

Original

Lesiones mucinosas de mama tipo mucocele

F. García-Hernández, V. Marco Molina, F. Autonell*, C. Admella**,
J.M. Badal*** y M.A. Carrasco-García

*Hospital General de Catalunya, *Hospital General de Vic, **Consorti Sanitari de Mataró,
***Hospital General de Manresa.*

SUMMARY

Background: Mammary mucocele-like lesions (MMLL) were initially considered to be benign lesions which could mimic mucinous carcinoma. Subsequently, they have been found to be associated to atypical hyperplasia and carcinoma. Materials and methods: We reviewed the clinicopathological features of nine MMLL, the expression of c.erbB.2 oncoprotein, and sex hormone receptors. Results: Patients included nine women aged 46-64 years. Seven patients (65%) presented nonpalpable lesions; six presented microcalcifications in mammography screening. One case presented abnormal secretion, and the other presented a palpable lesion. Surgical biopsy showed three simple MMLL, one papillary hyperplasia, four atypical hyperplasias, and one mucinous carcinoma with microinvasion. Hormone receptors were positive in 55% of the cases. C.erbB.2 overexpression was observed only in the carcinoma. Treatment included simple excision (6), lumpectomy (1), and mastectomy with axillary dissection (2). No recurrences were observed after 9-108 months of follow-up. Conclusions: MMLL are mucinous epithelial lesions that may be benign, atypical or malignant. Prognosis and treatment depend on the appropriate classification of the epithelial lesion. Rev Esp Patol 1999; 32(4): 517-522.

Key words: Mucocele-like lesion - Mucinous carcinoma - Intraductal carcinoma

RESUMEN

Planteamiento: Las lesiones mucinosas de mama tipo mucocele fueron interpretadas inicialmente como lesiones benignas que podían simular un carcinoma coloide. Posteriormente se han asociado a hiperplasia atípica y a carcinoma. Material y métodos: Revisamos las características clinicopatológicas de nueve lesiones mucinosas de tipo mucocele, la expresión de la oncoproteína C.erbB.2 y la presencia de receptores hormonales. Resultados: Se trataba de nueve mujeres con edades entre 46 y 64 años; siete (65%) tenían una lesión no palpable detectada en una mamografía de screening, seis con microcalcificaciones. Un caso se asociaba a galactorragia y el otro tenía una lesión palpable. La biopsia quirúrgica fue diagnóstica de lesiones mucinosas de tipo mucocele simples en tres casos, hiperplasia papilar en un caso, hiperplasias atípicas en cuatro casos y carcinoma mucinoso microinfiltrante en un caso. Los receptores hormonales fueron positivos en un 55% de los casos y la expresión de C.erbB.2 sólo en el carcinoma. El tratamiento incluyó la escisión simple (6), la tumorectomía (1) y la mastectomía con vaciamiento axilar (2). No se han observado recurrencias con un seguimiento entre 9 y 108 meses. Conclusiones: Las lesiones mucinosas de tipo mucocele son lesiones epiteliales de tipo mucinoso que pueden ser benignas, atípicas o malignas. El pronóstico y el tratamiento dependen de la correcta clasificación de la lesión epitelial. Rev Esp Patol 1999; 32(4): 517-522.

Palabras clave: Lesiones de tipo mucocele - Carcinoma mucinoso - Carcinoma intraductal

INTRODUCCIÓN

Las lesiones mucinosas de mama tipo mucocèle fueron descritas por Rosen en 1986 (1) como formaciones quísticas tapizadas por un epitelio cúbico conteniendo moco que infiltraba el estroma circundante de forma secundaria a la rotura del quiste, con escaso o nulo componente inflamatorio acompañante. Interpretadas inicialmente como lesiones benignas, después se han asociado a proliferaciones epiteliales atípicas y malignas (2-4), no existiendo un consenso claro sobre el modo de interpretarlas desde un punto de vista pronóstico y terapéutico.

