

REVISIÓN DE CONJUNTO

Los hamartomas de la mama

I. González-Blanco, A.B. Rodríguez-Bújez, A. Román, J. Marina e I. Tarancón

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

ABSTRACT

Hamartomas of the breast are benign, low incidence tumors that have received little attention until fairly recently.

Macroscopically they are well delineated, firm tumors that are constituted by a variable mixture of mature epithelial elements, fibrous tissue and fat.

A good quality mammogram and specific histopathological findings are the base for an accurate diagnosis. On occasions they can be associated with a malignant mammary process, in which case it is recommended a complementary oncological treatment after surgical removal.

INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

El hamartoma de mama está clasificado según la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del grupo de tumores mamarios benignos de los tejidos blandos.

El término *hamartoma*, introducido por Albrecht en 1904, proviene de la raíz griega *amartenein*, que significa «cometer errores» y designa una forma de crecimiento hístico anómalo, con frecuencia de aspecto pseudotumoral. Está caracterizado por una mezcla incongruente de estructuras hísticas maduras, que se comportan cuantitativa y estructuralmente de manera anormal.

En 1928, Prym describe con el nombre de *mastoma* una tumoración mamaria fibrosa con márgenes claramente definidos y que conceptualmente coincide con la definición de hamartoma.

En 1968, Hogeman y Ostberg describen 3 casos de tumores mamarios poslactancia que compartían cuali-

dades con los tumores descritos por Prym, y postulan una relación causal con el ambiente hormonal durante el puerperio^{1,2}.

El término *hamartoma*, como tal, fue usado por primera vez en la Clínica Mayo, en 1971, por Arrigoni et al, descrito como un tumor de la mama bien definido y encapsulado, compuesto por tejido glandular mamario con una disposición lobular, estroma fibroso y una cantidad de tejido adiposo en proporciones variables.

Desde entonces se han documentado diferentes características clinicopatológicas, hasta que McGuire y Cohn identificaron 3 principales tipos de hamartoma en función de su composición: hamartomas fibrosos, adiposos y fibroadiposos³.

En 1981, los hamartomas mamarios son reconocidos como tales en la clasificación de la OMS y se definen como un pseudotumor bien circunscrito que contiene en su interior ductos y lóbulos adyacentes a una variable cantidad de tejido conectivo fibroso o adiposo.

DEFINICIÓN

Los hamartomas mamarios se pueden designar también como fibroadenolipomas, lipofibroadenomas o adenolipomas. Son tumoraciones mamarias benignas, individuales, de consistencia firme y de límites netos macroscópicamente que se originan del lobulillo mamario. Representan una entidad muy poco frecuente, si bien es cierto que los datos de incidencia y prevalencia varían en función de las series consultadas. Su pequeño tamaño y su consistencia semejante al tejido mamario normal hacen difícil su diagnóstico durante la exploración clínica. También puede pasar inadvertido al patólogo, ya que están formados por una cantidad de tejido mamario no patológico, pero con una disposición desordenada^{3,4}.

Aceptado para su publicación el 21 de abril de 2004.

Se cree, por tanto, que este tipo de tumores, con sus peculiares características clínicas e histológicas, está infradiagnosticado, lo que explicaría que sólo se hayan publicado 320 casos desde 1928. De las series publicadas, destacamos la de Charpin et al, que con 41 casos publica la serie más extensa y establece que estos tumores representan el 4,8% de los tumores mamarios benignos y el 1,2% de todas las biopsias con enfermedad benigna. Fisher et al documentan 35 casos sobre 7.500 biopsias de mama, lo que sitúa a los hamartomas con una incidencia del 0,46% y una frecuencia sobre la enfermedad benigna del 1,28%. Kronsbein et al recogen, en su serie de 19 pacientes, que acontecen en el 0,7% de las biopsias con histología benigna^{2,5}.

Esta incidencia establecida se modificará, en la actualidad, con la implantación de las campañas de cribado del cáncer de mama. Se ha demostrado que no hay diferencias de incidencia en relación con el origen étnico, los hábitos dietéticos o la industrialización del país de origen.

