

Ultraestructura del fibroadenoma de glándula mamaria humana

T. MOISÉS Y J. KOURÍ

Lab. de Microscopia Electrónica, del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de la Habana, Cuba

Recibido: 2 de mayo de 1978

ABSTRACT. The present paper is a study of the ultrastructure of the fibroadenoma of the human mammary gland. We have found a great number of fibroblasts and fibrocytes in different stages of development, and collagenic fibers. The presence of epithelial cells similar to those described by other authors in studies of normal tissue reaffirms our belief of that these tumors originate in mesenchymal cells with some degree of differentiation.

RESUMEN. Se hizo un estudio ultraestructural del fibroadenoma de glándula mamaria humana. Se encontró un gran número de fibroblastos y fibrocitos en distintos estadios de desarrollo así como abundantes fibras colágenas. La presencia de células epiteliales semejantes a las descritas por otros autores en estudios sobre tejido normal nos reafirma el probable origen de estos tumores a partir de células mesenquimatosas con algún grado de diferenciación.

INTRODUCCION

Los fibroadenomas son los tumores benignos más frecuentes de la glándula mamaria humana femenina, superada sólo en frecuencia por la enfermedad quística de dicho órgano (displasias mamarias, *Robbins, 1969*).

Cheatle, (1923) estudiando secciones microscópicas de la mama en su totalidad, encontró pequeños adenofibromas en un 25% de glándulas mamarias aparentemente normales.

Por otra parte Frantz y cols. (1951), encontraron un 9% de adenofibromas dentro de una serie de 225 autopsias, siendo solamente cuatro de éstos visibles macroscópicamente. Estos tumores aparecen después de

la pubertad, pudiendo ser múltiples en una o en ambas mamas (*Haagensen, 1956*).

Sobre su origen se ha invocado a los estrógenos (*Robbins, 1969*), lo que se ha visto sustentado por los estudios realizados por Soerensen (*1938*), quien reportó la existencia de fibroadenomas en pacientes que habían sido tratados con estrógenos, también Morán (*1935*); reportó, un grupo de 9 pacientes quienes presentaron dicha tumoración durante el embarazo, y aunque se ha demostrado aumento de volumen de estas tumoraciones durante el mencionado período, no se ha observado transformación maligna de los mismos, observándose la regresión al concluir dicho embarazo (*Haagensen, 1956*).

Estos tumores miden de 1 a 5 cm de diámetro, pero cuando adquieren un tamaño mayor o comienza a crecer rápidamente son considerados dentro de la subclase del Cystosarcoma Phyllodes (*Robbins, 1969*), aunque debemos señalar que otros autores no toman el aumento de volumen como un índice diagnóstico (*Foote y Stewart, 1946; Treves y Sunderlan, 1951; Haagensen, 1956*).

Microscópicamente se han descrito en esta entidad dos componentes; un estroma proliferante y una multiplicación atípica de conductos y acinis. Los fibroblastos que forman el estroma de los adenofibromas usualmente tienen características de células benignas con núcleos pequeños regulares y elongados.

Cuando el estroma presenta área en las cuales hay fibroblastos con núcleos hipercromáticos, de variados tamaños y formas, con frecuentes figuras de mitosis este debe ser clasificado como un Cystosarcoma Phyllodes (*Haagensen (1956)*), siendo estas células dentro del estroma las que se encuentran en mayor número pudiendo sufrir una transformación sarcomatosa (*Sainz, 1972*).

Por lo señalado anteriormente, se comprende el origen de los numerosos estudios (*Treves y Sunderlan, 1951; Ariel, 1961; Zoltawska y Koslawsky, 1969; Sava y Velcin 1971; Kessinger y cols. 1972; Sainz, 1972*) sobre la estrecha relación entre el Cystosarcoma Phyllodes y el Fibroadenoma.

El primer estudio ultraestructural sobre el fibroadenoma lo realizó Murad y cols. (1967), posteriormente Archer y Omar (1969), hicieron un análisis ultraestructural de 13 fibroadenomas en los cuales no señalaron alteraciones en el epitelio y sí un incremento en el número de fibroblastos, fibrocitos y fibras colágenas, negando que las células tumorales del estroma tengan su origen en los pericitos como había sido planteado por Murad y cols. (1967). No habiéndose realizado, en nuestro conocimiento, ningún otro estudio ultraestructural de esta entidad hasta el momento actual.

