

DIRECTOR

Prof. MARCO A. IRIARTE
Decano de la Facultad

COMITE DE REDACCION

Prof. Luis Patiño-Camargo
Prof. Jorge Bejarano
Prof. Santiago Triana Cortés

VALOR DIAGNOSTICO DE LA BIOPSIA DEL ENDOMETRIO, EN LOS DESARREGLOS DE LA MENSTRUACION Y ESTERILIDAD FEMENINA

Trabajo llevado a cabo en el Departamento de Patología de la Universidad de Duka, Estados Unidos

Por el doctor *Miguel Mariño Zuleta.*

Es nuestro propósito al publicar este trabajo, contribuir a difundir entre nosotros, un método sencillo, inocuo y de irreemplazable valor diagnóstico en los desarreglos funcionales de la menstruación y en la esterilidad femenina.

Bien conocida es de Ginecólogos y médicos en general, la frecuencia de estos desarreglos, y la completa evolución que ha sufrido el tratamiento de tales dolencias, a la luz de la endocrinología.

Como criterio diagnóstico, y hasta no ha mucho tiempo, regía únicamente el establecido por la sintomatología de la hemorragia menstrual o intermenstrual y el examen ginecológico. Hoy es bien sabido que ninguno de estos síntomas refleja el estado funcional del ovario, y en consecuencia son insuficientes para establecer el diagnóstico.

El examen anatomo-patológico del endometrio ha venido a suplir en gran parte esta deficiencia, gracias al conocimiento que hoy tenemos de la acción sinérgica que existe entre el endometrio y el ovario. Sin embargo, desde luego que el ovario no es un órgano autónomo, sino que está influido por las demás glándulas del sistema endocrino, solo podemos por este medio valorar su función ovulatoria, sin poder determinar si la alteración de dicha función es primaria o consecutiva a disfunción de otras glándulas (hipofisis, tiroides, suprarrenal). Vemos, pues, claramente, que diagnóstico, pronóstico y tratamiento en los trastornos a que venimos refiriéndonos, requieren un estudio cuidadoso del sistema endocrino.

En todo caso, lo primero que debe determinarse es el estado de la función ovulatoria, o dicho en otros términos, cual es el estado del endometrio en el momento de la menstruación. Despejada esta

incógnita, y si el caso lo requiere, debe proseguirse la exploración del sistema endocrino, para llegar a un diagnóstico funcional o lesional, hasta donde nuestros conocimientos lo permitan.

Técnica de la biopsia del endometrio.—La práctica de la biopsia endometrial no pasa de ser un procedimiento de pequeña cirugía, que no requiere anestesia y es perfectamente inocua. En la mayoría de los casos se puede hacer en el consultorio y, por lo general, la paciente no requiere cuidado posterior. Cuando se trata de personas pusilánimes o que sufren además de alguna afección orgánica del útero, que haga doloroso el procedimiento, basta administrar un sedativo o analgésico apropiado.

Una vez colocada la enferma en posición ginecológica, se procede a la irrigación y desinfección de la vagina y del cuello. Se sondea luego con el histerómetro la cavidad uterina y se mide su profundidad, para reparar la distancia a que deba llegar la pinza de biopsia. Luego se retira el histerómetro y se introduce la pinza, hasta alcanzar el fondo. Una vez allí, se abre, se apoya ligeramente sobre una de las paredes, se cierra y se retira. Se obtiene así una pequeña muestra de endometrio, que basta para el examen histológico. El tejido debe colocarse inmediatamente en una solución fijadora (formol comercial al 10%, Zenker o Bouin).

Existe otro procedimiento para tomar muestras de endometrio, que es el llamado "biopsia por aspiración". Para tomar biopsias por este método, se requiere un aparato que consta de una cánula metálica, provista de dientes en su extremidad, y de un aparato de succión, que aspira a través de la cánula el tejido obtenido por raspado. Este procedimiento, al igual que el anterior, es perfectamente inocuo y da una cantidad apreciable de tejido. Tiene también la ventaja de que puede tomarse tejido de varias partes de la mucosa endometrial.

Como contraindicación, la única que en realidad existe, aparte del estado de gravidez, es el estado inflamatorio agudo de los órganos pélvicos.

