



PATOLOGIA UTERINA

Revisado por Dr. Fernando Gabler

Histología del Cuerpo Uterino:

El cuerpo uterino constituye la mayor parte del útero. Está formado por: Endometrio, Miometrio y la Serosa uterina. El miometrio es hormonosensible y sufren tanto una hipertrofia (aumento del tamaño de las células) como hiperplasia (aumento del n° de las células) durante el embarazo, recuperando su tamaño normal progresivamente en los días siguientes al parto (involución).

-
- En el miometrio existen abundantes vasos sanguíneos tanto arteriales como venosos, que también alteran su morfología durante el embarazo (dilatación e hipertrofia parietal vascular). Al cesar la estimulación hormonal en la menopausia, las células miometriales (células musculares lisas) se atrofian disminuyendo progresivamente el tamaño del útero. Haciendo más visible el tejido fibroconectivo entre los haces musculares lisos.
-
- Cuerpo Uterino: está tapizado por el endometrio, formado por glándulas y estroma de sostén, que también experimenta cambios morfológicos y funcionales durante el ciclo menstrual en mujeres fértiles como consecuencia del ciclo ovárico.

ENDOMETRIO:

1. HISTOLOGIA NORMAL.

El ciclo menstrual normal usualmente dura 28 días y está controlado por interacciones hormonales entre el hipotálamo, hipófisis y ovario, consiste de tres fases

a) Fase proliferativa constituye la primera mitad del ciclo (14 primeros días en ciclo ideal). Esta fase está determinada por aumento en los niveles de estrógeno, las glándulas endometriales son tubulares y están revestidas por epitelio cilíndrico pseudoestratificado con figuras mitóticas en un estroma celular con leve edema.

b) Fase secretora o fase postovulatoria determinada por la liberación de progesterona desde el cuerpo lúteo ovárico. Si el 50% de las glándulas tienen vacuolas subnucleares se considera día 17 (LH + 3). Esta fase puede ser fechada por la apariencia histológica ayudando a evaluar el estado hormonal y las causas de hemorragia o infertilidad.

Las glándulas no muestran figuras mitóticas, no revelan pseudoestratificación y presentan vacuolas secretoras que dependiendo del día van a ubicarse a nivel subnuclear o supranuclear existiendo o no secreción intraluminal.

El estroma desarrolla edema aproximadamente el día 22 (LH + 8), prominencia de arterias espirales el día 23 y cambios deciduales que primero ocurren alrededor de las arterias (día 24) y que se hacen progresivos hasta formar capa compacta el día 27.

c) Fase menstrual. En esta fase como consecuencia de la caída en niveles hormonales se descaman los dos tercios superficiales de la mucosa endometrial (capa funcional), el tercio basal (capa basal) no es descamado y es fuente de regeneración de la mucosa endometrial en el ciclo siguiente.

2.- INFLAMACIONES.

Endometritis aguda: es una infección bacteriana poco común causada por streptococos o stafilococos, generalmente después del parto o abortos y se produce secundariamente a la retención de productos de la concepción.

Histológicamente se reconocen neutrófilos que llenan y destruyen las glándulas endometriales.

Endometritis crónica: sus síntomas más característicos son hemorragia, dolor, descarga genital, infertilidad, enfermedad inflamatoria pélvica.

Puede ser causada por restos coriales y embrionarios, dispositivos intrauterinos, tuberculosis, causas no específicas. Histológicamente se encuentran células plasmáticas a nivel del estroma y una asincronía entre las glándulas y el estroma.

3.- ADENOMIOSIS-ENDOMETRIOSIS.

Adenomiosis se define como la presencia de nidos de mucosa endometrial ubicados en el espesor del miometrio (al menos 2 a 3 mm. bajo la basal), compromete aproximadamente al 15 a 20 % de las histerectomías estudiadas en anatomía patológica y se caracteriza clínicamente por dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico. Los nidos adenomióticos pueden tener sincronía con la actividad hormonal de la capa superficial o estar disociados con estos cambios. Macroscópicamente puede presentarse como puntos achocolatados difusos en el espesor del miometrio o formando nódulos (adenomioma).

Endometriosis: Es la presencia de glándulas y estroma endometrial fuera del útero. Los órganos más afectados en orden de secuencia son: ovario, ligamento uterino, septo recto- vaginal, peritoneo pélvico. Clínicamente causa infertilidad, dismenorrea y dolor pélvico.

Patogénesis: hay tres teorías.

1. Teoría de regurgitación: indica que células endometriales viables tanto estromales como glandulares son regurgitadas en cada ciclo menstrual y se implantan en la superficie peritoneal pélvica.

2. Teoría metaplásica: es aquella en que el peritoneo pélvico produce metaplasia a mucosa endometrial.

3. Teoría linfovascular: supone la invasión o permeación vascular por glándulas y estroma endometrial con implantes secundarios a nivel pélvico.

Aspecto Histopatológico: tres elementos; presencia de glándulas y estroma endometrial y cantidades variables de macrófagos cargados de hemosiderina.