MATERIALES Y METODOS

El material biópsico se obtuvo durante la intervención quirúrgica de 10 casos de fibroadenoma benigno de glándula mamaria humana femenina. Las muestras fueron sometidas a la acción del fijador pocos segundos después de extirpado el tumor. Los trozos de tejido (1 mm \times 1 mm) fueron fijadas en glutaraldehído al 3% en solución tampón de cacodilato a pH 7 durante dos horas a 4 °C. Las muestras fueron postfijadas en tetróxido de osmio al 2% en la misma solución tampón, llevándose a cabo la deshidratación en concentraciones crecientes de alcohol etílico. La inclusión se llevó a cabo en Epón 812 (Luft, 1961) polimerizándose en la estufa a 60 °C durante 48 horas. Todos los bloques fueron cortados en un ultramicrotomo LKB Ultratome III, y se montaron los cortes plateadas sobre rejillas de 400 mesh, sin membrana soporte. El post-contraste se realizó con acetato de uranilo saturado en alcohol metílico y posteriormente en citrato de plomo (Reynolds, 1963). Las muestras fueron observadas en un Microscopio Hitachi HS-7.

Se realizaron cortes semifinos, los cuales fueron coloreados con Azul de Toluidina, estudiándose en el Microscopio óptico para confirmar el diagnóstico histopatológico.

RESULTADOS

Se encontró un predominio de los elementos del estroma sobre los epiteliales.

El estudio ultraestructural del estroma mostró células semejantes a fibroцитos cuyos núcleos fueron variables en forma y tamaño, algunos óvalos y alargados (Figs. 1 y 2), otros de mayor volumen e irregulares, teniendo estos últimos mayor contenido de heterocromatina (Figs. 3 y 6). El nucléolo presentó las características ultraestructurales habituales (Figs. 1, 2, 5, 6 y 7). El citoplasma presentó pocos detalles en algunas de las células observadas (Figs. 1-4), mientras que en otras el contenido de organoides fue mayor (Figs. 5-8).

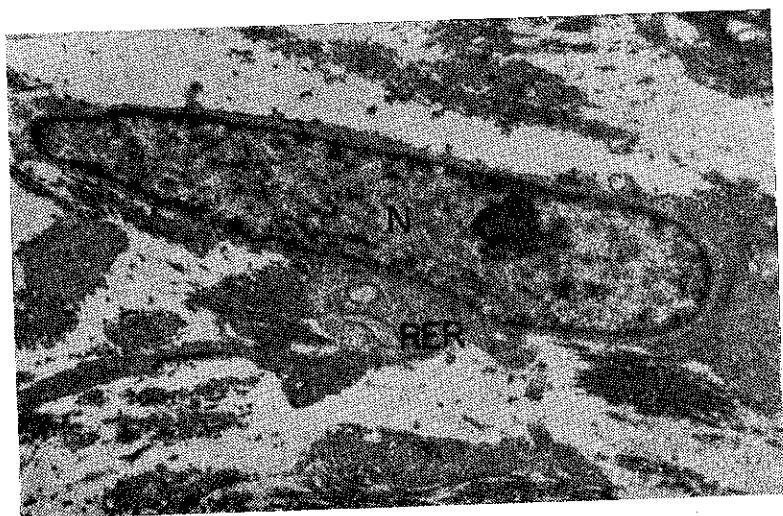


Fig. 1. Estroma tumoral donde observamos: a) fibroцитo con núcleo alargado con bordes regulares (N), b) nucléolo, c) citoplasma donde se observan elementos del R.E.R. (RER), d) abundante contenido de fibras colágenas relacionadas algunas con la membrana celular. 11,000 x.

En más de un 50% de los fibroblastos observados (Figs. 3 y 4) las mitocondrias fueron escasas, con una matriz muy electrondensa, mientras que en el resto, el número de estas estructuras fue mayor con una matriz poco electrondensa donde se observaron bien las crestas (Figs. 6 y 7). El retículo endoplasmático rugoso mostró un desarrollo variable, siendo más abundante en algunas células (Fig. 9) que en otras (2, 3 y 4), siendo muy escaso en un porcentaje pequeño de células (5-8). En algunas células se observó estrecha relación de estas estructuras con mitocondrias (Fig. 4).