Habitualmente, la edad de presentación es muy variable y se han publicado casos entre los 16 y los 90 años, con una edad media de diagnóstico sobre los 45 años, es decir, casi 2 décadas más tarde que la edad promedio para el diagnóstico del tumor mamario benigno más frecuente, el fibroadenoma. No consta significación estadística respecto a ninguna lateralidad, su tamaño oscila de manera notoria, y se han publicado hamartomas de más de 25 cm de diámetro y con un peso superior a los 3.000 g^{6,7}.

Por lo general, los hamartomas tienen 3 formas clínicas de presentación sobre la glándula mamaria de la mujer. En numerosos estudios su hallazgo fue ocasional, al comportarse de forma asintomática, y se diagnosticó durante una campaña de cribado mamográfico o durante un examen ginecológico sistemático. De manera más frecuente, la mujer consulta por un nódulo mamario doloroso y de crecimiento lento. En otras ocasiones, y sobre todo en pacientes jóvenes, el motivo de consulta es un agrandamiento progresivo e indoloro de la glándula mamaria afectada que conduce a una notable asimetría.

Hay datos bibliográficos que denotan una especial peculiaridad de comportamiento por parte del hamartoma o fibroadenolipoma. A modo de pinceladas podemos destacar que no se han descrito casos de hamartoma bilateral o en el varón. Sí que está verificado algún caso de hamartomas múltiples en la misma mama o hamartomas que por su gran medida ocupan varios cuadrantes. No se ha podido establecer una evidencia de asociación causal con otras enfermedades de la mama, ya sean malignas o benignas.

Raramente aparece en tejido mamario ectópico, aunque está descrito un caso de hamartoma en el tejido ectópico de localización inguinal⁸.

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia permanece en el capítulo de la incertidumbre. Aunque el papel hormonal en su patogenia es controvertido, el trabajo de Hogeman y Ostberg, que verificó varios casos de hamartomas diagnosticados al suprimir el período de lactancia, indujo a mantener como hipótesis la idea endocrinológica como base etiológica. Con posterioridad, se ha descartado esta relación, aunque se mantiene la duda sobre si la tasa de crecimiento tumoral se acentúa bajo la influencia hormonal de estrógenos y progesterona¹.

Recientemente, estudios sobre la estructuración histológica y los específicos hallazgos por inmunohistoquímica sugieren que podría tratarse de una enfermedad disgenésica más que de un verdadero proceso tumoral. Esta tesis se apoya en que los hamartomas se observan con frecuencia en otros procesos disgenésicos, entre los que destaca la enfermedad de Cowden, una genodermatosis que manifiesta un aumento de frecuencia de cáncer de mama, a menudo bilateral, hipertrofia mamaria virginal y hamartomas de mama. Se hereda de forma autosómica dominante y, además de la enfermedad mamaria descrita, presenta un incremento del riesgo para desarrollar tumores malignos y benignos en la piel y el tiroides. El estudio citogenético de los hamartomas de mama muestra un punto de translocación en el cromosoma 12, dentro de una región de múltiples aberraciones, conocida por ser una región cromosómica que agrupa puntos genéticos para tumores benignos, como el mioma uterino, los lipomas y los adenomas pleomórficos de las glándulas salivares^{4,5}.

Los estudios de inmunohistoquímica efectuados con anticuerpos monoclonales muestran un patrón de captación semejante al tejido mamario normal o a la enfermedad fibroquística de la mama. Se manifiestan los receptores de estrógenos y progesterona en el epitelio y en el estroma, y existe positividad débil para la Ki 67. La negatividad para la p 53 y el c-erb-B2 refleja, de otra manera, la naturaleza no neoplásica de los hamartomas. La vimentina y las citoqueratinas resultan similares al patrón de la enfermedad fibroquística de la mama^{4,5}.