4.- ALTERACIONES FUNCIONALES.

Ciclos anovulatorios: son el resultado de efecto estrogénico prolongado en fases proliferativas persistentes, el endometrio muestra cambios arquitecturales menores y reducción estromal.

Fase lútea inadecuada: corresponde a la presencia de bajos niveles de progesterona en la segunda mitad del ciclo y se caracteriza histológicamente por una mucosa endometrial con cambios secretores que están atrasados en relación a la fecha esperada del ciclo.

Anticonceptivos orales: hormonas exógenas que luego de su uso se caracterizan por glándulas endometriales inactivas (atróficas) y estroma deciduizado.

Cambios postmenopáusicos: corresponden a ciclos anovulatorios y falla ovárica lo que lleva a atrofia de la mucosa endometrial.

5.- HIPERPLASIA ENDOMETRIAL.

Es causada por exposición a elevados niveles de estrógenos endógenos o exógenos sin oposición de progesterona.

Causas:

- a. Anovulación.
- b. Enfermedad ovárica poliquística.
- c. Tumores funcionales ováricos (tumor de células de la granulosa).
- d. Hiperplasia estromal cortical del ovario.
- e. Terapia de reemplazo estrogénico.

Hiperplasias sin atipia citológica.

A. Hiperplasia simple: Aumento en el número de glándulas con disminución del estroma entre ellas, algunas de ellas dilatadas quísticamente, rara vez progresa a carcinoma.

B. Hiperplasia compleja: Las glándulas están muy juntas, hay mínima cantidad de estroma entre ellas, dando imágenes de espalda con espalda, pueden crecer también en un patrón glandular complejo con finas proyecciones papilares intraluminales, menos del 5 % progresa a carcinoma.

Hiperplasias atípicas (Neoplasia intraepitelial endometrial).

Histopatológicamente se observa complejidad arquitectural combinada con características nucleares atípicas. El epitelio revela estratificación, aumento del tamaño nuclear y celular, pérdida de la polaridad, hiper cromatismo, nucléolos prominentes y aumento de la relación núcleo/citoplasmática. Aproximadamente un 25 % progresa a carcinoma. Un porcentaje de pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Atípica demuestran Adenocarcinoma Endometrial invasor en estudio de histerectomías subsecuentes.

TUMORES DEL CUERPO UTERINO:

Los tumores del útero se pueden clasificar según el compromiso estroma-epitelial o del músculo liso en:

TUMORES	Epitelio	Mesénquima
Adenocarcinoma endometrial	Maligno	
Nódulo estromal endometrial	-----	Benigno
Sarcoma del estroma endometrial:	-----	
- De bajo grado de malignización →	-----	Maligno
- De alto grado de malignización →	-----	Maligno
Adenosarcoma	Benigno	Maligno
Carcinosarcoma-Tu Mulleriano Mixto Maligno	Maligno	Maligno

Músculo Liso		
Leiomioma	-----	Benigno
Leiomioma celular	-----	Benigno
Leiomiomatosis intravenosa	-----	Benigno
Leiomiosarcoma	-----	Maligno

TUMORES EPITELIALES

Pólipos Endometriales:

Lesiones frecuentes, consideradas como manifestaciones focales, de estímulo estrogénico prolongado en ausencia de progesterona.

Son formaciones tisulares sésiles o pediculadas que generalmente están insertas en el fondo y se proyectan hacia la cavidad uterina. Habitualmente son lesiones solitarias (alrededor del 20% son múltiples). Su tamaño es variable, fluctúa entre lesiones que miden unos pocos milímetros hasta grandes masas de volúmenes que pueden llenar o expandir toda la cavidad uterina, inclusive, alcanzar la vagina a través del canal cervical. La superficie de los pólipos suele ser lisa, pardo rosada brillante y ocasionalmente puede ser hemorrágicas secundarias a infarto o a irritación.

Pueden originarse en cualquier parte de la cavidad uterina, pero más frecuentemente ocurren en el fondo uterino. También se han reportado casos en los cuales nacen del segmento uterino inferior.

Desde el punto de vista clínico son asintomáticos o bien manifestarse con sangrado uterino persistente anormal. Afectan más frecuentemente a mujeres entre los 40 y 50 años, siendo también relativamente frecuente después de la menopausia.

Histológicamente están formados por un eje conjuntivo vascular que contienen fibras musculares lisas, tejido fibroso y vasos sanguíneos de paredes gruesas, el eje está revestido por mucosa endometrial la cual puede ser de aspecto normal, disfuncional e hipertrófica. En general el epitelio glandular puede presentar diversas alteraciones metaplásica.

Histológicamente **hay tres tipos de Pólipos**

1. Funcionante : Formado por un endometrio funcional que sufre cambios cíclicos paralelos a los del endometrio.
2. Hiperplásicos: Formado por Endometrio Hiperplásicos, son más frecuentes. A veces, estos pólipos aparecen asociados a una hiperplasia endometrial generalizada y su crecimiento es sensible al efecto de los Estrógenos sin mostrar respuesta a la progesterona.
3. Atróficos: Formados por Endometrio Atrófico.

