

ASPECTOS ENDOCRINOS DE LA FISIOLOGIA Y PATOLOGIA MAMARIA

Dr. CIRO A. JAUMANDREU

La condición de carácter sexual secundario de la mama llevó a su estudio desde el punto de vista endocrino, desde el momento que se inició el estudio de las hormonas y se fueron escalonando distintas condiciones de estudio que han ido aclarando muchos aspectos del problema, aunque en la actualidad quedan muchas incógnitas a resolver.

Los conocimientos adquiridos hasta la actualidad se han obtenido fundamentalmente de diversas líneas de estudio que se han ido *sucedendo y superponiéndose* y que fundamentalmente continúan con sucesivos ajustes y mejoramiento de los métodos, así como con nuevos tipos de investigaciones.

Podemos sintetizar estas líneas de investigación, tanto en la especie humana como animal, con estudios comparados, en la siguiente forma:

- Estudio de la evolución histológica, comparada con las modificaciones hormonales en la evolución del desarrollo y en la evolución de los ciclos funcionales, ciclo menstrual y ciclo gravídico.
- Estudio experimental farmacológico con contralores histológicos.
- Estudio de los cuadros patológicos mamarios con contralores histológicos y hormonales.
- Estudio de aislamiento de hormonas de distintos elementos orgánicos, en distintas condiciones funcionales fisiológicas y patológicas.

Para una síntesis expresiva y didáctica comenzaremos por las comprobaciones histológicas y anatómicas en un estudio del desarrollo desde el estado embrionario y fetal hasta el nacimiento, continuando hasta la senectud e incorporando los ciclos funcionales de la actividad sexual, el embarazo y la lactancia. estableciendo paralelamente las modificaciones hormonales.

Comenzaremos el estudio de la mama desde el nacimiento, desde el momento que entra en reposo después de haber sufrido el impacto hormonal de la gravidez durante el estado letal.

Comenzaremos por la infancia en la cual la mama transcurre, hasta cerca de los 10 años, en una quietud estructural, con la misma forma del estado fetal final, es decir, en forma de simples brotes canaliculares.

Este reposo responde a una falta de esteroides sexuales circulantes, que sólo se han comprobado en infinitesimales cantidades de estrógenos de origen extragonadal y falta absoluta de hormona hipofisaria foliculo estimulante.

Al llegar a la pubertad, cuando se aprecian las primeras manifestaciones de estimulación general gonadal y el inicial aumento volumétrico del órgano, se produce aparición de tejido grasoso periglandular y aumento del estroma fibroso; los canaliculos se extienden, crecen longitudinalmente y se ramifican sin formación de elementos lobulares acinosos y en todos los canales hay un rápido aumento de las células de la capa basal de los canales.

Estos cambios se corresponden con un aumento de la actividad ovárica, expresada por maduración incompleta de cierta parte de la masa folicular que produce secreción de estrógenos dosificados en la orina, por varios investigadores, en cantidades variables entre 200 y 300 gammas diarias, sin producción de progesterona, pero sí acompañada de producción de gonadotropina demostrable hasta la cantidad de 50 U.I. diarias alrededor de los 11 y 12 años, así como también un aumento de la tireotrofina. Conjuntamente, en este momento, se produce un aumento de peso de las suprarrenales por aumento predominante de la zona sexual reticular, prácticamente atrófica en la infancia, lo cual se manifiesta por un aumento de la excreción de 17-cetosteroides y 11-oxiesteroides.

Todos estos cambios estructurales y funcionales se mantienen y progresan durante la *primera etapa de la pubertad* o fase *premenárquica*.

Hay, pues, en esta fase, actividad hipofisaria con aumento de las tropinas señaladas; aumento o prácticamente aparición de la secreción estrogénica sin secreción progesterónica y proliferación canalicular mamaria.

Producida la menarca, es decir, la aparición de la menstruación, pasa un tiempo, variable en los distintos casos, de 6 meses, 1 año ó 2 años, en que la mama se presenta histológicamente igual, con constitución canalicular en proliferación, respondiendo a un estado hormonal cualitativamente igual, debido a que en este período el ciclo sexual es en general mono-

fásico, no ovulatorio, con exclusiva proliferación folicular, sin formación de cuerpo amarillo y por lo tanto con falta absoluta de secreción progesterónica.

Después de este período postmenárguico, transitorio, monofásico, estrogénico puro, se instalan los ciclos bifásicos, ovulatorios, con cuerpo amarillo con secreción progesterónica.

Con estas modificaciones hormonales sexuales se instala una segunda etapa, etapa de maduración del período postmenárguico, que lleva, en un plazo variable individualmente, a la madurez sexual. En esta etapa también la mama sufre modificaciones que llevan rápidamente al estado de madurez.