Por este motivo presentamos nueve casos haciendo énfasis en el tipo de lesiones epiteliales asociadas y su repercusión pronóstica y terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos nueve casos de forma retrospectiva: seis procedentes del Hospital General de Catalunya, uno del Hospital General de Vic, uno del Hospital de Sant Jaume y Santa Magdalena de Mataró y otro del Hospital General de Manresa. Analizamos la edad, la presentación clínica, las características mamográficas, la macroscopía de las lesiones, los hallazgos histológicos, el diagnóstico inicial y final así como el tratamiento y la evolución.

En todos los casos el tejido fue fijado en formol al 10%, incluido en parafina y teñido de forma rutinaria con hematoxilina-eosina. Se realizaron tinciones histoquímicas de Azul Alcían (pH 2,5) y PAS.

Valoramos la presencia de receptores hormonales y la expresión de la oncoproteína c.erbB.2 con inmu-

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes.

Caso	Edad (años)	Clínica	Mamografía
1	58	Asintomática	Microcalcificaciones
2	53	Asintomática	Microcalcificaciones
3	53	Asintomática	Microcalcificaciones
4	48	Nódulo	Mastopatía fibroquística
5	50	Asintomática	Microcalcificaciones
6	64	Asintomática	Lesión densa
7	48	Galactorragia	¿?
8	49	Asintomática	Microcalcificaciones y sospecha de carcinoma
9	46	Asintomática	Microcalcificaciones y sospecha de carcinoma

nohistoquímica en material parafinado mediante la técnica de la avidina-biotina-peroxidasa, utilizando anticuerpos para receptores de estrógenos, progesterona y la oncoproteína c.erbB.2 (Dako).

RESULTADOS

Las pacientes eran mujeres con edades comprendidas entre los 46 y 64 años (media 52). La forma de presentación clínica (Tabla 1) fue una mamografía anómala en siete casos, con microcalcificaciones en seis y sospechándose carcinoma en dos. Un caso (nº 7) refería galactorrea con una citología diagnosticada de lesión papilar atípica, y otro caso (nº 4) presentaba un nódulo palpable. Se observaron anomalías macroscópicas (Tabla 2) en cinco casos, manifestándose como pequeñas formaciones multiquísticas de contenido mucoso cuyo tamaño oscilaba entre 5 y 10 mm (Fig. 1).

En cinco casos se realizó un examen peroperatorio, planteándose la posibilidad de un mucocèle en tres ca-

Tabla 2. Aspecto macroscópico de las lesiones.

Caso	Macroscopía	Tamaño (mm)	Microcalcificaciones	Diagnóstico
1	Sin lesión	10	Sí	Mucocèle
2	Granular	5	Sí	Mucocèle
3	Microquistes	8	Sí	Mucocèle
4	Sin lesión	2	No	Hiperplasia papilar + mucocèle
5	Microquistes	4	Sí	Hiperplasia ductal atípica + mucocèle
6	Quístico mucoso	5	No	Hiperplasia ductal atípica + mucocèle
7	Sin lesión	8	Sí	Hiperplasia ductal atípica + mucocèle
8	Sin lesión	15	Sí	Hiperplasia ductal atípica + mucocèle
9	Microquistes	60	Sí	Carcinoma micropapilar + mucocèle, microinfiltrante



Figura 1. Aspecto macroscópico de una lesión de tipo mucocèle simple.

sos, uno asociado a hiperplasia papilar. Los dos casos restantes se diagnosticaron como carcinoma intraductal con infiltración y carcinoma intraductal asociado a mucocèle, respectivamente. Los diagnósticos definitivos fueron dos mucocèles simples, un mucocèle asociado a hiperplasia papilar, y un carcinoma intraductal con microinfiltración asociado a mucocèle. El caso 7, diagnosticado inicialmente de carcinoma, se diagnosticó en los cortes definitivos de hiperplasia ductal atípica asociada a mucocèle. En los cuatro casos restantes, sin estudio peroperatorio, se hizo el diagnóstico de un mucocèle simple y de tres hiperplasias ductales atípicas asociadas a mucocèle. En una de ellas (caso 8) se hizo un diagnóstico inicial de carcinoma intraductal.

