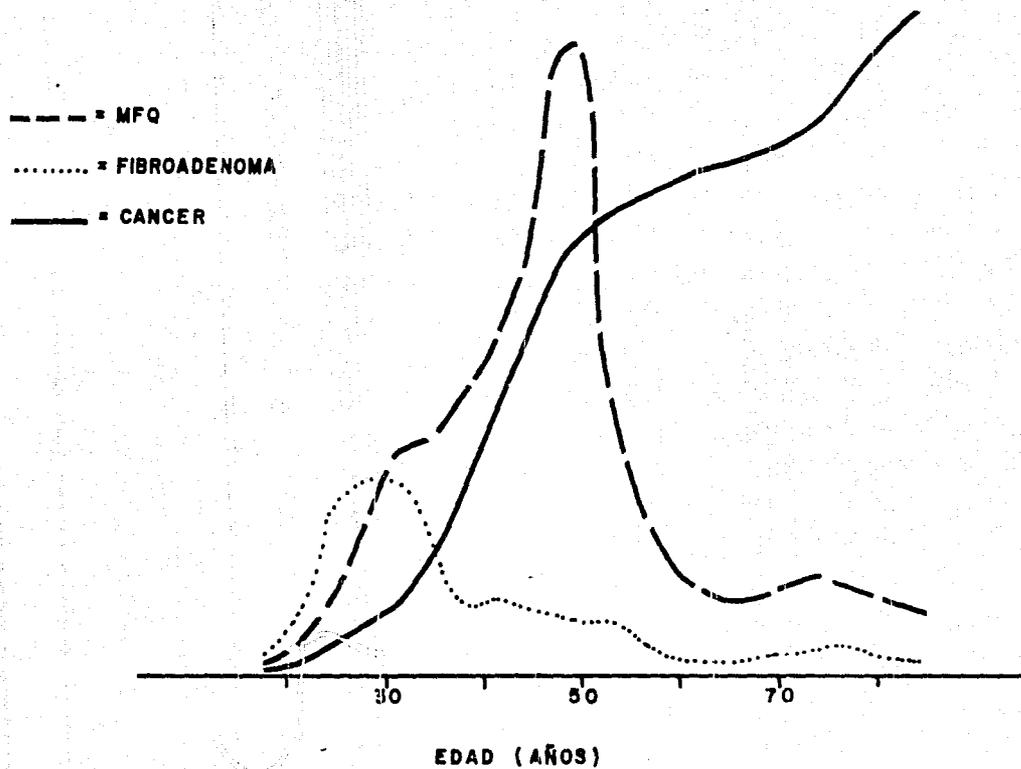


Fig. 1 Incidencias de MFQ, Fibroadenoma y Cáncer Mamario con respecto a la edad.⁴⁷

Endocrinología

La mama es órgano blanco de múltiples hormonas que interactúan de manera compleja (Fig. 2) por este motivo el papel patogénico del sistema endocrino en las enfermedades mamarias benignas y malignas es tema de investigación constante.

En cuanto a la mastopatía fibroquística, estudios epidemiológicos dan pruebas de su origen en disfunciones endocrinas al igual que la -afección bilateral, la evolución clínica y la respuesta al tratamiento endocrinológico.

La historia clínica y la curva de frecuencia de enfermedad fibroquística, en lo que se refiere a edad de procreación, sugieren que la detección clínica es precedida durante años (e inclusive decenios) por una actividad proliferativa inadecuada de las células mamarias. La imagen hormonal que acompaña a este proceso de evolución lenta, presupone una patogenia compleja ya que los puntos de partida desde la normalidad son difíciles de precisar. Es más, la alteración de la información hormonal presente en la enfermedad fibroquística debe considerarse multifactorial, y puede haber diferencias en la expresión clínica no sólo entre un sujeto y otro, sino también en el mismo paciente durante la -evolución del proceso patológico.

La acción hormonal de un órgano blanco compleja como la mama, no puede ser definida simplemente en términos de concentraciones plasmáticas. Muchos procesos intercurrentes complican la "vida" de una hormona: producción en respuesta a diversos estímulos, transporte por proteínas, distribución vascular y extravascular, interacción con receptores celulares, respuesta metabólica de la célula blanco, catabolismo y pérdida de la actividad biológica específica. Hasta ahora se sabe poco de mu-

ción de estos procesos. Otro punto importante a considerar es la posibilidad de interacción entre una hormona y otra. La respuesta de la PRL a la estimulación, por ejemplo, varía en relación a la concentración de estrógenos. Finalmente, algunas hormonas pueden considerarse estimulantes o inhibitorias dependiendo de aspectos experimentales (concentraciones fisiológicas o supra fisiológicas, horario de administración, efectos in vitro e in vivo, especies animales diferentes). En conclusión, la actividad de una hormona es resultado de muchos factores que apenas se entienden en forma aproximada, y puede variar en diversos estados fisiológicos y patológicos así como en respuesta a la administración de medicamentos.

El punto de vista tradicional es que el funcionamiento normal de las mamas de mujeres en edad reproductiva es resultado de un "equilibrio" entre el control estrogénico y el de progestágenos. Así, la existencia de un funcionamiento cíclico fisiológico de los ovarios permite el desarrollo mamario durante el embarazo, la lactogénesis y el mantenimiento del trofismo en mujeres no embarazadas. El corolario, por supuesto, es de que una desviación de su equilibrio puede tener un efecto adverso sobre la organización estructural de la mama.

Ocurren modificaciones notorias de la estructura mamaria, por supuesto, durante la vida reproductiva. Desde el comienzo de la ovulación, por ejemplo, hasta el estado premenstrual inmediato, hay dilatación de los conductos e inhibición del estroma. También hay un aumento significativo en la actividad secretora del epitelio lobuloadveolar durante la fase lútea. En general, se afirma que la proliferación de conductos y la ectasia se deben principalmente a los estrógenos⁶⁵ esto, a su vez, ha llevado a la conclusión de que la enfermedad fibrocística representa el final de un hiperestrogenismo leve pero prolongado. De

acuerdo a este punto de vista, la estimulación estrogénica inadecuada lleva lentamente a una respuesta proliferativa "irreversible", acompañada por desorganización estructural progresiva que afecta principalmente al sistema de conductos y el estroma interalveolar. Una actividad estrogénica mayor, no necesariamente se asocia con mayor secreción de estrógenos. Puede ser resultado de una menor secreción de progesterona y disminución del antagonismo de los efectos proliferativos de los estrógenos. No hay tampoco datos que confirmen la presencia de un aumento absoluto de las concentraciones plasmáticas o de la excreción urinaria de estrógenos en grupos homogéneos de pacientes con enfermedad fibroquística, en tanto que se ha comunicado repetidamente una deficiencia de progestágenos⁶⁶.

La insuficiencia del cuerpo lúteo es un padecimiento endocrino bastante frecuente, identificado como entidad nosológica a mediados del decenio de los setentas^{67, 68}. Su expresión clínica puede ser oligomenorrea, infertilidad o tensión premenstrual. Los ciclos menstruales con función lútea inadecuada pueden alternarse con ciclos anovulatorios, como consecuencia de una secreción defectuosa e incoordinada de gonadotrofinas⁶⁹ asociada a menudo con hiperprolactinemia, alteraciones psicológicas y conductuales relacionadas con las emociones y el estado de ánimo^{70, 71} o ambas cosas. Se cree que el hipoluteoismo, ya sea resultante de una secreción deficiente de progesterona o de una fase lútea corta, da lugar a un hiperestrogenismo relativo, un estado a menudo denominado "efecto estrogénico sin oposición"^{72, 73}.

Varios estudios han señalado que las concentraciones plasmáticas de hormonas gonadales varían periódicamente. Las determinaciones aisladas son, por lo tanto, como "fragmentos de una película de largo metraje" y no constituyen cuantificaciones adecuadas de la secreción glandu

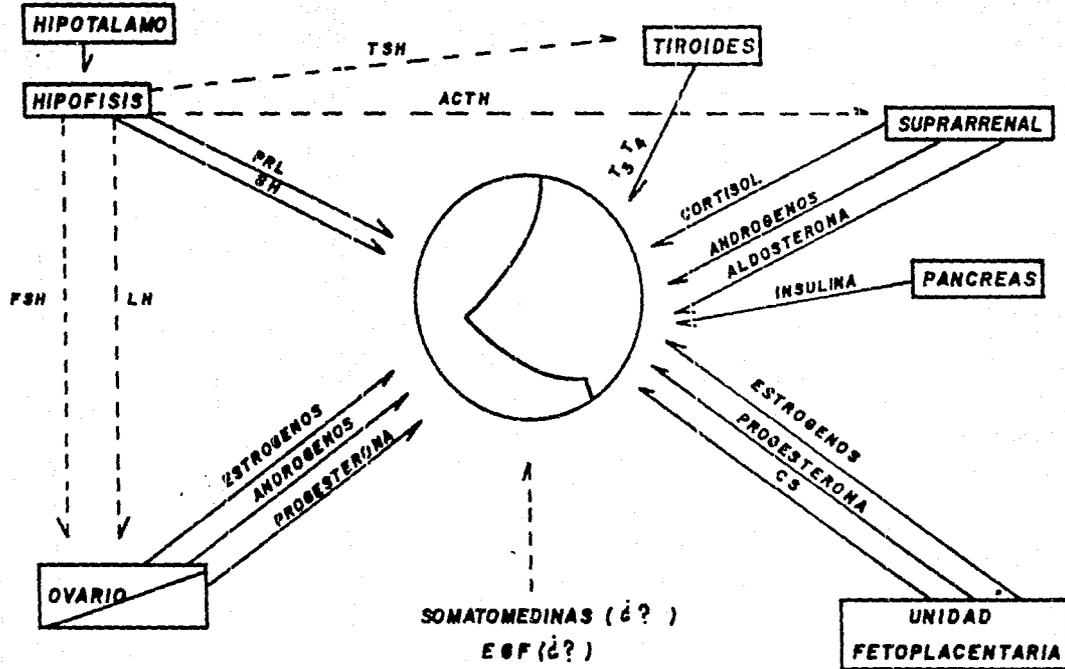


Fig. 2 Hormonas mamotrópicas. CS = somatomotropina coriónica; EGF = factor de crecimiento epidérmico
 TSH = hormona estimulante del tiroides; ACTH = hormona adrenocorticotrópica; FSH = hormona
 folículoestimulante; LH = hormona luteinizante; PRL = prolactina; GH = hormona de crecimiento
 T₃ = triyodotironina; T₄ = tiroxina.

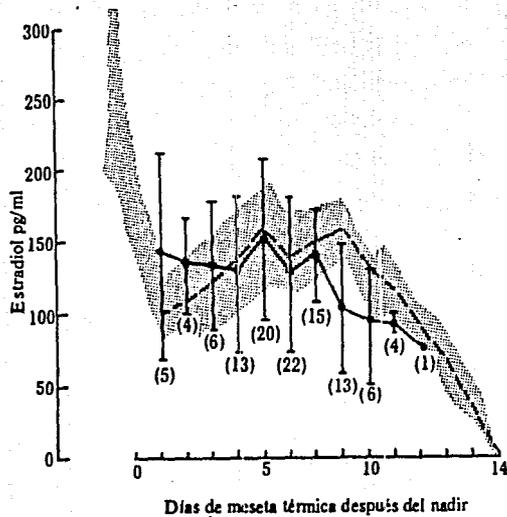
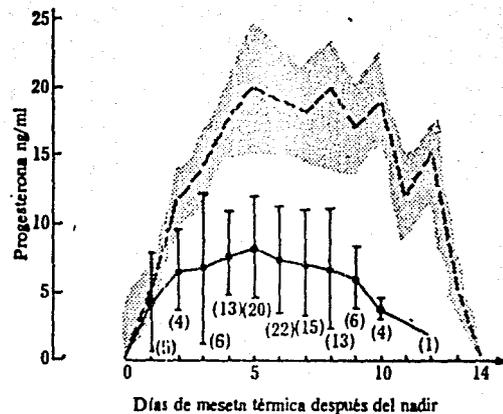


Fig. 3

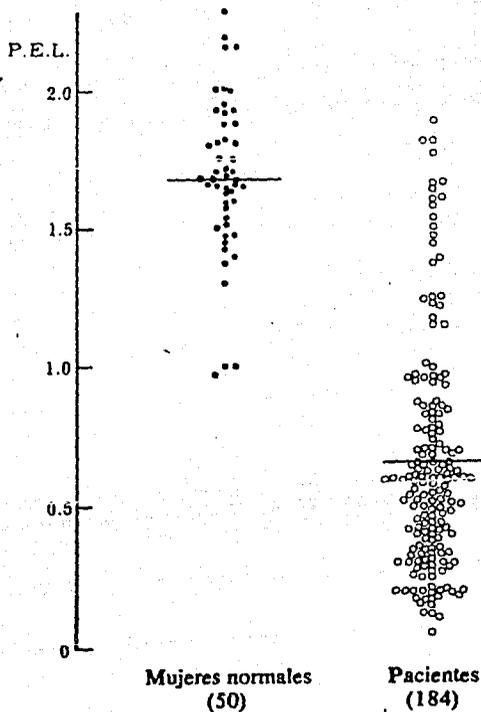
Valores de estradiol plasmático (media \pm SE) en 109 pacientes con mastopatía benigna. Zona sombreada: valores medios \pm SE en 50 mujeres sanas estudiadas en la misma fase del ciclo menstrual.



