

MENOPAUSIA – PATOLOGÍA ENDOMETRAL

Prof. Titular Dra Ana Lía Nocito, médica patóloga. Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas.

JTP Dra Elena Echave, médica patóloga. Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas.

Dra Lucía Enriquez, médica residente. Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas.

Dra Verónica Di Loreto, Cátedra de Química Biológica.

Dr. Héctor Hugo Berra, Cátedra de Fisiología.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

AÑO 2020

MENOPAUSIA

Mens: mes, Pausis: cese.

La menopausia es un proceso centrado alrededor de la función ovárica menguante y se caracteriza por poseer carácter lento, paulatino, progresivo e irreversible.

La misma se traduce por modificaciones en múltiples aparatos y sistemas tales como: genital femenino, endócrino, cardiovascular, sistema músculo-esquelético, piel y manifestaciones neuropsíquicas.

Desde el punto de vista anatomopatológico las alteraciones involutivas más relevantes se encuentran a nivel ovárico.

En este órgano, uno de los hallazgos más conocidos es la presencia a nivel de la superficie externa de surcos que en conjunto dan el característico “**aspecto cerebriforme**”. Tal como lo postuló hace años el Prof. Dr. Guillermo Reeves este aspecto no es la consecuencia de repetidas ovulaciones, como erróneamente se interpreta, sino que se debe a la disminución paulatina del estroma medular como consecuencia de la desaparición de folículos madurantes y cuerpos lúteos lo cual ocasiona pegamientos de la corteza hacia el interior del órgano.

Si estas invaginaciones corticales persisten durante cierto tiempo pueden llegar a ocluir su conexión con la superficie externa y dar lugar a la formación de los quistes de inclusión del epitelio de superficie. Estos no deben ser considerados lesiones tumorales, sino una “malformación adquirida” (1, 2).

Desde el punto de vista histológico los ovarios presentan abundantes cuerpos albicans, ausencia de folículos, involución del estroma medular y adelgazamiento cortical.

A nivel uterino se visualiza un endometrio bajo, con atrofia glandular, en ocasiones con dilataciones quísticas y escaso componente estromal.

En el tejido mamario también se reflejan las alteraciones hormonales que ocurren en este período.

La imagen más llamativa es la atrofia lobular, asociada a engrosamiento de la membrana basal y colagenización del estroma intralobular. Estas modificaciones no se

producen en forma homogénea en todo el tejido mamario, de allí que pueden observarse áreas relativamente preservadas. Asimismo las células mioepiteliales suelen conservarse, aún en estadios postmenopáusicos.

También puede visualizarse dilataciones de los acinos y conductos y micro calcificaciones. La proporción tejido grado/ mamario varía considerablemente de una paciente a otra, sin embargo habitualmente existe un incremento del primero.

A nivel dermatológico es posible detectar cambios progresivos caracterizados por la aparición de arrugas, fragmentación de fibras elásticas, y en individuos con reiterada exposición solar lesiones tales como marcada elastosis y queratosis actínica.

La falta de estrógenos también trae aparejada alteraciones metabólicas siendo ampliamente conocida la aparición de osteoporosis y trastornos en el metabolismo lipídico.

Estrógenos y metabolismo óseo

La pérdida de la función ovárica en la menopausia representa el factor más importante para el desarrollo de la **osteoporosis**. La osteoporosis es una enfermedad metabólica del hueso caracterizada por una disminución de la masa ósea y deterioro progresivo de la microarquitectura del tejido que evoluciona clínicamente de forma asintomática con aumento de la fragilidad del hueso y el consecuente incremento del riesgo de fractura (3). La resistencia a la fractura está determinada por la solidez del hueso, la cual depende de las propiedades geométricas (tamaño, forma, conectividad de trabéculas), la actividad de las células en el tejido y las propiedades materiales del mismo. Estas últimas incluyen el contenido mineral, la composición y el tamaño del cristal mineral, y el contenido de matriz orgánica así como también su composición (4). El tejido óseo está sometido constantemente al proceso de renovación conocido como remodelación ósea en el cual la resorción y la formación ósea se producen habitualmente en la misma proporción de manera que la masa ósea permanece constante (5). En la osteoporosis, la perturbación de este balance genera la osteopenia característica de la patología. Después de la menopausia, el remodelado óseo incrementado, donde la resorción excede a la formación, resulta en una pérdida acelerada de hueso predominantemente trabecular. Además de la disminución de la masa ósea trabecular también existe perforación y pérdida de conectividad entre las trabéculas, mayor separación entre las mismas y, aunque en menor grado, disminución del grosor cortical. Esta primera fase de pérdida posmenopáusica rápida de hueso comienza a decrecer alrededor de los 4-8 años después de los cuales la pérdida ósea entra en una fase lenta. Durante esta fase, la formación ósea es insuficiente para contrarrestar la resorción producida por los osteoclastos y además contribuyen otros factores relacionados a la edad como la baja ingesta de calcio, disminución de la conservación renal de calcio, el deterioro del metabolismo de la vitamina D y la disminución del reclutamiento y función de los osteoblastos (6).

