

HIPERESTROGENISMO.

TUMORES OVÁRICOS FUNCIONANTES.

HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO.

CARCINOMA ENDOMETRIAL.

Prof. Titular Dra. Ana Lía Nocito. Dra. Lucía Enriquez.

Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas. Facultad de Ciencias Médicas. UNR

AÑO 2021

HIPERESTROGENISMO

Los estrógenos juegan un rol importante en el transcurso de la vida de la mujer y los ovarios son la principal fuente de los mismos. Las células de la teca sintetizan andrógenos que posteriormente son convertidos a estrógenos por acción de la enzima aromatasa, presente en las células de la granulosa; por este proceso de cooperación celular, se produce la aromatización de la testosterona en estradiol (principal producto de la secreción) y de la androstenediona en estrona. El metabolismo posterior de los estrógenos (hidroxilación del estradiol para formar estriol y conjugación con sulfato y glucuronato) se produce fundamentalmente a nivel hepático y tiene como finalidad disminuir la actividad biológica de los mismos y aumentar la solubilidad para facilitar la excreción urinaria. En la mujer postmenopáusica la principal fuente de estrógenos es el tejido adiposo, en el cual son sintetizados a partir de la aromatización de la androstenediona (de origen adrenal) en estrona y por la conversión periférica de estrona en estradiol. Esta contribución del tejido adiposo a la reserva de estrógenos es regulada, en parte, por la disponibilidad de precursores androgénicos.

Si bien los efectos más conocidos de los estrógenos se manifiestan sobre los órganos del aparato reproductor y glándulas mamarias también tienen acción sobre los adipocitos, hígado, huesos, piel, SNC, vasos sanguíneos y sistema inmunológico. Es fácil de comprender que el aumento o disminución de dichas hormonas traerán aparejado alteraciones reversibles o irreversibles que repercutirán en los distintos órganos blanco que reciben influencia estrogénica.

El hiperestrogenismo es un estado hormonal que se puede traducir clínicamente en amplios abanicos de signosintomatología, que motivan la consulta a los servicios de Ginecología y que varían según la etapa del ciclo vital: en niñas como pubertad precoz; en la etapa fértil como metrorragia, hirsutismo, oligomenorrea, esterilidad, en la postmenopausia como cambios en los tejidos blanco (por ejemplo, en la piel y mamas) y sangrado uterino anormal por hiperplasias o neoplasias endometriales.

En la etiología de este cuadro pueden encontrarse causas endógenas y exógenas. Entre estas últimas se pueden citar las farmacológicas (como la terapia hormonal de reemplazo del climaterio sin control médico adecuado) y la exposición a disruptores endócrinos.

Por otro parte, las causas endógenas más frecuentes varían según la edad de las mujeres y son:

- En la niñez (poco frecuente):
 - secreción ovárica: tumor de células de la granulosa.
 - patología de glándulas suprarrenales: hiperplasia, neoplasias.
- En la edad reproductiva (frecuentes):
 - obesidad.
 - trastornos funcionales u orgánicos de los ovarios.
 - tumores ováricos: tecomas, tumores de las células de la granulosa, tumores epiteliales con estroma funcionante.
 - síndrome de ovario poliquístico o de Stein Leventhal.
 - cirrosis hepática (disminuye el metabolismo y conjugación de los esteroides).
- En la perimenopausa/postmenopausa:
 - obesidad.
 - tumores ováricos: tecomas, tumores de las células de la granulosa, tumores epiteliales con estroma funcionante.
 - hiperplasia del estroma medular, también llamada hipertecosis ovárica.

Como ya fuera mencionado, los tumores ováricos que pueden causar hiperestrogenismo son los tecomas, los tumores de células de la granulosa y los tumores epiteliales con estroma funcionante.