A más de la biopsia, se puede obtener tejido endometrial por curetaje. De tal manera, que cuando está indicado éste como medio terapéutico de urgencia, en casos de hemorragia aguda de presunto origen ovárico, el examen histológico del endometrio puede ser de una gran utilidad para establecer el diagnóstico y encauzar el tratamiento.

Tiempo oportuno en que debe tomarse la biopsia.

Es este un asunto de capital importancia y del cual depende el diagnóstico correcto. Como lo que debemos determinar, antes que todo, es si la ovulación ha ocurrido o no en el curso de determinado

ciclo menstrual, es obvio que la biopsia debe tomarse después del día en que ésta normalmente se presenta.

La mayoría de los autores, que hemos consultado a este respecto, recomiendan tomarla dentro de las 12 primeras horas de la menstruación, tiempo dentro del cual y a pesar de la hemorragia, se puede reconocer perfectamente la fase en que está el endometrio al terminar el ciclo menstrual. Pasado este término, y en raras ocasiones antes, no se observa otra cosa que endometrio de tipo menstrual, que desde luego no tiene ningún valor. Para evitar este inconveniente, se puede tomar la biopsia durante los tres o cuatro días que preceden la menstruación. Sin embargo, teniendo en cuenta que lo que precisamente se está estudiando es la causa de las variaciones en tiempo y duración del ciclo menstrual, difícilmente se puede prever, en muchos casos, el día en que ocurrirá. Por otra parte, cuando se toma la biopsia anticipadamente, sucede a veces que la menstruación se provoca casi inmediatamente, como consecuencia de la manipulación, y se pierde la fecha de reparo. Por lo demás este incidente no reviste gravedad alguna.

Histofisiología del endometrio y su correlación con la función ovulatoria.

Describiremos a continuación el desarrollo del endometrio durante el ciclo menstrual, refiriéndonos tan sólo al aspecto que presenta el tejido obtenido por biopsia.

De un modo convencional, para facilitar la descripción y poner de manifiesto la correlación de los cambios del endometrio con el progreso de la ovulación, se adopta como punto de referencia un ciclo menstrual de 27 días, y se supone que la ovulación tiene lugar el día 14. En el curso del ciclo menstrual se pueden reconocer en el endometrio cuatro fases o estados perfectamente característicos. El desarrollo de las dos primeras fases se manifiesta, en términos generales, por activa proliferación del epitelio glandular. Esta proliferación es consecuencia directa del estímulo folicular o estrógeno y de ahí toma el nombre de endometrio estrógeno. Esta fase abarca la primera mitad del ciclo menstrual o sea la época de maduración folicular y cesa tan pronto ocurre la ovulación. Las dos últimas fases se caracterizan por una creciente actividad secretora y ciertos cambios en el estroma y sistema vascular. Su desarrollo obedece a la acción conjunta de las hormonas folicular y luteínica. Este estado está encaminado a preparar la nidación del óvulo fecundado y por eso se denomina progravídico. La duración de este estado corresponde a la segunda mitad del ciclo menstrual, que se inicia con la ovulación y termina con la nidación del huevo, o, en su defecto, con la hemorragia menstrual.

Las subdivisiones que se han introducido a estos dos estados, no tienen más que un valor descriptivo. En la práctica, basta saber si el endometrio es de tipo estrógeno o progravídico, para determinar si la ovulación ha ocurrido o no.

Fase estrógena inicial (3º al 6º día).—A eso del tercer día después de terminada la menstruación, la mucosa uterina se ha reconstruido y comienza a proliferar. El epitelio glandular, de tipo cuboide, comienza a crecer hasta transformarse en columnar. La reproducción celular se manifiesta por la aparición de células en mitosis en el epitelio glandular. Los núcleos del epitelio se movilizan y colocados a diferente altura le dan un aspecto pseudo-estratificado. Las glándulas en sí, permanecen simples, tubulares y pequeñas, diseminadas en el estroma denso y uniforme. Al 6º día este aspecto es bastante típico y los cambios que prosiguen se consideran en la siguiente fase.

Fase estrógena avanzada. (6º a 14º día). — A medida que la proliferación continúa, las células en mitosis son más numerosas, el epitelio alcanza su máxima altura y las glándulas comienzan a dilatarse. El estroma permanece denso y uniforme, pero sus núcleos han aumentado de volumen. Este aspecto del endometrio es más o menos característico, y diferenciable del anterior, desde el día 12º.

