Biopsias del Endometrio en Estudios de Esterilidad

PROF. HERNANDO LATORRE L.

Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de San José.

Del material que preparamos para hacer la demostración de preparaciones histológicas de endometrio, durante el desarrollo de la Primera Convención de Ginecología y Obstetricia y como contribución al trabajo presentado por el personal científico de la Sección de Esterilidad del Hospital de San José, extraçtamos algunos de los casos, para hacer la presente publicación.

Corresponden todos ellos a biopsias de rutina, tomadas casi en su totalidad durante el primer día de la menstruación o por lo menos, si tal no es en realidad el caso, en los primeros estadios de iniciada una hemorragia uterina.

Los datos principales que se pueden obtener con tales estudios se refieren a la existencia o no de postura ovular según que se encuentre o no la evidencia de una fase secretora, exceptuando los casos en que dicha imagen corresponda a una luteinización anormal de estructuras ováricas, a presencia de quistes o de cuerpos amarillos persistentes o a la acción hormonal de ciertos tumores. En todos ellos, el clínico podrá interpretar la imagen histológica de acuerdo con los demás síntomas y signos que presente la enferma al examen y correlacionar igualmente con las otras investigaciones que se practiquen, como la temperatura basal, el diagnóstico cito-hormonal en secreciones vaginales, dosificación de pregnandiol o la persistencia de dicha imagen histológica en otras épocas del ciclo, etc. Igualmente podríamos decir de los trastornos de receptibilidad uterina, de metrosis de receptibilidad, evidenciadas por la discordancia de los datos suministrados por la biopsia endometrial y las otras pruebas funcionales, pues sólo en ciertos casos de origen neurovegetativo el endometrio puede permanecer normal. El estudio del endometrio enseña también sobre la intensidad de la acción estrogénica, según su respuesta normal, hiperplásica o hipoplásica y sobre la respuesta a la acción progesteronal observando el grado de transformación secretora; por último sobre la eventualidad de lesiones endometriales, entre ellas la tuberculosis que en la mayoría de los varios casos que hemos observado no se sospechó clínicamente o de otros procesos inflamatorios, como en uno que presentamos adelante, por retención de tejido decidual correspondiente a un embarazo tubárico antiguo que había pasado inadvertido.

IMAGEN HISTOLOGICA NORMAL

En los cortes de biopsias endometriales tomadas el primer día de la menstruación se pueden encontrar partes de las dos zonas funcionantes, *compacta* y *esponjosa* lo mismo que de la *basal*. La *compacta* más o menos desintegrada, de acuerdo con la intensidad inicial de la hemorragia y de la peculiaridad de la decamación, muestra partes cubiertas por el epitelio superficial de tipo columnar bajo; en el estroma hay reacción deciduiforme en grado variable, más o menos alrededor de los cuernos glandulares y de las arteriolas espinales que llegan cerca de la superficie. Los vasos presentan congestión, a veces su luz es estrecha o con fenómenos de trombosis y vasos especialmente venosos aparecen rotos; hay necrosis y hemorragia difusa y focal, infiltración por leucocitos, histiocitos y células móviles.

La *esponjosa* presenta su estroma menos infiltrado y las glandulas de luz amplia, festoneada, con células epiteliales de abundante citoplasma vacuolado con secreción hacia la luz y los núcleos en una fila basal. Con colaraciones espaciales se puede demostrar glicógeno. Muchas glandulas están colapsadas, son de epitelio bajo con signos de agotamiento secretor. No se encuentran figuras de carioquinesis y las células presentan fenómenos degenerativos más o menos marcados. La capa *basal*, no funcionando, muestra su estroma de células pequeñas sin citoplasma aparente y los rubos glandulares de luz regular y epitelio columnar con varias filas de núcleos (Micro No 1).

Primer día menstrual. Endometrio normal. Se observa parte de esponjosa. Glandulas de luz ondulada, epitelio alto con núcleos basales.

MICRO No 1

HIPOESTROGENISMO

Endometrio atrófico. — Biopsia tomada el primer día de hemorragia. Insuficiencia estrogénica. El epitelio superficial es bajo con muy escaso citoplasma. El estroma muestra sus células muy pequeñas, algunos vasos capilares, hemorragia subepitelial y focos aislados más profundos. Hay escasos tubos glandulares de luz estrecha y epitelio bajo inactivo sin diferenciación de sus tres tipos celulares. No hay figuras de carioquinesis. (Micro. Nº 2).

