

Desórdenes funcionales del endometrio (1ra Parte).

HOSPITAL GINECOBSTÉTRICO PROVINCIAL "JULIO R. ALFONSO MEDINA".
Desórdenes funcionales del endometrio (1ra. Parte).
Functional disorders of endometrium (I Part).

AUTOR:
Dr. David García Marqués.(1)

(1)Especialista de 2do Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente. 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
ENDOMETRIO/patología
FEMENINO
ADULTO
HUMANO

INTRODUCCIÓN

El estar durante los últimos cinco años más estrechamente relacionado con la patología ginecológica por las características del hospital donde laboro e imbuido por motivación personal en el estudio de las enfermedades del endometrio; las conversaciones con numerosos colegas en cursos o consultas y la escasez de ponencias sobre este tema en los diferentes eventos de mi especialidad, han sido razones que han confirmado mi vieja creencia sobre el limitado favoritismo con que goza la patología endometrial entre los patólogos, muchos de los cuales ven las muestras de endometrio con ansiedad sino temor y hasta aversión.(1) El asunto quizás no tuviera demasiada importancia si por un lado la biopsia endometrial no figurara entre las más frecuentemente recibidas en los departamentos de Anatomía Patológica de hospitales con Servicio de Ginecología y por supuesto en los de hospitales ginecológicos donde representa aproximadamente del 40 al 50% del material biopsico anual y, por el otro porque aproximadamente sólo una cuarta parte de la patología endometrial se corresponde con carcinoma o hiperplasia, entidades a las que afortunadamente se les han dedicado mayores esfuerzos por la preocupación que engendran al poner en peligro

de una forma más dramática la vida de las pacientes.(2-3) Pero ¿qué sucede con la patología disfuncional a la que me atrevería a llamar la cenicienta de la ginecopatología, desatendida con mucha frecuencia tanto por patólogos como ginecólogos y en cuyos predios reina la mayor confusión?. Es precisamente esta la parte de la patología endometrial que más necesita de la relación clínico-patólogo de los que se recaba dominio de la histofisiología endometrial para arribar a un diagnóstico lo más certero posible. Probablemente en la falta de comunicación y en el desinterés por el estudio de las relaciones endocrinas algo complejas a las que está sujeto este tejido estribe en gran medida este abandono.(2)

Más del 20% de las mujeres en la etapa reproductiva acuden al médico por infertilidad o aquejadas de un sangrado vaginal anormal y a la mayor parte de ellas se le realiza una biopsia endometrial, proceder relativamente sencillo pero que invariablemente entraña riesgos y sobre cuyo resultado descansa la terapéutica correcta por lo que, ¿no es ese un incentivo lo suficientemente poderoso para intentarlo?.

CONCEPTOS Y DEFINICIONES

"Un sangrado anormal es funcional si no existen lesiones macroscópicas en genitales externos, porción vaginal uterina ni de la mucosa del útero o si están presentes, son consecuencia de un alto control neurohormonal o de una reacción patológica local de la mucosa uterina". (4)

"...hemorragia anormal procedente del útero no acompañada de tumor, inflamación, ni embarazo". (5)

"...por ser el endometrio exquisitamente sensible a los niveles cambiantes de las hormonas ováricas, muchas desviaciones de lo normal pueden ser clasificadas bajo el término de trastornos funcionales que van desde la aparente quiescencia de un endometrio inadecuadamente estimulado por un lado, a la sobrestimulación que resulta en hiperplasia o carcinoma por otro". (6)

"Sangrado uterino disfuncional es un término clínico usado para describir una hemorragia no atribuida a una condición orgánica patológica". (7)

"Sangrado uterino disfuncional es el término clínico que describe un sangrado anormal del endometrio que ocurre como consecuencia de una estimulación hormonal anormal en vez de por cualquier lesión endometrial intrínseca". (8)

"El sangrado uterino disfuncional ocurre durante los años reproductivos no relacionado con anomalías estructurales uterinas". (9)

"El sangrado uterino disfuncional se define como un sangrado endometrial anormal sin patología estructural". (10)

Estas definiciones hechas en diferentes épocas tienen, con pocas excepciones, en común que:

- Excluyen las lesiones orgánicas uterinas. Esta es la condición de estos procesos, cuyo diagnóstico es de exclusión,(11,12) es decir una vez descartados un gran número de causas de sangramiento uterino anormal como las relacionadas con el embarazo, el carcinoma de cuello y endometrio, las hiperplasias endometriales, la endometritis, leiomiomas

submucosas, adenomiosis y pólipos entre otras. Las alteraciones funcionales se asocian frecuentemente a lesiones orgánicas, en ocasiones la etiología de las primeras lo es también para las segundas y que la evolución natural de ciertas alteraciones funcionales conduce a lesiones orgánicas. Tales son los casos de la hiperplasia o el carcinoma, que pueden surgir y desarrollarse en el seno de un desequilibrio hormonal que primero produce un sangrado disfuncional. Esta es posiblemente la causa por la que algunos autores incluyen las hiperplasias entre los trastornos funcionales mientras que otros las excluyen. (6-8,13,15)

- Responsabilizan a los desequilibrios hormonales de los cambios endometriales. La infertilidad y el sangrado uterino resultantes de un desbalance hormonal permanecen como una de las áreas menos comprendidas de la endocrinología ginecológica y de la patología endometrial, posiblemente porque muchos patólogos muestran cierto desgano en el estudio de la fisiología del sistema reproductor tan llena de asas endocrinas de retroalimentación, sin embargo, en la mayoría de los casos la morfología sigue a la función. El endometrio puede parecer cualitativa o cronológicamente anormal pero generalmente como consecuencia de una respuesta normal a una estimulación hormonal anómala(8). Los cambios endometriales producidos por la administración hormonal exógena no se incluyen en este acápite que se reserva a los trastornos consecutivos a desequilibrios a cualquier nivel del eje hipotálamo-pituitario- ovárico.
- Usualmente utilizan el término "sangrado uterino disfuncional" para rubricar esta entidad. La forma más dramática de presentarse una alteración endometrial es la hemorragia y como casi siempre existe un patrón anormal de sangrado uterino acompañando un desequilibrio de la dinámica del eje hipotálamo-pituitario-ovárico, el término de sangrado disfuncional ha sido utilizado como presentador de estos fenómenos. No obstante este no es siempre la carta de presentación de un desequilibrio hormonal. Con frecuencia la paciente puede acudir a consulta por amenorrea o incapacidad para concebir y referir ciclos menstruales aparentemente normales. De esto podemos deducir que la infertilidad y el sangrado uterino asociados a un desequilibrio hormonal son dos maneras de ver un mismo problema y que dependiendo de la edad de la paciente, del riesgo de desarrollar una neoplasia endometrial o del deseo de concebir, el clínico debe orientar el estudio hacia una u otra de estas manifestaciones hermanadas.(8)

No cabe duda de que el término "sangrado uterino disfuncional" carece de un significado biológico o diagnóstico específico y de que muchos patólogos y ginecólogos permanecen confundidos respecto al mismo, sin embargo debido a lo arraigado que se encuentra en la literatura y en el pensamiento médico debemos congeniar con él. Personalmente prefiero usar el término de desórdenes funcionales del endometrio, que da una idea de formas de presentación y etiología múltiples y definir el problema como sigue: Desórdenes funcionales del endometrio: Grupo de trastornos de la mujer en etapa reproductiva caracterizados clínicamente por sangrado uterino anormal, infertilidad o ambos, no relacionados con lesión orgánica o acción iatrogénica y que usualmente son la consecuencia de una respuesta normal del endometrio a una estimulación hormonal anormal.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La imperiosa necesidad de establecer relaciones clínico-patológicas lo más exactas que podamos para el correcto diagnóstico de los desórdenes endometriales funcionales nos induce a comentar algunos aspectos sobre la infertilidad y el sangrado uterino relacionados con desequilibrios hormonales desde un enfoque

clínico para luego analizar los diferentes procesos desde el ángulo de la histopatología.

Infertilidad y desequilibrio hormonal.

Se pueden distinguir tres patrones básicos de desequilibrio hormonal que resultan en infertilidad:

- Amenorrea.
- Ciclos anovulatorios.
- Ciclos ovulatorios con una fase folicular o lútea deficientes.

