

Desórdenes funcionales del endometrio. Parte II.

HOSPITAL DOCENTE PROVINCIAL GINECOBSTÉTRICO. "JULIO R. ALFONSO
MEDINA".

Desórdenes funcionales del endometrio. Parte II.
Functional disorders of endometrium. Part Two.

AUTOR

Dr. David García Marqués. (1)

(1) Especialista de 2do Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente de la FCMM.

RESUMEN

A pesar de la frecuencia con la que mujeres en plena etapa reproductiva acuden a consulta aquejadas de infertilidad, sangrado vaginal anormal o ambos, y del elevado número de casos cuyo trastorno de base es un desorden endometrial funcional, tanto ginecólogos como patólogos tienden a desinteresarse en el estudio de este grupo de fenómenos que requieren para su comprensión de conocimientos elementales de la fisiopatología del aparato genital femenino, especialmente del ciclo menstrual y las interrelaciones hormonales entre endometrio, ovario y el eje hipotálamo-hipofisario. Es por ello que decidimos hacer esta revisión en la que se proponen conceptos, definiciones y una clasificación práctica de estos desórdenes con el propósito de orientar y estimular a aquellos encargados de diagnosticarlos y tratarlos, enfatizando que la clave del éxito estriba en la estrecha relación entre clínicos y patólogos.

DESCRIPTORES(DeCS):

ENDOMETRIO/ fisiopatología
DISTURBIOS DE LA MENSTRUACIÓN /diagnóstico
FEMENINO
ADULTO

INTRODUCCIÓN.

En esta segunda parte del trabajo expondremos la clasificación que proponemos para estos trastornos así como las características histopatológicas de cada uno de los mismos.

CLASIFICACIÓN E HISTOPATOLOGÍA

Algunos autores, al tratar los trastornos funcionales del endometrio se limitan a describir una serie de entidades a manera de una lista sin relaciones o asociaciones etiológicas o fisiopatológicas (1,2), otros suelen dividirlos en ovulatorios y anovulatorios (3,6) o en grupos dependiendo de una base etiológica determinada (7,9). Personalmente prefiero la clasificación de estos trastornos de acuerdo a las fases del ciclo menstrual pues considero que para los patólogos puede resultar más útil desde los puntos de vista práctico y didáctico. De esta manera he tomado como modelo la clasificación empleada por Márquez Ramírez (3) para proponer la siguiente:

Alteraciones de la fase proliferativa
Endometrio inactivo \ atrofia
Endometrio débilmente proliferativo
Endometrio proliferativo desordenado
Hiperplasia endometrial sin atipia
Alteraciones de la etapa secretora
Fase lútea insuficiente
a) Retardo coordinado del desarrollo endometrial
b) Asincronía glándulo-estromal
c) Maduración irregular del endometrio
Alteraciones de la fase menstrual
Descamación irregular del endometrio
Endometrio inactivo (en reposo)
Es el resultado de una estimulación endometrial insuficiente por deficiencias hipotálamo-hipofisarias u ováricas.

Los especímenes son generalmente escasos y fragmentados. Histológicamente se aprecian glándulas con contorno tubular simple de escaso diámetro, revestidas por una capa única de células columnares con núcleos ovales de cromatina condensada sin nucleolo evidente. El estroma está compuesto por células pequeñas densamente empacadas muchas de las cuales tienen aspecto alargado. Las figuras mitóticas en glándulas y estroma están ausentes o extremadamente dispersas (Fig. No. 2).