Continúa en él la elongación, ramificación y dilatación de los canales. Continúa el aumento de las células de los canalículos terminales y el aumento del tamaño y de la actividad secretoria de las células derevestimiento de los canales más grandes. Conjuntamente hay un aumento de los elementos vasculares del estroma.

A esta continuidad del desarrollo canalicular, iniciado con el comienzo de la pubertad se agrega, como nueva formación, la aparición, en el fondo de los canalículos, de una proliferación de las células basales, constituyendo la denominada formación lobular, que se expande en brotes que continúan creciendo y ramificándose con el tiempo. Son los brotes lobulares que, al llegar a la madurez, se canalizan y forman las estructuras acinosas con los canalículos terminales que forman las verdaderas lobulaciones mamarias.

Por todo lo expuesto, las formaciones lobulares, formadas por los brotes epiteliales canaliculares y sus sucesores los ácinos, representan un exponente del período en el cual se produce actividad progesterónica.

Se llega así a la madurez estructural de la mama.

Durante el último período del desarrollo mamario, en el que aparecen las formaciones lobulares y durante la madurez de la glándula, se cumplen ciclos sexuales que normalmente son bifásicos.

Ello representa que, en estos períodos, está en plena función toda la constelación endocrina con sus sectores hipofisogonadal e hipofisoextragonadal, cumpliéndose en lo sexual cambios cíclicos repetidos con el ciclo menstrual, los cuales están constituidos por una fase estrogénica pura cuantitativa ascendente hasta la ovulación y una fase estrogénica progesterónica durante la vida del cuerpo amarillo, para establecerse finalmente una regresión o descenso hormonal que provoca la menstruación, cuando el cuerpo lúteo involuciona.

La mama sufre la influencia cíclica de estos cambios con modificaciones histológicas cíclicas.

Consideramos que en la mama estos cambios cíclicos se pueden sintetizar en dos períodos: período proliferativo, correspondiente a las dos fases de actividad folicular y luteal del ovario, donde se suceden y al final se suman las influencias estrogénicas y progesterónica; y un período regresivo que comienza con la menstruación por el descenso hormonal señalado.

Los cambios mamarios en estos períodos podríamos sintetizarlos, según lo especificado por Herchickter y Dickman, diciendo que en el período proliferativo se producen en forma progresiva, la dilatación canalicular, aumento del tamaño del epitelio de los canalículos terminales y acinosos con vacuolización de las células basales y aumento de la mitosis, edema y proliferación conjuntiva joven del tejido periacinoso y al final de esta etapa acumulación de secreción en canales y lóbulos.

En el período regresivo, que comienza alrededor del inicio de la menstruación y dura hasta el 7º u 8º día del ciclo, cuando comienza la proliferación, se caracteriza porque el sistema canalicular se achata y muchas células se retraen y descaman; el sistema glandular acinoso disminuye su tamaño celular y su secreción; el tejido conjuntivo laxo intralobulillar se condensa, hialiniza e infiltrado de células redondas.

Estos cambios se corresponden con los cambios clínicos de aumento de volumen y modificaciones palpatorias premenstruales.

Respecto a la regularidad de estas modificaciones histológicas hay que tener en cuenta que intervienen diversos factores (que luego señalaremos), que pueden modificarla en los casos particulares sometidos a estudio y dar diferentes aspectos en los mismos períodos en los estudios de conjunto.

Consideramos por ello que no es valedera la posición negativa de Haagensen respecto a la veracidad de estas modificaciones generales en el ciclo, fundándose en los porcentajes estadísticos de las distintas imágenes observadas a través de su evolución.

Cuando se llega al climaterio la mama inicia su involución, demostrable por la frecuencia de imágenes histológicas representativas. En la etapa inicial del climaterio, el período premenopáusico, aparecen y predominan inicialmente proliferación epitelial de los canalículos terminales y dilatación quística de los ácinos.

Hormonalmente en el período en que aumentan las alteraciones de la faz progesterónica, consistentes en insuficiencias del

cuerpo amarillo o frecuentes faltas de ovulación con mantención de los niveles estrogénicos.

Se corresponden las fallas progesterónicas con la involución acinosa y la persistencia de la secreción estrogénica predominante con la tendencia proliferativa epitelial canalicular.

En otra etapa más avanzada del climaterio premenopáusic y luego postmenopáusic, se produce la disminución y aun desaparición del epitelio acinoso y estrechamiento de los canales con aplanamiento de sus células epiteliales.