Amenorrea. La amenorrea es frecuentemente clasificada como primaria si nunca ha existido la menstruación o secundaria si las reglas después de ocurrir cesan por al menos 6 meses. Las causas son múltiples, situadas a distintos niveles (hipotálamo, hipófisis, ovario, útero o sistémicas) y pueden ser hormonales o mecánicas. Nos importan fundamentalmente los casos de amenorrea causados por defectos endocrinos, en la mayoría de los cuales los niveles de gonadotropinas son bajos debido a una lesión hipotalámica o hipofisaria y consecuentemente hay una pobre estimulación de la producción ovárica tanto de estradiol como de progesterona. La amenorrea asociada a un defecto ovárico se caracteriza por gonadotropinas elevadas y de nuevo bajos niveles de estradiol y progesterona. De esta manera, la biopsia endometrial de una mujer con amenorrea es frecuentemente insuficiente para el diagnóstico o muestra un endometrio atrofico; inactivo o débilmente proliferativo. (8)

Ciclos anovulatorios. En contraste con la amenorrea que es una condición infrecuente, los ciclos anovulatorios son comunes y constituyen aproximadamente el 40% de las causas de infertilidad en la mujer. Mientras que la amenorrea necesita de una casi total disrupción del eje hipotálamo-pituitario-ovárico, trastornos sutiles en la sincronización de la secreción de gonadotropinas hipofisarias pueden hacer fracasar la ovulación.

Las mayores frecuencias de anovulación ocurren en los extremos de la etapa reproductiva. Después de la menarquia, los ciclos anovulatorios son la regla por algunos años hasta que se establece la secreción pulsátil normal de las Gn-RH (hormonas liberadoras de gonadotropinas) por el hipotálamo. Las mujeres perimenopáusicas fallan en ovular cuando se pierde la sincronización entre la maduración del folículo dominante y la oleada de LH. Además, muchos de los trastornos hipotalámicos e hipofisarios que finalmente producen amenorrea pueden inicialmente causar anovulación. Por ejemplo, el estrés, la ansiedad, la pérdida brusca de peso, la anorexia nerviosa y la hiperprolactinemia pueden inhibir la secreción pulsátil de Gn-RH e interferir consecuentemente con la liberación de gonadotropinas necesarias para la oleada ovulatoria de LH. Así mismo el hipo o hipertiroidismo, las neoplasias ováricas o adrenales productoras de estrógenos o la obesidad alteran la secreción, el catabolismo o la conversión periférica de estrógenos causando señales de retroalimentación anormales en el eje pituitario-ovárico las cuales pueden impedir la ovulación. Una causa importante de anovulación es el síndrome del ovario poliquístico en el que al parecer entran a jugar diversos mecanismos fisiopatológicos. Por cualquiera de las mencionadas causas de ciclo anovulatorio, el endometrio exhibe en la biopsia evidencias de una estimulación estrogénica mantenida sin oposición progestágena, pudiendo mostrar una morfología de fase proliferativa; una proliferación desordenada; hiperplasia e incluso en casos de duración prolongada; adenocarcinoma.

El diagnóstico de ciclo anovulatorio no se hace solamente sobre las bases de la morfología sino adecuadamente en el contexto de una situación clínica

determinada. La presencia de características proliferativas en una biopsia endometrial tomada durante la fase lútea o secretora apunta hacia una ausencia de ovulación que debe ser confirmada con otras investigaciones como la determinación de la elevación de la temperatura corporal basal, de la aparición de la oleada de LH, del incremento de los niveles séricos de progesterona y la determinación del momento de la ovulación por ultrasonografía transvaginal. (8)

Ciclos ovulatorios con fase lútea deficiente. Probablemente de todas las entidades diagnosticadas en la interpretación biopsica endometrial, el ciclo ovulatorio con fase lútea deficiente sea la más problemática. Existe una gran confusión acerca de la patogénesis, las características patológicas, la reproducibilidad entre diversos observadores e incluso se ha puesto en duda la misma existencia de una fase lútea inadecuada.