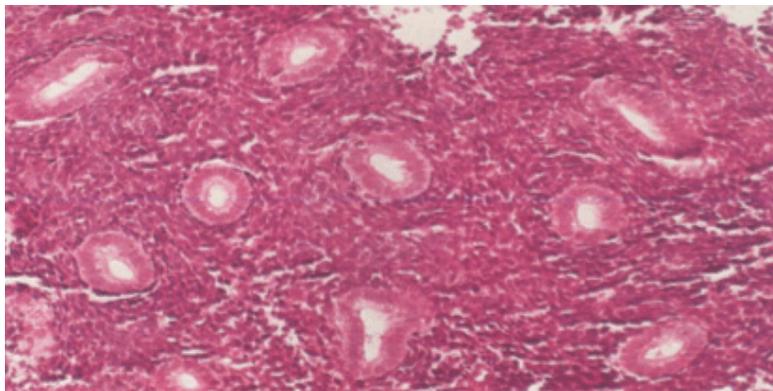


Figura No. 2

Las pacientes usualmente se presentan con amenorrea u oligomenorrea, siendo la infertilidad el motivo más frecuente de consulta.

Obviamente, si la carencia de estimulación continúa por un apreciable período de tiempo el endometrio se tornara atrófico e indistinguible del visto después de la menopausia. (5-8)

Endometrio débilmente proliferativo (proliferación insuficiente)
Obedece a las mismas causas y presenta manifestaciones clínicas semejantes a las del endometrio inactivo. Posee características histológicas intermedias entre las de un endometrio en reposo y las de un endometrio proliferativo normal. Las glándulas siguen siendo tubos estrechos revestidos por un epitelio columnar simple o estratificado. Los núcleos son prolongados, de cromatina densa y se observan figuras mitóticas escasas espaciadas. El estroma, que es densamente celular con pequeñas células poliédricas o fusiformes, de escaso citoplasma y núcleo oval con cromatina densa, ayuda a diferenciar al endometrio débilmente proliferativo del de la fase proliferativa inicial normal cuyo estroma recuerda al

tejido de granulación con células fusiformes y una matriz laxa basófila. (9) (Fig. No.3).

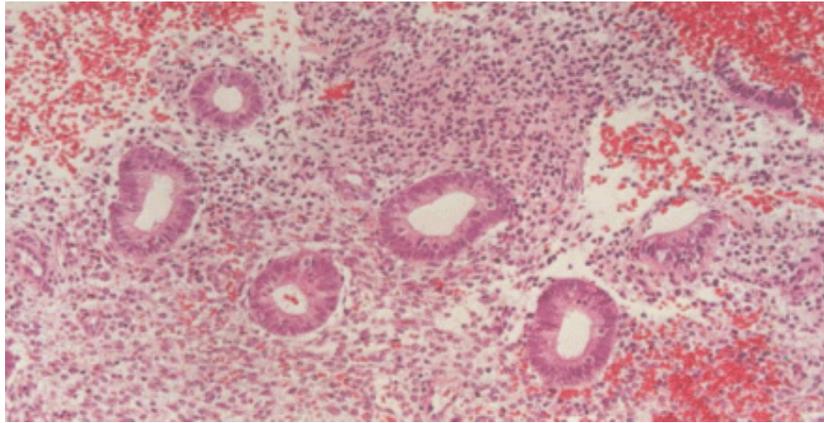


Figura No.3

Endometrio proliferativo desordenado (proliferación irregular)

El endometrio proliferativo desordenado es un endometrio histológicamente anormal que responde fisiológicamente de forma apropiada a un estímulo estrogénico prolongado y sin oposición progestágena como el que puede observarse en la producción estrogénica excesiva por un folículo persistente, en el síndrome del ovario poliquístico, en la hiperplasia estromal ovárica y otros tumores del ovario. También se ha sugerido una posible ausencia de receptores endometriales para la progesterona. Las pacientes usualmente acuden a consulta por infertilidad o sangrado anormal generalmente en forma de polimenorrea. Las glándulas tubulares van desde rectas a tortuosas, algunas con bifurcaciones y evaginaciones, la mayoría muestra un diámetro estrecho mientras que algunas están dilatadas. El epitelio de revestimiento glandular es estratificado con abundancia de figuras mitóticas. Los núcleos son elípticos y regulares. El estroma es denso compuesto por células pequeñas, poligonales o fusiformes con núcleos ovales que recuerdan a los de la fase proliferativa (Fig. No 4). Con frecuencia se observan signos de descamación no menstrual y fragmentación glándulo-estromal.