Endometrio de la ovulación. (Día 14º).—No es esta en realidad una fase, sino solamente el aspecto que presenta el endometrio cuando el folículo se rompe y la proliferación glandular termina. Tiene más o menos la apariencia de la fase estrógena avanzada, pero las células en mitosis son muy escasas o han desaparecido por completo, ya que la multiplicación ha llegado a su término.

Fase progravídica inicial. (15º a 21º día).—La actividad secretora del epitelio glandular, se reconoce desde el comienzo, por la vacuolización de sus células, debido a la formación de productos secretorios dentro del citoplasma. A más de ésto, se observa que los núcleos en vez de conservar una posición más o menos basal, como en la fase estrógena, han emigrado al centro de la célula y están colocados a la misma altura. Este último fenómeno da origen a la formación de una zona ancha y uniforme de protoplasma infranuclear, que se denomina "Zona pelúcida". El estroma permanece denso y no presenta particularidad alguna hasta el día 18º. De esta fecha en adelante, comienzan a aparecer modificaciones en el estroma mismo, caracterizadas por un edema intersticial que va separando las células poco a poco y progresando de la superficie a la base, invade por completo la mucosa uterina. El edema alcanza el máximo grado el día 21º.

Fase progravídica avanzada. (Día 22 a 27).—Establecido ya

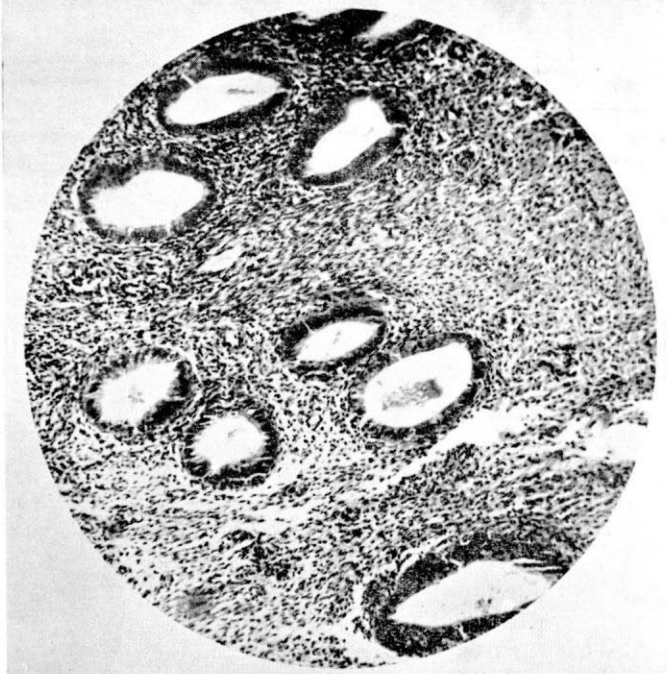


Figura N° 1. Endometrio estrógeno. Hematoxilina-Eosina. Grande aumento. Glándulas simples, tubulares y estroma denso y uniforme.

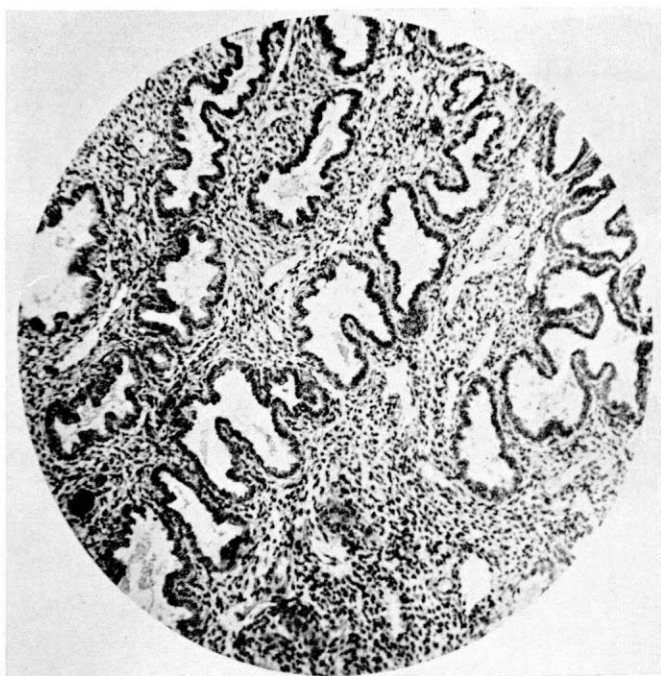


Figura N° 2. Endometrio progravídico. Hematoxilina-Eosina. Grande aumento. Glándulas tortuosas, con productos secretorios y estroma flojo, edematoso, constituido por células de aspecto decidual.