En su descripción inicial el defecto de la fase lútea (DFL) se consideró consecutivo a una producción defectuosa de progesterona por el cuerpo lúteo y causante de infertilidad o abortos a repetición. Se sugirió que el diagnóstico debe ser hecho por la identificación de un endometrio "fuera de fase" (retrasado) en dos o más días de acuerdo al próximo periodo menstrual por dos ciclos consecutivos. Posteriormente las anomalías histológicas del DFL fueron ampliadas para incluir casos con una divergencia significativa entre la apariencia de las glándulas y el estroma (asincronía glándulo-estromal) y otros con áreas de desarrollo diferentes en el legrado (maduración dispareja). Las anomalías endometriales usualmente se acompañaban de una elevación anormalmente lenta de la temperatura corporal basal y una disminución de la progesterona sérica. Se propuso que un grupo de factores etiológicos pudieran resultar en una de cuatro situaciones que conllevarían a este defecto: a) una función deficiente del cuerpo lúteo con una producción inadecuada de progesterona; b) una inadecuada preparación estrogénica del endometrio; c) una proporción estrógeno: progesterona anormal o d) una incapacidad del endometrio para responder a la estimulación hormonal. Así, teóricamente, el desorden fisiológico puede estar a nivel del hipotálamo, pituitaria, ovario o del endometrio y podría originarse tanto en la fase folicular como en la lútea.

Numerosos estudios han demostrado que la frecuencia de endometrios "fuera de fase" por al menos dos días de retardo no es diferente entre las mujeres fértiles e infértiles. Se ha comprobado que sólo la mitad de las mujeres con una primera muestra anormal tendrá una segunda con alteraciones, como se requiere para el diagnóstico, por lo que pudiera inferirse que los especímenes "fuera de fase" son comunes como eventos esporádicos entre las mujeres fértiles. Por otro lado, una medición aislada de la progesterona sérica puede indicar que ha ocurrido la ovulación pero no es muy confiable como medidor cuantitativo ya que la secreción de progesterona ocurre de forma pulsátil.

Las correlaciones realizadas entre los gráficos de la temperatura basal corporal y los cambios morfológicos endometriales han sido variables lo que concuerda con la inconstancia de las observaciones hechas respecto a los niveles de progesterona ya que es precisamente ésta la que actúa sobre el hipotálamo para elevar el punto de ajuste del centro termorregulador.

Debe recordarse además que no sólo existe una variabilidad significativa de la longitud de los ciclos y de la fase lútea sino también entre distintos observadores, lo suficiente importante como para que un espécimen al ser fechado por un segundo patólogo cambie de un "fuera de fase" a un "en fase" y viceversa lo que implica que la frecuencia de hallar un endometrio "fuera de fase" en mujeres con infertilidad no es mayor que la encontrada al azar en ciclos normales. Por lo anteriormente expuesto es aparente que las longitudes de los ciclos menstruales y de las fases luteales en las mujeres fértiles varían en duración particularmente, aunque no de forma exclusiva en los extremos de la vida

reproductiva y que algunos de estos ciclos aunque ovulatorios pueden adolecer de una estimulación gonadotrópica óptima de los folículos ováricos y mostrar una producción deficiente de progesterona lo que conlleva a una implantación defectuosa y a una incapacidad para el mantenimiento del embarazo. La definición de DFL basada en el retardo de dos días del desarrollo histológico del endometrio es poco específica ya que se encuentra en los límites de la reproducibilidad entre observadores y la variabilidad del ciclo. La especificidad del diagnóstico aumenta en la medida que lo hace la diferencia entre las fechas histológica y cronológica.

En contraste con la relativa inespecificidad del retardo histológico, las biopsias endometriales que muestran tanto una asincronía glándula-estromal como una maduración irregular ofrecen una apariencia anormal distintiva. En algunos pacientes pueden existir evidencias de que la asincronía glándulo-estromal del endometrio es reflejo de un defecto local de la respuesta a la estimulación hormonal normal.(8)

Sangrado uterino y desequilibrio hormonal.

A pesar de la relativa variabilidad del ciclo menstrual, un sangrado a través de la vagina que ocurra con una frecuencia mayor que cada 24 días o menor que cada 35, o es excesivo en cantidad se considera un sangrado uterino anormal.