Los **tecomas** son tumores benignos que se originan del estroma específico de la médula ovárica que pueden ser secretantes de estrógenos o andrógenos o ser no funcionantes; las manifestaciones endócrinas dependerán entonces de las células que los constituyan. Cuando predominan las células estromales con moderado contenido lipídico, éstas producen andrógenos que son convertidos en estrógenos por el tejido adiposo periférico (generando hiperestrogenismo). Si el tumor se halla representado fundamentalmente por células con importante contenido lipídico, la producción de andrógenos es tan alta que supera la capacidad de conversión del tejido adiposo periférico y la traducción clínica será predominantemente androgénica. Finalmente, si las células tumorales carecen de contenido en lípidos no existirán manifestaciones endócrinas y el tumor será considerado hormonalmente inerte. La edad de presentación más frecuente es en la 7ª década (promedio 62 años). Macroscópicamente suelen ser unilaterales, sólidos, de consistencia duro firme y color amarillo o blanco (dependiendo de la carga de lípidos y del grado de involución). Desde el punto de vista clínico y anatomopatológico deben ser diferenciados de los fibromas, tumores ováricos benignos, originados en las células estromales de la corteza y que invariablemente son no funcionantes. Es probable que ante el estudio de patología se encuentren discrepancias entre los conceptos vertidos en este apunte y los

libros tradicionales de Anatomía Patológica o Ginecología, ya que en general consideraban al “Fibro-Tecoma” como una entidad única. La experiencia de los docentes de esta Cátedra, basada en los trabajos de investigación del Prof. Dr. Guillermo Reeves, estableció criterios que permitieron diferenciar estas dos entidades. En la actualidad dichos conceptos fueron aceptados en la última clasificación de tumores del tracto genital femenino de la Organización Mundial de la Salud (1,2,3).

Los **tumores de células de la granulosa** representan una proliferación epitelial de bajo potencial de malignidad, lenta evolución y baja frecuencia (menor al 2% de todas las neoplasias ováricas). Al igual que los tecomas, algunos de estos tumores pueden secretar andrógenos o bien ser no funcionantes, aunque la gran mayoría es productor de estrógenos y según la edad de la vida en la que se presenten se manifestarán distintos cuadros clínicos, como fuera descrito previamente. Si la lesión tumoral se acompaña de moderada proliferación de células estromales medulares existirá una producción androgénica lo suficientemente importante como para que las células de la granulosa (a través de la aromataza esteroidea) puedan convertirla en estrógenos (hiperestrogenismo). Si dicha proliferación estromal es exagerada la producción de andrógenos superará la capacidad de aromatización y en consecuencia predominarán los síntomas androgénicos. Finalmente, si las células estromales son escasas no existirá sustrato esteroideo y por lo tanto el tumor será endocrinológicamente inerte. Desde el punto de vista macroscópico son masas habitualmente unilaterales, parduscas a amarillentas, predominantemente quísticas multiloculadas con áreas sólidas y con ocasionales focos de necrosis y hemorragia. Pueden complicarse por torsión. Microscópicamente se observa una proliferación de células de la granulosa acompañada por un componente estromal de grado variable. Existen múltiples patentes histológicas, entre las cuales la más característica es la denominada microfolicular; en ésta se observan los típicos cuerpos de Call-Exner (pequeños folículos circundados por células de la granulosa y rellenos en el centro por un fluido acidófilo). Habitualmente se encuentran un índice mitótico bajo y mínima atipia.

Los **tumores epiteliales con estroma funcionante** ocasionalmente pueden presentar hiperplasia relativamente importante del estroma medular y desencadenar síndrome de hiperestrogenismo, por mecanismos similares a los previamente mencionados.