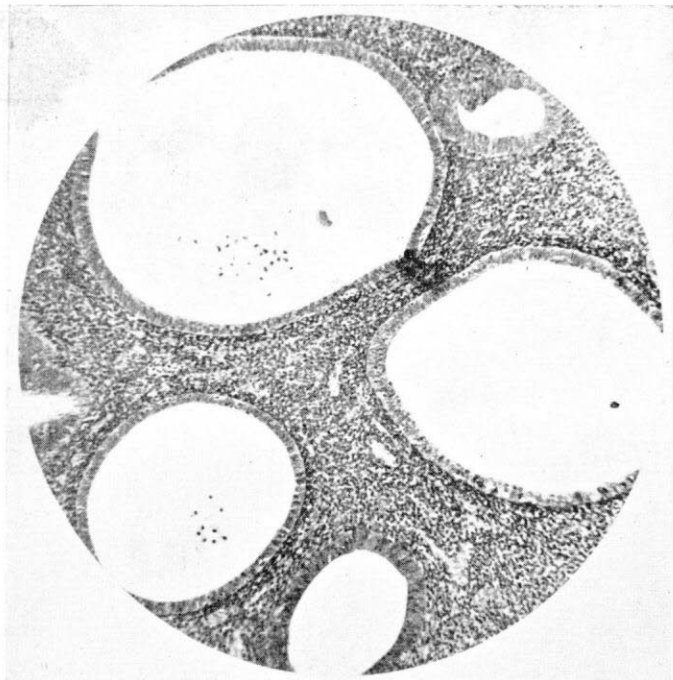


Figura N^o 3. Endometrio hiperestrógeno. Hematoxilina-Eosina. Grande aumento. Glándulas muy dilatadas, provistas de epitelio bajo. Estroma denso y uniforme.

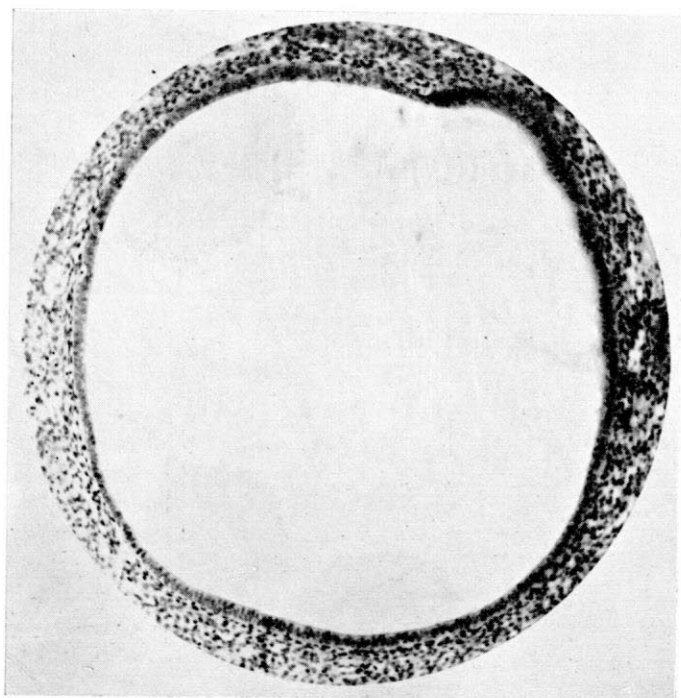


Figura N^o 4. Detalle de una glándula quística en un endometrio hiperestrógeno. Hematoxilina-Eosina. Grande aumento.

el edema intersticial, las células del estroma aparecen provistas de núcleos bien teñidos, rodeados por una escasa zona de protoplasma pálido. Por otra parte, la separación de las células, como consecuencia del edema, deja al descubierto los vasos que corren por el espesor de la mucosa. Mientras esto sucede, los núcleos del epitelio glandular son rechazados hacia la base de las células por el acúmulo de productos secretorios, y la "Zona pelúcida" desaparece. La actividad secretora de las glándulas avanza notoriamente y tanto núcleo como citoplasma se ven edematosos. Al romperse las vacuolas citoplásmicas para poner en libertad los productos secretorios, el borde de las células se desgarran, y toma un aspecto dentado.