Por otra parte, la cantidad de masa ósea que se pierde durante la evolución de la osteoporosis está relacionada a la masa ósea alcanzada durante el desarrollo. La masa ósea de una persona se incrementa paulatinamente desde el nacimiento hasta alcanzar un valor máximo, llamado pico de masa ósea, alrededor de los 30 años. Una vez alcanzado este máximo de masa ósea, se llega a un período de estabilidad de la misma, producto del remodelado óseo acoplado que perdura hasta poco antes de los 40 años. A causa de la pérdida fisiológica de hueso con la edad, el pico de masa ósea es el factor más importante que determina cuanto hueso puede perderse (con el envejecimiento o enfermedad) antes de alcanzar una masa ósea críticamente baja y que pueda producirse una fractura. La masa ósea máxima está determinada por

factores genéticos, no modificables, y factores ambientales: mecánicos, nutricionales y hormonales.

Además, otros factores como la inadecuada ingesta de calcio o vitamina D, así como la disminución de la exposición a la luz solar pueden contribuir a la pérdida ósea y al desarrollo de fracturas.

Como mencionamos anteriormente, el papel de los estrógenos es crucial en la fisiopatología de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (7). Está demostrado que todas las células óseas (osteoblastos, osteoclastos y osteocitos) contienen receptores funcionales para estrógenos (ER), aunque en menor concentración que en los tejidos reproductivos. Existen dos tipos de ER: α y β . Estos se encuentran distribuidos de manera diferencial. Los ER α se encuentran principalmente en hueso cortical y los ER β en el trabecular. Además de actuar de forma directa sobre las células óseas, los estrógenos también pueden hacerlo de manera indirecta por medio de citoquinas y factores de crecimiento (8).

La acción principal de los estrógenos es disminuir la resorción ósea. Actúan sobre los osteoblastos y sus precursores regulando la producción de múltiples citoquinas y factores de crecimiento. Estos regulan de manera concertada la diferenciación y actividad de osteoclastos. Entre las citoquinas pro-resortivas que disminuyen su actividad o son inhibidos por acción de los estrógenos podemos mencionar: RANKL (ligando del receptor de activación nuclear kappa B), IL-1 (interleuquina 1), IL-6, TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), M-CSF (factor estimulador de colonias de macrófagos). Por otra parte, entre los factores antirresortivos estimulados por estrógenos se encuentran el TGF- β (factor de crecimiento transformante beta), y la OPG (osteoprotegerina) (9).

La acción directa sobre los osteoclastos se realiza por medio de la regulación de genes específicos y por inducción de la apoptosis, lo que lleva a la reducción de la población osteoclástica.

Por otro lado, sobre los osteoblastos los estrógenos tendrían efectos anabólicos. *In vitro* se observa aumento de la diferenciación, formación y proliferación de osteoblastos y disminución de su apoptosis. Todo esto daría como resultado el incremento de la formación ósea, sin embargo existen discrepancias con trabajos realizados *in vivo*. Además, los estrógenos disminuirían la apoptosis de osteocitos (10)

Teniendo en cuenta estos efectos, la deficiencia de estrógenos que ocurre con la menopausia, lleva al incremento en el reclutamiento de los osteoclastos y la velocidad de nacimiento de nuevas unidades óseas de remodelado. Además, extiende la fase de resorción al disminuir la apoptosis de osteoclastos. Por otra parte, esta deficiencia de estrógenos estimula la producción de varias citoquinas, entre ellas IL1 e IL6, M-CSF, TNF α y del receptor RANKL. Estas citoquinas inducen la diferenciación de los osteoclastos y su maduración, los estimulan a resorber hueso e inhiben su apoptosis. Simultáneamente, la deficiencia de estrógenos disminuye la producción local de OPG y de TGF-beta (6).

Estrógenos y metabolismo lipídico.

Las acciones de los estrógenos sobre el metabolismo lipídico dependen de su acción en el hígado y en la pared arterial. En el hígado, los estrógenos actúan sobre la síntesis de enzimas responsables del metabolismo lipídico: los estrógenos aumentan las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (especialmente de cHDL 2), disminuyen la actividad de la lipasa hepática, encargada de la transformación de cHDL 2 en cHDL 3; aumentan la producción hepática de colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), que a su vez aumenta

la concentración de triglicéridos (TG) e incrementa el catabolismo del cLDL, disminuyendo su concentración (11). También se ha descrito que disminuye la concentración de lipoproteína (a), relacionada con el riesgo aterogénico.