Valores de progesterona plasmática (media \pm SE) en 109 pacientes con mastopatía benigna. Zona sombreada: valores medios \pm SE en 50 mujeres sanas estudiadas en la misma fase del ciclo menstrual.

(Tomado de Sitruk-Ware et al, 1977)

Fig. 4



Relación entre los niveles plasmáticos de progesterona y estradiol durante la fase luteínica (PEL), en 184 pacientes (○), comparada a los de 50 mujeres normales (●).

(Kuttenn et al, 1983)

lar.

Lo que es más, el complejo de interacciones hormonales está en contra de la idea de que un órgano blanco de tantas hormonas esté sujeto a sólo una variable patogénica, de suyo confinada a la fase lútea - exclusivamente.

Los cambios de la relación progesterona-estradiol deben verse como parte de una mezcla variable de alteraciones en el control neuroendocrino del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Es de importancia el grado en que interviene la secreción de PRL. Lo que es más, en la patogenia de la enfermedad fibroquística, los mecanismos neuroendocrinos "centrales" pueden tener una contraparte "periférica" importante. En otras palabras, no sólo un flujo incoordinado de hormonas mamotróficas sino también una serie de interferencias recíprocas a nivel del órgano blanco, pueden ser causantes del desarrollo y mantenimiento de una proliferación local y, más particularmente, de una transformación displásica.

A continuación analizaremos aquellos procesos endocrinos que con mayor frecuencia se encuentran en pacientes con enfermedad fibroquística mamaria en un intento por lograr un entendimiento claro del mecanismo patogénico.

Hiperprolactinemia y enfermedad fibroquística mamaria

La secreción de PRL está sujeta a control inhibitorio dopaminérgico en su mayor parte a nivel del sistema tuberoinfundibular del hipotálamo (TIDA). Las terminaciones de las neuronas del TIDA se localizan en la pared de los capilares del sistema porta hipotálamo-hipofisiario. Se cree que la dopamina (DA) es liberada directamente hacia la sangre del sistema porta y así, llega a las células lactotrofas de la adenohi

pótesis donde ejerce su efecto inhibitorio. Las pruebas existentes apoyan el punto de vista de que la dopamina es el factor inhibitorio de la prolactina. Se ha identificado a la DA en sangre hipofisiaria de reflujo y se han detectado receptores dopaminérgicos específicos en la membrana de las células lactotróficas. Cuando se produce un exceso de PRL por diversas razones, un mecanismo de retroalimentación de asa corta - aumenta la actividad del TIDA y mantiene así la inhibición dopaminérgica. No obstante, los mecanismos neuroendocrinos encargados del control fisiológico de la secreción de PRL son mucho más complicados. La inhibición dopaminérgica es suplementada y modulada por otros "factores" - convergentes que dan lugar a estimulación o inhibición. Su participación aún no es clara en muchos aspectos (Fig. 5).

La disminución de la entrada de DA a las células lactotróficas o la intervención de mecanismos que alteran la inhibición dopaminérgica pueden ser seguidos por una mayor liberación de PRL hacia la corriente sanguínea. Ambos mecanismos han sido mencionados en diversos estudios - recientes en los que se intentaba precisar las variaciones de PRL circulante en pacientes con enfermedad fibroquística.

En forma global, las pruebas aportadas mediante muestras únicas - de sangre señalan concentraciones plasmáticas de PRL dentro de límites normales o ligeramente por arriba de ellos. No obstante, se sabe que - la secreción de PRL en la mujer adulta es episódica (numerosos episodios - seguidos de estabilidad) y circadiana, con períodos de secreción más - intensos después de la media noche. En general, debe tenerse cuidado, - al realizar una interpretación de cifras plasmáticas obtenidas de muestras individuales o poco numerosas, dado que la información que ofrece varía considerablemente en función de su coincidencia casual con el - máximo o mínimo de un período secretor. En años recientes, no obstante,

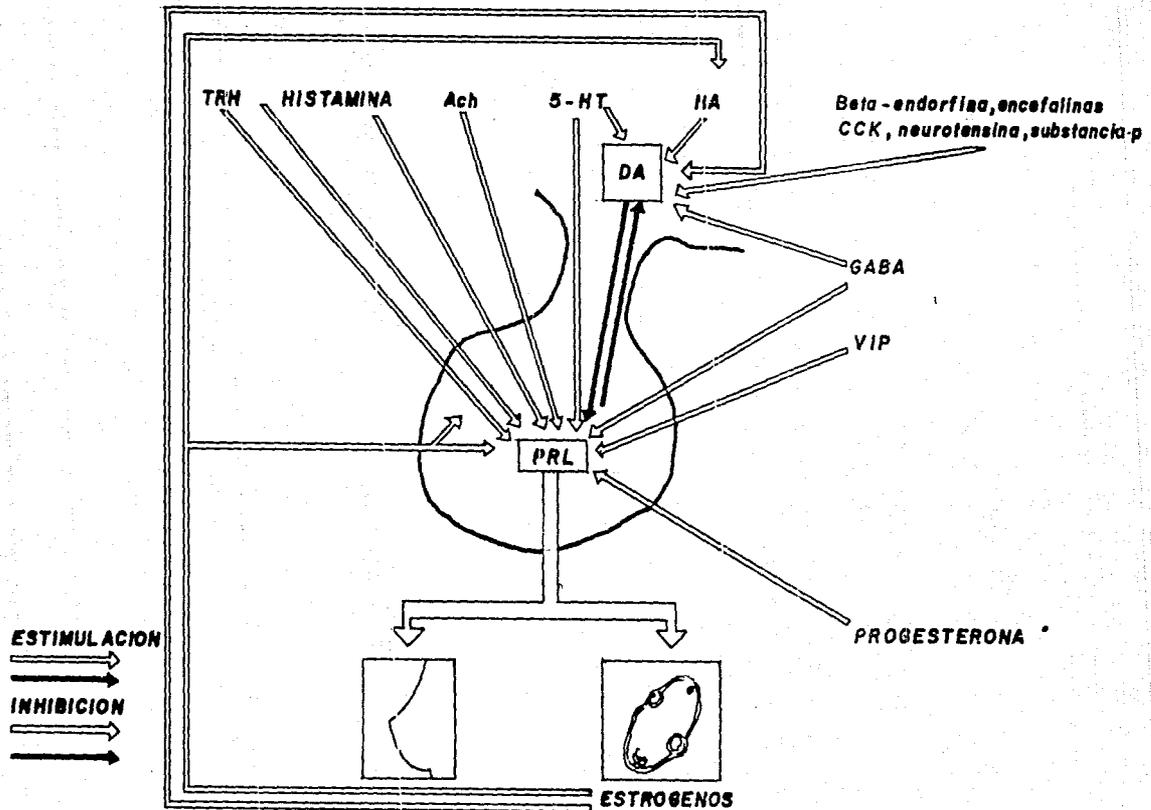


Fig. 5 Control neuroendocrino de la secreción de PRL. Ach = acetilcolina; 5HT = 5OH triptamina
 NA = norepinefrina; CCK = colecistecina; GABA = ácido gamma-aminobutírico
 VIP = polipéptido intestinal vasoactivo; DA = dopamina.

se ha logrado un acercamiento cronobiológico más estrecho mediante el refinamiento de las técnicas para la cuantificación de ritmos biológicos. Desde 1977, Cole y colaboradores determinaron las concentraciones plasmáticas matutinas de PRL diariamente durante todo el ciclo menstrual en pacientes con enfermedad fibroquística mamaria y en mujeres sanas. Las primeras presentaron cierto número de cifras mayores que lo normal, especialmente durante la fase lútea. En la mayoría de las pacientes estudiadas por Tarquini y colaboradores hubo una alteración de las características de los ritmos circadianos de la PRL plasmática. Esta situación se denominó en términos cronobiológicos mesor-hiperprolactinemia circadiana. Más recientemente, estos investigadores han llamado la atención acerca de la posibilidad de que la enfermedad fibroquística también pudiera dar lugar a un cambio en el ritmo circannual de la PRL circulante. A este respecto, es bueno mencionar estudios en los que se estableció una relación entre ciertas características circ anuales de las secreción de PRL y diferencias geográficas o raciales en cuanto al riesgo de padecer cáncer mamario.

Son de esperarse secreciones espontáneas de prolactina, respuesta secretora aumentada de PRL a estímulos específicos en la mayor parte de las pacientes con enfermedad fibroquística, o ambas cosas. Al mismo tiempo, la situación puede constituir tanto la consecuencia como la causa de hipolactismo con efecto estrogénico sin oposición.

Los estrógenos son, de hecho, moduladores importantes de la secreción de PRL en las mujeres. Probablemente actúan tanto a nivel hipotalámico (disminuyendo la actividad TIDA) como a nivel hipofisario (disminuyendo la sensibilidad de las células lactotróficas a la DA)⁷⁵ (Fig. 5). El resultado neto es una disminución del efecto dopaminérgico y una tendencia a aumentar la liberación de PRL hacia la circula-

ción, en particular como respuesta a estímulos específicos. Long y colaboradores⁷⁶ han sugerido la denominación de "factor de respuesta a prolactina" para el estradiol; su acción puede considerarse como de un efecto sobre la regulación de la secreción de PRL basal, pero de mucho mayor peso para aumentar la respuesta ocasional. Un hipótesis atractiva es la de que el estradiol modifica la DA mediante su conversión metabólica en 2 hidroxí-estradiol, un catecolestrógeno presente, con afinidad considerable por receptores dopaminérgicos⁷⁷.

Puede por lo tanto considerarse a un estado hiperestrogénico en sí, como factor causante de hiperprolactinemia. Consecuentemente, puede especularse que, en pacientes con enfermedad fibroquística, diversos estímulos fisiológicos o farmacológicos pueden producir liberación aumentada de PRL como simple epifenómeno de un equilibrio alterado estradiol/progesterona, sobre todo si la progesterona tuviera una acción depresora de PRL. Esto, no obstante, no ha sido demostrado en el humano a las concentraciones presentes en plasma periférico durante la fase lútea, a pesar de que en otros mamíferos los estudios in vitro e in vivo indican que la progesterona puede limitar la liberación de PRL en una variedad de situaciones experimentales. Se sabe que en la mujer embarazada, la progesterona ejerce un efecto antiPRL (y antilactógeno-placentario) en la mama: esta acción parece indispensable para impedir la lactancia antes del parto. No se sabe con exactitud si hay también un efecto progestacional central sobre la actividad secretora de PRL o si en mujeres con ciclos menstruales normales, la respuesta de las células lactotróficas esta programada de alguna manera relacionada con el funcionamiento lúteo previo. Las relaciones entre el cuerpo lúteo y la secreción dopaminérgica son objeto de un campo de investigación importante e insuficientemente explorado a la fecha. Lo que es más, se -

Ha de entenderse que la PRL tiene una participación importante en la regulación lútea, desde hace mucho tiempo se ha reconocido la asociación entre hiperprolactinemia y secreción deficiente de progesterona y no es sorprendente que un número determinado de pacientes con insuficiencia lútea haya respondido bien a la bromocriptina. Bastante lejos de la posibilidad de que la secreción de progesterona tenga un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de PRL, los conocimientos actuales señalan que la hiperprolactinemia en si, disminuye la secreción de progesterona en la fase lútea. El círculo vicioso así formado se ilustra esquemáticamente en la figura 6.