Clásicamente se describen los siguientes patrones de sangrado anormal. (8, 17)

- Menorragia: sangrado uterino excesivo tanto en cantidad como en duración que ocurre a intervalos regulares (cíclico). Usualmente relacionado con lesiones locales como miomas, pólipos endometriales, hiperplasia y adenomiosis.
- Metrorragia: sangrado de cantidad normal o aumentada que ocurre a intervalos irregulares (más de 24 horas antes de la aparición de un periodo o después de su supuesta cesación). Es más probablemente de causa local, especialmente carcinoma. Incluye además el llamado "sangrado ovulatorio", episodio único de sangrado entre ciclos menstruales.
- Menometrorragia: es el sangrado frecuente, irregular, prolongado y excesivo. La menstruación no puede ser identificada. Generalmente los trastornos que producen meno y metrorragia pueden provocar esta forma de hemorragia. También puede relacionarse con trastornos del embarazo como aborto, mola y coriocarcinoma.
- Oligomenorrea: hemorragia uterina poco frecuente, usualmente irregular que ocurre a intervalos mayores de 35 días. El sangrado también puede estar disminuido en cantidad y duración. La causa es mayormente endocrina o general.
- Polimenorrea: episodios de sangrado uterino frecuentes, usualmente a intervalos regulares menores de 21 días. Puede ser anormal o no en cantidad. Una causa frecuente es la anovulación por fenómenos endocrinos o generales.
- Hipomenorrea o criptomenorrea: flujo menstrual muy escaso que ocurre a intervalos regulares. El sangrado puede ser en forma de manchas. Las causas pueden ser tanto endocrinas o generales como orgánicas (obstrucción cervical, sinequias uterinas, tuberculosis endometrial).

El sangrado uterino relacionado con desequilibrios hormonales es usualmente una manifestación de anovulación crónica pero también puede estar asociado a ciclos ovulatorios anormales y pueden aplicársele cualquiera de los patrones de sangrado anormal descritos anteriormente. Las condiciones que provocan un sangrado

uterino disfuncional son fundamentalmente la anovulación crónica, la fase secretora deficiente, la descamación irregular del endometrio y el manchado de mitad de ciclo.

Es útil considerar brevemente los mecanismos de sangrado endometrial que ocurren en respuesta a las hormonas esteroideas tanto endógenas como exógenas.

El sangrado menstrual normal es el resultado de una caída de los niveles tanto de estrógeno como de progesterona en la fase secretora tardía. La descamación endometrial no menstrual por su parte puede ser una respuesta fisiológica apropiada del endometrio a otras fluctuaciones de las hormonas esteroideas y puede presentarse como. (8)

- Sangrado por privación estrogénica: ocurre inmediatamente después de un cese o reducción del nivel de estrógenos como puede ocurrir en la ooforectomía bilateral, radiación de los ovarios o interrupción de la terapéutica estrogénica posmenopáusica. La disminución de la producción de estradiol por el folículo ovárico que sigue a la oleada de LH puede provocar también un sangrado a mitad del ciclo.
- Sangrado por exceso de estrógenos: refleja la incapacidad de mantener una proliferación endometrial debida a una producción estrogénica sostenida inadecuadamente resultante de anovulación. La proliferación endometrial excesiva requiere cantidades cada vez mayores de estrógenos y cuando estos no están disponibles se produce descamación parcial. El sangrado puede ser intermitente y ligero o profuso después de meses de amenorrea.
- Sangrado por privación progestágena: acompañada de niveles estrogénicos mantenidos, usualmente refleja una terapia hormonal exógena. Se produce una descamación significativa si ha habido una proliferación endometrial previa causada por estrógenos exógenos o endógenos.
- Sangrado por exceso de progesterona: es el resultado de un nivel estrogénico insuficiente para mantener el endometrio decidualizado. Es usualmente consecuencia de una contracepción prolongada con progestágenos solamente.