Hasta la fecha, se han documentado 6 casos de carcinoma mamario asociado al diagnóstico previo de hamartoma. El diagnóstico de sospecha asienta sobre la existencia de una tumoración radiológicamente compatible con un hamartoma, en cuyo seno se en-

marcan datos mamográficos de sospecha neoplásica. Habitualmente se interponen grupos de microcalcificaciones finas, irregulares y pleomórficas, densidades espiculadas o una asimetría de densidad bien definida. Se han contabilizado casos de carcinomas ductal y lobulillar infiltrante, así como casos de carcinomas ductal y lobulillar *in situ* o intraepiteliales^{9,10}. También se ha documentado un caso de desarrollo de un cistosarcoma en el seno de un hamartoma¹¹.

En escasísimos casos se ha confirmado el hallazgo de zonas del hamartoma con hiperplasia epitelial típica o atípica; se estima que en menos del 4%. Todos estos datos se consideran la razón para entender que la presencia de un proceso cancerígeno en el seno de un hamartoma es algo extremadamente infrecuente, y que hoy en día la mayoría de los autores están de acuerdo en que es un hallazgo coincidente en el espacio y el tiempo¹². Es el caso contrario que el de los fibroadenomas, donde se establece con rotundidad en todas las series bibliográficas un porcentaje de malignización próximo al 0,1%¹⁰.

Así, el despreciable riesgo de degeneración de un hamartoma y su asociación constante con signos radiológicos benignos típicos son suficientes razones para no indicar una actitud quirúrgica con todos los hamartomas diagnosticados.

DIAGNÓSTICO

Aunque el diagnóstico de sospecha puede ser clínico, en la mayoría de las pacientes se efectúan estudios por imagen, que ayudan a confirmar dicha afección. Habitualmente el principal método de diagnóstico radiológico se basa en la aportación mamográfica, a pesar de que se escapan a su detección un porcentaje de tumores próximo al 30%¹³.

El hamartoma es una entidad clínica con características radiológicas propias. Son lesiones que se corresponden con nódulos bien definidos, con el eje longitudinal paralelo a la superficie de la piel. Su densidad es mixta en diferente grado en función de la proporción de tejido fibroso y adiposo que conforma la tumoración. La presencia de densidades agua lobuladas y dispersas dentro de un tejido radioluciente encapsulado representa un patrón de diagnóstico habitual. Está bien delimitado y se encuentra separado del tejido mamario circundante por una zona radioluciente, o halo de seguridad, que hace las veces de pseudocápsula. En determinadas ocasiones, los hamartomas con gran cantidad de tejido fibroso y, por tanto, con elevada densidad radiológica son susceptibles de mimetizarse con un fibroadenoma o un cáncer¹⁴.

Durante el estudio mamográfico del hamartoma, toma vigencia la frase típica de «una mama en la mama», expresión que resume los datos característicos de un tejido mamario normal encapsulado en el interior de la mama, que sirven para asegurar el diagnóstico de estos tumores¹².

La ecografía tiene un papel diagnóstico poco relevante a la vista de la precisión de los estudios mamográficos. El tumor se verá bien definido con una ecogenicidad mixta, en ocasiones hipocóica, sin refuerzo acústico posterior y que deslazará estructuras vecinas. Esta apariencia ecográfica no es específica en modo alguno y los hallazgos son muy heterogéneos^{9,15}.

El estudio citológico realizado a partir de una punción-aspiración con aguja fina no aportará, en la mayoría de los casos, un diagnóstico definitivo, y sólo puede informar de la presencia de elementos celulares maduros, epiteliales, adiposos y fibrosos. Este estudio no es capaz de diferenciarlos de otros procesos mastológicos benignos, como lipomas o leiomiomas de mama. No cabe esperar un diagnóstico cierto de hamartoma mamario, que confirme una impresión mamográfica, tan sólo a partir de la citología¹⁶.

Los ensayos sobre el diagnóstico de los hamartomas mediante el empleo de la resonancia magnética nuclear, con o sin contraste, tampoco han aportado suficientes ventajas o beneficios con respecto al estudio mamográfico convencional.