En todos los casos donde la mamografía detectó microcalcificaciones, éstas se pudieron documentar en el estudio morfológico, no existiendo diferencias en cuanto a su tamaño entre las formas benignas, atípicas y malignas. De los dos casos con mamografía sospechosa, uno fue carcinoma y el otro hiperplasia ductal atípica.

Los casos de mucocèle simple cumplían los criterios morfológicos descritos por Rosen (Fig. 2), observándose de forma asociada fenómenos de hiperplasia ductal moderada y ectasia ductal. Sólo en dos casos de mucocèle simple no se observó ningún tipo de lesión intraductal asociada. La hiperplasia ductal atípica la hemos definido, siguiendo a Tavassoli (5), como proliferaciones intraductales que presentan criterios parciales citológicos o arquitecturales de carcinoma intraductal del tipo cribiforme o micropapilar, o, en caso de reunir de forma completa estos criterios, que no afectan a ductos que en su conjunto midan más de 2 mm (Fig. 3).

En ningún caso se ha observado metaplasia mucinosa; sólo uno presentó epitelio de tipo hipersecretor, con vacuolas subnucleares PAS y Azul Alcian positivas (Fig. 4). Los receptores hormonales se consideraron positivos si se observaba una positividad nuclear mayor del 10%, lo que resultó en los cinco casos estudiados (dos simples, dos con atipia y el carcinoma) (Fig. 5). Una extensa positividad de membrana para la proteína c.erbB.2 se observó únicamente en el caso de carcinoma.



Figura 2. Mucocèle simple. Lesión quística rota con tapizamiento epitelial atenuado y extravasación de moco (HE, original $\times 100$).

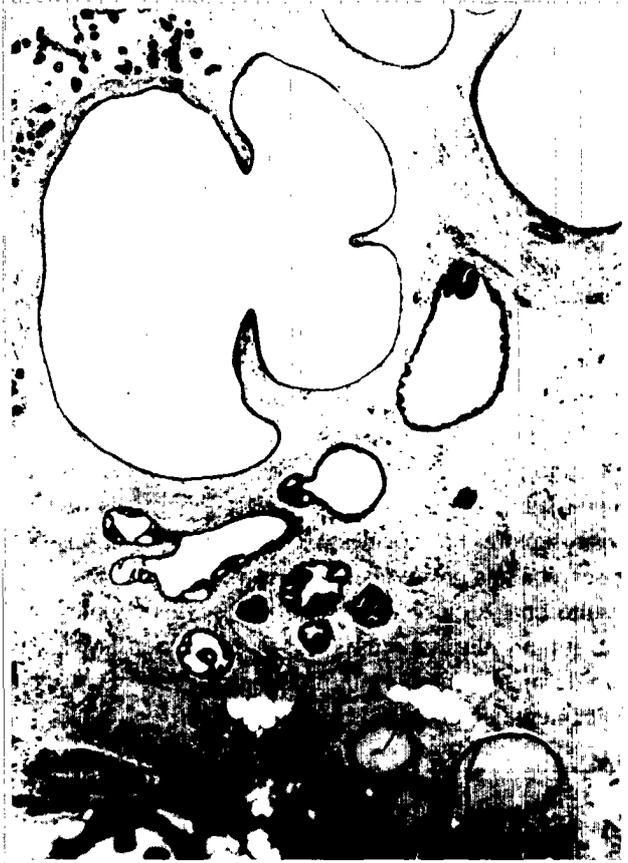


Figura 3. Lesión de tipo mucocelo asociada a hiperplasia ductal atípica (HE, original $\times 20$).



Figura 4. Detalle de un epitelio hipersecretor con vacuolización subnuclear (HE, original $\times 400$).