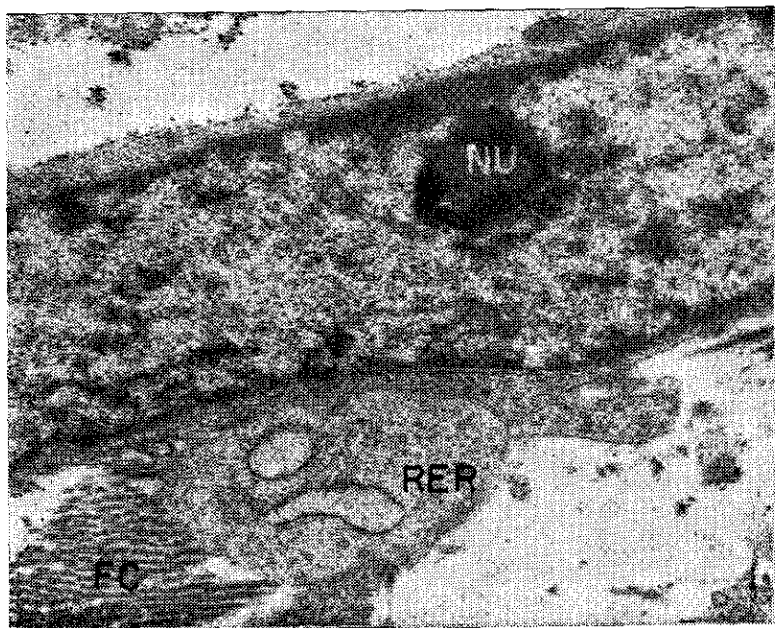


Fig. 2. Figura anterior a una mayor amplificación. 27,000 x.

Se pudo observar cisternas, vacuolas y numerosas vesículas del Aparato de Golgi (Figs. 5 y 7), cercanas a estructuras centriolares (Fig. 5). Vesículas de tamaño variable (Fig. 5) así como gránulos densos, osmiófilos, rodeados de membrana (Fig. 8) fueron escasamente observados.

Por otra parte las fibras colágenas en el estroma fueron muy abundantes presentando en su mayoría una periodicidad axial de 640 Å (Figs. 1-6, 8 y 9).

Las células epiteliales no mostraron alteraciones ultraestructurales en el núcleo y citoplasma, conservando sus principales rasgos morfológicos (Fig. 10). Células cuyos núcleos presentaron discretas lobulaciones y moderado contenido de heterocromatina, así como citoplasma con mitocondrias pequeñas y de matriz electrodensa, mostraron una gran se-

mejanza ultraestructural con las células mioepiteliales (Fig. 11), presentes en los estudios sobre glándula mamaria normal.

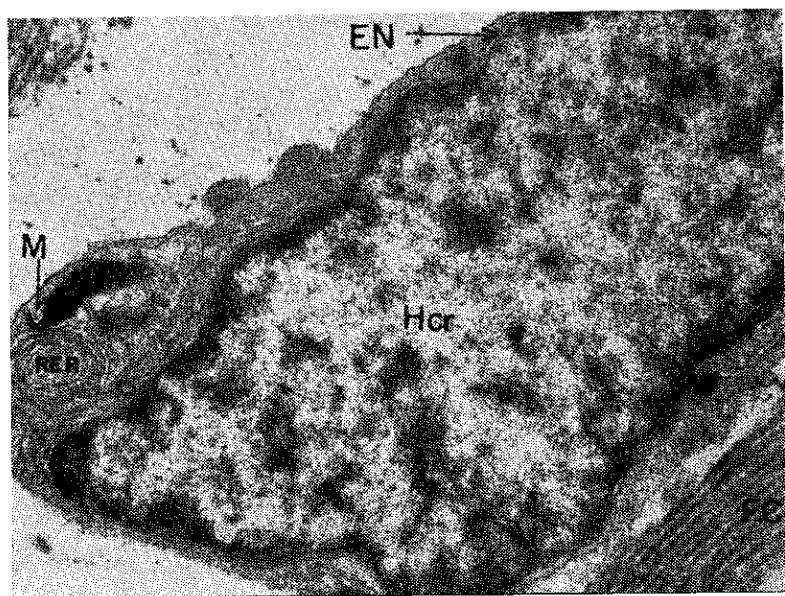


Fig. 3. Fibrocito donde observamos el núcleo con lobulaciones discretas y un moderado contenido de heterocromatina (Hcr). Se observa la envoltura nuclear (EN). En el citoplasma se observan elementos del retículo endoplasmático rugoso (RER) y algunas mitocondrias electrondensas (M). En el medio se observan fibras colágenas (FC). 27,000 x.