Únicamente en casos de tumores con límites poco definidos y en los que se presume un gran tamaño, puede recomendarse su utilización, con el objeto de consensuar de forma preoperatoria con la paciente las posibilidades de éxito mediante la ejecución de una simple exéresis. Es decir, aporta una perspectiva diagnóstica ventajosa, cuando la estrategia terapéutica quirúrgica es dudosa, debido a la imposibilidad, por parte de la radiografía convencional, de definir de forma clara su tamaño, su localización y su extensión dentro del tejido mamario normal¹⁷.

Como consecuencia de lo argumentado hasta aquí y como en la mayoría de las enfermedades intramamarias, el diagnóstico de certeza de este tipo de tumores se resume en la sospecha mamográfica, la extirpación quirúrgica y el estudio histológico.

Macroscópicamente, son lesiones bien delimitadas que, cuando se enuclean del resto del tejido mamario, ofrecen una superficie lisa y regular. Tienen una consistencia firme, pero flexible. Su color es típicamente blanquecino con pequeñas zonas quísticas y áreas amarillentas, que corresponden al tejido graso.

Microscópicamente, mantienen unos bordes histológicos bien definidos por una pseudocápsula resultan-

te de la compresión del tejido mamario vecino. Davies et al ha documentado unos caracteres histológicos suficientemente específicos para su definición, y han demostrado que los hamartomas tienen una arquitectura en tres dimensiones que difiere de los fibroadenomas y del resto de lesiones nodulares benignas^{2,7}. Ofrece características relevantes tanto en el parénquima como en el estroma mamario¹⁸. En el parénquima mamario se observa:

- Presencia constante de ductos de configuración arqueada que rodean estructuras lobulares.

- Superficie del hamartoma con áreas nodulares compuestas por anillos concéntricos de epitelio (*herati-style*).

En el tejido conectivo se evidencia:

- Acumulación de adipocitos envueltos por el colágeno hialino.

- Acumulación de «montones» de células fibrocíticas semejantes a semillas de comino en el estroma interlobular.

- Presencia frecuente de hiperplasia pseudoangiomatosa, multitud de capilares y proliferación en abanico de vasos linfangiomatosos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Son entidades en las que se debe realizar un diagnóstico diferencial, tanto radiológica como histológicamente, con otra afección tumoral mamaria benigna. Este grupo esencial está conformado por el adenofibroma, el lipoma, el lipoleiomioma, el tumor phyllodes de grado I y la displasia mamaria.

En cuanto a la clínica y durante la fase de estudio de una macromastia juvenil, hay que valorar otro tipo de enfermedades para establecer un diagnóstico diferencial con el hamartoma. Entre ellas destacan la hipertrofia mamaria virginal, de presentación habitualmente bilateral, y el fibroadenoma juvenil, que puede ser uni o bilateral¹⁹.

TRATAMIENTO

El tratamiento básico consiste en la exéresis de la lesión. No se han descrito recidivas tras una correcta extirpación. Sin embargo, no todos los hamartomas que se diagnostican con signos mamográficos específicos son subsidiarios de tratamiento con cirugía.

En virtud de la gran variación de tamaño que ofrece este tipo de tumor, las técnicas quirúrgicas que se pueden emplear son de diferente complejidad. Tamaños pequeños y medianos se solventan con la exéresis simple mediante enucleación; el tejido circundante se adaptará al defecto de espacio dejado. Tamaños gran-

des y gigantes que ocasionan graves asimetrías mamarias requieren una fina valoración para mantener la estética de la mama restante. En estos casos se emplean técnicas del tipo de la mastectomía subcutánea, con reconstrucción inmediata con prótesis de silicona, la tumorectomía con mamoplastia de reimplantación del complejo areola-pezones o procedimientos quirúrgicos de mastopexia^{19,20}.

Por otra parte, y en los hamartomas en los que coincide una enfermedad tumoral ductal o lobulillar, se aplicarán los protocolos específicos de cirugía oncológica según el grado de infiltración. Así, la cirugía conservadora se completará con la realización de una linfadenectomía axilar reglada, y posteriormente se utilizarán tratamientos oncológicos adyuvantes mediante radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia, según corresponda.

RESUMEN

Los hamartomas de mama son tumoraciones benignas con escasa incidencia y que, por tanto, han recibido atención en una fecha relativamente reciente. Macroscópicamente son lesiones bien delimitadas y de consistencia firme, formadas por una proporción variable de elementos maduros epiteliales, de tejido fibroso y adiposo.