Bajo estas condiciones, la alteración endocrina es claramente autopropagable. Con el transcurso del tiempo, una serie de periodos de hiperprolactinemia, insuficiencia de la función lútea, y efectos estrogénicos sin oposición, pueden dar lugar a un segundo círculo vicioso a nivel mamario. Aquí, también pueden postularse mecanismos autoamplificados y automantenidos que dan lugar a una alteración importante de la estructura mamaria. Estudios experimentales han demostrado que la PRL produce el inicio de la actividad del receptor de estradiol (ER)⁷⁷; también es bien conocida la dependencia estrogénica de los receptores citoplásmicos de progesterona⁷⁸. Finalmente, se ha sugerido que la progesterona actúa como inhibidor de la regulación ascendente de sus receptores mediante PRL, en tanto que el estradiol se considera un promotor⁷⁹. La mayor parte de los datos experimentales son fragmentarios y no están abiertos a extrapolación con la mama humana y, muy especialmente, con la enfermedad fibroquística mamaria.

De cualquier manera, existe la posibilidad de que inclusive cambios pequeños en una hormona mamotrófica determinada no sólo den lugar a efectos específicos a nivel de las células blanco, sino que tengan -

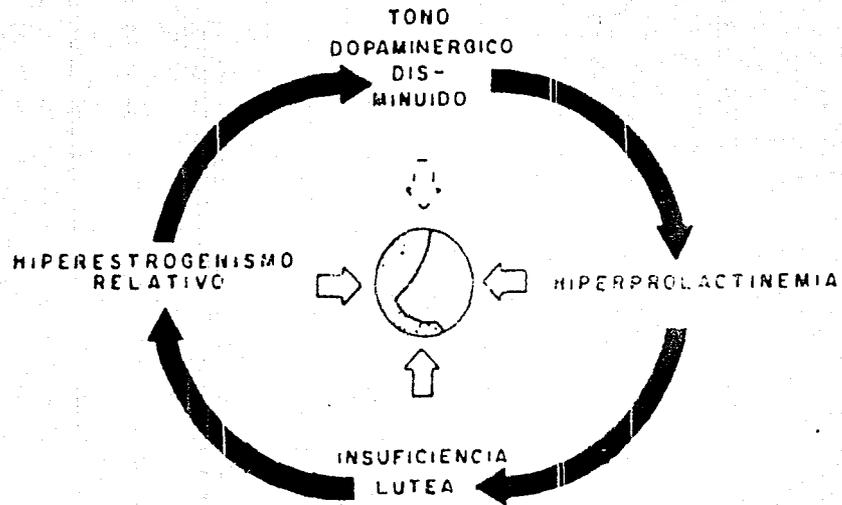


Fig. 6. Elementos endocrinológicos involucrados en la patogénesis de la MFQ.

recreación en la disposición de toda la información hormonal que llega a tales células.

La opinión general es de que los estrógenos y la progesterona actúan en forma sinérgica y promueven la diferenciación lobuloadveolar, en tanto que los estrógenos solos tienen un papel preponderante en la inducción del crecimiento de conductos. En roedores, los esteroides ováricos parecen producir sensibilización de las células blanco para la actividad de otras hormonas mitogénicas, principalmente PRL, pero también glucocorticoides, hormonas tiroideas, insulina, hormona de crecimiento (GH) y otros factores tiroideos peptídicos de crecimiento. Parece ser que los efectos proliferativos de combinaciones hormonales individuales varían en función de la edad (estadio de desarrollo mamario), el estado de la función ovárica (fase del ciclo ovulatorio) y la capacidad de los receptores⁸⁰.

Las piezas del rompecabezas son muy difíciles de integrar, en particular por el hecho de que la mama humana aparentemente posee mecanismos de control que no están presentes en otras especies, ni siquiera en los primates. Finalmente, muchos investigadores opinan que las curvas de dosis-respuesta de las hormonas mamotróficas a menudo son bifásicas. En otras palabras, una vez rebasada cierta concentración, un aumento adicional en las concentraciones tisulares de la hormona producen una respuesta biológica opuesta a la observada con concentraciones menores.

La PRL en realidad tiene un papel importante en el control de la proliferación mamaria y los procesos secretores de todas las especies hasta ahora estudiadas. Se ha señalado ya el efecto antiPRL de la progesterona y la posibilidad de interferencia recíproca de receptores. La figura 7 es un modelo muy simplificado de la interacción entre los-

esteroides ováricos y la LH en la célula reproductiva. En lo que se refiere a la patogenia de la enfermedad fibroquística, parecería que inclusive en órganos periféricos hay una cooperación entre estrógenos y PRL positiva, así como negativa entre progesterona y PRL.

Tensiones y enfermedad fibroquística

Las reacciones neuroendocrinas asociadas con tensiones físicas, psicológicas o inducidas experimentalmente, son complejas y no siempre comparables. Se sabe que cierto número de procesos tensionales pueden elevar espectacularmente las concentraciones circulantes de PRL. Los mecanismos participantes de la liberación aguda de PRL tal vez están determinados por las modalidades de tensión presentes. Además, la lista creciente de los llamados factores liberadores de PRL hace posible una combinación de posibilidades. Hay una distribución notable de estudios neurofarmacológicos en los que se ha usado el tratamiento previo con diversas drogas para identificar mecanismos neurotransmisores específicos. Por ejemplo, hay pruebas de una mediación serotoninérgica en relación con algunos procesos tensionales experimentales⁸¹.

En términos generales, se acepta que la actividad secretora de PRL durante las tensiones es estimulada en forma "extraordinaria"; el tono inhibitorio dopaminérgico, en efecto, es abatido más bien que agotado en forma temporal. Bajo tales circunstancias, el recambio hipotalámico de DA puede aumentar debido al efecto de retroalimentación de la PRL sobre la actividad TIDA. Una cantidad aumentada de DA para las células lactotróficas serviría para aumentar la liberación excesiva de hormona sin hacer al sistema refractario a estimulaciones posteriores.

Las tensiones también se acompañan de aumentos importantes en las

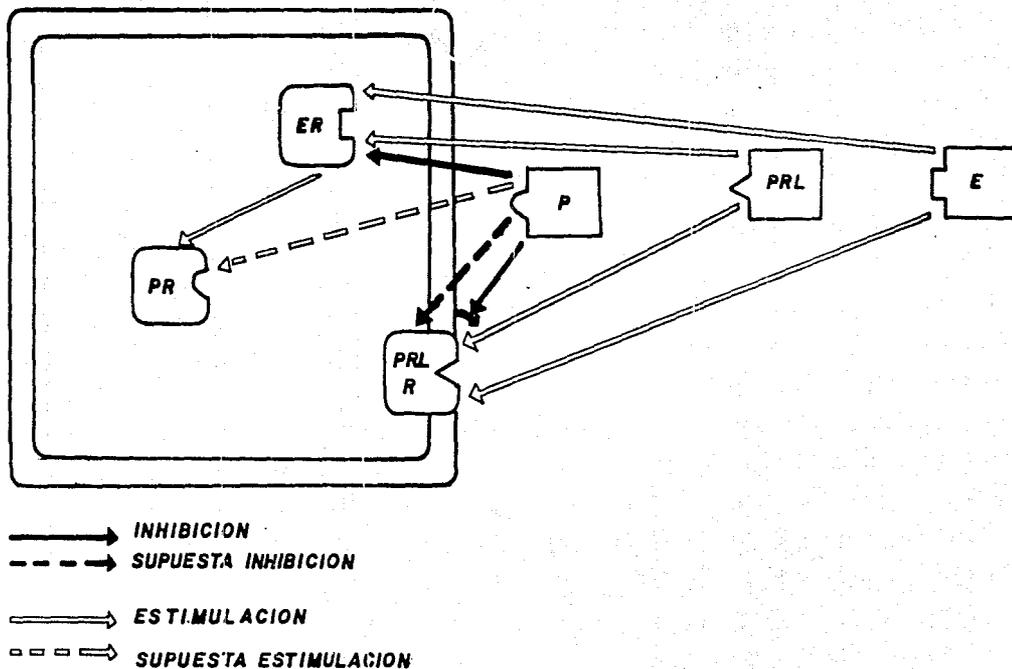


Fig. 7 Interacción entre esteroides ováricos y PRL a nivel de receptores en la glándula mamaria E = estrógenos, P = progesterona, ER = receptor de estrógenos, PR = receptor de progesterona, PRLR = receptor de prolactina.

concentraciones plasmáticas de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y otros péptidos derivados de la fragmentación enzimática de pro-opiomelanocortina⁸²⁻⁸³. Hace algunos años, se señaló que la naloxona (un antagonista de opiáceos) puede disminuir la respuesta de PRL a ciertos procesos tensionales en el hombre, e inclusive abolirla, bajo algunas condiciones experimentales en animales⁸⁵. Se supuso entonces que las moléculas opioides podían actuar como mediadores en la hiperprolactinemia inducida por tensiones. Hoy, sin embargo, es más lógico postular que estas moléculas representan factores de respuesta de PRL adicionales que actúan de manera muy similar al estradiol⁸⁶. Su efecto sobre la secreción basal de PRL puede considerarse mínimo, en tanto que bajo condiciones especiales, su intervención pudiera ser importante. Tiene que considerarse el papel de los opiáceos en relación a la denominada tensión crónica. En mujeres, ésta se asocia a menudo con alteraciones sociales, ambientales y afectivas, y se acompaña de signos psicoconductuales de ansiedad y labilidad. En situaciones de este tipo, es frecuente la presencia de alteraciones menstruales que incluyen anovulación e insuficiencia lútea, así como dolor y aumento de la nodularidad en las mamas, que constituyen de hecho, un preludio a la enfermedad fibroquística.

Se cree que el principal sitio de acción de los péptidos endógenos opioides para el control de la secreción de PRL es el hipotálamo, lo que da lugar a inhibición del TIDA.

No puede descartarse, sin embargo, la modulación directa de la capacidad de respuesta de las células lactotróficas a la DA. En teoría, por lo tanto, la hiperprolactinemia asociada con tensiones, debe ir acompañada de actividad dopaminérgica hipotalámica elevada, disminuida o sin cambios, dependiendo de los mecanismos neurotransmisores activa-

dos por los procesos tensionales, la respuesta de TIDA a la retroalimentación de asa corta y el grado de alteración debida a opiáceos endógenos. Esto no carece de significado en relación a la organización del ciclo menstrual. Actualmente se acepta la participación del sistema TIDA en el control neuroendocrino de la secreción de hormona luteinizante (LH). La mayor parte de los autores asigna un papel inhibitorio a DA, Judd y colaboradores⁸⁷ demostraron que la inhibición dopaminérgica de la secreción de LH varía durante el ciclo menstrual y alcanza su máximo apenas antes de la secreción súbita a mitad del ciclo, como consecuencia de una mayor impregnación estrogénica. Si la hiperprolactinemia se acompaña de mayor actividad TIDA (lactancia, adenomas secretores de PRL, elevación nocturna exagerada, restablecimiento de la retroalimentación de asa corta, ciertos estados tensionales, drogas), se suprime o disminuye la elevación súbita de LH y se produce anovulación o luteinización insuficiente de las células de la granulosa. Si disminuye la actividad TIDA, no obstante, como consecuencia de una reducción del tono dopaminérgico hipotalámico (hiperestrogenismo, ciertos estados tensionales con aumento de la concentración de sustancias opioides, drogas) puede haber concentraciones circulantes de LH elevadas y una liberación pulsátil marcada. Esto último tal vez ocurre en numerosos casos del síndrome de ovarios poliquísticos; ello justifica el uso de bromocriptina en su tratamiento. Tampoco es sorprendente que la enfermedad de ovarios poliquísticos se acompañe a menudo de nodularidad mamaria que llega a los extremos clínica e histológicamente clasificados como enfermedad fibroquística mamaria.

Las tensiones, en especial cuando son crónicas, se acompañan de otros mecanismos que teóricamente dan lugar a alteración adicional del control hormonal de la mama. La estimulación de la esteroidogénesis su

suprarrenal dependiente de ACTH da lugar a un aumento en las concentraciones circulantes de glucocorticoides y andrógenos. Este exceso de andrógenos suprarrenales puede, a su vez, producir mayor actividad estrogénica debido a la aromatización periférica de los andrógenos. Además, la mama misma es órgano blanco importante de los C₁₇ esteroides suprarrenales. Como se explicará después pueden encontrarse concentraciones muy altas de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) en las secreciones intraductales, así como en el líquido de los quistes mamarios. Se cree que las moléculas de andrógenos, sus metabolitos o ambas cosas, participan en la modulación de la respuesta del epitelio mamario a los estrógenos, e intervienen específicamente en el control de la denominada metaplasia apocrina, un proceso morfológico de la enfermedad fibroquística que puede tener importancia clínica. Los glucocorticoides actúan sobre la mama aumentando los efectos mitogénicos y lactogénicos de la PRL. Además, hay pruebas experimentales de la existencia de mecanismos competitivos progesterona-glucocorticoides en relación con muchos de los aspectos moduladores de la actividad de la PRL⁸⁸. La existencia de una proteína similar a la transcortina — aparentemente secretada por las células mamarias — también constituye un factor que complica la relación entre glucocorticoides y progesterona. Un exceso de cortisol, de hecho, puede alterar el transporte y la acumulación de progesterona (tal vez inclusive a nivel intracelular al ocupar sitios-receptores comunes. Uno pudiera postular que esta interferencia podría constituir un mecanismo que lleve a mayor reducción de la actividad progestacional e incremento concomitante de la acción de PRL.