Endometrio atrófico. — Insuficiencia estrogénica. Falta de receptibilidad a tratamiento progesteronal intenso, para metrorragia. Enferma hipotiroidiana, obesa. Esterilidad primaria.

En este caso es de anotar que la biopsia fue tomada después de varios días de metrorragia la cual había sido tratada sin resultado favorable con hormona técnica. El endometrio no muestra respuesta secretora por falta de receptibilidad (hipoestrogenismo). Hay epitelio superficial bajo, estroma flojo de células pequeñas con escasos vasos capilares y muy pocos tubos glandulares de luz estrecha y epitelio con citoplasma mal definido, poco aparente y núcleos muy pequeños que aparecen a veces en varias filas pero sin signos de actividad (Micro Nº 3).

MICRO Nº 2

Primer día de hemorragia. Endometrio atrófico. Aparece el estroma de células pequeñas con hemorragia y tubos epiteliales inactivos.

MICRO N° 3

Endometrio atrófico. Entre el estroma flojo hay algunos tubos glandulares de luz estrecha, regular, con epitelio inactivo.

MICRO N° 4

Primer día de hemorragia. H.G.K. Se encuentran glándulas quísticas con epitelio bajo y núcleos en varias filas. Hay figuras de carioquinesis.

HIPERESTROGENISMO

A este grupo corresponden los casos de hiperfoliculina absoluta o relativa, por estímulo importante en corto tiempo, estímulo débil persistente o a endometrios anormalmente sensibles a la hormona (metrosis de receptibilidad). Los cuadros histológicos encontrados son de *hiperplasia glandulo-quística*, *microquística* o *glandular simple*. En estos casos el estroma es denso, celular, con edema, dilatación vascular, trombosis, hemorragia, necrosis, focos leucocitarios y abundantes tubos glandulares quísticos (queso suizo) o microquísticos, de epitelio cilíndrico o cúbico con núcleos en varias filas y figuras frecuentes de carioquinesis tanto en las células del estroma como en las epiteliales. En la forma glandular simple las abundantes glándulas que muestran desorganización e invaginaciones, son de calibre más pequeño y el epitelio alto, pseudo-estratificado. En las formas de hiperplasia atípica descritas por Novak hay anaplasia y más irregularidad dando imágenes de semejanza neoplásica. (Micro. N° 4).

HIPERESTROGENISMO RELATIVO

Hiperplasias mixtas. — En casos de hiperestrogenismo relativo se combina una cierta acción progesteronal sea por la evolución concomitante de un C.A. con folículos persistentes o quísticos, por luteinización de quistes foliculares o atrésicos o lo que Pundel halló más frecuentemente como fueron cuerpos amarillos quísticos y hemorrágicos. La imagen histológica de estos endometrios puede presentar una mezcla de glándulas en fase secretora y otras en hiperplasia foliculina o aún fenómenos de secreción demostrados por vacuolización citoplásmica en glándulas quísticas, por ondulación de la luz, eosinofilia del epitelio glandular, secreción intraglandular y reacción deciduiforme del estroma (Micros. Nos. 5 y 6).

INSUFICIENCIA LUTEINICA ABSOLUTA

Es perfectamente conocido que la menstruación no está en relación directa con la postura ovular y que ésta puede no efectuarse en ciclos regulares indicados por la aparición periódica de la hemorragia uterina; así la anovulación se traduce por un *ciclo aluteal* con la consiguiente ausencia de la fase secretora endometrial. Los cuadros histológicos en tales casos solamente demuestran la intensidad del estímulo estrogénico por el grado de desarrollo de la mucosa que puede ir desde el tipo hipoplásico a las formas diversas de hiperplasia. No nos referimos a los casos de amenorreas primarias por carencia hormonal total y de todo carácter cíclico, consecutivas a alteraciones genitales de aplasias o de agenesias. Es de advertir que el hallazgo de un ciclo anovular no hace evidencia en el diagnóstico de esterilidad, por lo cual en tales circunstancias deben practicarse varios exámenes.

MICRO Nº 5

Primer día de hemorragia. Hiperplasia mixta. Parte estrogénica. Tubos glandulares de luz regular y epitelio alto, pseudo-estratificado, con pestañas. Figuras de carioquinesis.

MICRO Nº 6

Hiperplasia mixta. Porción secretora. El mismo caso anterior, muestra glándulas de luz ondulada, y epitelio de citoplasma vacuolado y núcleo basal.