Los tratamientos realizados variaron en función de los diagnósticos iniciales, con seis biopsias escisionales, una tumorectomía y dos mastectomías con vaciamientos axilares negativos. No se han observado recidivas con un seguimiento entre 12 y 108 meses (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La mayoría de las lesiones mucinosas de la mama son carcinomas de tipo coloide que representan el 1% a 6% de los carcinomas de mama (5). Más raras son las lesiones quísticas benignas de contenido mucoide definidas como lesiones de tipo mucocelo. Aunque inicialmente se consideraron lesiones benignas, más tarde se ha descrito su asociación con la hiperplasia ductal atípica, carcinomas intraductales *in situ* de bajo grado, carcinoma lobulillar *in situ*, hiperplasia lobulillar atípica y carcinomas

infiltrantes de tipo mucinoso (1-4). Su incidencia es del 2% de la patología mamaria en su totalidad (6).

Las lesiones mucinosas de tipo mucocelo afectan a mujeres entre 24 y 74 años (media 48), pudiendo ser bilaterales. Su tamaño oscila entre 0,5 y 2,2 cm. Pueden manifestarse como una masa palpable, una imagen nodular o microcalcificaciones en la mamografía, o ser un hallazgo casual (6).

El tamaño pequeño de la mayoría de nuestros casos puede explicarse por detectarse mediante mamografía y, por lo tanto, en un momento incipiente de su evolución.

En la serie de Rosen la única diferencia radiológica entre las formas benignas y malignas son las microcalcificaciones más groseras en las formas malignas (2). En nuestros casos el estudio mamográfico fue sospechoso de carcinoma en dos casos, confirmándose en uno y mostrando el otro una hiperplasia ductal atípica. No hemos observado diferencias en cuanto al tamaño de las microcalcificaciones.



Figura 5. Positividad nuclear para receptores hormonales de estrógeno (avidina-biotina-peroxidasa, original x400).



Figura 6. Carcinoma intraductal micropapilar, microinfiltrante, asociado a mucocelo (HE, original x40).

Macroscópicamente las lesiones se caracterizan por una imagen multiquística, con pequeños quistes de contenido mucoide. El examen microscópico de las lesiones benignas ya se ha descrito anteriormente y se corrobora con nuestras observaciones, destacando que en el moco del estroma puede observarse escaso epitelio descamado

que puede confundirse con los carcinomas coloides pauciepiteliales.

No hemos observado diferencias histoquímicas entre el moco de las formas benignas y malignas.

La positividad para los receptores hormonales en los cinco casos contrasta con la escasa positividad en las formas benignas obtenida por Rosen (2). No hemos observado positividad para la proteína c.erbB.2 en ningún caso benigno y únicamente en el caso maligno. Llama la atención la positividad para este marcador en un tumor de bajo grado, cuando generalmente se le considera un marcador de lesiones de alto grado citológico y de comportamiento agresivo.

En la serie de Rosen (2) el marcador de c.erbB.2 fue positivo en el 73% de las lesiones malignas y en un 27% de las benignas (atípicas), a pesar de que estas últimas tenían una marcada atipia. No existe una buena explicación para este fenómeno.

Tabla 3. Tratamientos realizados en función del diagnóstico inicial.

Caso	Tratamiento	Evolución (meses)
1	Biopsia escisional	17
2	Biopsia escisional	29
3	Biopsia escisional	48
4	Biopsia escisional	94
5	Biopsia escisional	30
6	Biopsia escisional	39
7	Mastectomía + vaciamiento axilar	108
8	Tumorectomía	65
9	Mastectomía + vaciamiento axilar	9

La patogenia de estas lesiones no se conoce bien, aunque una producción exagerada de moco y la obstrucción ductal por la proliferación epitelial asociada pueden ser factores contribuyentes.

Su diagnóstico diferencial más importante es con el carcinoma coloide, que generalmente afecta a mujeres postmenopáusicas mayores de 75 años. Macroscópicamente es raro que presente quistes diminutos, y microscópicamente se caracteriza por una proliferación neoplásica generalmente de bajo grado embebida en abundante moco extracelular. Un problema importante puede plantearse en las formas pauciepiteliales de este tipo de carcinoma, sobre todo en el material de PAAF, donde la demostración o no de mioepitelio en los agregados epiteliales (5) así como la presencia o no de estructuras vasculares (7) permite hacer el diagnóstico.