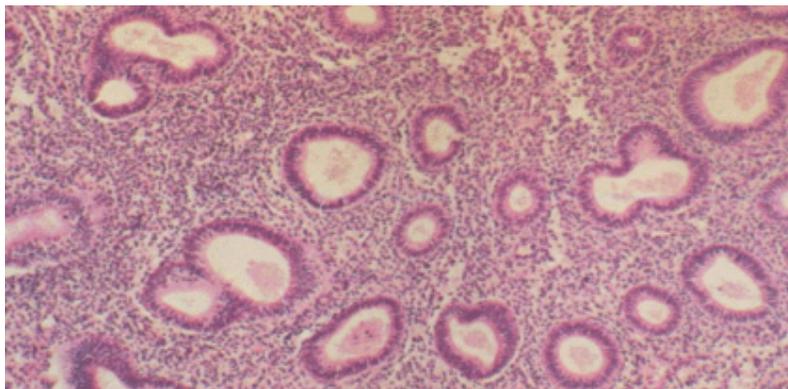


Figura No.4

Como la proliferación desordenada colinda con la hiperplasia simple, la diferenciación entre ambas puede ser difícil aunque probablemente ésta carezca de significado práctico al tener ambas lesiones una probabilidad muy remota de

evolucionar al cáncer y pueden ser tratadas de la misma manera, sin embargo en la mayoría de los casos la distinción no es difícil. La proliferación desordenada se caracteriza por una mezcla de glándulas normales con otras arquitecturalmente anómalas, en contraste, las glándulas en la hiperplasia son uniformemente anómalas y el volumen endometrial es mayor. La hiperplasia focal comparte con la proliferación desordenada la presencia de glándulas normales y anormales pero en la primera estas están separadas o en focos en vez de entremezcladas. Debe hacerse también diagnóstico diferencial con los pólipos endometriales cuyas glándulas pueden mostrar ligeras anomalías arquitecturales pero su estroma es usualmente fibroso, con vasos sanguíneos de paredes gruesas. (7, 8)

Hiperplasia endometrial

La inclusión de las hiperplasias dentro de los trastornos funcionales es como hemos mencionado controversial, al encontrarse en la frontera entre las entidades que tienen su origen en un desequilibrio hormonal y otras como el carcinoma que, pudiendo tener un origen similar se tornan lesiones primarias autónomas lo que las excluye de esta categoría.

A nuestro entender, los numerosos estudios realizados en los últimos años sobre la carcinogénesis endometrial pudieran ayudar a resolver este dilema. Diversas alteraciones moleculares como mutaciones en PTEN, ras y la expansión clonal parecen intervenir en la transformación de una hiperplasia no atípica en atípica la cual a su vez comparte todas estas alteraciones con el carcinoma endometriode de quien se considera precursor. Estudios sobre la clonalidad han demostrado que la hiperplasia atípica es una lesión clonal y cuando está asociada a carcinoma ambos derivan del mismo clon. El endometrio normal y otros tipos de hiperplasia endometrial no se muestran como clonales por lo que si se considera la clonalidad como un prueba de neoplasia, entonces la hiperplasia atípica pudiera ser vista como una forma de neoplasia no invasiva. (10)

Basados en estas evidencias proponemos incluir las hiperplasias sin atipia dentro del grupo de las alteraciones funcionales de la fase proliferativa y excluir de esta categoría a la hiperplasia atípica.

La hiperplasia endometrial es una respuesta proliferativa a la estimulación estrogénica. Esta proliferación es anormal y se identifica por cambios en la arquitectura glandular comparada con la fase proliferativa normal. La atipia nuclear puede o no estar sobreañadida al patrón estructural anormal. Puede definirse como una proliferación de glándulas de tamaño y formas irregulares con un incremento en la proporción glándula / estroma comparada con el endometrio proliferativo. El proceso es difuso pero no necesariamente afecta todo el endometrio. Las pacientes acuden al médico generalmente aquejadas de sangrado vaginal anormal y excesivo en forma de polimenorrea y también para ser atendidas por la incapacidad de concebir.