Hacia el día 23º, los vasos aparecen congestionados y sus paredes engrosadas. El escaso protoplasma de las células del estroma se vuelve abundante y las células entran de nuevo en contacto, tomando la apariencia de células desiduales jóvenes, que constituirán la desidua, si la fecundación ocurre. Observando ahora las glándulas, vemos que se han dilatado más y vuelto tortuosas. El epitelio se ha plegado de tal manera sobre sí mismo, que forma invaginaciones dentro de la luz glandular. Estas invaginaciones aparecen como pliegues alternados en las glándulas cortadas longitudinalmente, y tienen el aspecto de digitaciones en las secciones transversales. Las células excretan activamente su contenido, que se acumula en la cavidad glandular y tiene un aspecto pulverulento. Por último, la secreción se agota y las glándulas comienzan a disminuir de tamaño. Los vasos, a su turno, se han congestionado más, aparecen muy prominentes y tanto glóbulos rojos como linfocitos y polinucleares comienzan a trasudar e invaden el estroma. En estas condiciones aparece el endometrio el día 27º en que el ciclo menstrual termina y la menstruación se desencadena si la fecundación no ocurre.

Endometrio Menstrual. Se caracteriza esencialmente por la necrosis del tejido y la gran cantidad de glóbulos rojos y leucocitos extravasados. A veces se ven glándulas más o menos bien preservadas, pero desprovistas de secreción.

Estudio histopatológico del endometrio.

Por los conocimientos anteriormente expuestos disponemos de una magnífica base para juzgar lo que ocurre en el ovario en el momento de tomar una biopsia. Las perturbaciones de la función ovulatoria, bien sea su deficiencia, la falta de ovulación o excesivo estímulo de las funciones hormonales, repercuten fatalmente sobre la evolución del endometrio y le imprimen características particulares que podemos reconocer al microscopio.

Antes de entrar a describir los diversos estados patológicos del endometrio, daremos la definición de lo que se entiende en endocri-

nología por menstruación normal, y también definiremos los varios trastornos del ciclo menstrual.

Menstruación normal.—Se entiende por menstruación normal la hemorragia uterina precedida de ovulación, formación de cuerpo lúteo y endometrio progravídico, que se produce periódicamente cada 24 a 31 días, y cuya duración es de dos a un máximo de 7 días. La sangre es incoagulable y la cantidad perdida varía de 60 a 80 grms.

Menstruación cíclica anovulatoria o hemorragia cíclica estrógena.—Es una hemorragia sintomáticamente igual a la menstruación normal, pero que no ha sido precedida de ovulación y desde luego no ha habido formación de cuerpo lúteo ni endometrio progravídico. Este fenómeno particular, explica la infecundidad en mujeres cuyo ciclo menstrual es aparentemente normal.

Menstruación bifásica. — Se caracteriza por ciclos regulares, pero que duran tan sólo unas dos semanas. Lo que ocurre en realidad, es que se produce una hemorragia el día de la ovulación. (Hemorragia ovulatoria).

Amenorrea.—Es la ausencia de hemorragia uterina por períodos mayores de tres meses.

Oligomenorrea.—Ciclos menstruales que duran más de 32 días y no pasan de 90.

Hipomenorrea.—Es la hemorragia escasa y que dura menos de 48 horas.

Polimenorrea. — Ciclos menstruales que duran menos de 24 días.

Hipermenorrea. — Es la hemorragia continua y profusa por más de cinco días.

Metrorragia.—Flujos menstruales muy irregulares en intervalo, duración y cantidad.

Menorragia.—Es la hemorragia más o menos cíclica, pero de larga duración. En ocasiones es profusa y puede conducir a la anemia aguda.

Aperiodomenorrea.—Se caracteriza por ciclos unas veces menores de 24 días y otras mayores de 32.