Hiperandrogenismo y enfermedad fibroquística mamaria

Diversos mecanismos pueden alterar la producción de andrógenos en

pacientes con enfermedad fibroquística. Primero, la mayor liberación de LH que se asocia con una disminución de la actividad dopaminérgica hipotalámica puede dar lugar al inicio de una poliquistosis ovárica, con hipertricosis e hipersecreción de Δ_4 androstenediona y testosterona ITI (Fig. 8). Segundo, la presencia de hiperprolactinemia puede alterar la secreción suprarrenal de Δ_5 andrógenos (principalmente DHA-S) (Fig. 9) algunos comunicados, de hecho, señalan la presencia de concentraciones supranormales de DHA-A en plasma y un aumento de la respuesta de andrógenos suprarrenales a al ACTH exógena en presencia de hiperprolactinemia.

No hay acuerdo general a este respecto; puede decirse que los períodos de hiperprolactinemia de diversa etiología en mujeres con enfermedad fibroquística mamaria pueden asociarse con una respuesta de andrógenos aumentada, en relación a tensiones agudas o crónicas. A este respecto, debe mencionarse que los opiáceos endógenos, en particular la endorfina, se señalan como factores que "aumentan" la biosíntesis de DHA-S en respuesta a estimulación por ACTH. Por otro lado, estudios previos en grupos heterogéneos de pacientes con mastopatías benignas que incluyen a la fibroquística, no han mostrado aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de DHA-S, dehidroepiandrosterona (DHEA) y su metabolito 7-hidroxi-dehidroepiandrosterona (7OH-DHEA). Los datos en relación a actividad androgénica "total" expresados en términos de excreción urinaria de metabolitos esteroides, son pocos y contradictorios. En un grupo de mujeres italianas con "lesiones epiteliales hiperplásicas benignas" se encontró, en promedio, excreción urinaria de testosterona y androstenediol (5β androstano- 3α - 17β diol, un metabolito de la dihidrotestosterona) aumentada, con un patrón semejante al de pacientes con ovarios poliquísticos hiperandrogénicos. Un es-

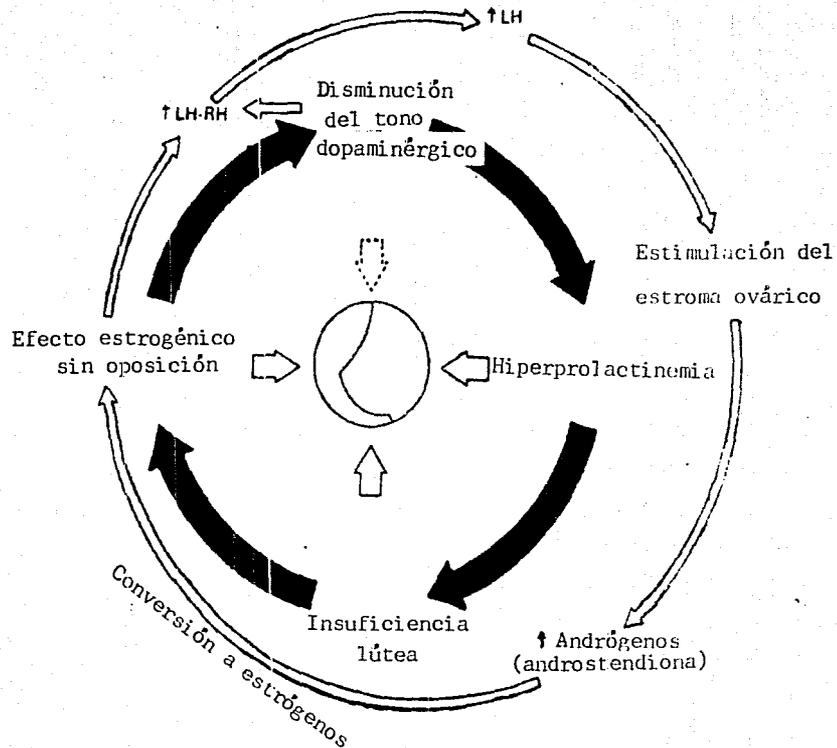


Fig. 8 Esquema de los elementos endocrinos que participan en la patogénesis de la MFQ: andrógenos ováricos. LH-RH= hormona liberadora de hormona luteinizante.

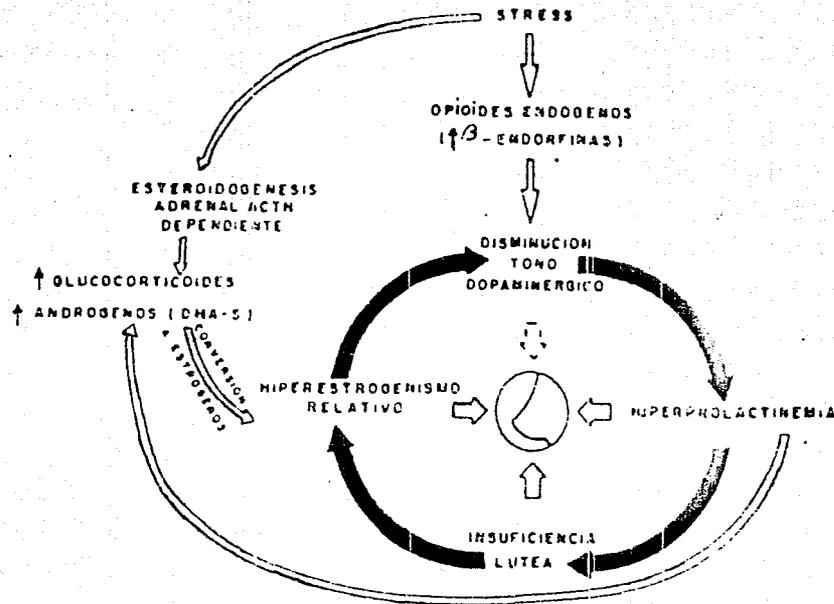


Figura 9. Participación de los andrógenos adrenales en la patogénesis de la MFQ.

tudio más reciente ha confirmado y ampliado estos datos: en estas pa-
cientes particularmente, las concentraciones, circulantes de testostero-
na (en una sola muestra) fueron más altas que en las mujeres del gru-
po control, en presencia de una capacidad de captación normal de la -
globulina captadora de hormonas sexuales (SHBG). Por el contrario, las
mujeres británicas con enfermedad mamaria benigna (incluyendo a hiper-
plasia lobulillar) mostraron una excreción urinaria subnormal de meta-
bolitos de andrógenos. Obviamente, no pueden hacerse conclusiones a -
partir de tales estudios contradictorios, realizados en grupos de pa-
cientes sin uniformidad e insuficientemente definidas desde el punto -
de vista clínico.

Se encontraron receptores de andrógenos específicos tanto en ma-
mas normales como en mamas enfermas. También parece ser que el tejido-
mamario puede metabolizar estas moléculas de diversas maneras, inclu-
yendo su aromatización a estrógenos activos. La figura 10 ilustra algu-
nas de las formas posibles de alteración de la unión a receptores y la
acción biológica de los estrógenos por los andrógenos y sus metaboli-
tos (y, por lo tanto, de la actividad de otras hormonas). Parece que -
las concentraciones plasmáticas de DHA-S (y de otros sulfatos de este-
roides también) tienen muy poca relación con las concentraciones intrag-
marias correspondientes, dado que parece que el epitelio mamario pue-
de esterificar DHA y secretar grandes cantidades de DHA-S hacia la luz
intraductal⁸⁹. Se desconoce por completo si hay hiperandrogenismo loc-
cal independiente del hiperandrogenismo sistémico. El significado pro-
nóstico de las concentraciones intracáusticas de DHA-S en la enferme-
dad fibroquística es motivo de investigación activa. Un dato reciente-
e interesante es que tales concentraciones aparentemente se correlacio-
nan con las concentraciones de cationes y el grado de metaplasia apo-

SANGRE

CELULA

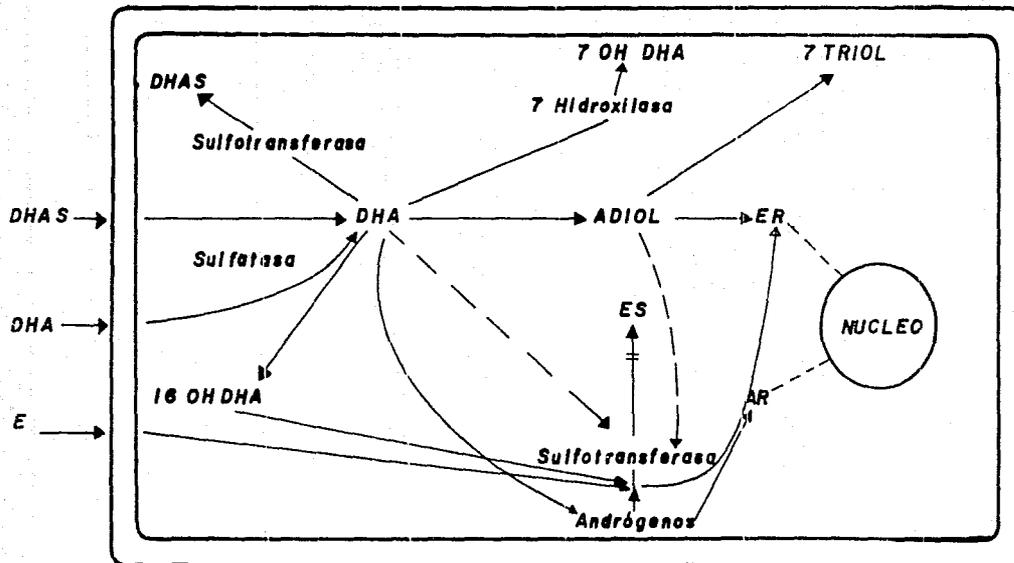


Fig.10 Resumen de las principales reacciones del metabolismo de estrógenos

DHA y DHA-S en la célula de mamíferos E= estrógenos, ES= sulfatos de estrógenos

ER = receptor de estrógenos, AR= receptor de andrógenos, ADIOL = 5 androsten - 3 β , 17 β diol

7 TRIOL = 5 androsten - 3 β , 7 α , 17 β triol ; DHA = dehidroepiandrosterona

DHA - S = sulfato de dehidroepiandrosterona ⁹⁴

crina. No se sabe si la prolactina participa en la producción o acumulación local del esteroide.

Tono dopaminérgico, equilibrio hidroelectrolítico y enfermedad fibroquística mamaria.

Las pacientes con enfermedad mamaria benigna a menudo presentan dolor en las mamas, que puede estar confinado a varias zonas nodulares bien definidas o ser extenso, en ocasiones con irradiación hacia la axila y el brazo homolaterales. Una característica importante de este dolor es su exacerbación premenstrual, o al menos, su naturaleza clínica, con afección en la fase lútea y los días menstruales. En ocasiones es lo suficientemente intenso para alterar la actividad física, hacer imposible conciliar el sueño apoyada en el sitio doloroso o la utilización de un sostén. Este proceso es denominado por lo general mastodinia o mastalgia clínica en la literatura médica⁹⁰. La asociación de nódulos múltiples, signos instrumentales de displasia y resultados de biopsias, han demostrado que en muchos casos hay pacientes con alteración de la estructura mamaria compatible con el diagnóstico de enfermedad fibroquística.

No se ha precisado el mecanismo patogénico del dolor mamario cíclico. En raras ocasiones puede atribuirse a inflamación: la administración de agentes antiinflamatorios que inhiben la síntesis de prostaglandinas casi carece de utilidad. Una hipótesis atractiva que está ganando adeptos es la de que ocurre edema intralobulillar del estroma, con estasis venular y linfática, por lo que puede achacarse el dolor a la distensión tisular. También ocurren cambios de volumen durante el ciclo menstrual en la mama normal: puede observarse un aumento hasta de 30-40% en comparación con la fase menstrual en los días inmediata-

ente previos a la menstruación. Se acepta, en general, que el medio hormonal produce estos cambios. Si el edema del estrona causa el estodinia cíclica en pacientes con enfermedad fibroquística, éste pudiera estar asociado con la alteración neuroendocrina existente. La lista de hormonas participantes no sólo incluye a estrógenos, progesterona y PRL, sino también a mineralocorticoides, sobre todo aldosterona.