Dos de nuestros casos fueron diagnosticados inicialmente de carcinomas. El caso 7 se diagnosticó de carcinoma intraductal con infiltración, indicándose la práctica de mastectomía con vaciamiento axilar. Posteriormente se reclasificó como hiperplasia intraductal con atipia asociada a mucocèle coincidiendo con la publicación del primer artículo relacionado con esta entidad (1). El caso 8, inicialmente diagnosticado de carcinoma intraductal, fue reclasificado como hiperplasia intraductal con atipia debido al pequeño tamaño de la lesión y la afectación parcial de los conductos.

En el caso 9 también se practicó mastectomía al observarse un carcinoma intraductal extenso que precisó dos extirpaciones locales donde los márgenes estaban afectados y se observó microinfiltración en los cortes definitivos. En la pieza de mastectomía se detectó carcinoma intraductal residual.

La Fig. 6, una microfotografía que pertenece al caso anteriormente mencionado, es demostrativa de la microinfiltración observada al coexistir la extravasación de moco con la presencia de células tumorales (2), siendo este caso revisado por el Dr. Rosen.

La decisión de realizar un estudio peroperatorio dependió del criterio de cada patólogo. Al ser éste un estudio retrospectivo y multicéntrico, los casos no fueron seguidos uniformemente. Algunos se diagnosticaron antes de la publicación de las recomendaciones sobre el tratamiento de lesiones mamarias no palpables (8).

Para Rosen las formas malignas son de bajo grado. Recomienda el tratamiento conservador, dependiendo de la extensión de la lesión intraductal. En los casos de la serie de Page se documenta, aunque raramente, una asociación con carcinoma intraductal de alto grado, por lo que el análisis pronóstico y terapéutico puede ser diferente en estos casos.

La incidencia de las hiperplasias ductales atípicas asociadas a mucocèle una década antes respecto al carcinoma coloide, hace sospechar que pueda existir una evolución entre las lesiones de mucocèle simples, las asociadas a hiperplasia ductal atípica y al carcinoma *in situ* y el carcinoma coloide (6). Son necesarios, no obstante, más estudios en series largas para establecer esta evolución.

Por lo tanto consideramos a las lesiones de mama tipo mucocèle como un espectro de lesiones mucoproducidas que incluyen formas benignas, atípicas y malignas cuyo pronóstico y actitud terapéutica dependen del diagnóstico histológico correcto de la lesión acompañante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosen PP. *Mucocèle-like tumors of the breast*. Am J Surg Pathol 1986; 10(7): 464-469.
2. Rosen PP. *Mammary mucocèle-like Lesions. Benign and malignant*. Am J Surg Pathol 1996; 20(9): 1081-1085.
3. Blunt RF, Page DL, Jensen RA. *Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ associated with mucocèle-like tumors of the breast*. Annual Meeting. United States and Canadian Division of the International Academy of Pathology. Toronto, March 11-17, 1995. Modern Pathology 1995; 8(1): 15.
4. Ro JY, Sneige N, Sahin AA, Silva EG, del Junco GW, Ayala AG. *Mucocèle-like tumors of the breast associated with atypical ductal hyperplasia or mucinous carcinoma*. Arch Pathol Lab Med 1991; 115: 137-140.
5. Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. Appleton-Lange, Connecticut 1992; 323: 171-178.
6. Chinyama CN, Davies JD. *Mammary mucinous lesions: Congeners, prevalence and important pathological associations*. Histopathology 1996; 29(6): 533-539.
7. De la Vega M, Rey A, Báez B, Camacho R, Martín M. *Diagnóstico diferencial de las lesiones mucosecretoras benignas y malignas en la PAAF de mama*. XVIII Congreso Nacional de la SEAP. 1977. Revista Española de Patología 1977; 30(1): 18.
8. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Immediate managements of mammographically and surgical pathology*. Am J Surg Pathol 1993; 17(8): 850-851.