Un estudio mamográfico de calidad y los hallazgos histológicos específicos son la base para un diagnóstico certero. En ocasiones pueden asociarse con un proceso mamario maligno, en cuyo caso está recomendado complementar la exéresis con un tratamiento oncológico reglado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yeu YM, Kong JH, Cheung F, Chong SF. Mammary hamartoma: is clinical diagnosis possible? Coll Surg Edinb 1997;42:272-82.
2. Fisher CJ, Hanby AM, Robinson L, Millis RR. Mammary hamartoma. A review of 35 cases. Histopathology 1992;20:99-106.
3. Gogas J, Markopoulos C, Gogas H, Skandalakis P, Kontzoglou K, Stavridou A. Hamartomas of the breast. American Surgeon 1994;60:447-50.
4. Hebert M, Sandbank J, Liokumovich P, Yanai O, Pappo I, Karni T, et al. Breast hamartomas: clinicopathological and immunohistochemical studies of 24 cases. Histopathology 2002;41:30-4.
5. Charpin C, Mathoulin MP, Andrac L, Barberis J, Boulat J, Sarradour B. Reappraisal of breast hamartomas. Path Res Pract 1994;190:362-71.
6. Rubio D, Prieto MA, Calderay Domínguez M, López MJ, Martín I. Hamartomas de mama. Prog Obstet Ginecol 2003;46:10-4.
7. Ohtake T, Kimijima I, Fukushima T, Sekikawa K, Takenoshita S. Giant mammary hamartoma diagnosed by stereomi-

- croscopic analysis of the mammary glandular tree in an adolescent girl: Report of a case. *Surg Today* 2001;31:433-7.
8. Dworak O, Reck T, Greskötter KR, Kocherling F. Hamartoma of an ectopic breast arising in the inguinal region. *Histopathology* 1994;24:169-71.
 9. Baron M, Ladonne JM, Gravier A, Picquenot JM, Berry M. Invasive lobular carcinoma in a breast hamartoma. *Breast J* 2003;9:246-8.
 10. Lee EH, Wylie EJ, Bourke AG, Bastiaan de Boer W. Invasive ductal carcinomas arising in a breast hamartoma: Two case reports and review of the literature. *Clin Radiol* 2003;58:80-3.
 11. Rosen PP, Romain K, Liberman L. Mammary cystosarcoma with mature adipose stromal differentiation (lipophyllodes tumour) arising in a lipomatous hamartoma. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:91-4.
 12. Anani PA, Hessler CH. Breast hamartoma with invasive ductal carcinoma. *Path Res Pract* 1996;192:1187-94.
 13. Wahner-Roedler DL, Sebo TJ, Gisvold JJ. Hamartomas of the breast: Clinical, Radiologic and Pathologic Manifestations. *Breast J* 2001;2:101-5.
 14. Aggelatou R, Mouselimi M, Panou A. The role of mammography in the diagnostic approach of breast hamartomas. *Eur J Gynaec Oncol* 1998;4:399-400.
 15. Black J, Metcalf C, Wylie EJ. Ultrasonography of breast hamartomas. *Australas Radiol* 1996;40:412-5.
 16. Tse GM, Law BK, Ma TK, Chan AB, Pang LM, Chu WC, et al. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2002;55:951-4.
 17. Kievit HC, Sikkenk AC, Thelissen GR, Merchant TE. Magnetic resonance image appearance of hamartoma of the breast. *Magnetic Resonance Imaging* 1993;11:293-8.
 18. Davies JD, Kulka J, Mumford AD, Armstrong JS, Wells CA. Hamartomas of the breast: six novel diagnostic features in three-dimensional thick sections. *Histopathology* 1994;24:161-8.
 19. Weinzweig N, Botts J, Marcus E. Giant hamartoma of the breast. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1216-9.
 20. Blomqvist L, Malm M, Fernstad R. Hamartoma of the breast: surgical treatment and reconstruction. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1997;31:365-9.