Se han detectado receptores dopaminérgicos en la corteza suprarrenal y se ha demostrado que la DA tiene efecto inhibitorio sobre la secreción de aldosterona. El control dopaminérgico también regula la respuesta de mineralocorticoides a cambios en el equilibrio del sodio bajo diversas condiciones experimentales⁹¹. La disminución del tono dopaminérgico, junto con una respuesta exagerada a prolactina, insuficiencia lútea y efecto estrogénico sin oposición, puede promover un aumento de la actividad mineralocorticoide, con retención de sodio y agua, según se muestra en el esquema de la figura 11. Se ha demostrado que las mujeres con edema cíclico idiopático (generalizado) a menudo tienen una respuesta plasmática de PRL a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)⁹²; este patrón puede considerarse compatible con una actividad dopaminérgica hipotalámica disminuida y la eficacia clínica del tratamiento con bromocriptina a dosis bajas⁹³.

No se sabe si la alteración hipotalámica en estas pacientes produce cambios rápidos de la distribución del agua por compartimientos mediada por PRL o aldosterona, o si también hay disminución de la actividad de uno o más factores natriuréticos. La dopamina en sí, es natriurética, y se sabe que el sistema dopaminérgico tiene terminaciones periféricas a nivel de túbulos renales. La progesterona es también antagonista natriurético de la aldosterona. Puede concluirse que, dejando a un lado la participación de un "factor natriurético hipotalámico", -

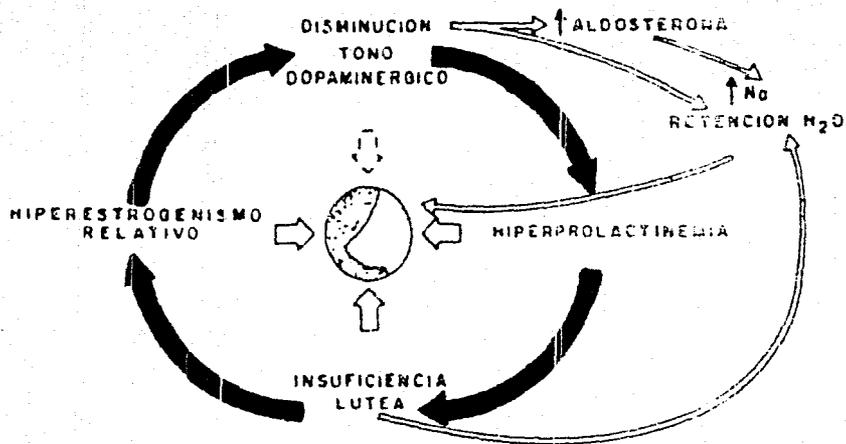


Fig. 11 Participación de los mineralocorticoides en la patogénesis de la MFQ.

Las alteraciones neuroendocrinas centrales de la enfermedad fibrocística mamaria, junto con una disminución del tono dopaminérgico y secreción insuficiente de progesterona, pueden verse como mecanismos complementarios capaces de incrementar la retención de sodio y agua, o el movimiento isotónico de agua del compartimiento intracelular al extracelular. El resultado a nivel mamario (también con participación probable de procesos hormonales locales) pudiera ser así, la exacerbación del edema del estroma en la fase lútea y la aparición de dolor cíclico.

La credibilidad de estas hipótesis aumenta lentamente en relación a la efectividad sintomática del tratamiento con diuréticos, en especial compuestos antialdosterona⁹⁰ y la eficacia aparentemente mayor de dosis bajas de bromocriptina⁹⁴. Se ha observado en diversas circunstancias que son suficientes dosis bajas de la droga para disminuir la DA-plasmática, en tanto que se obtienen incrementos paradójicos con dosis elevadas, tal vez mediados por disminución de la actividad de la dopamina hidroxilasa y, por lo tanto, hidroxilación disminuida de DA en relación a la norepinefrina⁹¹. Estudios adicionales acerca de las relaciones entre los componentes centrales periféricos (extracerebrales) del sistema dopaminérgico pudieran proporcionar información adicional acerca de ciertos aspectos patogénicos y farmacoterapéuticos de la enfermedad fibrocística mamaria que, aunque hasta ahora muy poco explorados, ya parecen ser de gran importancia futura.

Receptores de hormonas esteroides y peptídicas en la enfermedad fibrocística.

Los primeros datos se obtuvieron en un número limitado de pacientes. Se encontraron concentraciones muy pequeñas de ER en 25-60% de los especímenes mamarios estudiados⁹⁵.

El grupo más grande es el de Sarulin y colaboradores⁶⁶ formado por 61 pacientes con enfermedad fibroquística. Se determinaron ER y PR nucleares en 16 especímenes; hubo ER citoplásmicos en 187 de los casos a concentraciones menores de 10 fmol/hormona captada/mg de proteínas del citosol; en tanto que se encontraron PR en 28% de los casos a concentraciones mayores. Se encontraron ambos receptores citoplásmicos en sólo 7% de los casos; no hubo una correlación clara entre la presencia de receptores nucleares y citoplásmicos. También son de interés los datos de Rolland y colaboradores⁶⁷. Estos autores estudiaron 27 casos de enfermedad fibroquística clasificados histológicamente como FCD simple, FCD con adenosis esclerosante y FCD con hiperplasia epitelial y hallaron una diferencia sorprendente en la frecuencia de positividad de ER entre FCD simple y FCD con hiperplasia epitelial (33% en comparación con 85%). Además, ambos receptores de esteroides se encontraron siempre en el tercer grupo.

Considerados en forma global, estos datos son compatibles con el punto de vista de que puede haber tanto ER como PR en las lesiones mamarias. Deb3 tenerse en mente que su baja concentración hace la determinación particularmente sensible a fluctuaciones en la concentración de esteroides circulantes, en especial los participantes en el ciclo menstrual⁶⁵. En la actualidad es sólo motivo de especulación el significado de su presencia o ausencia para la evolución de la enfermedad o las medidas a tomar para su probable tratamiento.

Se sabe inclusive menos respecto a receptores de PRL (PRLR). Hubo PRLR en 32% de los casos de enfermedad fibroquística, con una captación específica mayor de 0.5%. Sujeto a los comentarios hechos en relación a receptores de esteroides, este hallazgo es prueba indirecta de una probable participación de la PRL en la fisiopatología de las lesiones quísticas mamarias.

Relación de la mastopatía fibroquistica con el cáncer de mama.

Lo ha habido distinción significativa de la tasa de mortalidad por carcinoma mamario a pesar de los progresos en relación a su detección temprana. Un importante paso hacia su prevención podría, por lo tanto, yacer en el refinamiento de la biología de las lesiones displásicas no invasoras y su relación con el proceso carcinogénico. Se cree que algunas características patológicas de la enfermedad fibroquistica son potencialmente precancerosas y que, en forma más general, las pacientes con enfermedad fibroquistica mamaria tienen mayor riesgo que las mujeres sanas, de padecer cáncer mamario. La mayor parte de los autores acepta que este riesgo es de dos a cuatro veces mayor³⁻²⁰. El principal motivo de crítica a esta idea se relaciona con la definición nosológica adoptada a la carencia de uniformidad en el material estudiado. A menudo se utiliza la denominación genérica de enfermedad mamaria benigna; además, los grupos control no siempre son estudiados en cuanto a sus características étnicas, sociales y económicas. La situación se complica además por ciertas ambigüedades semánticas. El término "displasia", por ejemplo, utilizado en varias ocasiones, incluye una amplia variedad de procesos, desde la involución senil hasta la hiperplasia epitelial benigna y, lo que es más, a algunas formas de cáncer in situ. El término "papilomatosis" debería significar: aparición de numerosos papilomas; sin embargo, puede encontrarse en la literatura médica como equivalente de "epiteliosis", para referirse a formas de hiperplasia de conductos y lobulillos. Lo que es más, la ausencia de criterios objetivos y reproducibles en los cuales basar una distinción histológica entre hiperplasia avanzada, hiperplasia atípica benigna y cáncer in situ puede dar lugar a una subvaloración del carcinoma durante la vigilancia de la evolución.

Una interrogante fundamental es la de si ciertos tipos de la entidad morfológica heterogénea llamada enfermedad fibroquística son precancerosas en sentido estricto (es decir, con evolución directa a neoplasia invasora) o simplemente estados asociados con un mayor riesgo (es decir, marcadores de estimulación hormonal anormal, como preludeo independiente de una evolución benigna o maligna). La histología (es decir, la descripción exacta de la morfología y la determinación de cual de sus componentes es más confiable para la valoración del riesgo) es de capital importancia.

Los clásicos estudios de Haagensen²⁵ han señalado a la enfermedad fibroquística de variedad macroquística como la imagen más asociada con un mayor riesgo; hace muchos años, Semb, Foote y Stewart llamaron la atención en relación a la frecuencia con que se encontraron quistes en las mamas extirpadas por carcinoma. Sin embargo, la transformación carcinomatosa de los quistes es muy rara. Desde el punto de vista morfológico, no obstante, el epitelio, a menudo atrófico, que reviste los quistes, tiene muy pocas posibilidades de dar lugar a un cáncer. Es mucho más probable que aparezca un carcinoma en áreas adyacentes o distantes, en ocasiones en la mama contralateral, y tal vez mucho después de la aparición clínica de macroquistes. Las alteraciones citológicas e histológicas concomitantes pueden así ser más significativas que la verdadera aparición de quistes. Page y colaboradores¹⁸ puede ser que tengan razón al sugerir que el riesgo neoplásico de una mama "sólo quística" es similar al de la mama normal.

Por lo general se acepta que la adenosis esclerosante no aumenta el riesgo de carcinoma. Es motivo de discusión el papel de la metaplasia apocrina. Algunos autores la consideran un factor extra de riesgo en tanto que otros no aceptan dicha tesis. Greenblatt y colaboradores

así como Haugensen y colaboradores²⁵ asignaron un factor de riesgo hasta de 10 veces mayor a pacientes con quistes difusos recíocivantes y metaplasia apocrina.

Foote y Stewart señalaron hace casi 30 años que la hiperplasia epitelial es el factor de riesgo histopatológico sobresaliente punto de vista que se acepta en forma universal; se asigna especial importancia a la atipia celular en estudios más recientes¹².

La histogénesis neoplásica verdadera a partir de zonas con epiteliosis previa aún está por demostrarse, aunque hay pruebas circunstanciales de la transformación gradual de las lesiones hiperplásicas en carcinoma: asociación frecuente de carcinoma en pacientes con enfermedad fibroquística e hiperplasia epitelial.

De acuerdo a conceptos actuales, la hiperplasia lobulillar, en especial cuando se asocia con atipia celular, metaplasia apocrina, o ambas, pudiera considerarse provisionalmente como el aspecto morfológico de la enfermedad fibroquística que más preocupa. La presencia desde el principio de grupos de quistes (de origen lobulillar o ductal)²⁵ posiblemente con características secretoras específicas y la observación submacroscópica de lesiones lobulillares asociadas con cáncer mamario-clínicamente evidente son compatibles con diferencias individuales en el riesgo neoplásico. Esto no se opone a la noción de mecanismos endocrinos "básicos" que pudieran ser diferentes de una lesión a otra pero sin embargo, son frecuentes en ciertas formas benignas y malignas de enfermedad mamaria.

A este respecto, la enfermedad fibroquística mamaria bien puede tener tanto marcadores bioquímicos como histológicos del riesgo de cáncer; se ha hecho casi todo el trabajo relacionado con ellos en líquido aspirado de macroquistes. Hasta ahora, las concentraciones plasmáticas

de hormonas no han aportado información ni hay nada que sugiera que los diversos marcadores propuestos para el diagnóstico o la vigilancia del cáncer mamario pueden utilizarse para detectar los casos de enfermedad fibroquística con mayor riesgo. También se ha propuesto la determinación en material de biopsia, de ciertas sustancias al parecer relacionadas con la invasividad neoplásica, como los nucleótidos cíclicos, las prostaglandinas y los factores angiogénicos⁹⁷, pero no se dispone de resultados en grandes grupos. Independientemente de su justificación, el empleo clínico de tales técnicas complicadas se vería impedido por las dificultades metodológicas y su costo.