DISCUSION

El predominio de los elementos del estroma en el tumor, así como la presencia de células epiteliales cuya ultraestructura no mostró alteraciones, reafirma lo planteado por Murad y cols. (1967) y Archer y Omar (1969), sobre el probable origen de estos tumores a partir de células mesenquimatosas con cierto grado de diferenciación.

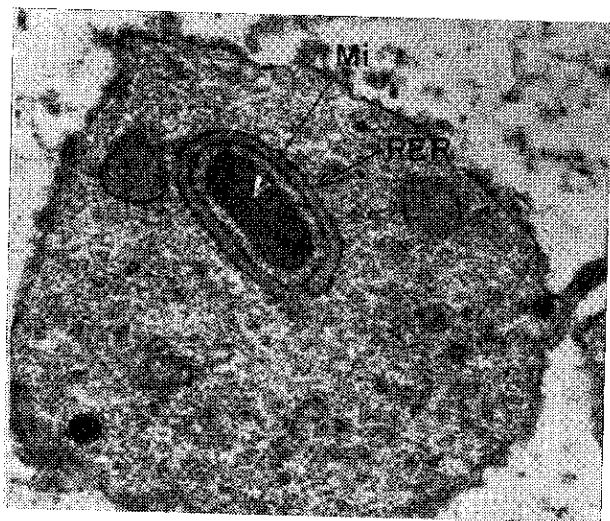


Fig. 4. Porción de citoplasma donde no se observa el núcleo debido al plano de sección, se visualiza una mitocondria (Mi) con matriz muy electrodensa y cisternas del RER asociadas a dicha estructura. 42,000 x.

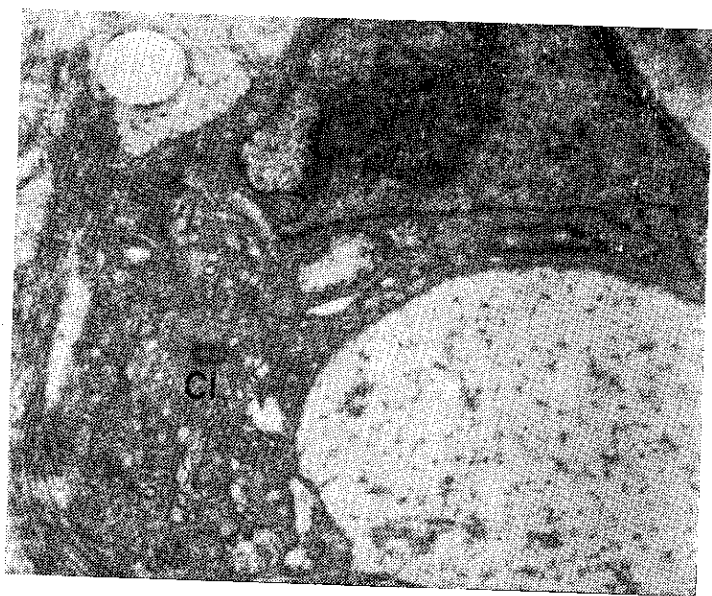


Fig. 5. Fibroblasto donde se observan el núcleo de forma irregular con todos sus componentes y el citoplasma donde apreciamos escasos elementos del retículo endoplasmático rugoso, observándose algunas mitocondrias, gran número de vesículas y un centriolo (CI) cortado longitudinalmente. 13,600 x.

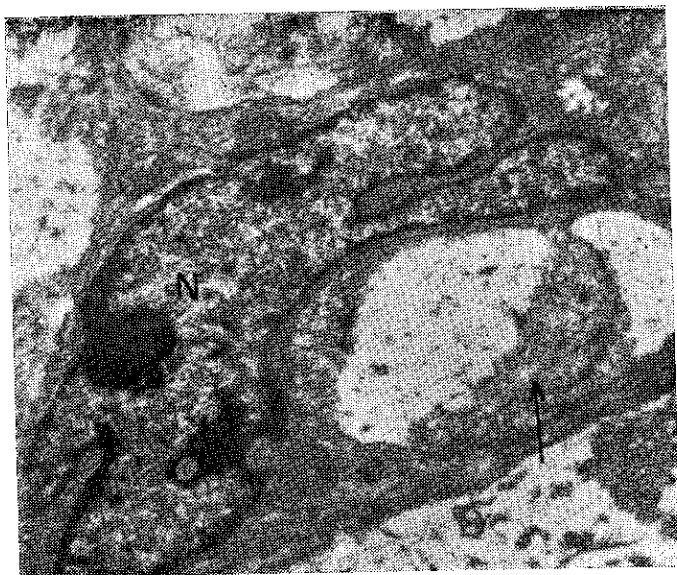


Fig. 6. Fibrocito donde se observa como rasgo predominante una moderada lobulación del núcleo (N). Se observa una porción del medio extracelular rodeado de citoplasma. (Flecha). 13,600 x.