Finalmente, en otra etapa ulterior o sea etapa final del climaterio, se suman dilataciones quísticas de los canales.

Todas estas etapas del climaterio responden a la desaparición de la secreción progesterónica y a una disminución progresiva de la secreción estrogénica.

En la edad senil se produce la atrofia glandular mamaria con la desaparición lobular y obliteración de los canaliculos pequeños, que se agrega a las dilataciones quísticas de los canales, con estroma denso y escleroso y obliteración vascular del estroma. Hormonalmente se corresponde con una insuficiencia estrogénica prácticamente absoluta.

Habíamos señalado que hay diversos factores que podrían crear irregularidades en los aspectos histológicos del ciclo marmario relacionado con el ciclo sexual y así también en las distintas etapas del desarrollo.

Deseamos señalar que de dichos factores, los fundamentales a tener en cuenta son:

1) Variabilidad del estado hormonal fisiológico en las distintas edades, ya que no hay una fórmula fija de estado hormonal representativa de la edad y los estados funcionales; se entiende ello, si decimos que en la madurez sexual no todos los ciclos (aun por períodos de tiempo en una misma mujer, ni en todas las mujeres) son siempre ovulatorios con los mismos tenores hormonales.

2) El estado hormonal no es sólo dependiente de la secreción hormonal, sino también del metabolismo intermediario de los esteroides sexuales, en el cual es elemento fundamental el hepatocito, de lo cual es una demostración grosera las mastopatías en las cirrosis, pero que con insuficiencias menores no cumple la estrogenólisis fisiológica, como ha sido demostrado en trabajos experimentales y clínicos.

3) Factores constitucionales, que modifican la capacidad receptiva de los influjos hormonales, probablemente debido a alteraciones constitucionales en el contenido enzimático celular por intermedio del cual los esteroides en el metabolismo celular, según diversos autores, y que se hace aparente en la clí-

nica en los casos de hipoplasia mamaria bi o unilateral con modificación de su respuesta funcional en diversos estados y en especial en el embarazo y la lactancia.

Estos factores constitucionales discreceptivos han sido considerados en nuestro medio por Mussio Fournier y Buño.

Sin entrar en el estudio experimental farmacológico, que está nutrido de numerosísimas experiencias, podemos decir respecto a la endocrinología fisiológica de la mama, con Botella, al referirse a los factores endocrinos que regulan el crecimiento mamario: "Después de una aguda crítica sólo podemos dejar dos como verdaderamente indiscutibles y específicos. Estos son los estrógenos y la progesterona".

Sin embargo, se evidencia por la patología y las investigaciones experimentales que las hormonas hipofisarias contribuyen al desarrollo; por una acción directa metabólica la somatotropina y prolantina; por una metabólica indirecta a través de las glándulas respectivas, el ACTH y la tirotropina.

Respecto a los factores endocrinos del *desarrollo mamario durante el embarazo y de la producción de la lactancia*, seremos breves.

Durante el embarazo se comprueba histológicamente sucesiva ramificación de los canaliculos terminales y proliferación epitelial; dilatación canalicular y formación acinosa por los canaliculos necroformados; y finalmente dilatación acinosa con aumento de la secreción.

En cuanto a las modificaciones endocrinas gravídicas que acompañan a este desarrollo, tenemos:

Gran aumento en pico de las gonadotropinas coriónicas placentarias durante el primer trimestre.

Estrógenos totales y estriol y pregnandiol urinario como metabolito de la progesterona, desde valores que no sobrepasan los valores del ciclo de la mujer no grávida, en el primer trimestre, comienzan un ascenso en el segundo trimestre, para intensificar su ascenso y llegar a grandes cantidades en el tercer trimestre.

Los corticoides metabólicos de la corteza suprarrenal, después de un pequeño pico en el primer trimestre, tienen una curva ascendente similar a los esteroides sexuales.

Los corticoides sexuales (17-cetosteroides) sufren un ascenso lento y no pronunciado a lo largo de todo el embarazo.

Actualmente se ha agregado el conocimiento de una hormona proteínica de origen placentario (descrita y aislada por Higashi en 1961, Josimovich y Mac Laren en 1962 y Kaplan y Grumbach en 1964), hormona valorable por métodos de inmunovalueación con isótopos radiactivos y denominada hormona lac-

tógena placentaria. Esta hormona aumenta lentamente durante todo el embarazo en suero y orina y desaparece después del parto.

En fecha reciente (1966), Turkington y Topper ha probado que esta hormona es importante para el desarrollo de la mama durante el embarazo.