En la pared arterial, los estrógenos reducirían las concentraciones de cLDL disponibles en la misma pared, independientemente de las concentraciones lipídicas en sangre, acción probablemente dependiente de sus propiedades antioxidantes. Tras la menopausia, el déficit estrogénico ocasiona un empeoramiento del cociente aterogénico. Muchos estudios han demostrado que este perfil puede modificarse con tratamiento hormonal sustitutivo (THS). Por ejemplo, las mujeres que recibieron estrogenoterapia aumentaron en un 15% las concentraciones de cHDL, a la vez que disminuyeron en iguales proporciones los valores de cLDL (12). También se redujeron las concentraciones de lipoproteína (a), factor que ha sido asociado con riesgo de ECV (13,14). Pero, por otra parte, también se observó que la estrogenoterapia aumentaba las concentraciones de TG y la proporción de partículas cLDL densas y pequeñas, que se consideran muy aterogénicas (15). Este efecto de los estrógenos sobre los TG aparece controvertido. En mujeres menopáusicas, los TG constituyen un predictor de riesgo coronario, por lo cual el tratamiento estrogénico potenciaría este riesgo (16). Sin embargo, el ligero aumento en la trigliceridemia se ve compensado por el mejoramiento del perfil lipídico global, relacionado con las concentraciones de cHDL y cLDL (17,18). En este sentido, el Lipid Research Center Long Term Study comunicó que el 25% del beneficio cardiovascular en mujeres que recibían estrógenos se debía a su acción sobre el metabolismo lipídico (19).

Al analizar el efecto de la progesterona sobre el metabolismo graso, algunos trabajos observaron que el beneficio que se conseguía con los estrógenos sin oposición se reducía en parte con los progestágenos (12) el efecto de los cuales dependería de la dosis y del tipo, con acción más negativa de los norderivados.

Menopausia como factor de riesgo metabólico

La disminución relativa de estrógenos tiene consecuencias específicas en todos los órganos que poseen receptores estrogénicos como el ovario, el endometrio, el epitelio vaginal, el hipotálamo, el tracto urinario, el esqueleto, la piel y el sistema cardiovascular. En lo que respecta a este último, existen receptores estrogénicos en toda la estructura arterial: células endoteliales, células de músculo liso vascular y células nerviosas de la adventicia, (20,21) comprobándose una asociación entre la expresión del receptor estrogénico y la ausencia de aterosclerosis coronaria en mujeres premenopáusicas (22).

Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular identificados en la mujer son: edad mayor de 55 años, historia familiar (padres, abuelos, hermanos), obesidad, hábito de fumar, diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, personalidad tipo A y estrés (23,24)

La observación más notable del *Healthy Women Study* (HWS) (25) con respecto a los factores de riesgo en los primeros 5 años posteriores a la menopausia fue el aumento de los niveles de LDL durante el tránsito de la perimenopausia a la posmenopausia, asociado a un incremento del peso corporal, coincidente con los resultados del estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) (26).

La prevalencia de la obesidad se incrementa significativamente cada década en la mujer adulta, (27) datos de EEUU sugerirían que esto no es una consecuencia de la transición menopáusica, sino de la edad (28). Independientemente de la causa, este

cambio se acompaña de un incremento en el nivel de algunos lípidos, de la presión sanguínea y de la resistencia a la insulina (29). El análisis de la frecuencia del síndrome metabólico o de resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas entre 50 y 80 años indicaría que cuando el índice de masa corporal es elevado, la frecuencia de aparición de anomalías metabólicas es significativamente mayor (30).

La mujer posmenopáusica tiene una distribución más central de la grasa que controles de edad similar (31) y existen resultados que hacen suponer que dicha redistribución sería independiente de la edad y la obesidad (32). La deficiencia de estrógenos influiría entonces sobre el riesgo cardiovascular cambiando la distribución corporal de grasas, acelerando la deposición selectiva de grasa intraabdominal, considerado un factor de riesgo independiente de diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular (33).

Mecanismos moleculares

Los estrógenos tienen múltiples acciones biológicas. Fuera del sistema reproductor, cumplen funciones reguladoras, como en el hígado, donde estimulan la producción de proteínas, factores de la coagulación y receptores para lipoproteínas hepáticos.

Las acciones nucleares específicas de los estrógenos están determinadas por su estructura, la isoforma del receptor estrogénico al que se unen, los cambios conformacionales del receptor estrogénico inducidos por el ligando, las características del gen promotor activado y el equilibrio de coactivadores y correpresores que modulan la respuesta trascricional final. Cuando un agonista estrogénico se une al receptor estrogénico recluta, a su vez, proteínas coactivadoras que permiten al receptor transmitir su información al aparato trascricional, pero en cambio, cuando el receptor estrogénico es ocupado por un antagonista se reclutan proteínas correpresoras. Además de la vía clásica de activación de la transcripción del receptor por unión a su ligando, recientemente se observó que estos receptores pueden activarse en ausencia de su ligando natural por factores de crecimiento u otros agentes que elevan las concentraciones intracelulares de adenosin monofosfato cíclico (AMPC), mediante acciones de fosforilación o, incluso, por mecanismos no genómicos. El receptor estrogénico parece ser un punto de convergencia de señales provenientes de múltiples vías, lo cual ha complicado los estudios de farmacodinamia de los estrógenos y de ciertos fármacos capaces de interactuar con los receptores estrogénicos, como los antiestrógenos y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) (34).