De forma general la histología muestra un aumento de la proporción glándulas / estroma así como variación del tamaño y forma glandular. Los grados menores de hiperplasia se caracterizan por dilatación glandular y evaginaciones saculares del epitelio glandular hacia el estroma. En los grados mayores las glándulas se hacen complejas y ramificadas con contornos irregulares e invaginaciones o pliegues hacia las luces. Además las glándulas se aglutinan disminuyendo considerablemente el estroma entre ellas (back-to-back). La característica más importante a evaluar es la presencia o ausencia de atipia nuclear. Cuando no hay atipia, los núcleos están orientados basalmente, tienen contornos lisos y uniformes, su forma es oval y el aspecto general es similar a los de las glándulas proliferativas normales.

Las células con atipia nuclear son estratificadas y muestran pérdida de la polaridad así como un incremento de la proporción núcleo / citoplasma. Los núcleos están agrandados, de tamaño y forma irregulares, hipercromáticos, con la cromatina en gránulos toscos, una membrana nuclear gruesa y nucleolo prominente. Su forma tiende a ser redondeada comparada con el núcleo oval de la fase proliferativa y de la hiperplasia sin atipia. Con frecuencia tienen una apariencia clara o vesiculosa con condensación de la cromatina alrededor de la membrana nuclear. La atipia nuclear es variable tanto cualitativa como cuantitativamente. No todas las glándulas contienen células atípicas y en una glándula individual pueden haber células atípicas y no atípicas. Si la atipia es escasa en células aisladas debe ignorarse, pero si es evidente sin una búsqueda diligente debe hacerse el diagnóstico de hiperplasia atípica. La gradación de la atipia en ligera, moderada y severa es subjetiva y no reproducible.

El aumento en el grado de complejidad y aglutinamiento glandular parece aumentar la posibilidad de malignización pero no tanto como la atipia citológica. La clasificación descrita anteriormente toma en cuenta tanto las anomalías citológicas como arquitecturales.

Hiperplasia Simple: Su apariencia histológica es la de un endometrio que está aumentado en volumen y cualitativamente diferente de un endometrio cíclico normal. Tanto las glándulas como el estroma participan en el proceso por lo que las glándulas no están particularmente aglutinadas, son por lo general uniformemente redondeadas pero pueden mostrar marcada variación en su forma y muchas presentan dilatación quística. En otros casos las glándulas están sólo escasamente dilatadas y focalmente aglutinadas. El epitelio que las reviste es pseudoestratificado a escasamente estratificado, con células columnares, mitosis ocasionales y por definición carece de atipia nuclear. Ocasionalmente las glándulas pueden mostrar evaginaciones saculares.

El estroma es también reactivo, uniformemente celular, puede presentar mitosis y contiene vasos sanguíneos pequeños regularmente distribuidos que recuerdan las arteriolas espirales vistas en el endometrio secretor tardío o los vistos en los tumores del estroma endometrial de bajo grado (Fig. 5) .

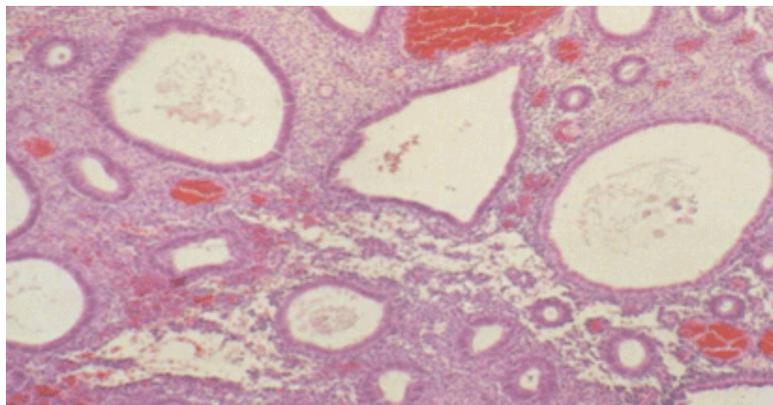


Figura No.5

Hiperplasia Compleja:

Se distingue de la hiperplasia simple por un mayor grado de proliferación glandular, con acentuada aglomeración de las glándulas que reduce marcadamente el estroma interglandular el cual puede estar sólo representado por pocas células aunque por

definición siempre se ven algunas células estromales normales. Usualmente hay una gran variación en el tamaño y forma de las glándulas, muchas de las cuales presentan evaginaciones saculares y brotes laterales así como pliegues intraluminales (Fig. 6).

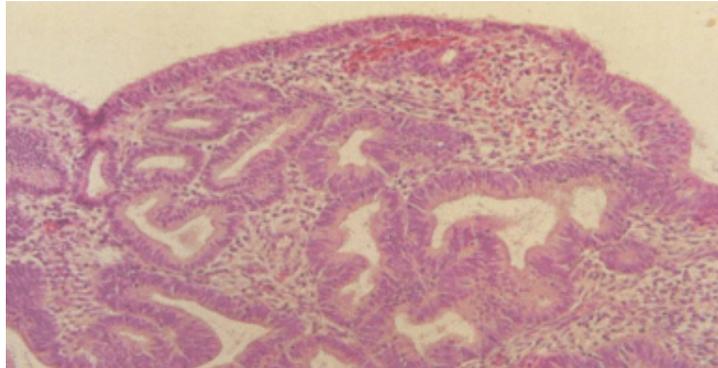


Figura No.6

La estratificación epitelial y la actividad mitótica generalmente se corresponden con el grado de complejidad arquitectural aunque pueden ser discordantes. La estratificación epitelial promedia entre dos y cuatro capas de células aunque algunas glándulas presentan poca o ninguna estratificación. La actividad mitótica es variable aunque por lo general no es muy abundante (menos de 5 mitosis por 10 HPF). No hay atipia celular. (11-13)

Fase lútea Insuficiente

Usualmente las pacientes se presentan por infertilidad, abortos a repetición o sangrado anormal frecuentemente a mitad del ciclo.

Se describen tres patrones histológicos que sugieren el diagnóstico de fase lútea insuficiente:

a) Retardo coordinado del desarrollo endometrial: Por las razones expuestas más arriba, una biopsia que exhibe un retardo coordinado del desarrollo endometrial comparado con la fecha cronológica del ciclo usualmente brinda sólo una evidencia débil de DFL. Microscópicamente el espécimen puede ser perfectamente compatible con cualquier etapa de la fase secretora y muestra una maduración coordinada de glándulas y estroma. El patólogo debe brindar un diagnóstico descriptivo de una fase secretora normal independientemente de la FUR. La fuente del diagnóstico de Fase Lútea Insuficiente en estos pacientes está en la buena correlación clínico-patológica. La fecha cronológica del ciclo debe ser óptimamente establecida preferentemente por detección ultrasonográfica de la ovulación o al menos por la determinación sérica de la oleada de LH más que por la fecha del último período o la del próximo o por la inspección de la curva de la temperatura basal corporal. Mientras mayor sea la diferencia entre la fecha histológica y una fecha cronológica bien determinada, mayor será la probabilidad de identificar un estado disfuncional. Se recomienda que esta diferencia sea al menos de tres días y que este resultado se mantenga en dos o más ciclos. (8)

b) Asincronía glándulo-estromal: Puede ser definida como una disparidad en la maduración de las glándulas comparada con la del estroma debiendo existir una diferencia entre ambos de al menos dos días. Usualmente es el estroma el que se encuentra en un estado más avanzado de maduración por lo que uno puede identificar por ejemplo glándulas con vacuolas subnucleares propias del día 17 del

ciclo en un estroma que contiene arteriolas espirales bien desarrolladas como se observa en el día 23 (Fig. 7). La presencia de edema estromal es un indicador por sí sólo poco confiable de maduración del estroma ya que puede ser un artefacto por lo que no debe usarse para el diagnóstico de este trastorno. La biopsia con una asincronía glándulo-estromal puede ser designada histopatológicamente como tal independientemente de la fecha cronológica. (9)