La observación clínica confrontada con el estudio anatómopatológico, ha demostrado que, en términos generales, cualquiera de los trastornos del ciclo menstrual puede ocurrir casi indistintamente, no importa que tipo de endometrio exista el día de la hemorragia. De ahí que el criterio meramente clínico, haya sido reemplazado ventajosamente por el estudio de la biopsia endometrial. Es claro que en muchas ocasiones puede juzgarse del trastorno ovárico tan sólo por los datos clínicos, pero, en todo caso, es preferi-

ble recurrir al dato más seguro de la biopsia y evitar diagnósticos erróneos y en consecuencia tratamientos completamente ineficaces o aún perjudiciales, ya que puede administrarse una hormona que el organismo está produciendo en exceso.

Histopatología del endometrio y su relación con las disfunciones ováricas.

Endometrio hipoestrógeno. (Atrófico o Hipoplásico). — Se caracteriza por un escaso número de glándulas de tipo estrógeno inicial, diseminadas en un estroma denso. En casos extremos no aparecen glándulas y el estroma queda reducido a grupos separados de pequeñas células.

Los ovarios en este tipo de endometrio, se encuentran generalmente esclerosados. Los folículos aparecen estacionarios y sólo raras veces se ven quistes foliculares, provistos de granulosa inactiva.

Este endometrio es típico de la menopausia, la ovariectomía total y la insuficiencia ovárica grave. Ha sido encontrado siempre en los casos de hemorragia uterina fatal, de origen ovárico. Existe también con gran frecuencia, en los estados de insuficiencia prehipofisiaria con hipoplasia genital.

Indica, pues, éste endometrio, que la función ovulatoria está abolida y en consecuencia la mujer es estéril. Como manifestaciones clínicas, predominan la amenorrea o hipomenorrea.

Endometrio estrógeno persistente.—En términos generales, este tipo de endometrio no difiere morfológicamente del estrógeno normal (inicial o avanzado). Se indica tan sólo con este nombre, la persistencia de la fase estrógena durante todo el ciclo menstrual. De tal manera, que siempre que se encuentren un endometrio "morfológicamente estrógeno", al iniciarse la menstruación o en los pocos días que la preceden (en que normalmente existe el progravídico), se entiende que es del tipo "estrógeno persistente" que se trata. Sin embargo, observándolo cuidadosamente, vemos que la actividad proliferante es escasa comparada con un endometrio normal. En casos avanzados, la proliferación prácticamente no existe y se pueden observar glándulas quísticas.

Cuando este estado del endometrio perdura por un tiempo más o menos largo, puede transformarse en "hiperestrógeno".

El ovario presenta un folículo en regresión o bien un quiste folicular provisto de granulosa poco activa. En ocasiones puede encontrarse un cuerpo lúteo viejo, índice de una antigua ovulación. La menstruación en este endometrio no ha sido precedida de ovulación, pero esto no significa que la función ovulatoria esté irremisiblemente perdida. Bien por el contrario, en el curso de este estado ya sea espontáneamente o gracias a la hormonoterapia, la evu-

lación puede provocarse y el endometrio se transforma entonces en el llamado "tipo mixto".

La menstruación en el endometrio hipo-estrógeno, puede revestir el carácter "cíclico anovulatorio" o presentar cualquier otra variedad de hemorragia.

Endometrio mixto. Llámase así cierta variedad de endometrio que presenta a la vez características de las fases estrógena y pro-gravídica. En efecto, al estudiar la biopsia, vemos en ciertas zonas únicamente fenómenos proliferativos, al paso que en otras muestran las glándulas franca actividad secretoria. El ovario en estos casos, contiene siempre un cuerpo lúteo reciente y pequeños quistes foliculares.

Este tipo de endometrio, indica una de dos cosas: ya sea el comienzo de una insuficiencia ovárica, o bien la mejoría espontánea o terapéutica, cuando ya estaba establecido. Los trastornos funcionales del ciclo menstrual en este estado, son muy variables.

Endometrio hiperestrógeno (o Hiperplásico). — Llámase así aquel tipo de endometrio que muestra evidencias de excesiva proliferación. Las glándulas aparecen sumamente dilatadas, sinuosas y tapizadas por un epitelio columnar pseudo-estratificado. Numerosísimas células en mitosis atestiguan la excesiva proliferación. Las glándulas no muestran vestigios de secreción, y el estroma, denso y de células pequeñas, es igual al de la fase estrógena. Con frecuencia ciertas glándulas se transforman en quistes, revestidos de epitelio plano. En ocasiones extremas el endometrio sufre una verdadera degeneración quística, que se conoce con el nombre de "endometrio en queso Suizo de Novak".