Los estrógenos también producen efectos no genómicos a través de los receptores estrogénicos, los cuales se localizan en las cavidades de las membranas plasmáticas de las células, mediante cambios que ocurren en el citoplasma (35). Estas acciones son inmediatas, en contraste con las genómicas que toman desde minutos hasta horas, y por ello no se ven afectadas por los inhibidores de la transcripción genética o por la síntesis de proteínas. Entre los efectos no genómicos se destacan la rápida vasodilatación de las arterias coronarias, el acelerado efecto insulínico en las células de los islotes pancreáticos β y la rápida activación de los factores de crecimiento en las células neuronales (36). Los mecanismos moleculares implicados en esta vía alternativa son poco conocidos, aunque ya se sabe que envuelven el acoplamiento de los receptores estrogénicos de superficie celular con la cascada de señales de las proteincinasas activadas por mitógenos, como se ha observado en los osteoblastos, las células de cáncer mamario humanas, las neuronas y las células endoteliales (37).

GENERALIDADES SOBRE PATOLOGÍA ENDOMETRIAL

El endometrio es un órgano altamente sensible a los estímulos hormonales, por lo tanto las alteraciones funcionales pueden deberse tanto a trastornos endógenos como exógenos e involucrar las fases proliferativa o secretora (38, 39, 40).

BIOPSIA ENDOMETRIAL

La evaluación histomorfológica del endometrio puede requerirse ante:

- Sangrado uterino anormal.
- Oligo o amenorrea.
- Terapia hormonal exógena.
- Hallazgos patológicos en pruebas de screening (ej.: presencia de células glandulares anormales de probable origen endometrial en el test de Papanicolaou) o exámenes complementarios (ej.: hallazgo de lesiones polipoides o de endometrio engrosado por ecografía).
- Infertilidad (tanto para evaluar si es de causa endometrial, como para determinar la posibilidad de éxito en la implantación embrionaria mediante técnicas de fertilización asistida) (41).

En relación a los estudios por infertilidad, ha resurgido la indicación del “fechado” endometrial por biopsia (estimación del día del ciclo menstrual según los hallazgos citomorfológicos). Actualmente, se recomienda que los cambios de la fase secretora se categoricen únicamente como correspondientes a una de las tres etapas de la misma (temprana, intermedia o tardía) en vez de intentar precisar un único día del ciclo por la dificultad y baja reproductibilidad que esto conlleva. De esta manera, se pueden señalar:

- Fase secretora temprana: abarcaría aproximadamente desde el día 15 al 17; se caracteriza por la aparición de vacuolas subnucleares y estroma de aspecto quiescente, sin cambios evidentes.
- Fase secretora intermedia: abarcaría desde el día 18 al 23; en esta etapa las vacuolas se encuentran en el segmento apical de las células, las glándulas son tortuosas y comienza la secreción hacia las luces glandulares. Además el estroma muestra edema intersticial.
- Fase secretora tardía: abarcaría desde el día 24 hasta la disgregación premenstrual; durante este período el estroma muestra predecidualización, comenzando en las zonas que rodean a las arteriolas espiraladas para luego extenderse hacia la región superficial compacta. Por otra parte, con la progresión del ciclo las glándulas comienzan gradualmente a mostrar signos de regresión.

Esta evaluación del endometrio puede ser realizada a través de:

- Biopsia limitada o pequeña obtenida con cánulas.

- Biopsia por curetaje, previa dilatación del cuello uterino, con o sin aspiración.
- Biopsia dirigida bajo guía histeroscópica.
- Examen de piezas de resección quirúrgica.
- Estudio de fragmentos de tejido expulsados espontáneamente por vía vaginal.

Independientemente de la técnica utilizada para obtener la muestra, al momento de remitir el material al servicio de Anatomía Patológica es fundamental completar la boleta de remisión con todos los datos necesarios para la correcta interpretación del cuadro histomorfológico; estos son:

- Datos filiatorios de la paciente: nombre y apellido y número de DNI o pasaporte.
- Edad.
- FUM y ritmo menstrual (duración, regularidad).
- Historia personal de terapia hormonal exógena.
- Antecedentes obstétricos (número de gestas, partos, abortos, etc.).
- Hallazgos de jerarquía al examen físico.
- Datos de interés de exámenes complementarios.
- Toda otra aquella información que el equipo tratante considere relevante (biopsias previas, antecedentes familiares de patología endometrial, procedimiento de toma biopsica dificultoso, etc.).
- Motivo de indicación de la biopsia.

Una vez recibido y procesado el material, el patólogo debe evaluar la suficiencia de la muestra para poder realizar el diagnóstico. Es posible que en algunas biopsias, particularmente las pequeñas, la toma no incluya ningún fragmento de tejido endometrial; esto lleva a considerarla “inadecuada” para el examen histopatológico, por no tener representación del tejido que se busca evaluar. Muestras con muy pequeña cantidad de colgajos de glándulas y estroma endometrial pueden considerarse “subóptimas”; ante esta situación, el informe anatomopatológico deberá incluir las características histológicas observadas pero señalando la escasez de tejido propio del endometrio con la limitación diagnóstica que esto conlleva (42). Como concepto general, la cantidad de tejido endometrial presente se evaluará como adecuada o inadecuada no sólo teniendo en cuenta el volumen de tejido endometrial presente en la muestra sino también el contexto clínico de la paciente y el motivo de toma de la biopsia (43); por ejemplo, en una paciente postmenopáusica con endometrio delgado a la ecografía es esperable que la toma solo incluya escasos fragmentos de tejido, no así en una mujer en edad fértil con una masa endometrial.