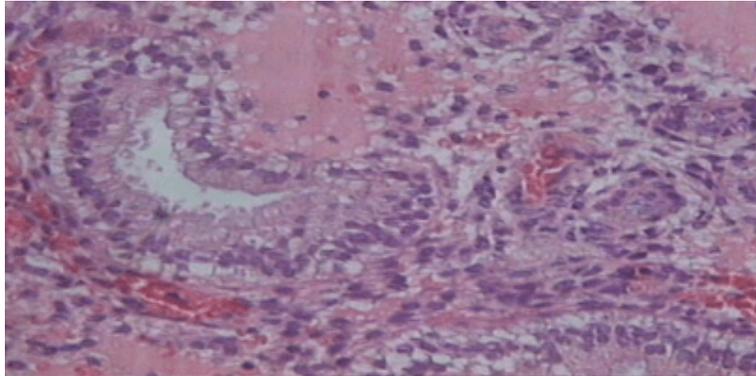


Figura No.8

c) Maduración irregular del endometrio: Se reconoce por la presencia de fragmentos de endometrio en los que se observa una maduración sincrónica normal pero las fechas histológicas entre diferentes áreas o fragmentos difiere en al menos dos días(Fig.8). La maduración del endometrio secretor normal es lo suficientemente uniforme para que no se identifique una discrepancia de dos días en diferentes porciones del fundus. La maduración irregular es un patrón de fase lútea deficiente extremadamente inusual y se debe ser cuidadoso en no confundir fragmentos del endometrio ístmico o de la capa basal con áreas de maduración retardada. Los pólipos pueden ser también fuente de confusión. El endometrio ístmico es reconocido por la mezcla ocasional de glándulas de aspecto endocervical y un estroma menos celular de aspecto fibroso. La capa basal tiene una apariencia prácticamente invariable con glándulas de epitelio débilmente estratificado, con células hiper cromáticas, ausencia de secreción intracitoplasmática y un estroma densamente celular. Los pólipos por su parte muestran típicamente glándulas proliferantes en un estroma densamente fibroso con vasos sanguíneos de mediano calibre de paredes engrosadas.

En ocasiones la biopsia endometrial tomada por sospecha de fase lútea insuficiente muestra una maduración sincrónica de glándulas y estroma que histológicamente compagina con la fecha cronológica pero los cambios parecen débilmente desarrollados. Las glándulas pueden mostrar un diámetro estrecho, carecer de aspecto aserrado y tener escasa secreción luminal en la fase intermedia. El significado funcional de estos hallazgos es incierto pero merece al menos que sea descrito y comentado en el reporte anatomopatológico. (8)

DESCAMACIÓN IRREGULAR DEL ENDOMETRIO

Es una entidad clínico-patológica caracterizada por un flujo menstrual profuso y prolongado (menorragia) acompañado en la biopsia de una mezcla de áreas endometriales secretoras, otras en disociación menstrual y zonas regenerativas. Las pacientes típicamente se encuentran en su edad reproductiva media y muestran una fertilidad normal. El flujo menstrual puede comenzar en el momento adecuado o antes o después de lo esperado pero por definición continúa por más de cinco días. El sangrado anormal puede limitarse a un solo episodio o repetirse en

cada ciclo. La patogénesis está relacionada con alguna forma de sangrado por exceso de progesterona generalmente producida por un cuerpo lúteo que no involuciona o lo hace lentamente al final del ciclo menstrual. Es importante que la biopsia sea tomada cuando el sangrado está bien establecido, aproximadamente en su quinto día.