El **síndrome de ovario poliquístico o de Stein-Leventhal** es un cuadro caracterizado por oligo o anovulación crónica y/o ovarios poliquísticos e hiperandrogenismo. Actualmente se plantea que la fisiopatogenia es compleja, con variable interacción de factores endógenos y exógenos, entre los que se destacan la alteración en la secreción de gonadotrofinas hipofisarias, la resistencia a la insulina en tejidos periféricos con la consecuente hiperinsulinemia y trastornos en el desarrollo folicular ovárico. Macroscópicamente los ovarios se encuentran agrandados, con una superficie lisa (por el engrosamiento cortical) y al corte muestran numerosos quistes subcorticales. Al examen histomorfológico se observa innumerables folículos antrales, hialinización cortical, hiperplasia de estroma medular y muy aislados o inexistentes cuerpos lúteos y albicans. A nivel bioquímico se asocia a una excesiva producción androgénica, que en parte es metabolizado al convertirse en

estrógenos. Clínicamente se manifiesta con hirsutismo, anovulación, oligo o amenorrea, esterilidad y mayor riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio.

HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO

El término hiperplasia se define como el aumento del número de células con capacidad de división mitótica cuando se encuentran sometidas a un estímulo; es un ejemplo de proceso adaptativo y puede ser catalogado como fisiológico o patológico.

Parafraseando al Dr. Isaac Schlaen (eximio patólogo rosarino con marcada dedicación al estudio de la patología endometrial) (4), se puede definir a la hiperplasia endometrial como un proceso complejo, de proliferación exagerada, que afecta tanto a las células epiteliales como las estromales. Es producto de la estimulación estrogénica prolongada (hiperestrogenismo absoluto o relativo), no contrarrestada por la progesterona. Se produce habitualmente en la perimenopausia y el motivo de consulta más frecuente de estas pacientes es el sangrado uterino anormal.

Cabe recordar que las primeras reseñas clínicas fueron realizadas por R. Meyer en 1846, mientras que entre los pioneros de las descripciones histológicas merecen citarse a Olshausen en 1865 y a Schroeder en 1915.

Desde ese momento y hasta la actualidad, destacados patólogos tales como Herting, Scully, Ferency, Silverberg y otros, han tratado de adecuar la clasificación para intentar realizar un diagnóstico más apropiado y por ende establecer el tratamiento más preciso en cada caso en particular.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su publicación del año 1994 reconocía cuatro subtipos de hiperplasia endometrial (2, 3):

- Hiperplasia simple sin atipia
- Hiperplasia compleja sin atipia
- Hiperplasia simple con atipia
- Hiperplasia compleja con atipia

Como todo en Medicina, las clasificaciones se fueron modificando a través de los años. Actualmente la recomendada en el documento de Clasificación de Tumores del Tracto Genital Femenino de la Organización Mundial de la Salud (años 2014 y 2020) es la siguiente:

- **Hiperplasia sin atipia**
- **Hiperplasia con atipia** (también llamada neoplasia endometrial intraepitelial).

Esta distinción reviste importancia por el riesgo de progresión natural de cada una de ellas. Las hiperplasias sin atipia pueden eventualmente transformarse en adenocarcinoma de endometrio en menos del 5% de los casos, mientras que las hiperplasias atípicas pueden hacerlo hasta en un 28%.

Macroscópicamente, la mucosa endometrial afectada por una hiperplasia se encuentra engrosada y succulenta, adquiriendo un aspecto exuberante y hasta pseudopolipode.

Las características microscópicas varían según la categoría:

- **Hiperplasia sin atipia:** se caracteriza por la ausencia de atipia citológica. Las glándulas endometriales se alargan, pierden la configuración tubular simple y presentan ramificaciones y ocasionalmente adoptan configuración quística. Las células que revisten las estructuras glandulares pueden presentar pseudoestratificación y ocasionalmente cilias y células claras. El estroma presenta mayor celularidad y numerosas mitosis. Se reconocen además capilares y vénulas ectásicas junto a trombos de fibrina, lo que ocasiona disgregación hemorrágica de la mucosa desvitalizada (causa de sangrado uterino anormal de estas pacientes).
- **Hiperplasia con atipia:** se distingue por la presencia de atipia citológica. Ésta se encuentra representada por cambios nucleares: agrandamiento, pleomorfismo, pérdida de la polaridad y presencia de nucléolo. Es frecuente observar a la cromatina en grumos gruesos marginada sobre la membrana nuclear, dando la imagen de núcleo vacío con nucléolo evidente. Se suelen asociar a diversos tipos de metaplasia, siendo la escamosa la más frecuentemente observada (5,6).