SANGRADO UTERINO ANORMAL (“Metrorragia”)

El sangrado uterino anormal (SUA) es uno de los diagnósticos clínicos más frecuentes entre los que motivan una biopsia endometrial. Desde el 2007, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomienda la utilización de este concepto en lugar de los términos “metrorragia”, “menorragia” y “sangrado uterino disfuncional” que tenían definiciones y empleos muy variables y heterogéneos entre los profesionales de la salud (44).

Las causas responsables del SUA son innumerables, y para poder arribar a un diagnóstico integral es de suma importancia tener en consideración la edad de la paciente y los antecedentes personales.

En este contexto, el sustrato anatomopatológico evaluado puede corresponder a: trastornos hormonales de causa endógena o exógena, atrofia, hiperplasia endometrial, neoplasias benignas o malignas, etc.

Entre todas estas, las alteraciones funcionales del endometrio tienen gran prevalencia. Pueden agruparse según el contexto anatomopatológico en dos categorías, metrorragia por cambios estrogénicos o progestacionales. Si bien existen extensos capítulos en libros especializados acerca de estas entidades sólo se hará mención acerca de las que se observan con mayor frecuencia en la práctica cotidiana y que revisten menor complejidad.

SUA relacionado con alteraciones estrogénicas

- **Endometrio proliferativo con disgregación glandular y estromal:** este cuadro frecuentemente está generado por ciclos anovulatorios (por ejemplo en pacientes con síndrome de Stein-Leventhal o de ovario poliquístico). Estos se definen por el inicio del desarrollo folicular y su consecuente secreción de estradiol pero sin alcanzar la ovulación y, por lo tanto, no generar un cuerpo lúteo que sintetice progestágenos para avanzar el ciclo. Cuando estos folículos no ovulados entran en atresia, se detiene el estímulo de estradiol sobre el endometrio y por lo tanto éste se disgrega; si los folículos permanecen activos, el desarrollo endometrial proliferativo persiste hasta que es tan exagerado que supera la capacidad de soporte del estroma.

La biopsia endometrial en este contexto consistirá en tejido fragmentado, en general representado por endometrio con cambios de tipo proliferativo con glándulas tubulares y colapso del estroma con formación de grupos de células estromales basófilas aglomeradas entre sí (“stromal blue balls”). También puede observarse presencia de trombos de fibrina endovasculares, extensa hemorragia estromal, hemosiderina y, en ocasiones, cambios metaplásicos.

Si bien el hallazgo de endometrio con estas características puede alertar sobre la presencia de ciclos anovulatorios, es imprescindible contar con información clínica completa para certificarla e incluso para descartar otras lesiones.

- **Atrofia:** es un hallazgo muy frecuente en la perimenopausia por la declinación de la función ovárica. En general el material biopsico que se obtiene es escaso y puede contener cantidades variables de moco; se encuentra constituido por escasos colgajos de mucosa endometrial superficial y mínimo o nulo componente estromal. No se observa evidencia de actividad mitótica. En

ocasiones puede encontrarse imágenes de dilatación glandular quística (sólo evidente en las piezas de histerectomía).

Indudablemente ante este cuadro los datos clínicos e imagenológicos son fundamentales para poder arribar a un diagnóstico adecuado.

- **Hiperplasia endometrial:** representa una de las consecuencias más frecuentes del aumento de los niveles de estrógenos sin oposición progestágena; se recomienda remitirse al apunte de “Hiperestrogenismo” para recordar las causas que pueden originarlo.

Desde el año 2014, la Organización Mundial de la Salud (45) definió que la hiperplasia endometrial se clasifica meramente en dos categorías: hiperplasia sin atipia e hiperplasia con atipia. En la primera se observa aumento de la densidad glandular con respecto al estroma, glándulas dispuestas “back to back” (con muy escaso estroma interpuesto entre ellas) y ausencia de atipia. En la segunda se encuentran estos mismos cambios arquitecturales además de la presencia de atipia citológica (cambios nucleares como aumento de la relación núcleo/citoplasma, pleomorfismo, pérdida de su ubicación polar en la célula, etc.); esta representa una entidad premaligna que puede preceder o acompañar el desarrollo de adenocarcinoma endometroide de endometrio.

NOMENCLATURA	CATEGORÍA FUNCIONAL
HIPERPLASIA DE ENDOMETRIAL SIN ATIPIAS	EFFECTO ESTROGÉNICO
HIPERPLASIA ATÍPICA NEOPLASIA ENDOMETRAL INTRAEPITELIAL (EIN)	PRE NEOPLÁSICA

SUA por alteraciones progestágenas

Ocasionalmente se observa en pacientes en edad reproductiva y perimenopáusicas. Se caracteriza por cambios glandulares y estromales irregulares que suelen estar en un estadio demorado para el momento del ciclo y con disgregación hemorrágica.