El endometrio muestra las características de descamación menstrual sobre impuestas a una estimulación progestágena mantenida dando una apariencia histológica que puede ser difícil de interpretar. El estroma muestra áreas de transformación predecidual con numerosos granulocitos mientras que en otras se puede observar la hemorragia y fragmentación propias de la menstruación. Las arteriolas espirales pueden ser prominentes. Muchas glándulas por su parte pueden mostrar actividad secretora pero la característica más llamativa de este trastorno es la presencia de glándulas de aspecto estrellado con luces estrechas debido al encogimiento del estroma circundante. (Fig. 9)

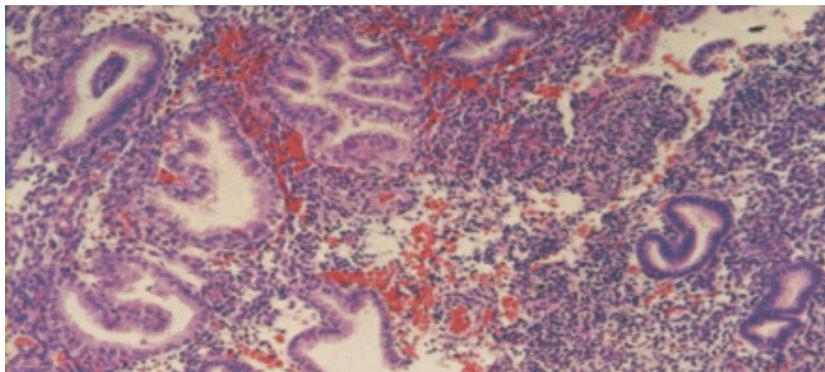


Figura No.9

En algunos sitios puede verse el fenómeno de Arias-Stella sobre todo en casos consecutivos a un evento gestacional. Con cierta frecuencia pueden observarse zonas de endometrio en regeneración que recuerdan a la etapa proliferativa temprana.

Esta bizarra combinación de apariencias es la que debe alertar al patólogo sobre la posibilidad de una descamación irregular del endometrio. (6, 8, 14, 15) En el momento en que este trastorno fue descrito, se consideró un problema frecuente que causaba aproximadamente del 10 al 17% de los casos de sangrado uterino disfuncional. Se describió en el primer ciclo ovulatorio posterior a un embarazo intra o extrauterino, mola hidatidiforme o aborto, también relacionado a poliovulación espontánea o con terapia anticonceptiva o progestágena. En la actualidad, sin embargo ocupa un lugar limitado en el campo de la ginecopatología, es un diagnóstico que requiere una historia específica de sangrado menstrual por más de cinco días y probablemente esté restringido a ese evento bastante raro de un cuerpo lúteo aberrante con función persistente. Posiblemente la mayoría de los casos de descamación irregular en la etapa reproductiva se deban a los llamados abortos menstruales (14-16). Aproximadamente del 50 al 60% de los huevos fecundados son abortados en el ciclo de la fecundación pudiendo quedar algunas células trofoblásticas implantadas en la pared uterina las cuales producen ciertas cantidades de gonadotropinas coriónicas (hCG) que mantienen la actividad del cuerpo lúteo más allá de su duración normal. En las mujeres peri climatéricas el fenómeno pudiera estar en relación con tratamientos hormonales mal llevados. Obviamente se necesitan nuevos estudios con el propósito de aclarar aún más la patogenia de esta condición.(17-21)