Características generales de Hiperplasia y adenocarcinoma endometriode.

Nomenclatura	Topografía	Funcionalidad	Riesgo de cáncer	Tratamiento
Hiperplasia sin atipia	Difusa	Efecto estrogénico prolongado	2-4 veces	Hormonal Sintomático
Hiperplasia atípica (EIN)	Focal progresiva a difusa	Precancerosa	45 veces	Hormonal o quirúrgica
Adenocarcinoma endometriode	Focal progresiva a difusa	Maligna	-	Quirúrgico Evaluar estadio

CANCER DE ENDOMETRIO

El cáncer de endometrio corresponde aproximadamente al 10% del total de las neoplasias malignas del sexo femenino. El 85% ocurre después de la menopausia, con una edad promedio de presentación de 63 años. Entre los factores de riesgo relacionados se destacan: hiperestrogenismo endógeno y exógeno, obesidad, anovulación crónica, nuliparidad, menopausia tardía y algunos síndromes genéticos (ej: síndrome de Lynch). En la mayoría de los casos la fisiopatogenia se explica por un estímulo estrogénico persistente sin oposición progestágena.

Un porcentaje importante de los carcinomas endometriales son detectados en un momento relativamente avanzado de su evolución, por síntomas como sangrado uterino anormal o efecto de masa ocupante de espacio con compresión de otras estructuras pelvianas.

Macroscópicamente suelen presentarse como una lesión vegetante, blanda, friable, de tonalidad rosada que se torna más densa y homogénea en los sectores de infiltración miometrial. Menos frecuentemente puede presentarse comprometiendo difusamente la mucosa endometrial.

Al examen microscópico se reconocen estructuras glandulares atípicas que contactan entre sí (disposición "back to back") y confluyen sin estroma interpuesto, el cual es en general escaso. Se reconoce una gran riqueza de tubos glandulares, desordenados, con ramificaciones intrínsecas y brotes ciegos o macizos.

Según las características histológicas el adenocarcinoma de endometrio se gradúa según la **clasificación FIGO** (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) en:

- Grado 1: estructuras tubulares y papilares, con menos del 5% de áreas sólidas.
- Grado 2: aspecto similar al anterior, con el agregado de zonas macizas de patrón sólido que representan del 6 al 50% del volumen tumoral.
- Grado 3: más del 50% del volumen muestra patrón sólido.

Reuniendo las características clínicas e histomorfológicas, tradicionalmente se plantearon dos **tipos** de carcinoma de endometrio:

- **Tipo I:** asociado a hiperestrogenismo, predominante en mujeres perimenopáusicas, de bajo grado FIGO, con positividad para marcadores hormonales (blancos terapéuticos) y con pronóstico relativamente favorable.
- **Tipo II:** sin asociación clara a hiperestrogenismo, en mujeres de edad más avanzada, con endometrios atróficos, tipos histológicos más agresivos (ej: seroso), de alto grado FIGO, no estrógeno-sensibles y con peor pronóstico.

Carcinoma endometrial: características sobresalientes

	TIPO I	TIPO II
Estatus menopausia	Pre/peri-menopausia	Postmenopausia
Estímulo estrogénico	Presente	Ausente
Hiperplasia	Presente	Ausente
Grado histológico	Bajo	Alto
Invasión miometrial	Mínima	Extensa
Receptores estrógeno y progesterona	70% positividad	25% positividad
Comportamiento	Menor agresividad	Mayor agresividad
Alteraciones genéticas	Lynch 75% Esporádico 30%	P53 (90%) Her2 positivo (20-40%)

Si bien no son conceptos requeridos para la formación de grado, es necesario que los estudiantes comiencen a adquirir conocimientos sobre la importancia y las aplicaciones de las técnicas de biología molecular. Éstas permiten caracterizar mutaciones genéticas definidas que pueden representar blancos terapéuticos o aportar información valiosa al momento de la definición del tratamiento y de la proyección pronóstica.