El SUA durante la fase secretora (progestágena) puede deberse a:

- **Trastornos de la fase luteínica:** el cuerpo lúteo es *funcionalmente insuficiente*, ya sea porque experimenta una regresión prematura o porque es incapaz de producir una suficiente cantidad de progestágenos. En la biopsia endometrial se encuentran glándulas con cambios secretores tempranos pero sin la tortuosidad característica de las fases intermedia y tardía (endometrio atrasado para el día del ciclo). Puede observarse también disgregación glandular y estromal.
- **Disgregación endometrial irregular de causa ovárica (menstruación irregular) :** es menos frecuente que la anterior y es la menos comprendida. Se

atribuye a la persistencia del cuerpo lúteo con la consecuente secreción prolongada de progestágenos.

En esta situación el endometrio exhibe **aspecto mixto**, con glándulas de morfología proliferativa mezcladas con otras secretoras al menos cinco días después del comienzo del sangrado.

Otra forma de presentación es como **endometrio disociado**, mostrando los compartimientos glandular y estromal diferencias de al menos dos días entre sí.

Una tercer variante es como **endometrio secretor irregular**, donde diferentes focos presentan cambios morfológicos con una diferencia de cuatro o más días entre sí.

- **Fase secretora anormal con disgregación de causa no ovárica:** relacionadas a abortos espontáneos, embarazos ectópicos, terapia hormonal exógena, procesos inflamatorios, etc.

En este tipo de cuadros es de suma importancia la interrelación ginecólogo-patólogo; el informe anatomopatológico no depende en forma exclusiva de las alteraciones que se observan al microscopio y de la interpretación que el patólogo efectúe de las mismas, sino de la correlación clínica e histomorfológica. Es por esto fundamental mantener un diálogo fluido entre todos los miembros del equipo de salud para arribar a diagnósticos más precisos y útiles para el proceso de atención de la paciente.

**NO ES POSIBLE COMPRENDER LAS ALTERACIONES ENDOMETRIALES
SIN ANTES RECONOCER Y COMPRENDER
LAS FASES NORMALES DEL CICLO SOBRE LAS QUE ASIENTAN.**

Se presentan a continuación imágenes que reflejan mucosa endometrial normal en distintos días del ciclo y otras con patología. Intente identificar endometrio proliferativo y secretor (temprano, medio, tardío), hiperplasia, decidualización.

Fundamente las respuestas.

