

# Diferencias bioquímicas entre los quistes de mama benignos tipo II únicos y asociados a tipo I

A. Ruibal<sup>\*,\*\*</sup>, M. J. Núñez<sup>\*\*\*</sup>, F. Martínez Arribas<sup>\*\*\*</sup>, F. Rabadan<sup>\*\*\*</sup>, J. Schneider<sup>\*\*\*,\*\*\*</sup> y A. Tejerina<sup>\*\*\*,\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Laboratorio de Biología Tumoral FJD. Departamento de Medicina Nuclear. Fundación Jiménez Díaz.

<sup>\*\*</sup>Fundación Tejerina.

<sup>\*\*\*</sup>Centro de Patología de la Mama. Madrid.

## Resumen

**Introducción.** Los quistes mamarios tipo II se caracterizan por presentar en el líquido altas concentraciones de Na<sup>+</sup>, albúmina, pH y cloruros (Cl<sup>-</sup>) y parecen corresponder al estadio más avanzado de la enfermedad macroquística. En el presente estudio hemos querido analizar la posible influencia de la coexistencia de quistes tipo I, reflejo de la actividad de la enfermedad, sobre las características bioquímicas de los quistes tipo II.

**Pacientes y métodos.** El grupo estudio incluyó 124 líquidos de quistes tipo II (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> > 1,5), de los cuales 72 fueron únicos y 52 asociados a quistes tipo I. En ellos determinamos las concentraciones de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, glucosa, albúmina, pH y volumen.

**Resultados.** Los quistes tipo II únicos presentaron mayores valores de pH ( $p = 0,0306$ ) e índice Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ( $p = 0,0205$ ), así como menores de K<sup>+</sup> ( $p = 0,0313$ ) y volumen ( $p = 0,0014$ ). No se constataron diferencias entre ambos grupos en las mujeres en fase folicular, pero sí en las de fase lútea y menopáusicas. Cuando el dintel clasificador de los quistes fue establecido en una relación Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> > 3, observamos que los quistes tipo II únicos presentaban valores mayores de pH y menor volumen.

**Conclusiones.** Los resultados anteriores indican que los quistes tipo II únicos presentan unas características bioquímicas distintas de cuando se asocian con quistes tipo I, de tal modo que en esta situación adquieren ciertas propiedades de estos últimos, lo cual puede ser el exponente de una fase más activa de la enfermedad.

**Palabras clave:** Líquido de quiste. Quistes mamarios benignos. Tipo II.

## BIOCHEMICAL DIFFERENCES BETWEEN SINGLE BENIGN TYPE II BREAST CYSTS AND THOSE ASSOCIATED WITH TYPE I BREAST CYSTS

**Introduction.** Type II breast cysts are characterized by high concentrations in their fluids of Na<sup>+</sup>, albumin and chlorides and high pH. These cysts seem to reflect the most advanced stage of macrocystic disease. The aim of the present study was to analyze the possible influence of the coexistence of type I cysts, which reflect the most active stage of the disease, on the biochemical characteristics of type II breast cysts.

**Patients and methods.** We analyzed the fluid of 124 type II breast cysts (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> > 1.5) of which 72 were single and 52 were associated with type I cysts. Concentrations of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, chloride, glucose and albumin in the fluids, as well as volume and pH values, were determined.

**Results.** In single type II cysts, pH values ( $p = 0.0306$ ) and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> index ( $p = 0.0205$ ) were higher while K<sup>+</sup> levels ( $p = 0.0313$ ) and volume ( $p = 0.0014$ ) were lower. No differences were found between subgroups of cysts in women at the follicular phase but differences were found in women at the luteal phase and in postmenopausal women. When the cut-off point for classifying cysts was established at a Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> index of > 3, single type I cysts showed higher pH values and lower volume.

**Conclusions.** The results of this study suggest that single type II breast cysts present several biochemical features that differ from those associated with type I cysts. When type I and II cysts coexist, type II cysts acquire several features of type I cysts, possibly reflecting the most active phase of the disease.

**Key words:** Cyst fluids. Benign breast cysts. Type II.

Correspondencia: Dr. A. Ruibal Morell.  
Departamento de Medicina Nuclear. Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.

Aceptado para su publicación en octubre de 2001.