En base a lo expresado previamente, se mencionan los cuatro subgrupos del carcinoma endometrial que ha permitido definir la biología molecular

- POLE mutado o ultramutado: alta tasa de mutaciones; en general grado FIGO 3; relativamente mejor pronóstico que los demás.
- Inestabilidad microsatelital o hipermutado: alta carga mutacional con alteración en la proteína de reparación de mismatch (MMR); en general grado FIGO 3, pero puede encontrarse en cualquier grado; pronóstico intermedio.
- Bajo número de copias: baja carga mutacional; en general bajo grado FIGO; pronóstico intermedio, vinculado al nivel de alteración en el número de copias.
- Alto número de copias: gran alteración en el número de copias, con frecuentes alteraciones en el gen p53; en general son de alto grado nuclear y de morfología serosa; el peor pronóstico de todos los subgrupos.

Con respecto al pronóstico, es fundamental considerar como variables de gran peso la profundidad de infiltración miometrial y el compromiso de órganos vecinos, independientemente del grado histomorfológico. Éstas, si bien suelen sospecharse o estimarse por hallazgos imagenológicos y quirúrgico-semiológicos, se confirman con el estudio anatomopatológico del útero y tejidos circundantes.

El riesgo de recurrencia está determinado por diversos factores, que pueden dividirse en intra y extra uterinos. Los intrauterinos incluyen: 1) tipo histológico; 2) tipo y grado citohistológico; 3) profundidad de invasión endometrial; 4) compromiso cervical; 5) invasión vascular; 6) presencia de hiperplasia endometrial con atipia; 7) status de receptores hormonales; 8) marcadores moleculares: ploidia de ADN y fracción fase-S. Los factores extrauterinos abarcan: 1) compromiso de anexos; 2) metástasis peritoneal; 3) citología peritoneal positiva; 4) metástasis ganglionares pelvianas o para-aórticas (7,8,9).

Para concluir, se remarcan algunos conceptos acerca de la mutación de genes BRCA 1 y BRCA 2:

Los genes BRCA 1 y BRCA 2 son proteínas codificadas por genes supresores de tumores que ayudan a reparar el ADN dañado. Cuando alguno de estos genes se encuentra mutado, no se produce la proteína y el daño al ADN no puede ser detectado ni reparado.

Las mutaciones específicas heredadas en los genes BRCA 1 y BRCA 2 se relacionan especialmente con el cáncer de mama y ovario.

BIBLIOGRAFÍA

1-Ovarian thecoma: clinicopathological analysis of 50 cases. Nocito A L, Sarancone S, Bacchi C, Tellez T. Ann Diag Pathol 2008; 12: 12-16.

2-On the origin and development of ovarian fibromas. Reeves G, Nocito A L , Sarancone S. Patología (Mex) 2003;3:146-154.

3-La corteza y la médula del ovario tienen su estroma específico. Una revisión apasionada: 40 años de teoría y práctica. Reeves G. Patología (Mex) 2002;40:7-25

4-Schlaen I. Carcinoma de endometrio. Akadia Editorial. 1981. Capítulo 3: 30-43

5-Diagnóstico de biopsias y legrados endometriales. Un enfoque práctico. Mazur M, Kumar R. Ediciones Journal. 2007.

6-My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. McCluggage WG. J Clin Pathol 2006;59(8):801-812.

7-WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Kurman RJ, Carangiu ML, Herrington CS, Young RH. Lyon: IARC, 5° Ed. 2020.

8-Patología Estructural y Funcional. Kumar.Abbas.Fausto. 7ma Edición. 2005. Editorial Saunders.

9-Consenso Nacional Intersociedades sobre Cancer de Endometrio. Junio 2016. http://www.socargcancer.org.ar/consensos/2016_inter_soc_cancer_endometrio.pdf.