El ejemplo siguiente corresponde a una biópsia tomada durante el primer día del ciclo en un caso de esterilidad primaria (ciclo IV-20). El endometrio está constituido por epitelio superficial alto, estroma flojo de células redondas y ovoides sin citoplasma aparente, con vasos capilares de luz amplia, zonas de hemorragia y tubos glandulares frecuentes de calibre pequeño, de luz regular y constituidos por epitelio columnar de límites apicales netos y núcleos alargados, teñidos, situados con frecuencia en varias filas. Es de un tipo estrogénico poco avanzado. Hay por lo tanto una falta absoluta de reacción secretora y estímulo foliculínico débil, teniendo en cuenta la época de tomarse la muestra (Micro N° 7).

HIPOLUTEINISMO

Maduración irregular del endometrio. — Una forma especial de insuficiencia luteínica puede repercutir sobre el endometrio, dando la imagen de una maduración irregular, que corresponde a un trastorno en el cual la transformación pre-menstrual del epitelio glandular y del estroma se hace de una manera irregular. Este cuadro histológico puede encontrarse en endometrios pertenecientes al lapso del ciclo comprendido entre el 16º y el 20º días pero su hallazgo en época posterior indica un estado patológico que fue descrito por Novak, Traut y Kuder (*) para quienes tiene como causa una variedad de insuficiencia luteínica que se distinguiría, como veremos, de la insuficiencia habitual por el hecho de que en esta falta la reacción secretora, en menor o mayor grado y se manifiesta de manera uniforme en todas las estructuras glandulares. Pundel (*), en investigaciones sobre frotis vaginales, comprobó que la actividad hormonal durante la fase foliculínica es normal o ligeramente reducida y durante el período progesteronal observó dos evoluciones diferentes: en una encontró una luteinización insuficiente desde el principio de esta fase y frecuentemente hacia el final del ciclo, una disminución de la actividad foliculínica, con imagen citológica de un epitelio vaginal que entra en regresión por disminución de actividad ovárica global, juzgándose una regresión prematura del C.A.º menstrual. En una segunda forma de maduración irregular se encuentran frotis vaginales normales hasta el 18º día pero luego disminuye o desaparece solamente el estímulo luteínico, persistiendo la actividad estrogénica en una forma normal.

Los cortes histológicos correspondientes que ilustran el presente caso fueron tomados el primer día del ciclo en una enferma con esterilidad primaria. Su descripción es la siguiente: las zonas compacta y esponjosa están muy desintegradas, con abundantes células leucocitarias, macrófagos y hemorragia que disocian todos los elementos especialmente de la primera, sin ser posible precisar los caracteres de las células del estroma; las glándulas son numerosas y las hay de luz amplia, festoneada y epitelio con citoplasma vacuolado con secreción hacia la luz y núcleos redondos basales. Otros fragmentos, sin corresponder a la zona basal, contrastan con la imagen descrita y están formados por estroma denso de células fusiformes con poca infiltración leucocitaria y sin

hemorragia, hay en ellos glándulas que muestran poca evidencia de secreción y en otras, de luz regular y epitelio bajo, de límites apicales netos y núcleos alargados con pseudo-estratificación sin evidencia de hiperplasia. (Micro N° 8).

INSUFICIENCIA LUTEINICA PARCIAL.

En la mayoría de los casos la insuficiencia luteínica parcial se manifiesta por producción insuficiente de luteína por un cuerpo amarillo sin que el endometrio pueda llegar al estado progestativo normal; habrá fecundación pero la preparación deficiente de la mucosa no permite al huevo su nidación normal.

Las imágenes histológicas varían en relación con el grado de la deficiencia y se refieren especialmente al cambio secretor poco neto de las glándulas, a escasa diferenciación de las arteriolas espirales lo mismo que a los caracteres del estroma. En éste, no se encuentra la reacción deciduiforme, no aparecen arteriolas espirales hacia la superficie y las glándulas sin la estructura en "dientes de sierra" normal, con poco citoplasma escasamente vacuolado y con material de secreción poco aparente. Se observan imágenes que normalmente corresponderían a épocas anteriores del ciclo que como la presencia de vacuola glicogénica infranuclear, que aunque puede corresponder solamente a una acción estrogénica acentuada, se acompaña aquí de otros signos que evidencian de manera más neta alguna reacción secretora. Generalmente se considera que la fase luteínica tiene una duración más o menos constante, sin embargo puede estar acortada con alargamiento de la fase foliculínica y por consiguiente disminuirse el tiempo para efectuar la reacción secretora completa.