Cuando el sangrado ocurre por exceso de estrógenos o progesterona son comunes las características histológicas de una descamación no menstrual. En contraste con la descamación universal y coordinada de la menstruación unida a regeneración que se sucede después de la caída de los niveles de estrógeno y progesterona, la descamación no menstrual es un evento focal o multifocal. En ambos casos puede verse condensación del estroma revestido por masas sincitiales de epitelio (Fig. 1), hemorragia estromal, trombos vasculares, inflamación y restos nucleares en el citoplasma de las células glandulares, sin embargo existen características específicas que pueden distinguir la descamación no menstrual de la menstrual como son: a) evidencias de secreción activa o anterior (vacuolización intracitoplasmática del epitelio glandular, secreción luminal o predecidualización estromal) en los casos de descamación menstrual; b) evidencias de proliferación encontradas en la mayoría de los casos de descamación no menstrual asociada a exceso de estrógeno, específicamente estratificación nuclear y mitosis en células glandulares y c) la naturaleza focal de la descamación no menstrual que usualmente resulta en una muestra endometrial en la que se observan fragmentos sin evidencias de descamación.

En los casos de descamación no menstrual asociados a acción progestágena puede haber actividad secretora y cambio decidual por lo que la distinción de la descamación menstrual es más difícil y debe basarse en la historia clínica.

CLASIFICACION E HISTOPATOLOGIA

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,(6, 7) otros suelen dividirlos en ovulatorios y anovulatorios (9, 15, 18) o en grupos dependiendo de una base etiológica determinada (14). 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 (13) 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. 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. (6, 8, 15)

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. (8, 15) (Fig. 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. Es un patrón común observado más frecuentemente como consecuencia de ciclos anovulatorios repetidos. Puede describirse como un endometrio proliferante que no parece apropiado para ningún sitio en el ciclo menstrual normal pero que no es lo suficiente anormal para ser considerado hiperplástico. Representa por tanto una exageración de la fase proliferativa normal en la que el endometrio es de grosor variable dependiendo de la duración e intensidad de la exposición a los estrógenos. Histológicamente se observa un desarrollo endometrial no uniforme con glándulas normales entremezcladas al azar con otras arquitecturalmente anormales. 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. 4). Con frecuencia se observan signos de descamación no menstrual y fragmentación glándulo-estromal. 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 y 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 endometrioide de quien se considera precursor. Especialmente estudios sobre la clonalidad han

demostrado que la hiperplasia atípica es una lesión clonal y que cuando está asociada a carcinoma ambos derivan del mismo clón. 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. (19)

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 y 6).
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. 7).

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. (7, 20, 21)

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. 10). 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. 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. (6, 8, 14, 15, 22)

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. Editorial: Patología Endometrial ¿Por Qué no?. Rev méd electrón 2001; 23(3).
2. García D . Importancia de la información clínica en el diagnóstico de la biopsia endometrial. Rev méd electrón 2000; 22(2).
3. García D. Mejorando la solicitud de biopsia endometrial. Rev méd electrón 2001; 23(1).
4. Lászlo J, Gaál M. Gynecologic Pathology. Budapest: Akadémiai Kiadó; 1969 .p. 155.
5. Novak ER. Tratado de Ginecología. 9 ed. La Habana: Edición Revolucionaria ; 1977. p. 671.
6. Anderson MC. Female Reproductive System. Systemic Pathology. 3 ed. Churchill Livingstone; 1991. p. 147.
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. p. 367.
8. Zaino RJ. Interpretation of Endometrial Biopsies and Curettings. Biopsy Interpretation Series. Lippincott-Raven; 1996. p 100-239.

9. Munro MG. Dysfunctional uterine bleeding: advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13 (5): 475-89.
10. Bravender T, Emans S J. Menstrual disorders. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46 (3): 545-53.
11. Apgar BS. Dysmenorrhea 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 (269):1823-8.
13. González-Merlo J, Márquez Ramírez M. *Patología del Endometrio*. Madrid: Editorial Científico-Médica; 1972. p. 101.
14. Dallenbach-Hellweg G. *Histopathology of the endometrium*. 3 ed. New York: Springer-Verlag; 1981. p. 84.
15. Dallenbach-Hellweg G, Poulsen H. *Atlas of Endometrial Pathology*. 2 ed. Berlin: Springer-Verlag; 1996. p. 53.
16. De Brux J. *Histopatología Ginecológica*. 2 ed. La Habana: Edición Revolucionaria; 1983. p. 174.
17. Speroff L. Menstruación normal y anormal. En: Benson R C . *Diagnóstico y Tratamiento Ginecobstétricos*. 4 ed. México DF; 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* 2001; 23(1).
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. p. 13.

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.