CONSIDERACIONES FINALES

- Los desórdenes funcionales del endometrio, expresándose ya sean como infertilidad, sangrado anormal o ambos se presentan aproximadamente en el 15-20% de las mujeres en edad fértil.
- El diagnóstico de los mismos es siempre de exclusión después de haberse descartado todas las demás causas que pueden también provocar estas anomalías. Debe evitarse aplicar el diagnóstico de trastorno disfuncional sin antes haber realizado una investigación exhaustiva de la paciente.
- Es de vital importancia la estrecha colaboración entre ginecólogos y patólogos en la valoración de cada caso.
- En muchas ocasiones existe poca correlación entre la sintomatología y la morfología endometrial y que el mismo cuadro histológico puede ser consecutivo a un trastorno no funcional lo que enfatiza la importancia de los antecedentes clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García D. Patología Endometrial ¿Por Qué no?. Revista Médica Electrónica (Seriada en línea) 2001; 23(3): (3páginas) Disponible en: URL :<http://www.cpimtz.sld.cu/revista.htm>.
2. García D . Importancia de la información clínica en el diagnóstico de la biopsia endometrial. Revista Médica Electrónica (Seriada en línea) 2000; 22(2): (6 páginas). Disponible en: URL :<http://www.cpimtz.sld.cu/revista.htm>.
3. García D . Mejorando la solicitud de biopsia endometrial. Revista Médica Electrónica. (Serida en línea) 2001; 23(1): (7 páginas). Disponible en: URL :<http://www.cpimtz.sld.cu/revista.htm>.
4. Lászlo J, Gaál M. Gynecologic Pathology. Budapest: kadémiai Kiadó; 1969.
5. Novak ER. Tratado de Ginecología. 9 ed. La Habana: Edición Revolucionaria; 1977.
6. Anderson MC. Female Reproductive System. Systemic Pathology. 3 ed. Churchill Livingstone; 1991.
7. Kurman RJ, Mazur MT. Benign Diseases of the Endometrium, en Blaustein 's Pathology of the Female Genital Tract. 4 ed. New York: Springer-Verlag; 1995.
8. Zaino RJ. Interpretation of Endometrial Biopsies and Curettings. Biopsy Interpretation .New York: Series. Lippincott-Raven; 1996.
9. Munro MG. Dysfunctional uterine bleeding: advances in diagnosis and treatment. Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13 (5): 475-89.
10. Bravender T, Emans SJ. Menstrual disorders. Dysfunctional uterine bleeding. Pediatr Clin North Am 1999; 46 (3): 545-53.
11. Apgar BS. Dysmenorrea and dysfunctional uterine bleeding. Prim Care 1997; 24 (1): 161-78.
12. Bayer SR, De Cherney AH. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. JAMA 1993;14 (26):182-8.
13. González-Merlo J, Márquez Ramírez M. Patología del Endometrio. Madrid: Editorial Científico-Médica; 1972
14. Dallenbach-Hellweg G. Histopathology of the endometrium. 3 ed. New York: Springer-Verlag; 1981.
15. Dallenbach-Hellweg G, Poulsen H. Atlas of Endometrial Pathology. 2 ed. Berlin: Springer-Verlag; 1996.
16. De Brux J. Histopatología Ginecológica. 2 ed. La Habana: Edición Revolucionaria; 1983.

17. Speroff L. Menstruación normal y anormal. En: Diagnóstico y Tratamiento Ginecobstétricos. 4 ed. México: Ed. Ralph C. Benson. El Manual Moderno; 1986.p.135.
18. Vakiani M. Histopathological findings of the endometrium in patients with dysfunctional uterine bleeding. Clin Exp Obstet Gynecol 1996;23 (4): 236-9.
19. García D. Consideraciones sobre la carcinogénesis endometrial. Rev méd electrón (Seriada en línea)2001; 23(1): (10 páginas). Disponible en: URL :<http://www.cpimtz.sld.cu/revista.htm>.
20. Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 3. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
21. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. (Comunicación personal); 2000.

SUMMARY

Over 20% of women in their reproductive years seek for medical attention complaining of infertility or abnormal vaginal bleeding. Most of the causes of these disturbances are of dysfunctional character, however, frequently both clinicians and pathologists feel uncomfortable approaching these disorders since an understanding of the normal histology and physiology of the endometrium is needed to diagnose and treat them. In this article a point of view of how to face this common problem as well as definitions, a classification and clinical and pathological features of these entities are given.

It is also stressed the idea of a close relationship between the clinician and the pathologist as the key for a good diagnosis.