Biopsia de endometrio tomada el primer día del ciclo. Secreción incipiente. En los cortes histológicos no se encuentra diferenciación entre las capas funcionantes. El estroma es denso, de células fusiformes con escaso citoplasma y en general agrupadas en fascículos, se encuentran grupos de arteriolas espirales de pared gruesa, hemorragia intersticial e infiltración leucocitaria. Excepcionalmente se observa epitelio superficial; en cambio hay varias zonas de *basal* con escaso miometrio. Las glándulas en regular cantidad presentan calibre amplio, circular o ligeramente ondulado; el epitelio es columnar alto, de citoplasma vacuolado y núcleos redondos basales o centrales con vacuola infranuclear (Micro N° 9).

En otro caso tomado también en el primer día de la regla y en donde se anotan hipermenorreas e hipotiroidismo se encuentra lo siguiente en las láminas histológicas: el endometrio está bastante bien conservado, en pocas partes falta el epitelio superficial que es columnar alto; el estroma muestra edema, focos pequeños de hemorragia y discreta presencia de leucocitos, en sus células hay poca evidencia de reacción deciduiforme; hay bazos sanguíneos rotos y grupos de arteriolas espirales en la zona superficial. Las glándulas son abundantes, de calibre amplio, de luz ligeramente ondulada y pocas las muestran bien festoneada; las células epiteliales son altas, con citoplasma finamente vacuolado y los núcleos redondos basales o centrales (Micro N° 10).

MICRO N° 7

Ciclo anovular. Biopsia tomada el primer día de hemorragia. Muestra el estroma de células pequeñas y tubos glandulares de luz regular con sus células bajas y núcleos en varias filas

MICRO N° 8

Primer día del ciclo. Maduración irregular. Se observan glándulas con agotamiento secretor y otras de tipo estrogénico.

MICRO N° 9

Primer día del ciclo. Secreción incipiente. Glándulas de luz amplia, epitelio alto con núcleos centrales y vacuola infranuclear.

MICRO N° 10

Primer día del ciclo. Secreción insuficiente. Glándulas de luz amplia, regular, con escaso citoplasma y núcleos basales.

HYPERLUTEINISMO

Estos cuadros histológicos son la respuesta a la producción exagerada de luteína en intensidad o tiempo, sea especialmente por persistencia funcional de un C.A. normal o quístico, por atresias luteínicas o por ciertos tumores funcionantes.

Las imágenes corresponden a una transformación decidual completa y extensa, dentro de la cual pueden hallarse glándulas muy activamente secretoras. Es semejante a la que se encuentra en casos de embarazos extrauterinos en evolución.

PROCESOS INFLAMATORIOS

La T.B.C. es entre los procesos inflamatorios el que más frecuentemente hemos encontrado en las biopsias para estudios de esterilidad, siendo de anotar que en muchos de estos casos no se hubiesen presentado trastornos clínicos aparentes que permitieran hacer el diagnóstico previo al hallazgo histológico. En todos los estudios de estos endometrios hemos visto evidencia de acción hormonal ovariana, pero de tipo e intensidad variables. En unos, el proceso granulomatoso aparece en endometrio típicamente menstrual, es decir, con los signos de la reacción secretora completa. Otros endometrios son de tipo alutéal con respuesta estrogénica más o menos marcada y quizá, lo que ha sido más frecuente, los granulomas se encuentran localizados en áreas con pérdida de la receptibilidad a la luteína. La imagen histológica se caracteriza por la presencia de tubérculos con sus células epitelioides y gigantes de Langhans de morfología y agrupación propias; tales estructuras se hallan aisladas, diseminadas o agrupadas en masas generalmente pequeñas. En muy pocos casos hemos encontrado caseificación notoria. Hay además infiltración difusa por células redondas pequeñas, macrófagos y escasos plasmocitos. La mayor caseificación la hemos observado cuando las enfermas presentan períodos de amenorrea, alcanzando en ellas el proceso toda la evolución patológica. Los casos diagnosticados histológicamente se han comprobado por la evidencia posterior de la infección tubárica, como ha sucedido en la mayoría de ellos; por la presencia eventual de bacilos en algunos y en unos pocos, en que no se ha hecho laparotomía, por el resultado favorable del tratamiento observando en biopsias de control y por la investigación cuidadosa por otros medios de diagnóstico. Así hemos podido establecer la diferenciación, aún con lesiones muy escasas, con otras de histología semejante como pueden ser los raros casos de Sarcoidosis como el descrito por Correa Henao (2) o de otros granulomas, en especial los producidos por cuerpos extraños correspondientes a sustancias introducidas con fines diagnósticos o de tratamiento, como en dos que hemos observado, en los cuales se halla evidencia de material extraño generalmente dentro del citoplasma de las células gigantes; uno de estos casos fue publicado por nosotros (5).