La interacción entre enfermedad fibroquística y otros factores de riesgo de cáncer mamario (posiblemente con aumento del riesgo) sorprendentemente ha recibido poca atención. Casi sin excepción, se mencionó sólo a la enfermedad mamaria benigna en varios estudios, que vistos en conjunto muestran que los antecedentes familiares de cáncer mamario no aumentan el riesgo en pacientes con enfermedad mamaria benigna. La edad avanzada en el primer embarazo de término y la nuliparidad se acompañan de un riesgo ligeramente mayor. La menarquia tardía se acompaña de un riesgo mayor bien definido en pacientes con enfermedad mamaria benigna, a pesar de su asociación usual con una menor frecuencia de carcinoma. El papel de la anticoncepción bucal a este respecto, de ninguna manera es claro⁴³. El grado hasta el cual los factores de riesgo son aplicables a diversas formas de enfermedad fibroquística y, particularmente su histología (como la hiperplasia epitelial en la enfermedad macroquística) no se ha investigado hasta este momento.

Podemos resumir el conocimiento actual de la relación preferencial entre ciertas formas de enfermedad fibroquística y el carcinoma como sigue:

— Ciertas lesiones son indicativas de riesgo mamario incluso en ausencia de signos claros de transformación neoplásica.

— El riesgo de presentar cáncer mamario es al menos dos a cuatro veces mayor en grupos de pacientes con enfermedad fibroquística mamaria en comparación con mujeres normales.

— La enfermedad macroquística, la hiperplasia epitelial lobulillar y la metaplasia apocrina, son alteraciones más significativas a considerar en relación al riesgo de cáncer para estudios neuroendocrinológicos, ya sea retrospectivos (con el intento de evaluar el riesgo hormonal) o prospectivos (con la idea de planear un tratamiento hormonal).

— Puede haber mecanismos endocrinos comunes a ciertas enfermedades benignas y malignas de la mama

Tratamiento endocrinológico de la enfermedad fibroquística mamaria

A la luz de un mayor conocimiento de la fisiopatología y bioquímica de la enfermedad fibroquística mamaria, pueden utilizarse endocrinológicos de tratamiento. Su objetivo principal es romper el círculo vicioso de las alteraciones primarias y secundarias que caracterizan a la evolución de la enfermedad fibroquística mamaria.

La corrección de una secreción anormal de PRL, la modulación de la actividad gonadotrófica, el control de la síntesis ovárica de esteroides y el restablecimiento de una actividad progestacional, son todos objetivos terapéuticos clave. Sin embargo, no debe olvidarse que el tratamiento farmacológico adjudicado a cualquier hormona del eje hipotálamo-hipófisis-gónada-mama tendrá repercusiones en las otras, asociadas directa o indirectamente con dicho eje. Lo que es más, puede alterar toda la serie de procesos bioquímicos y enzimáticos activados y

controlados a través de los receptores hormonales mamarios.

Debe mencionarse que no existe acuerdo en cuanto a qué formas son más adecuadas para tal tratamiento, cuándo y con qué finalidad debe iniciarse y cómo deben determinarse sus efectos. Se acepta en general, que el tratamiento médico tiene poco valor en las lesiones no epiteliales, como los fibroadenomas, en tanto que en las epiteliales y, muy en especial, la enfermedad fibroquistica mamaria reciente, ofrece mejoría objetiva y subjetiva. El dolor mamario y la tensión cíclica o casi continua responden con mayor grado y más rápidamente, en tanto que la nodularidad e hipersensibilidad tienen una respuesta más lenta. Sin embargo, es posible que tenga algún significado un efecto placebo, dado que las emociones y la ansiedad tienen mucho que ver con las enfermedades de mamas benignas. Los resultados del tratamiento también son difíciles de interpretar en muchas ocasiones por diferencias en el enfoque clínico y diagnóstico de la enfermedad fibroquistica mamaria y la observación de diferentes imágenes histopatológicas y clínicas en la misma paciente. La remisión, de hecho, por lo general se relaciona con la imagen subjetiva y objetiva como un todo, y no con cualquier signo histológico o bioquímico particular.

Bromocriptina

Como hemos visto, se asigne a la PRL una parte importante del aspecto hormonal de la enfermedad fibroquistica mamaria. Clínicamente también, su alivio mediante tratamiento, ha demostrado ser efectivo en algunas formas de enfermedad mamaria benigna, en especial la fibroquistica. La bromocriptina (2 bromo α ergocriptina) es un derivado semisintético del ergot y un agonista dopaminérgico de acción prolongada. Constituye el medicamento de elección para la supresión experimental y

clínica de la PRL, y su efectividad en presencia de hiperprolactinemia y normoprolactinemia ha sido demostrada ampliamente.

Shull y colaboradores fueron los primeros en utilizar bromocriptina en la enfermedad mamaria benigna. Sus excelentes resultados en 15 casos de dolor mamario intenso y tensión premenstrual, sin datos de enfermedad orgánica, han sido confirmados en estudios abiertos⁹⁹ y otros con grupo control y placebo utilizando esquemas al azar y secuenciales. Estos resultados, aunque de interés si uno considera el gran número de pacientes con mastodinia y tensión premenstrual, tienen que ser comparados separadamente de los obtenidos mediante bromocriptina en el tratamiento de la enfermedad mamaria benigna con cambios orgánicos. De hecho, aunque el dolor y la tensión premenstrual son síntomas frecuentes de enfermedad fibroquística mamaria, no necesariamente son producto de ella, si bien la bromocriptina también es efectiva contra las formas orgánicas de la enfermedad mamaria benigna. Su utilización en la enfermedad fibroquística mamaria fue comunicada por primera vez por Marti-Comin y colaboradores¹⁰⁰ quienes lograron la regresión de los quistes en cerca de 7 pacientes con 5mg diarios durante tre meses. Posteriormente Fussa y Logliotti¹⁰¹ comunicaron éxito subjetivo y objetivo en casi todas las 23 pacientes con enfermedad mamaria benigna (19 de tipo fibroquístico) con bromocriptina a dosis de 7.5 mg diarios durante tres meses. En un estudio subsecuente, al comparar en forma secuencial esta dosis de bromocriptina con 3mg/día de metergolina, estos autores sugirieron que el éxito parecía originarse en la disminución persistente de la PRL circulante, que fue imposible de lograr con metergolina¹⁰²

En años recientes, se han realizado muchos estudios relacionados con el tratamiento de la enfermedad mamaria benigna, principalmente en la variedad fibroquística, con bromocriptina; los resultados aunque -

son muy similares y se obtuvo mejoría tanto subjetiva como objetiva en 66% y 70% de las pacientes respectivamente, los cambios de la imagen -
terrográfrica y ecográfica, e ambos, son pequeños e inconstantes.

Los efectos a largo plazo de la bromocriptina, son notables. La -
vigilancia de la evolución ha demostrado que aproximadamente 70% de -
las pacientes que responden en los primeros tres meses de tratamiento,
permanecen asintomáticas hasta 9-12 meses después de suspenderlo. Por-
lo tanto, son factibles los tratamientos cíclicos, con buena toleran-
cia. Los efectos colaterales (pirosis, gastralgia, vómito e hipoten-
sión ortostática) se presentan sólo en los primeros 10-15 días y pue-
den a menudo disminuirse a su mínima expresión empezando con una dosis
muy baja. La administración del medicamento con los alimentos e inme-
diatamente antes de ir a la cama mejora la tolerancia. La bromocripti-
na no modifica el ciclo menstrual, e inclusive puede restablecer un pa-
trón ovulatorio. No se ha demostrado efecto teratogénico.

Aún no se precisa el mecanismo terapéutico de la bromocriptina. -
El restablecimiento del tono dopaminérgico que produce puede disminuir
la reserva hipofisiaria de PRL¹⁰³ y ser particularmente efectivo con-
tra los períodos de hiperprolactinemia típicos de la enfermedad fibro-
quística mamaria. También debe mencionarse su capacidad de aumentar la
secreción de progesterona en mujeres con insuficiencia lútea y PRL un-
poco elevada. Pueden participar en este efecto los mecanismos esteroi-
dogénicos ováricos periféricos y la modulación en el sistema nervioso-
central, de la secreción de gonadotropinas mediante cambios en la acti-
vidad dopaminérgica hipotalámica. La acción del medicamento puede es-
tar relacionada más íntimamente con la mama misma y el control de la -
actividad de receptores de hormonas esteroides. Dado que la PRL estimu-
la a los receptores de estrógenos⁷⁷ su disminución en el plasma puede -

reducir su número, modificar la estimación de estradiol por los receptores de estrógenos, o ambas cosas. Actualmente, si bien se desconocen los mecanismos exactos mediante los cuales la bromocriptina es efectiva en el tratamiento de la enfermedad fibroquística mamaria, puede decirse que los efectos combinados: periféricos y centrales, de la droga, sirven para romper el círculo vicioso que interviene en el inicio, la evolución o ambas cosas, de la enfermedad fibroquística mamaria (Fig. 12).

La buena tolerancia de la bromocriptina a dosis bajas es buen augurio para su administración prolongada, particularmente cuando hay una alteración franca del tono dopaminérgico, y en especial en casos con mayores signos histológicos y bioquímicos de riesgo neoplásico.

Los datos experimentales que muestran que la PRL es promotora del carcinoma mamario no tienen contraparte en el humano. Estudios recientes indican no obstante, que modifica la agresividad del tumor y la respuesta al tratamiento

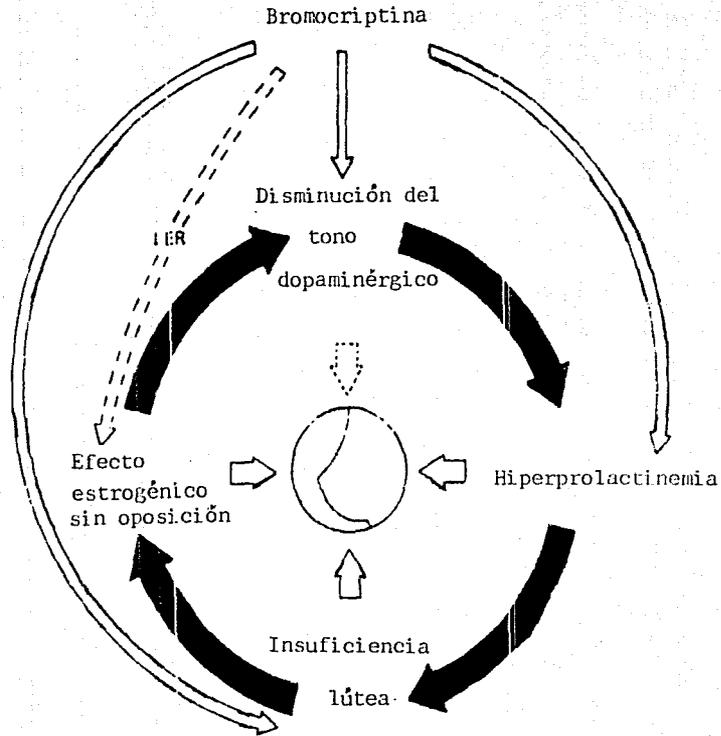


Fig. 12 Acción postulada de la bromocriptina sobre los elementos endocrinos que participan en la patogénesis de MFQ. ER = receptores de estrógenos

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 21 pacientes con mastopatía fibroquistica diagnosticada clinicamente (aumento de nodularidad a la palpación en etapa premenstrual, con mastalgia ciclica de al menos tres meses de duración, e imágenes ultrasonográficas de MFQ (quistes), con las siguientes características: en edad menstrual, sin anovulatorios orales ni inyectables al menos en los últimos seis meses, sin toma de medicamentos que disminuyan la dopamina (fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, alfametil dopa, reserpina, benzodiacepinas, isoniacida, butirofenonas) con más de 12 meses después de un embarazo o seis de haber concluido lactancia, sin tumor hipofisiario evidente, con aceptación de control anticonceptivo durante el estudio (DIU), con aceptación de no estimulación mamaria durante el estudio y eutiroides.

Se practicaron estudios ultrasonográficos de base a las 21 pacientes con MFQ diagnosticada clinicamente, se les dio tratamiento con bromocriptina a 1.25 mg cada 12 horas durante la primera semana, continuando con 2.5 mg cada 12 horas hasta completar tres meses, posterior a este tratamiento se realizó estudio ultrasonográfico a todas y cada una de la pacientes, comparando los resultados con los obtenidos anteriormente.