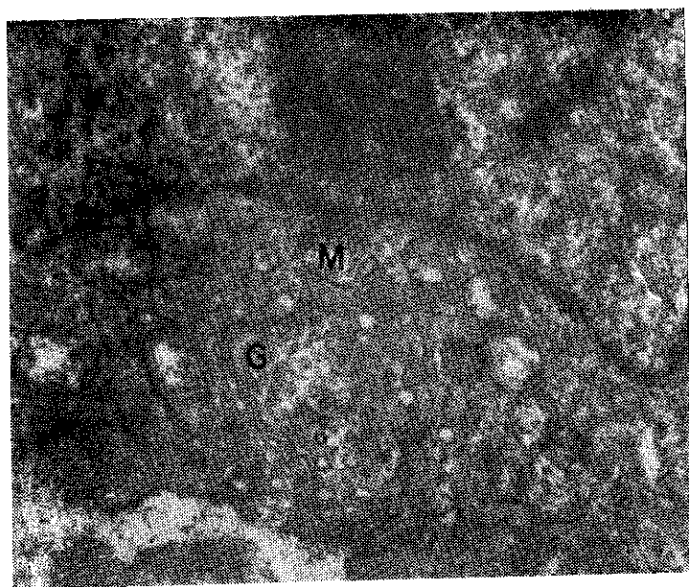


Fig. 7. Fibroblasto donde se visualiza el núcleo con la membrana nuclear y el nucléolo así como mitocondrias (M) y elementos del Aparato de Golgi (G). 17,000 x.

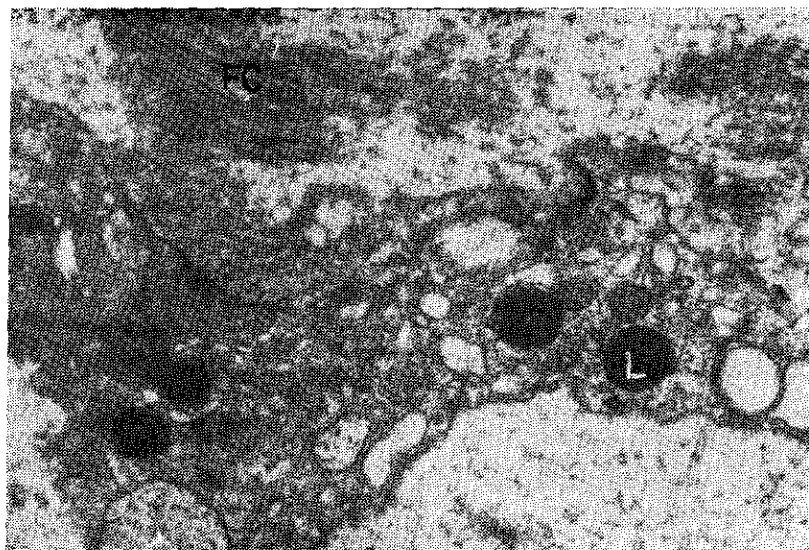


Fig. 8. Porción periférica de un fibroblasto donde se aprecian algunos gránulos densos rodeados de membrana (L). En el medio se observan fibras colágenas (FC). 21,000 x.

La variabilidad encontrada en los fibroblastos y fibrocitos, desde células con un contenido notable de organoides hasta células con un número escaso de los mismos, nos plantean la ocurrencia de células en distintos estadios de desarrollo o de actividad funcional.

Por otra parte, la observación de mitocondrias, rodeadas de cisternas del retículo endoplasmático rugoso puede sugerirnos, el inicio en la formación de un autofagosoma (*Looke, 1966*), o bien reafirmarnos lo planteado por *Copeland y Dalton (1958)*, sobre la estrecha asociación entre el retículo endoplasmático rugoso y las mitocondrias.