## Introducción

La enfermedad macroquística de la mama es un proceso frecuente que afecta al 7-10% de las mujeres del mundo occidental, especialmente en la premenopausia<sup>1,2</sup>. Al-

TABLA 1. Estudio de los diferentes parámetros analizados en los dos subgrupos de quistes mamarios benignos tipo II

Parámetros	Quistes II puros		Quistes II/I		p
	Intervalo	Mediana	Intervalo	Mediana	
Edad	13-60	46	36-59	46	NS
Volumen (ml)	1-20	4	2-40	5	0,001
Albumina (mg/dl)	1,6-104,5	10,1	1,8-57,8	10,1	NS
Glucosa	6-177,5	51,7	5-210,7	60,7	NS
pH	6,6-7,8	7,2	6,5-7,7	7,1	0,030
Cl (mEq/l)	2,6-194,7	96,5	25,8-114,5	96,2	NS
Na+ (mEq/l)	58-151,5	134	78-151,6	133,3	NS
K+ (mEq/l)	3,7-82,3	5,1	3,4-63,6	5,7	0,031
Na+/K+	1,5-106,9	26,8	1,5-36,8	24,3	0,020

gunos autores han señalado que se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama<sup>3</sup>, pero no representa en sí misma una situación pretumoral<sup>2</sup>. En relación con este aspecto fisiopatológico de gran interés, Budai et al<sup>4</sup> consideran que las concentraciones de testosterona, estrona y progesterona en el líquido quístico pueden ser de utilidad para definir un mayor riesgo de transformación neoplásica, y Purohit et al<sup>5</sup> resaltan el posible importante papel desempeñado por componentes presentes en el líquido quístico mediante la estimulación de la síntesis de estrona sulfato, lo que podría dar lugar a mayores títulos de estrógenos tras la acción de la enzima estrona sulfatasa.

En función de las concentraciones de sodio (Na+) y potasio (K+) en el líquido, los quistes pueden ser clasificados en dos grandes grupos: tipo I, secretores, con un epitelio de recubrimiento apocrino y un índice Na+/K+ similar al de un medio extracelular, y tipo II, transudativos, con un epitelio plano y un índice catiónico similar al del plasma<sup>2-6</sup>. Otros grupos<sup>2-7</sup> han definido un tercer grupo (tipo III) con características intermedias. Son numerosas las sustancias de diferente naturaleza descritas en el líquido quístico, independientemente del tipo<sup>8-12</sup>, caracterizándose los quistes tipo I por presentar bajas concentraciones de albúmina, Na+ glucosa y cloruros (Cl-), así como valores altos de K+, mientras que los del tipo II tienen unas características bioquímicas opuestas. Cuando los quistes son múltiples, suelen predominar los de tipo I y en más del 80% de los casos coincide el mismo tipo. Asimismo, los quistes tipo I suelen ser múltiples, recidivantes y estar asociados con una importante base hormonal subyacente<sup>7,8,13,14</sup>, de tal manera que se acepta que representan la fase más evolucionada de la enfermedad<sup>7-15</sup>. En este trabajo hemos querido analizar el posible efecto de la coexistencia de quistes tipo I sobre las características bioquímicas de los quistes tipo II.

### Material y métodos

El grupo estudio incluyó 124 líquidos de quistes mamarios benignos tipo II (Na+/K+ > 1,5), a cuyo diagnóstico se llegó tras estudios clínicos, mamográficos, ecográficos, termográficos y citológicos. De ellos, 72 eran únicos y 52 se asociaban simultáneamente con quistes tipo I (Na+/K+ ≤ 1,5); 56 se localizaron en la mama derecha, 36 correspondían a mujeres en fase folicular, 33 en fase luteínica y 26 a menopausia.

cas, no pudiéndose precisar la fase en 9 pacientes. Las concentraciones de Na+, K+ y Cl- fueron determinadas mediante el sistema Synchron EL-ISE (Electrolyte de Beckman, Instruments. Inc., Galway, Irlanda); las de glucosa mediante un espectrofotómetro (ATOM 390, Barcelona) con reactivos Biosystem (Barcelona) y los valores de pH merced a un pH-metro (Microprocessor pHmeter, Weilheim, Alemania).

Después de su obtención mediante punción-aspiración, los líquidos quísticos fueron centrifugados a 3.000 rpm durante 15 min y los sobrenadantes congelados a -20 °C hasta su posterior manipulación.

Los estudios estadísticos fueron realizados mediante el programa r-sigma y, dado que los valores de los diferentes parámetros analizados no siguieron una distribución normal tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov, hemos empleado pruebas no paramétricas, por lo que expresamos los resultados mediante el intervalo (I) y la mediana. Asimismo, utilizamos la prueba de la  $\chi^2$  para el análisis simple de proporciones. Una diferencia fue considerada estadísticamente significativa cuando el valor de p fue < 0,05.

### Resultados

Tal como se puede ver en la tabla 1, los quistes tipo II únicos presentaron, en relación con los asociados con quistes tipo I, mayores valores de pH (p = 0,030) e índice Na+/K+ (p = 0,020), así como menores de K+ (p = 0,031) y volumen (p = 0,001). Al considerar la fase del ciclo menstrual, no constatamos diferencias significativas en los diferentes parámetros analizados entre los dos grupos de quistes correspondientes a mujeres en fase folicular. Sin embargo, tal como se expone en la tabla 2, en las pacientes en fase luteínica los quistes tipo II únicos cursaron con menor volumen (p = 0,011) y superior índice Na+/K+ (p = 0,069), y en las mujeres menopáusicas los quistes presentaron un menor volumen (p = 0,001) y reducidas cifras de K+ (p = 0,042), así como con una tendencia a mayores concentraciones de albúmina, cloruros e índice Na+/K+.