Entre los procesos inflamatorios anotamos también la posibilidad de endometritis crónicas producidas por la retención de estructuras de embarazo cuando se han presentado abortos no diagnosticados o como en el ejemplo que adelante insertamos, de un embarazo tubárico que fue operado días después de haber encontrado en el examen histológico del endometrio, un fragmento muy pequeño de decidua parcialmente necrosada.

Tuberculosis endometrial. — Biopsia de endometrio tomada en el primer día del ciclo. Se encuentran partes con epitelio superficial alto, estroma de células redondas y ovales, con vasos sanguíneos escasos especialmente de tipo capilar y frecuentes tubos glandulares de calibre medio, regular y epitelio alto con varias filas nucleares, correspondiente a un ciclo anovular. Hay granulomas constituidos por células gigantes del tipo Langhans rodeadas por células epiteloides y linfocitarias; se observa además infiltración inflamatoria difusa por células redondas y polimorfonucleares en el estroma y en la luz glandular (Micros Nos. 11 y 12).

Endometritis crónica por retención decidual. — Biopsia del endometrio tomada el primer día de la regla, en estudio para esterilidad.

En los cortes histológicos no se encuentra la imagen de fase menstrual. El estroma está constituido por células pequeñas redondas y alargadas, sin arteriolas espirales, con hemorragia e infiltración leucocitaria y edema. El epitelio superficial es alto con varias filas nucleares. Las glándulas son frecuentes, de diferentes calibres, la mayoría de luz regular, formadas por epitelio cilíndrico de límites apicales netos, núcleos alargados, teñidos, a veces situados en varias filas; en algunos tubos el núcleo es central con vacuola glicogénica subyacente y hay glándu-

MICRO N° 11

Primer día del ciclo (anovular).
Se encuentran folículos T.B.C.
(pequeño aumento).

MICRO N° 12

El mismo caso anterior. Un folículo tuberculoso con grande aumento.

MICRO N° 13

Con grande aumento se observa el fragmento de decidua.

las de luz ligeramente ondulada con células de citoplasma vacuolado y núcleo basal. Se observan por consiguiente indicios de reacción secretora insuficiente y áreas con falta de receptibilidad luteínica. Nos llamó la atención la presencia de área necrosada en la cual se encuentran restos de células grandes de núcleo hiperromático que interpretamos como elementos deciduales alterados, lo cual nos fue confirmado luego por el ginecólogo al referirnos que la enferma, después de la toma de la biopsia, había presentado una sintomatología anexial que indicó la necesidad de una intervención quirúrgica, habiéndose encontrado un embarazo tubárico antiguo (Micro N° 13).

Resumen. — Se hace la descripción histológica de biopsias endometriales en estudios para la esterilidad, en relación con la investigación de postura ovular, de las alteraciones por desequilibrio hormonal o de receptibilidad y por procesos inflamatorios.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.—**Boyd, W.:** "A Textbook of Pathology". Lea & Febiger. Ph. 1953.
- 2.—**Correa Henao, A.:** "Sarcoidosis". Antioquia Médica. Vol. 1; 1950, 243-257.
- 3.—**Cowdry, E. V.:** "A Textbook of Histology". Lea & Febiger. Ph. 1950.
- 4.—**Faulkner, R. L.:** "Essentials of Obstetrical and Gynecological". Pathology Mosby Co. St. Louis 1949, 2ª Ed.
- 5.—**Latorre L., H.:** "Salpingitis granulomatosa bilateral por cuerpo extraño". *Rep. de Med. y Cirug.* Vol. V. 1950, 74-79.
- 6.—**Novak, E.:** "Gynecological and Obstetrical Pathology". Saunders Co. Ph. 1946.
- 7.—**Papanicolaou, G. N.; Traut, H. F.; Marchetti, A. A.:** "The Epithelia of Woman's Reproductive Organs". The Commonwealth Fund. N. Y., 1948.
- 8.—**Fundel, J. P.:** "Les Frottis vaginaux et Cervicaux". Masson & Cie., Paris, 1950.
- 9.—**Traut, H. F.; Kuder, A.:** "Irregular shedding and irregular ripening of the endometrium". *Surg. Gyn. & Obst.*, 1936, 61, 145.