Además, el contenido de vesículas en algunas de las células observadas, probablemente estén relacionado con procesos de pinocitosis, mediante los cuales estas células incorporarían elementos iónicos, moleculares

o particulados dentro de su citoplasma (*Stokem y Wohlfarth-Bottermann, 1966*) lo que nos hablaría a favor de una mayor actividad metabólica de estas células.

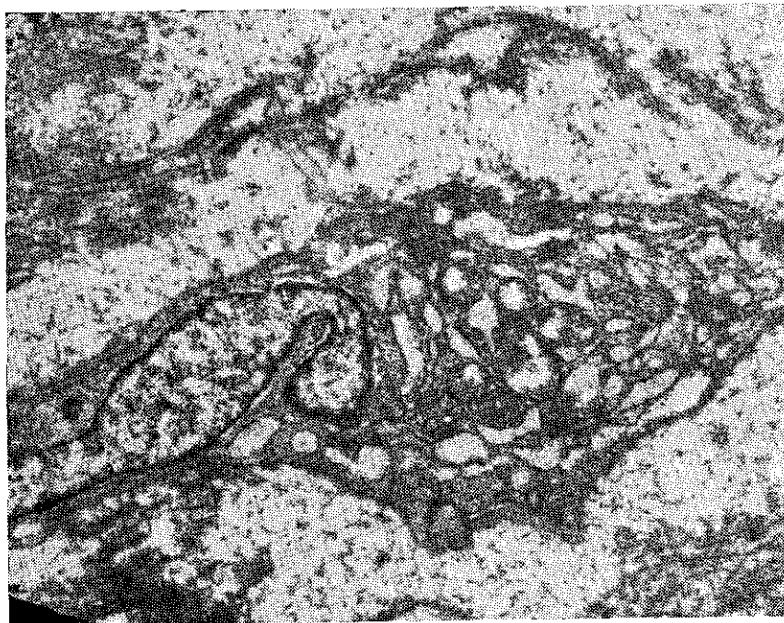


Fig. 9. Fibroblasto con una dilatación de las cisternas del R.E.R. así como alteraciones mitocondriales y disrupción de la matriz citoplasmática. 8,000 x.

Los cuerpos densos rodeados de membrana parecen corresponder con lisosomas, los cuales probablemente jueguen un papel en la digestión intracelular de las sustancias pinocitadas por las células en cuestión, tal como ha sido planteada por De Duve (1967).

Por último, la abundancia de fibras colágenas en el estroma junto con la presencia de estructuras del retículo endoplasmático rugoso en una

población numerosa de fibroblastos, nos plantea un aumento de la actividad de síntesis de dichas fibras en estas tomoraciones.

Es necesario señalar que no creemos al igual que Archer y Omar (1969), que las células tumorales del estroma deriven de los pericitos, como ha sido planteado por Murad y cols. (1967), ya que las características ultraestructurales de estas células se asemejan a las ya encontradas por otros autores en los fibroblastos y fibrocitos normales (Movat y Fernando, 1962).

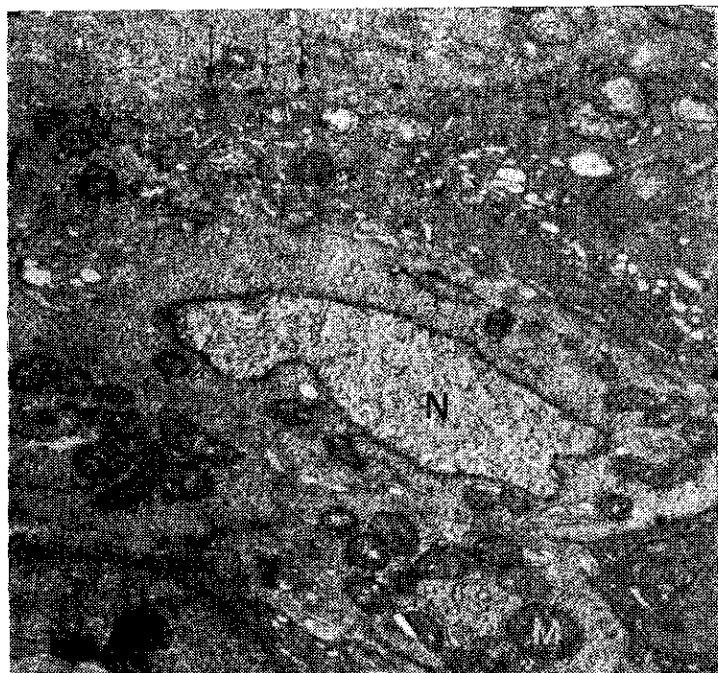


Fig. 10. Células epiteliales donde observamos el núcleo (N) mitocondrias (M), elementos del R.E.R. y zonas de contacto entre células. 9,000 x.