Se agrega, pues, el conocimiento de otro factor mamotrófico en la gestación, que al parecer actúa conjuntamente con estrógenos y progesterona en el desarrollo mamario gravídico y su preparación anatómica para la producción de leche.

Es de destacar, a su vez, que los esteroides originados en la placenta (estrógenos y progesterona) inhiben la hipófisis en su secreción de prolactina provocadora de la lactogenia, así como inhiben a nivel de la glándula, localmente, la acción prolactínica.

Por otra parte, a este mecanismo hormonal de inhibición de la lactopoyesis se agrega la inhibición hipofisaria de secreción prolactínica que por vía nerviosa produce la distensión uterina.

Lactogénesis o iniciación de la lactancia o secreción láctea.

Evacuado el útero desaparecen todos los factores mamotrópicos hormonales y a su vez inhibidores hormonales de la secreción prolactínica y también se suprime la distensión uterina, el otro factor inhibitorio.

Se desencadena así la secreción de prolactina, excitador específico de la secreción láctea mamaria. Esta hormona produce la lactogénesis, pero a condición de actuar sinérgicamente con la somatotropina y corticoides glucolíticos. La prolactina sola, inyectada a los animales hipofisoprivos, es incapaz de desencadenar la lactancia.

Lactopoyesis.

Iniciada la secreción láctea se establece otro mecanismo complejo encargado de la mantención de la secreción láctea y lactopoyesis.

En pocos días disminuye mucho la prolactina de la hipófisis y es sustituida por la somatotropina como factor de mantenimiento de la lactancia o lactopoyesis en conjunción con ACTH, por acción indirecta estimuladora de la cortical suprarrenal en su secreción gluco y mineralocorticoide.

Se involucra en este mecanismo a la insulina y la tiroxina. Pero este mecanismo hormonal sería un mecanismo que actuaría en el sentido cualitativo de la secreción láctea, pues es necesario un mecanismo neural para que se mantenga cuantitativamente la secreción.

Este mecanismo, es la excitación mecánica del pezón que por vía neural excitaría la hipófisis para provocar la producción de un factor lactopoyético no determinado; prolactínico, somatotrópico?

Eyección láctea.

Producida la leche, tiene que ser eliminada del sistema canalicular que actúa de reservorio, es decir, producirse la eyección.

La excitación del pezón por la succión, a la vez que produce por vía neural la excitación del lóbulo anterior de la hipófisis para mantener cualitativa y cuantitativamente la producción de leche o lactopoyesis, produce paralelamente también por vía neural la excitación del lóbulo posterior y provoca la liberación de oxitocina, que estimulando las células, mioepiteliales de los canales, evacúa la leche al exterior.

Desarrollo embrionario y fetal mamario.

No nos ocuparemos del otro proceso mamario que se produce en la gravidez simultáneamente con la preparación de la glándula materna, es decir, del desarrollo mamario embrionario y fetal del producto de la concepción.

Está en estudio y dilucidación la participación fetal en el metabolismo de los esteroides placentarios que abrirá nuevas vías a su conocimiento.

Investigaciones de hormonas estrogénicas en cánceres y enfermedades benignas del seno.

Por estudios citológicos se ha expuesto un frecuente aumento de los niveles estrogénicos, así como por dosificaciones espectrofotométricas locales en el tejido mamario.

Por dosificaciones hormonales de estrona estradiol y estriol han sido estudiados grupos de premenopáusicas cancerosas y enfermedades benignas, comprobando un aumento del estriol y un descenso de estrona y estradiol, en relación con grupos testigos, lo que sugiere una conversión mayor de estriol.

Por el contrario, en un grupo de postmenopáusicas cancerosas de seno se encontró un aumento del estriol sin descenso del estradiol y estroma con respecto a un grupo testigo, lo que sugiere que hay otras fuentes de conversión a estriol, es decir, otros precursores esteroides que podrían ser de origen adrenal.

Ello explicaría la mejoría de un buen porcentaje de casos a los que se efectuó la adrenalectomía.

También explicaría los resultados favorables de las hipofisectomías, ya que en esas mujeres se encuentra un porcentaje significativo con aumento de la L.H., que es un estimulante de la corteza sexual productora de esteroides neutros. Es una de las explicaciones de la acción del tratamiento hormonal inhibitorio de acción hipofisaria.

Finalmente se considera que un aumento de los estrógenos en cualquier circunstancia excita la hipófisis, que mantiene una homeostosis normal al excitar la producción de progesterona, andrógenos o desoxicorticosterona, todos antagonistas estrogénicos, y con ello creando un mecanismo anticarcinogénico o anticarcinocinético.

Cuando la correlación entre ovario e hipófisis se rompe desaparece este mecanismo protector.