Cuando utilizamos un índice Na+/K+ superior a 3 como clasificador de los dos tipos de quistes, pudimos apreciar que los de tipo II únicos cursaron con mayores valores de pH (I: 6,6-7,8, mediana: 7,2; frente a I: 6,9-7,7; mediana, 7,1; p = 0,0582) y un menor volumen (I: 1-20, mediana 4; frente a I: 2-40, mediana 5 ml; p = 0,0014). Asimismo, los quistes tipo II únicos presentaron más frecuentemente índices Na+/K+ mayor de 3 (68/72 frente a 40/52; p = 0,0040) y superior a 20 (51/72 frente a 29/52; p = 0,0831) que cuando se asociaron a quistes de tipo I.

TABLA 2. Diferencias en los parámetros analizados entre los dos grupos de quistes clasificados en función de la fase del ciclo menstrual de las pacientes

Fase del ciclo	Quistes tipo II		Quistes II/I		p
	Intervalo	Mediana	Intervalo	Mediana	
Luteínica					
Volumen (ml)	1-20	4,0	2-40	5	0,011
Na+/K+	1,6-106,9	27,0	1,2-33	24,8	0,069
Menopáusicas					
Volumen (ml)	2-10	3,0	4-20	5,0	0,001
K+ (mEq/l)	3,9-23	4,2	3,4-63,6	5,2	0,042
Albúmina (mEq/l)	2,2-42,2	18,0	3,1-33,5	12,1	0,079
Cl- (mEq/l)	74,9-194,7	99,2	73,9-103,7	98	0,091
Na+/K+	5,5-34,8	31,7	1,6-36,8	24,3	0,099

## Discusión

Los quistes tipo II son menos frecuentes que los tipo I y se caracterizan por presentar un índice Na+/K+ mayor de 1,5 o de 3 según los diferentes autores<sup>5,16</sup>; asimismo, se asocian a unas características bioquímicas y hormonales que permiten plantear la posibilidad de que representen el estadio final evolutivo de la enfermedad macroquística. Por el contrario, los quistes tipo I presentan un epitelio de recubrimiento apocrino y muy activo biológicamente, lo que se traduce en la presencia de altas concentraciones de numerosas hormonas y factores de crecimiento en el líquido del quiste, y una base hormonal subyacente, por lo que parecen representar el estadio más activo de la enfermedad mamaria<sup>2,17</sup>. Esto ha llevado a considerar que una mayor actividad biosintética del "estado apocrino" puede ser la etapa crítica de la transformación tumoral<sup>2</sup>. Si bien los quistes tipo II suelen ser únicos, en muchas ocasiones coexisten en la misma mama con quistes tipo I, lo cual traduce la complejidad del proceso y la posibilidad de que esa base hormonal pueda modificar las características bioquímicas de los quistes II únicos. Dado que son escasos los trabajos al respecto, hemos querido analizar la posible influencia de la coexistencia de quistes I sobre las características bioquímicas de los quistes II.

Los quistes tipo II (Na+/K+ > 1,5) únicos presentaron, en relación con los quistes II asociados a tipo I, un menor volumen y unas reducidas concentraciones de K+, así como mayores valores de pH y de la relación Na+/K+ con diferentes dinteles. Todo esto induce a pensar que la coexistencia de quistes tipo I determina unos quistes tipo II que se asemejan más a los I, pues esos cambios bioquímicos los acercan a estos últimos. Curiosamente en las mujeres en fase folicular no evidenciamos diferencias entre los dos subgrupos de quistes, sin que podamos explicarlo, aunque creemos que puede ser consecuencia de las características hormonales existentes en esta fase del ciclo. Apoya esta afirmación el trabajo de Budai et al<sup>18</sup>, quienes describen mayores concentraciones de deshidroepiandrosterona en los quistes tipo II de mujeres en fase folicular que en luteínica y posmenopáusica. Dicha hormona desempeña un importante papel en la fisiopatología de los macroquistes mamarios y sus títulos son mayores en los líquidos de quistes tipo I, correlacionándose

estrechamente con otras hormonas esteroideas o no<sup>4,5</sup>. En las fases luteínica y posmenopáusica, los quistes II asociados a tipo I presentaron ciertas características que los acercaron a estos últimos: mayor valor de K+, menor de albúmina y una tendencia a menores cifras de Cl- y del índice catiónico Na+/K+. Todo esto apoya que la "actividad" del proceso mamario existente en los quistes tipo I repercute directamente en las características bioquímicas de los quistes II cuando ambos subtipos coinciden, adquiriendo aquéllos propiedades de estos últimos. Cuando el índice Na+/K+ fue establecido en mayor de 3 para clasificar los dos tipos de quistes, pudimos apreciar que los quistes II únicos presentaron menor volumen, pero mayores valores de pH que rozaron la significación estadística (p = 0,058), factor este que, junto con el Cl-, ayuda también a clasificar los quistes<sup>19</sup>.