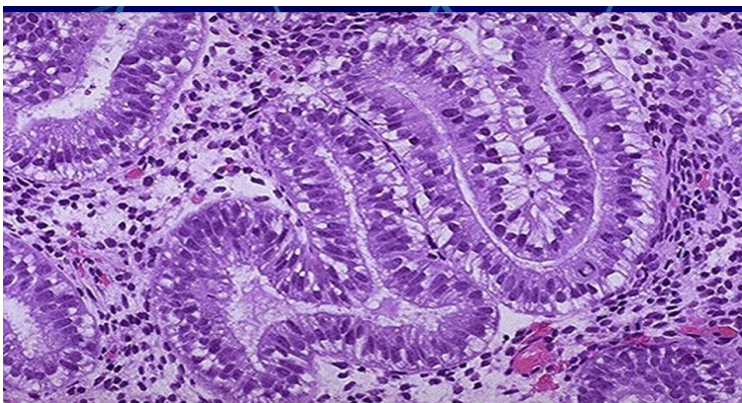


Figura 1

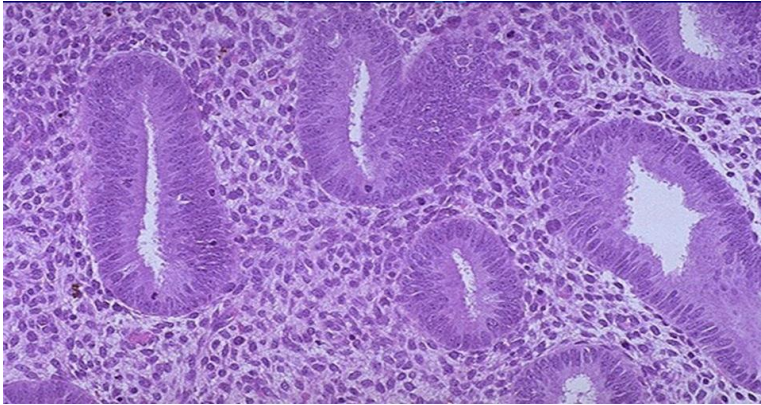


Figura 2

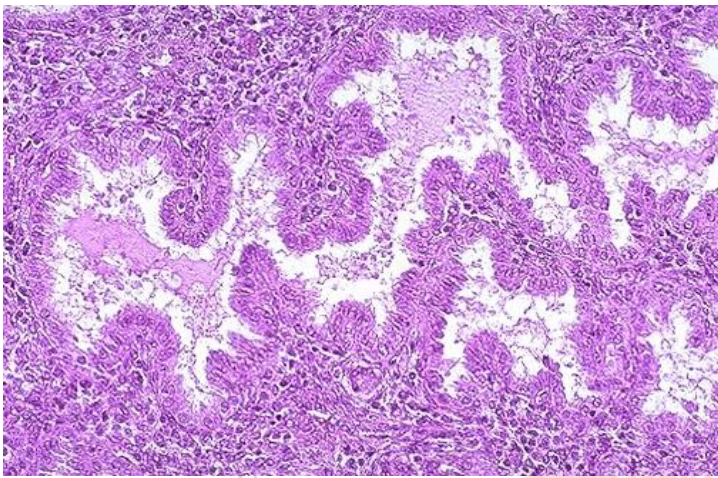


Figura 3

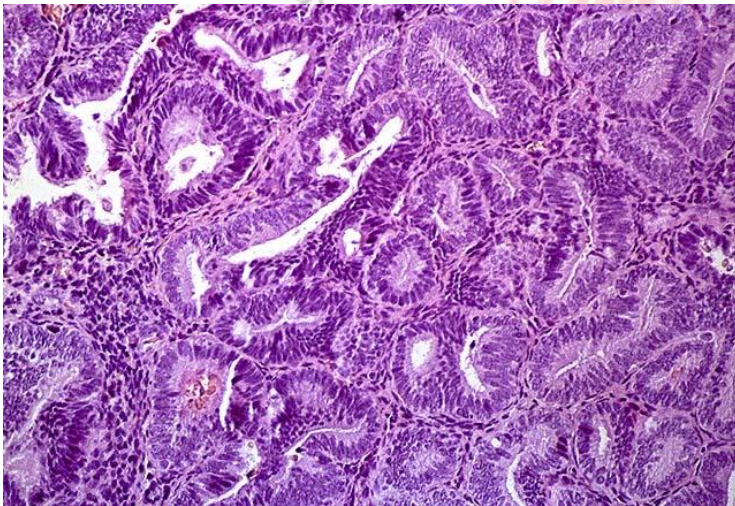


Figura 4

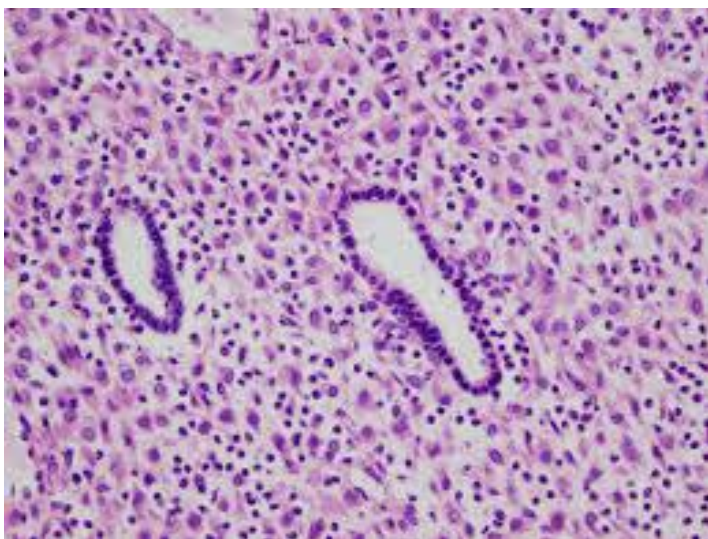


Figura 5

Referencias

- 1 Reeves G. El Ovario Humano II. Morfología y función. La corteza ovárica. Revista Médica de Rosario. 1999, 65: 30-36.
- 2 Reeves G. El Ovario Humano III. Morfología de la médula y del estroma esteroideogénico. Revista Médica de Rosario. 1999, 65: 37-44
- 3 Bonjour, J. P., Amman, P. y Rizzolo, R. (1999) Importance of preclinical studies in the development of drugs for treatment of osteoporosis: a review related to the 1998 WHO guidelines. *Osteoporos Int*, 9, 379-393.
- 4 Faibish, D., Ott, S. M. y Boskey, A. L. (2006) Mineral changes in osteoporosis: a review. *Clin Orthop Relat Res*, 443, 28-38.
- 5 Olsen, B. R., Reginato, A. M. y Wang, W. (2000) Bone development. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 16, 191-220.
- 6 Stepan JJ, Alenfeld F, Boivin G, Feyen JHM, Lakatos P. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine regulations* 37:227-240, 2003.
- 7 Cummings SR, Browner WS, Bauer D. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 339:733 1998
- 8 Krassas G.E., Papadopoulou Ph. (2001) Oestrogen action on bone cells. *J Musculoskel Neuron Interact* 2(2),143-151.
- 9 Raisz, L. G. (2005) Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The J Clin Invest*, 115 (12), 3318-3325.
- 0 Spelsberg, T. C., Subramaniam, M., Riggs, B. L., Khosla, S. (1999) The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton. *Mol Endocrinol*, 13(6), 819-828.
- 11 Kraus RM. Lipids and lipoproteins and effects of hormone replacement. En: Lobo RA, editor. Treatment of postmenopausal women. Basic and clinical aspects. Nueva York: Raven Press, 1994; 235-243.
- 12 The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in Postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Am Med Ass* 1995; 273: 199-208.
- 13 Mendoza S, Velázquez E, Osona A, Hamer T, Glueck CJ. Postmenopausal cyclic estrogen-progestin therapy lowers lipoprotein (a). *J Lab Clin Med* 1994; 123: 837-841.