Se tomaron niveles séricos de prolactina a cada paciente, uno al inicio del estudio y otro al final del mismo, después de tres meses de tratamiento. Los estudios ultrasonográficos se llevaron a cabo en un ecógrafo de tiempo real de 5 Mhz con bolsa de acoplamiento.

RESULTADOS

Los datos ultrasonográficos encontrados en la evolución de las pacientes se clasifican en cuatro grupos:

- I. Pacientes con mejoría "evidente" (100%) cuando en el examen ultrasonográfico posterior al tratamiento se obtuvieron resultados normales.
- II. Pacientes con mejoría "relativa" cuando en el ultrasonido posterior al tratamiento, se observó una reducción del tamaño de los quistes, mayor de 50%.
- III. Pacientes con mejoría mínima cuando el ultrasonido posterior al tratamiento mostró una reducción mínima del tamaño o cantidad de los quistes.
- IV. Pacientes sin cambios o con aumento del tamaño de los quistes posterior al tratamiento.

A este respecto se observó que 15 pacientes (71.5%) quedaron clasificadas en el grupo I, es decir con normalización de la imagen ultrasonográfica (Figuras 2 y 3); en una paciente (4.7%) la mejoría permitió incluirla en el grupo II (más de 50% de reducción). En otros cinco casos (23.8%) la mejoría, siempre desde el punto de vista ecosonográfico, fue mínima (grupo III) y por último no se encontraron pacientes sin cambios o con empeoramiento de la imagen (Tabla I)

En cuanto a las cifras de prolactina basal oscilaron inicialmente entre 3.6 ng/ml y 40.2 ng/ml con un promedio de 19.3 ± 10.4 ng/ml. Considerando como 20 ng/ml la cifra basal normal de prolactina, hubo nueve casos (42.8%) en los que la hormona estaba elevada antes del tratamiento. Al término del mismo, el promedio de las cifras de prolactina en sangre fue de 9.3 ± 5.5 ng/ml, observando sólo en una paciente (4.76%) cifras superiores a las normales (Tabla II).

Por último el dolor, cuya valoración estaba prevista en los objetivos, se pudo comprobar que disminuyó hasta desaparecer al término del ensayo en 17 pacientes (80.9%).

En cuanto a los efectos secundarios, fueron de carácter leve y consistieron en náusea, vómitos e hipotensión ligera con sensación de mareo en cuatro pacientes (19.04%), sin necesidad de suspender el tratamiento en ninguna de ellas.

CONCLUSIONES

A la vista de los resultados se puede concluir que la bromocriptina tiene una acción favorable de mejoría ultrasonográfica en las pacientes con mastopatía fibroquística, la cual se correlaciona con la mejoría clínica observada por otros autores, y al mismo tiempo sirve como un parámetro de valoración objetivo de la evolución de la enfermedad con el tratamiento. Al igual que en las referencias sólo la mitad de las pacientes eran hiperprolactinémicas antes del inicio del ensayo lo que confirma el efecto beneficioso de la bromocriptina en estos casos con independencia de la cifra basal inicial de prolactina. La disminución de esta cifra en todas las pacientes, era de esperarse con el tratamiento instaurado. Por otro lado, los efectos secundarios, siempre de carácter leve, permiten concluir que la bromocriptina fue bien tolerada con el esquema de dosificación progresiva.

Pero lo más importante, sin duda, es que la mejoría clínica tuvo una correlación muy estrecha con la normalización de las imágenes ultrasonográficas.

Puesto que las cinco pacientes con poca mejoría no tuvieron efectos colaterales notorio, tal vez podría mejorarse su respuesta aumentando la dosis a 7.5 mg diarios de bromocriptina, siempre administrada con alimentos y en forma gradual a partir de 1.25 mg cada 12 horas los primeros siete días; 2.5 mg cada 12 horas los segundos siete días y después la dosis de 2.5 mg cada ocho horas hasta completar tres meses.

Habría que valorar la duración del efecto y el éxito futuro de re-tratamiento con las mismas dosis, así como su relación con ovulación y trastornos menstruales o de otro tipo.

De no contar con ultrasonido puede valorarse el efecto del tratamiento de acuerdo a la mastalgia cíclica que suele desaparecer.

Es también importante recordar que el único estudio de gabinete útil para descartar cáncer mamario es la mastografía, que se solicitará de acuerdo a los hallazgos clínicos y antecedentes de cada paciente de ser posible no antes de los 35 años, por el riesgo de la radiación, si bien escaso.

En tanto no se demuestre que no hay riesgo de teratogenicidad debe evitarse la bromocriptina si hay embarazo.

Tabla I
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON
BROMOCRIPTINA EN MFQ. EVOLUCION DE LA
IMAGEN ULTRASONOGRAFICA

<i>Resultados</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Normalización (100%)	15	71.5
Mejoría (50%)	1	4.7
Reducción mínima	5	23.8
Sin cambios	0	0.0
Totales	21	100.0

Tabla II
EVOLUCION DE LAS CIFRAS DE PROLACTINA
BAJO EL TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA

<i>Pro lactina basal (ng/ml)</i>	<i>Pre tratamiento</i>	<i>Post tratamiento</i>
Minima	3.6	1.0
Máxima	40.2	23.1
Promedio	19.3 ± 10.4	9.3 ± 5.5*
> 20 ng/ml	9 casos (42.8%)	1 caso (4.76%)

* Disminución significativa $p < 0.001$.

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

Bibliografia

1. Angeli, A., Dogliotti, L., Borretta, G. and Violino, P. L. (1982): Aspetti endocrinologici della mastopatia fibrocistica, *Recenti Prog. Med.*, 72, 31-64.
2. Love, S. M., Gelman, R. S. and Silen, W. (1982): Fibrocystic 'disease' of the breast — a non disease, *N. Engl. J. Med.*, 307, 1010-1014.
3. Bloodgood, J. C. (1921): The pathology of chronic cystic mastitis of the female breast. *Arch. Surg.*, 3, 445-542.
4. Johnson, R. (1924): Some clinical aspects of carcinoma of the breast *Br. J. Surg.*, 12, 630-647
5. Campbell, O. S. (1934): Relationship between cystic disease of the breast and carcinoma. *Arch. Surg.*, 28, 1001-1056.
6. Warren, S. (1940): Relationship of 'chronic mastitis' to carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 71, 257-273
7. Lewison, E. F. and Lyons, J. G. (1953): Relationship between benign breast disease and cancer. *Arch. Surg.*, 66, 94-114
8. Dabis, H. H., Simons, M. and Davis, J. B. (1964): Cystic disease of the breast: relationship to carcinoma. *Cancer*, 17, 957-978.
9. Davis, J. B. (1967): Cystic disease of the breast: its relationship to mammary carcinoma *Prog. Clin. Cancer*, 3, 221-224
10. Potter, J. F., Slimbaugh, W. and Woodward, S. C. (1968): Can breast carcinoma be anticipated? A follow-up of benign biopsies. *Ann. Surg.*; 167; 829-838
11. Veronesi, U. and Pizzocaro, G. (1968): Breast cancer in women subsequent to cystic disease of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 126, 529-532
12. Kern, W. H. and Brooks, R. N. (1969): Atypical epithelial hyperplasia associated with breast cancer and fibrocystic disease. *Cancer*, 24, 668-675
13. Steinhoff, N. G. and Black, W. C. (1970): Florid cystic disease preceding mammary cancer. *Ann. Surg.*, 171, 501-508
14. MacMahon, S., Cole, P. and Brown, J. (1973): Etiology of human breast cancer: a review. *J. Natl. Cancer Inst.*, 50, 21-42
15. Donnelly, P. K., Baker, K. W., Carney, J. A. and Fallon, W. O. (1975): Benign breast lesions and subsequent breast carcinoma in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.*, 50, 650-656

16. Monson, R. R., Yen, S., MacMahon, B. and Warren, S. (1976): Chronic mastitis and carcinoma of the breast, *Lancet*, II, 224-226.
17. Kodlin, D., Winger, E. E., Morgenstern, N. L., and Chen, V. (1977): Chronic mastopathy and breast cancer: a follow-up study. *Cancer*, 39, 2603-2607.
18. Page, D. L., Van der Zwaag, R., Rogers, L. W. et al. (1978): Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 61, 1055-1063.
19. Coombs, J. L., Lilienfeld, A. M., Bross, I. D. J. and Burnett, W. S. (1979): A prospective study of the relationship between benign breast diseases and breast carcinoma. *Prev. Med.*, 8, 40-52
20. Hutchinson, W. B., Thomas, D. B., Hamlin, W. B. et al. (1980): Risk of breast cancer in women with benign breast disease. *J. Natl. Cancer Inst.*, 65, 13-19.
21. Winder, E. L., MacCormack, F. A. and Stellman, S. D. (1978): The epidemiology of breast cancer in 785 United States Caucasian women. *Cancer*, 41, 2341-2354.
22. Devitt, J. E. (1972): Fibrocystic disease of the breast is not premalignant. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 134, 803-806.
23. Devitt, J. E. (1976): Breast cancer and preceding clinical benign breast disorders. A chance association. *Lancet*, I, 793-795
24. Haagensen, C. D., Bodian, C. and Haagensen, Jr., D. E. (1981): *Breast Carcinoma. Risk and Detection*, W. B. Saunders, Philadelphia.
25. Greenblatt, R. D., Chadda, J. S., Teran, A. Z. and Lewis, A. (1984) *Fibrocystic breast disease: pathophysiology, hormonology, treatment.* *Contemp. Surg.*, 24, 49-60.
26. Frantz, V. K., Pickren, J. W., Melcher, G. W., and Auchincloss, H. (1951): Incidence of chronic cystic disease in so-called 'normal breasts', *Cancer*, 4, 762-783.
27. Cole, P., Elwood, J. M. and Kaplan, S. D. (1978): Incidence rates and risk factors of benign breast neoplasms, *Am. J. Epidemiol.*, 108, 112-120
28. Brinton, L. A., Vessey, M. P., Elavel, R, and Yeates, D. (1981): Risk factors for benign breast disease. *Am. J. Epidemiol.*, 113, 203-214
29. Haagensen, C. D. (1971): *Diseases of the Breast*, W. B. Saunders, Philadelphia.

30. Hoover, R., Gray, L. A., Cole, P. and MacMahon, B. (1976): Menopausal estrogens and breast cancer, *N. Engl. J. Med.*, 295, 401-405.
31. Nomura, A. and Comstock, G. W. (1976): Benign breast tumor and estrogenic hormones. A population based retrospective study. *Am. J. Epidemiol.*, 103, 439-444.
32. Sartwell, P. E., Arthes, F. G. and Tonascia, J. A. (1978): Benign and malignant breast tumors, epidemiological similarities. *Int. J. Epidemiol.*, 7, 217-221
33. Hislop, T. G., Elwood, J. M. and Flavel, R. (1981): Risk factors for benign breast disease, *Can. Med. Assoc. J.*, 124, 283-291.
34. Soini, I., Aime, R., Lauslahti, K. and Hakama, M. (1981): Independent risk factors of benign and malignant breast lesions. *Am. J. Epidemiol.*, 114, 507-513.
35. Hsieh, C., Walker, A. M., Trapido, E. J. et al. (1984): Age at first birth and breast atypia. *Int. J. Cancer*, 33, 309-312.
36. Minton, J. P., Abou-Issa, H., Reiches, N. and Roseman, J. M. (1981) Clinical and biochemical studies on methyl-xanthine related fibrocystic breast disease. *Surgery*, 90, 299-304.
37. Vessey, M. P., Doll, R. and Sutton, P. M. (1972): Oral contraceptives and breast neoplasia: a retrospective study. *Br. Med. J.*, 3, 719-724.
38. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme (1973): Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours. *Lancet*, I, 1399-1404.
39. Sartwell, P. E., Arthes, F. G. and Tonascia, J. A. (1973): Epidemiology of benign breast lesions: lack of association with oral contraceptive use. *N. Engl. J. Med.*, 288, 551-554.
40. Fasal, E. and Paffenbarger, R. S. (1975): Oral contraceptives as related to cancer and benign lesions of the breast. *J. Natl. Cancer Inst.*, 55, 767-773.
41. Kelsy, J. L., Holford, T. R., White, C. et al. (1978): Oral contraceptives and breast disease. An epidemiological study. *Am J. Epidemiol.*, 107, 236-244.
42. Ravinhar, B., Seigel, D. G. and Lindtner, J. (1979): An epidemiologic study of breast cancer and benign breast neoplasias in relation to the oral contraceptive and estrogen use. *Eur. J. Cancer*, - 15, 395-405.