Los resultados anteriores nos inducen a considerar que los quistes tipo II únicos presentan unas características bioquímicas distintas de cuando se asocian con quistes tipo I, de tal modo que en esta situación adquieren ciertas propiedades de estos últimos. Esto parece traducir un distinto ambiente fisiopatológico subyacente.

## Bibliografía

- Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE. Breast carcinoma: risk and detection. Philadelphia: WB Saunders, 1981.
- Malatesta M, Mannello F, Sebastiani M, Cardinali A, Marcheggiani F, Reno F, et al. Ultrastructural characterization and biochemical profile of human gross cystic breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1998;48:211-9.
- Ciatto S, Biggieri A, Rosselli del Turco M, Bartoli D, Iossa A. Risk of breast cancer subsequent to proven gross cystic disease. *Eur J Cancer* 1990;26:555-7.
- Budai B, Szamel I, Sulyok Z, Nemeth M, Bak M, Kralovanszky J, et al. Influence of hormonal status of patients with cystic disease on the composition of cyst fluid and breast cancer risk. *Anticancer Res* 2000;20:3879-86.
- Purohit A, Budai B, Wang DY, Willemsen EL, De Winkel A, Parish D, et al. Modulation of oestrone sulphate formation and hydrolysis in breast cancer cells by breast cyst fluid from British and Hungarian women. *Br J Cancer* 2000;82:492-6.
- Miller WR, Dixon JM, Scott WN, Forrest APM. Classification of human breast cysts according to electrolyte and androgen conjugate composition. *Clin Oncol* 1983;9:227-32.
- Vizoso F, Fueyo A, Allende MT, Fernández J, García Moran M, Ruibal A. Evaluation of human breast cyst according to their biochemical and hormonal composition and cytological examination. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:209-14.

8. Vizoso Piñeiro F. Fisiopatología de la enfermedad quística de la mama. *Cir Esp* 1995;57:360-9.
9. Shwartz MK, Fleisher H, Breed C. Enzyme composition of human breast cyst fluid. *Clin Chem* 1976;22:1213-4.
10. Lai LC, Chilchik W, Shaikh NA, Reed MJ, James VHT. Relationship between epidermal growth factor and dehydroepiandrosterone and its sulphate in breast cyst fluid. *Eur J Cancer* 1989;60:320-3.
11. Ruibal A, Nuñez MI, Schneider J, Del Río MC, Rabadan F, Tejerina A. Transforming growth factor beta 2 (TGFb2) and dehydroepiandrosterone sulphate levels in breast macrocysts fluids. Different behaviour according to the type of cyst. *Int J Biol Markers* 1998;13:173-5.
12. Vizoso F, Allende MT, Fernández J, Suárez B, Roiz MC, Ruibal A: Total lactate dehydrogenase and tumor necrosis factor alpha levels in cyst fluid of women with gross cystic breast disease. *Int J Biol Markers* 1992;7:123-5.
13. Dogliotti L, Orlandi F, Torta M, Buzzi G, Naldoni C, Mazzotti A, et al. Cations and dehydroepiandrosterone –sulphate in cyst fluid of pre and menopausal patients with gross cystic disease of the breast. Evidence for the existence of subpopulations. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1301-7.
14. Secreto G, Recchione C, Fariselli G, Grignolio E, Di Pietro S. Circulating levels and breast cyst fluid concentrations of human chorionic gonadotrophin, progesterone and testosterone in women with gross cystic breast disease. *Tumori* 1984;70:523-7.
15. Page DL, Dupont WD. Are breast cysts a premalignant markers? *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:635-6.
16. Dixon JM, Miller WR, Scott WN. The morphological basis of human breast cyst populations. *Br J Surg* 1983;79:604-6.
17. Vizoso F, Allende MT, García Muñiz JL, Alexandre A, Fueyo A, Ruibal A. Serum prolactin levels in women with gross cystic disease. *Int J Biol Markers* 1992;7:226-9.
18. Budai B, Szamel I, Sulyok Z, Nemet M, Bak M, Otto S, et al. Characteristics of cystic breast disease with special regard to breast cancer development. *Anticancer Res* 2001;21:749-52.
19. Bradlow HL, Breed CN, Nisselbaum JS, Fleischer M, Schwartz MK. pH as a marker of breast cyst fluid biochemical type. *Eur J Surg Oncol* 1984;10:721-4.