- 14 Lobo RA, Notelovitz M, Bernstein L, Khan FY, Ross RK, Paul WL. Lp(a) lipoprotein: relationship to cardiovascular disease risk factors, exercise and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1182-1190.
- 15 Van der Mooren MJ, De Graaf J, Demacker PN, De Haan AF, Rolland R. Changes in the low-density lipoprotein profile during 17-beta-estradiol-dihydrogesterone therapy in post-menopausal women. *Metabolism* 1994; 43: 799-802.
- 16 Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-1204.
- 17 Granfone A, Campos H, McNamara Jr. Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal, dyslipidemic women. *Metabolism* 1992, 41: 1193-1198.
- 18 Campos H, Sacks FM, Walsh BW, Schiff I, O'Hanesian MA, Krauss RM. Differential effects of estrogen on low-density lipoprotein subclasses in healthy postmenopausal women. *Metabolism* 1993; 42: 1153-1158.
- 19 Wahl P, Walden C, Knopp R, Hoover J, Wallace R, Heiss G, Rifkind B. Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1983; 308: 862-869.
- 20 Colbum P, Buonassisi V. Estrogen-binding sites in endothelial cell cultures. *Science* 1978;201:817-819.
- 21 Sarrel PM, Lufkin EG, Oursler MJ. Estrogen actions in arteries, bone and brain. *Sci Med* 1994;1:44-53.
- 22 Spyridopoulos I, Losordo D. Receptores estrogénicos cardiovasculares que regulan la proliferación de las células musculares lisas vasculares. En: Forte TM, ed. *Influencias hormonales, metabólicas y celulares en las enfermedades cardiovasculares en las mujeres*. Barcelona: American Heart Association; 1999:51-70.
- 23 Tremollieres FA, Poulles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis* 1999;142:415-423.
- 24 Mc Grath D. Coronary artery disease in women. *Am J Nurs Prac* 1998;2:7-10.
- 25 Kuller LH, Meilahn EN, Lassila H, Matthews K, Wing R. Factores de riesgo cardiovascular durante los primeros cinco años posmenopausia en usuarias de tratamiento sustitutivo no-hormonal. En: Forte TM, ed. *Influencias hormonales, metabólicas y celulares en las enfermedades cardiovasculares en las mujeres*. Barcelona: American Heart Association; 1999:197-206.
- 26 Luoto R, Sharret AR, Schreider P, Sorlie PD, Arnett D, Ephross S. Blood pressure and menopausal transition: the atherosclerosis risk in communities study (1987-95). *J Hypertens* 2000;18:27-33.
- 27 Flegal KM, Carrol MD, Kuczmarski RJ. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:39-47.
- 28 Crawford SL, Casey VA, Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Menopause* 2000;7:96-104.
- 29 Wing RR, Matthews KA, Kuller LH. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991;151:97-102.
- 30 Coniglio RI, Etchepare C, Vásquez LA, Colombo O, Selles J, Salgueiro AM. Frecuencia del síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas según el índice de masa corporal y la relación cintura/cadera. *Clin Invest Arterioscler* 2001;13:54-62.
- 31 Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995; 23:673-675.
- 32 Ijuin H, Douchi T, Oki T, Maruta K, Nagata Y. The contribution of menopause to changes in body fat distribution. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25:367-372.

- 33 Simkin-Silverman LR, Wing RR. Weight gain during menopause. Is it inevitable or can be prevented? *Postgrad Med* 2000;108:47-56.
- 34 Teppa Garrán AD, Terán Dávila J. Nuevos aspectos bioquímicos y moleculares de la acción de los estrógenos. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:436-442.
- 35 Edwards DP, Boonyaratanakornkit V. Rapid extranuclear signaling by the estrogen receptor (ER): MNAR couples ER and Src to the MAP kinase signaling pathway. *Mol Interv* 2003;3:12-15.
- 36 Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346:340-352.
- 37 Collins P, Webb C. Estrogen hits the surface. *Nat Med* 1995;5:1130-1131.
- 38 Murdock TA, Veras EFT, Kurman R, Mazur MT. Diagnóstico de Biopsias y Legrados Endometriales. Un enfoque práctico. 3° Edición. 2018. Ed. Springer.
- 39 Kumar V, Abbas A, Fausto N. Patología Estructural y Funcional. 8° Edición. 2009 Ed. Elsevier.
- 40 Munro MG. Dysfunctional Uterine Bleeding: avances, diagnosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001.
- 41 Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(2):202-223.
- 42 Parra-Hernan C, Cesari M, Djordjevic B, et al. Canadian Consensus-based and Evidence-based Guidelines for Benign Endometrial Pathology Reporting in Biopsy Material. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38:119-27.
- 43 McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol* 2006;59(8):801-812.
- 44 Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classifications of causes of abnormal uterine bleeding in reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143:393-408.
- 45 Kurman RJ, Carangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4° Edición, Vol 6. 2014.