Fig. 11. Célula cuyo núcleo presenta algunas lobulaciones y moderado contenido de heterocromatina, así como citoplasma con mitocondrias pequeñas y de matriz electrondensa. Parece corresponder a una célula mioepitelial. 8,500 x.

REFERENCIAS

- ARCHER F. AND OMAR M. The fine structure of fibroadenoma of the human breast. *J. Pathol.*, 99, 113, 1969.
- ARIEL L. Skeletal metastasis in Cystosarcoma Phyllodes. A case report and review. *Arch. Surg.*, 82, 275, 1961.
- COOPELAND E. E. AND DALTON A. J. An association between mitochondria and the endoplasmic reticulum in cells of the pseudobranch gland of a teleost. *Biophys. Biochem. Cytol.*, 5, 393, 1958.
- CHEATLE SIR G. L. Hyperplasia of epithelial and connective tissue in the breast: its relation to fibroadenoma and other pathological conditions. *Brit. J. Surg.*, 10, 436, 1923.
- DE DUVE C. Lysosomes and phagosomes (the vacuolar apparatus). Symp. on Biophys. and Physiol. of Biol. Transport Vienna-New York, Springer. 95, 1967.

- FOOTE F. W. AND STEWART F. W. A histologic classification of carcinoma of the breast. *Surgery* 19, 74, 1946.
- FRANTZ V., PICKREN J. W., MELCHER G. W. AND AUCHINCLOSS H. JR. Incidence of chronic cystic disease in so called "normal breasts". *Cancer*, 4, 762, 1951.
- HAAGENSEN C. D. Diseases of the Breast. W. B. Saunder Company Philadelphia and London, 1956.
- KESSINGER A., FOLEY J. F., LEMON H. M. AND MILLER D. M. A case report and review of the literature. *J. Surg. Oncol.* 4, 131, 1972.
- LOOKE M. Isolation membranes in insect cells and metamorphosis. *J. Cell. Biol.*, 31, 132, 1966.
- LUFT J. A. Improvements in epoxi resin embeddig methods. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 9, 409, 1961.
- MORAN C. S. Fibroadenoma of the breast during pregnancy and lactation. *Arch. Surg.* 31, 668, 1935.
- MOVAT H. Z. AND FERNANDO N. V. The Fine Structure of Connective Tissue. I. The Fibroblast. *Exp. and Molecular Pathology*, 1, 509, 1962.
- MURAD T. M., GREIDER M. AND SCARPELLI D. G. The ultrastructure of human mammary fibroadenoma. *Amer. J. Path.*, 51, 663, 1967.
- REYNOLDS E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, 17, 208, 1963.
- ROBBINS S. Tratado de Patología. Edición Revolucionaria. Instituto Cubano del Libro. Tomado de la edición 1969.
- SAINZ J. Sarcomas de la mama. Tesis de Especialidad de Primer Grado. MINSAP. 1972.
- SAVA V. AND VELCIN V. Phyllodes tumors of the mammary gland (morphological, radiological and clinical considerations with reference to six cases. *Morfl. Norm. Pat.*, 16, 71, 1971.
- SOERENSEN F. Histologisshe Untersuchgen Einiger Oestrinbehandelter. Falle Von Fibroadenomatis Mammae. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, 15, 333, 1938.
- STOKEM W. W. AND WOHLFARTH-BOTTERMANN K. E. Pinocytose and Bewegung von Amobën II. Permanente und induzierte Pinocytose bei Amoeba proteus. *Zellforsch. Mikroskop. Anat.*, 73, 444, 1966.

- TREVES N. AND SUNDERLAN D. A. Cystosarcoma Phyllodes of the Breast. *Cancer*, 4, 1286, 1951.
- ZOLTAWSKA A. AND KOZLAWSKY H. Investigations on the transformation of fibro-adenoma of the breast into malignant cystosarcoma phyllodes. *Neoplasms. (Bratisl.)* 16, 549, 1969.