43. Kelsey, J. L. (1970): A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol. Rev.*, I, 74-109
44. Royal College of General Practitioners (1977): Oral contraceptive study. Effect on hypertension and benign breast disease of progestagen component in combined oral contraceptives. *Lancet*, I, 624.
45. Vorherr, H. and Messer, R. H. (1978): Breast cancer: potentially predisposing and protecting factors. Role of pregnancy, lactation and endocrine status. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 130, 335-358.
46. Li Volsi, V. A., Stadel, B. V., Kelsey, J. L. et al. (1978): Fibrocystic breast disease in oral contraceptive users: a histopathological evaluation of epithelial atypia. *N. Engl. J. Med.*, 299, 381-385.
47. Bremond, A. (1982): Epidemiologie des maladies benignes du sein (M. B. S.) et des lesions frontieres. In: *Mastopathies benignes: etats precancerux*, pp. 42-50. Eds.: J. Poulhes and P. F. Combes, Masson, Paris.
48. World Health Organization (1982): The World Health Organization histological typing of breast tumors. Second edition. *Am. J. Clin. Pathol.*, 78, 806-816.
49. Davies, J. B. (1973): Hyperelastosis, obliteration and fibrous plaques in mayor ducts of the human breast, *J. Pathol.*, 110, 13-25.
50. Azzopardi, J. G. and Laurini, R. N. (1974): Elastosis in breast disease. *Cancer*, 33, 174-183.
51. Bussolati, G., Papotti, M. and Gugliotta, P. (1983): Histology and histochemistry of cystic breast disease, p. 7-18. Eds. A. Angeli, H. L., Bradlow and L. Dogliotti. *Endocrinology of Cystic Breast Disease* Raven Press, New York.
52. Mazoujian, G., Pinkus, G. S., Davis, S. and Haagensen, Jr., D. E. (1983): Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein (GCDFP-15) of the breast. A marker of apocrine epithelium and breast carcinomas with apocrine features. *Am. J. Pathol.*, 110, 105-112.
53. Murad, T. M. and Von Haam, E. (1968): The ultrastructure of fibrocystic disease of the breast. *Cancer*, 22, 587-600.
54. Izuo, M., Okagaki, T., Richart, R. M. and Lattes, R. (1971): DNA content in apocrine metaplasia of fibrocystic disease of the breast. *Cancer*, 27, 643-650.
55. Eusebi, V. and Azzopardi, J. G. (1976): Vascular infiltration in benign breast disease. *J. Pathol.*, 118, 9-16.

56. Clement P.B. and Azzopardi, J.G. (1983): Microgranular adenosis of the breast. A lesion simulating tubular carcinoma. *Histopathology*, 7, 169-180.
57. Rosen, P.P. (1983): Microgranular adenosis. A benign lesion simulating invasive mammary carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 7, 137-144.
58. Haagensen, Jr., D.E., Mazoujian, G., Dilley, W.G. et al. (1979): Breast gross cystic disease fluid analysis. I. Isolation and radioimmunoassay for a major component protein. *J. Natl. Cancer Inst.*, 62, 239-247.
59. Fisher, E. R., Palekar, A. S., Kotwal, N. and Lipana, N. (1979): A nonencapsulated sclerosing lesion of the breast, *Am. J. Clin. Pathol.*, 71, 240-246.
60. Davies, J. D. (1975): Inflammatory damage to ducts in mammary dysplasia: a cause of ducts obliteration, *J. Pathol.*, 117, 47-53.
61. Rosen, P. P., Cantrell, B., Mullen, D. L. and De palc, A. (1980): Juvenile papillomatosis (Swiss cheese disease) of the breast. *Am. J. Surg. Pathol.*, 4, 245-254.
62. Engle, E. I., Krakower, C. and Haagensen, C. D. (1943): Estrogen administered to aged female monkeys with no resultant tumors. *Cancer Res.*, 3, 858-866.
63. Deome, K. B., Faulkin, L. J., Bern, H. A. and Blair, P. B. (1959): Development of mammary tumors from hyperplastic alveola nodules transplanted into gland-free mammary fat pads of female C. H mice. *Cancer Res.*, 19, 515-520.
64. Adams, J. B., Archibald, L. and Clarke. C. (1978): Adrenal DHA and human mammary cancer. *Cancer Res.*, 38, 4036-4040.
65. Kuttann, F., Forunier, S., Sitruk-Ware, R. et al. (1983): Progesterone insufficiency in benign breast disease. In: *Endocrinology of Cystic Breast Disease*, pp. 231-252. Eds.: A. Angeli, H. L. Bradlow and L. Dogliotti, Raven Press, New York.
66. Melis, G. B., Guarneri, G., Paoletti, A. M. et al. (1983): Clinical significance of hormonal evaluation in peripheral blood and in breast cyst fluid of women with benign breast disease In: *Endocrinology of Cystic Breast Disease*, pp. 101-112. Eds.: A. Angeli, H. L. - Bradlow and L. Dogliotti, Raven Press, New York.
67. Backstrom, T. and Cartensen, H. (1974): Estrogen and progesterone in plasma in relation to premenstrual tension. *J. Steroid Biochem.* 5, 257-260.

68. Sherman, B. M. and Korenman, S. G. (1974): Measurement of serum LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39, 145-149.
69. Sherman, B. M. and Korenman, S. G. (1975): Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J. Clin. Invest.*, 55, 699-706.
70. Ihalainen, O. (1975): Psychosomatic aspects of amenorrhea. *Acta Psychiatr. Scand.*, Suppl. 262, 1-140.
71. Lachelin, G. C. L. and Yen, S. S. C. (1978): Hypothalamic chronic anovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 130, 825-831.
72. Sitruk-Ware, R., Sterkers, N., Mowszowicz, I. and Mauvais-Jarvis, P. (1977): Inadequate corpus luteum function in women with benign breast diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44, 771-774.
73. Sitruk-Ware, R., Sterkers, N. and Mauvais-Jarvis, P. (1979): Benign breast disease; hormonal investigation. *Obstet. Gynecol.*, 53, 457-460.
74. Haus, E., Lakatua, D. J., Halberg, F. et al. (1980): Chronobiological studies of plasma prolactin in women in Kiushu, Japan and Minnesota, USA. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 51, 632-640.
75. Cramer, O. M., Parker, C. R. and Porter, J. C. (1979): Estrogen inhibition of dopamine release into hypophyseal portal blood. *Endocrinology*, 104, 419-422.
76. Leong, D. A., Frawley, L. S. and Neill, J. D. (1983): Neuroendocrine control of prolactin secretion. *Annu. Rev. Physiol.*, 45, 109-127.
77. Muldoon, T. G. (1981): The interplay between estradiol and prolactin in the regulation of steroid receptor levels, nature and functionality in normal mouse mammary tissue. *Endocrinology*, 109, 1339-1346.
78. Horwitz, K. B. and McGuire, W. L. (1978): Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer; correlation with nuclear processing of estrogen receptor. *J. Biol. Chem.*, 253, 2223-2228.
79. Djiane, J. and Durand, P. (1977): Prolactin-progesterone antagonism in selfregulation of prolactin receptors in the mammary gland. *Nature (London)*, 266, 641-643.
80. Ropyn, C. (1983): Endocrinological aspects of breast physiology. In: *Endocrinology of Cystic Breast Disease*, pp. 25-34. Eds.: A. Angeli, H. L. and L. Dogliotti. Raven Press, New York.
81. Lenox, R. H., Kant, G. J., Sessions, G. R. et al. (1980): Specific hormonal and neurochemical responses to different stressors. *Neuroendocrinology*, 30, 300-308.

82. Guillemin, K., Ling, N., Lazarus, L. et al. (1977): The endorphins: novel peptides of brain and hypophyseal origin with opiate-like activity; biomedical and biological studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 297, 131-157.
83. Krieger, D.T. and Martin, J.B. (1981): Brain peptides. *N. Engl. J. Med.* 304, 876-885.
84. Munck, A., Guyre, P.M. and Holbrook, N.J. (1984): Physiological function of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr. Rev.*, 5, 25-44.
85. Pontiroli, A.E., Bajo, G., Stella, L. et al. (1982): Effects of naloxone on prolactin, luteinizing hormone and cortisol responses to surgical stress in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55, 378-380.
86. Morley, J.E. (1983): Neuroendocrine effects of endogenous opioid peptides in human subjects; a review. *Psychoneuroendocrinology*, 8, 361-379.
87. Judd, S.J., Rakoff, J.S. and Yen, S.S.C. (1978): Inhibition of gonadotropin and prolactin release by dopamine: effect of endogenous estradiol levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47, 494-498.
88. Lippman, M., Huff, K. and Bolan, G. (1977): Progesterone and glucocorticoid interactions with receptor in breast cancer cells in long term tissue culture. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 286, 101-115.
89. Miller, W.R. and Forrest, A.P.M. (1983): Androgen conjugates in human breast secretions and cyst fluids. In: *Endocrinology of Cystic Breast Disease*, pp. 77-84. Eds. A. Angeli, H.L. Bradlow and L. Dogliotti, Raven Press, New York.
90. Ayers, J.W.T. and Gidwani, G.P. (1983): The "luteal breast": hormonal and sonographic investigation of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia. *Fertil. Steril.* 40, 779-784.
91. Snyder, S.R. and Kuehli, O. (1983): Dopamine: an important neurohormone of the sympathoadrenal system. Significance of increased peripheral dopamine release for the human stress response and hypertension. *Endocr. Rev.*, 4, 291-309.
92. Young, J.B., Brownjohn, A.M., Chapman, C. and Lee, M.R. (1983): Evidence for hypothalamic disturbance in cyclical oedema. *Br. Med. J.*, 286, 1691-1693.
93. Sowers, J.R., Beck, F.W.J. and Berg, G. (1982): Altered dopaminergic modulation of 18-hydroxycorticosterone secretion in idiopathic edema: therapeutic effects of bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55, 749-756.

94. Dogliotti, L., Massa, A. and Sandrucci (1983): Prolactin and benign breast disease with special emphasis to bromocriptine therapy. In: *Endocrinology of Cystic Breast Disease*, pp.273-288. Eds.: A. Angeli, H. L. Bradlow and L. Dogliotti. Raven Press, New York.
95. Allegra, J.C., Lippman, M.E., Green, L. et al. (1979): Estrogen receptor values in patients with benign breast disease. *Cancer* 44, 228-231.
96. Gamulin, S., Stojkovic, R.R., Martinac, P. and Papic (1983): Steroid receptors in fibrocystic mastopathy. In: *Endocrinology of Cystic Breast Disease*, pp. 219-223. Eds.: A. Angeli, H. L. Bradlow and L. Dogliotti. Raven Press, New York.
97. Rolland, P.H., Martin, P.M. and Serment, H. (1983): Steroid hormone receptors and prostaglandin synthesis in fibrocystic breast disease. In: *Endocrinology of Cystic Breast Disease*, pp.203-209. Eds.: A. Angeli, H. L. Bradlow and L. Dogliotti. Raven Press, New York.
98. Schulz, K.D., Del Pozo, E., Lose, K.H. et al. (1975): Successful treatment of mastodynia with the prolactin inhibitor bromocryptine (CB-154). *Arch Gynakol.*, 220, 83-87.
99. Montgomery, A.C.V., Palmer, B.V., Misra, S. and Monteiro, J.C.M.P. (1979): Treatment of severe cyclical mastalgia. *J.R.Soc.Med.* 72, 489-491.
100. Martin-Comin J., Pujol-Amat, P., Cararach, V. et al. (1976): Treatment of fibrocystic disease of the breast with a prolactin inhibitor: 2-Br-alpha-ergocriptine (CB-154). *Obstet Gynecol.*, 48, 703-706.
101. Massa, A. and Dogliotti, L. (1979): Treatment of benign breast disease with bromocriptine. *J. Endocrinol. Invest.* 2, 87-91.
102. Massa, A., Sandrucci, S., and Dogliotti, L. (1979): La terapia antiprolattinica nel trattamento delle lesioni benigne della mammella: confronto tra bromocriptina e metergolina. *Minerva Med.*, 70, 3493-3498.
103. Malcolm, A.D.B. (1981): Production and Processing of prolactin. *Nature (London)*, 290, 546.
104. Nagel, G.A., Holtkamp, W., Wander, H.E. and Blossey, C.H. (1982): Hyperprolactinemia and bromocriptine in metastatic breast cancer. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 23, 548.
105. Dowsett, M., McGarrick, G.E., Harris, A.L. et al. (1983): Prognostic significance of serum prolactin in advanced breast cancer. *Br. J. Cancer*, 47, 763-769.