El ovario presenta folículos maduros, folículos atrepticos y, en ocasiones, quistes luteínicos. Los ovarios poliquísticos son típicos del endometrio de Novak, aún cuando no se encuentran invariablemente asociadas estas dos condiciones.

La hiperactividad proliferativa del endometrio, es consecuencia, tanto del excesivo estímulo de la hormona estrógena, como de la ausencia de hormona luteínica. El endometrio hiperestrógeno puede presentarse en cualquier época de la actividad sexual y también en la menopausia. Se ha observado con alguna frecuencia, la coexistencia de este tipo de endometrio con el cáncer del cuerpo uterino. El ciclo menstrual se presenta en forma de metrorragias, menorragias e hipermetrorrea.

Endometrio progravídico con desprendimiento irregular o incompleto de la mucosa.

Se caracteriza por áreas de necrosis, inactividad del estroma, colapso de las glándulas y pérdida más o menos abundante del

"stratum spongiosum". Sin embargo, en la mayoría de las veces no se observan estos fenómenos y sólo se presenta un endometrio del tipo progravídico. Este tipo de endometrio, indica, más que todo, fenómenos uterinos intrínsecos. La menstruación, en general, se caracteriza por hemorragias intermitentes.

Otras enfermedades o lesiones del endometrio que pueden ser diagnosticadas por la biopsia.

A más de las disfunciones ováricas, existe un buen número de enfermedades del endometrio que pueden ser diagnosticadas por el examen histológico. Nos limitaremos únicamente a enumerarlas, pues si bien no son motivo de nuestro estudio, en muchas ocasiones presentan síntomas análogos a los de los trastornos funcionales de la menstruación. Dichas enfermedades o afecciones son las siguientes: endometritis crónica, tuberculosis, micosis, pólipo endometrial, adenoma papilar, adenoma maligno, adenocarcinoma, mole hidatiforme, corioepitelioma, endometritis sincicial, retención placentaria, reacción decidual del endometrio en el embarazo ectópico, adenocantoma, sarcoma del endometrio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 **Cooke, W. R.**—"Aspecto Clínico-patológico de las Endometriopatías". Texas State Jour. 1932, 27, 52.
- 2 **Curtis.**—"Obstetricia y Ginecología". 1933.
- 3 **Elden, C. A.**—"Método de Estudio y Tratamiento de los trastornos Menstruales de origen Endocrino". Am. Jour. Obst. and Gynec., 1934, 28, 179.
- 4 **Hamblen, E. C.**—"Ginecología Endocrina". Copyright. 1939.
- 5 **Hamblen, E. C.**—"El Endometrio en la Hiperplasia Endometrial, después del tratamiento". Endocrinología. 1936, 20, 769.
- 6 **Herrel, W. E. & Broders, A. C.**—"Estudio Histológico del Endometrio, durante las varias fases del Ciclo Menstrual". Surg., Gynec. and Obst. 1395, 61, 751.
- 7 **Novak, E.**—"Fisiopatología de la hemorragia Uterina". Jour. Med. Ass. 1941, 63, 617.
- 8 **Novak, E.**—"Hiperplasia del Endometrio". Am. Jour. Obst. 1917, 75, 996.
- 9 **Novak E. & Yui, E.**—"Relación de la Hiperplasia Uterina con el Adenocarcinoma del Utero". Am. Jour. Obst. and Gynec. 1936, 32, 674.
- 10 **Novak, E.**—"Aparato de Succión para la Biopsia Endometrial". Jour. Am. Med. Assn. 1935, 104, 1479.
- 11 **Novak, E.**—"Patología Ginecológica y Obstétrica". 1940.
- 12 **Witherspoon, J. T.**—"Correlaciones entre los quistes foliculares del Ovario, la Hiperplasia Endometrial y los fibromas; etiología probable de los Fibroides Uterinos". Surg. Gynec and Obst. 1933, 56, 1026.
- 13 **Ross, R. A.**—"El Estudio del Endometrio como un Indicador". South. Med. Journ. 1939, 32, 52.
- 14 **Zondek.**—"Enfermedades de las Glándulas Endocrinas". 3ª Edición.

Miguel Mariño Zuleta