Se ha observado una asociación de los pólipos endometriales con la administración de Tamoxifeno (Anti estrógeno muy usado en el tratamiento de Ca de mama).

Cáncer De Endometrio

El Carcinoma Endometrial es el cáncer invasor más frecuente del tracto genital femenino, representa el 7% de los tumores en la mujer. Tiene una incidencia máxima de presentación en mujeres de 55 – 65 años

Desde el punto de vista patogénico se dan en dos grupos de pacientes:

1. Mujeres perimenopáusicas: Generalmente con algún factor de riesgo, (obesidad, Diabetes, Hipertensión, Infertilidad, nulíparas.

Este grupo está relacionado con un ambiente de estimulación estrogénica prolongado y de hiperplasia endometrial:

- a) En mujeres con ciclos anovulatorios.
- b) Con lesiones ováricas productoras de estrógenos
- c) Más síntesis de estrógenos en la hipodermis en mujeres obesas, en la menopausia
- d) Más síntesis de Estrógenos a partir de androgénos suprarrenales

En el 80% de los casos el tumor está limitado al cuerpo uterino y se trata de Carcinomas bien diferenciados que imitan por su aspecto histológico, a las glándulas endometriales normales (tipo endometriode). Estos grupos de tumores se asocian generalmente a un pronóstico más favorable. El hiperestrogenismo se acompaña de Hiperplasia del Endometrio como lesión preneoplásicas.

2. Mujeres Postmenopausicas: de mayor edad, presenta con menor frecuencia los estigmas de hiperestrogenismo o de una hiperplasia previa. En este grupo los tumores son, en general, menos diferenciados y tienen peor pronóstico que los tumores endometriodes, y son poco conocidos los factores que predisponen a su desarrollo.

Macroscópicamente, el útero puede estar abombado y globoso en tumores grandes, aun que en úteros atróficos, también pueden encontrarse carcinomas endometriales extensos. La cavidad endometrial, por lo común presenta un aspecto mamelonado, irregular, granuloso en relación con el tumor, que puede estar circunscrito a un foco o abarcar toda la cavidad. También se puede presentar como una lesión poliposa, sésil que protruye en la cavidad. El tejido tumoral, generalmente, es blanquecino, blando a veces hemorrágico.

En general, el 85% de de los Adenocarcinoma Endometriales tienen un patrón glandular, cribiforme, aunque puede ser papilar y el más frecuente es el Carcinoma Endometriode. Histológicamente, existe un continuo morfológico entre hiperplasia atípica y carcinoma bien diferenciado, que pueden ser difíciles de diferenciar.

Las formaciones glandulares tumorales generalmente presentan borde luminal regular, células cilíndricas de citoplasma denso y estratificación nuclear. En los carcinomas endometriodes pueden existir focos de diferenciación escamosa.

Se distinguen tres grados de diferenciación de los adenocarcinomas (G1, G2, G3) en relación a la formación de estructuras glandulares fácilmente reconocibles , así tenemos que los G1 son diferenciados, con mayor producción de glándulas y en el otro extremo tenemos los G3 , los menos diferenciados, con escasa formación de estructuras glandulares y predominio de áreas sólidas.

En el 15% restante se encuentran otros tipos histológicos; seroso papilar, mucinoso, carcinoma de células claras, carcinoma escamoso puro (raro). Hay dos tipos histológicos, que se comportan en forma agresiva, el Carcinoma Seroso y el Carcinoma de Células Claras.

Factores Pronósticos

El pronóstico depende del estadio clínico del proceso en el momento de descubrirlo y de su grado de extensión y tipo histológico

- Nivel de penetración en el miometrio; se infiltra el $\frac{1}{3}$ interno, hay 5% de casos con metástasis ganglionar linfática; si infiltra el $\frac{1}{3}$ medio, las metástasis se encuentran en el 33% de los casos
- Grado de Diferenciación: para el Carcinoma Endometriode y según la extensión de áreas sólidas, se distinguen:
 - **G1** (menos de 5% de áreas sólidas) con 80% de sobrevivida a 5 años.
 - **G2** (de 5 a 50% de áreas sólidas con cerca de 75% de sobrevivida a 5 años.
 - **G3** (más de 50% de áreas sólidas) con 50% de sobrevivida a 5 años. A mayor grado, más atipia nucleares

Las profundidad de la invasión miometrial y el grado de diferenciación nuclear (G1 – G 2 - G 3) se relacionan directamente con las metástasis.

En el curso clínico el adenocarcinoma endometrial se disemina por vías linfáticas, sanguínea y siembra transperitoneal a través de las trompas de Falopio. La diseminación metastásica más frecuente (45%) es la pulmonar siendo otros sitios; peritoneo y epiplón, ovario, hígado e intestino, vagina, vejiga y vértebras. A diferencia del cáncer cervical, la neoplasia endometrial puede propagarse en forma directa hacia los ganglios linfáticos paraaórticos sin comprometer los ganglios pelvianos.

- Los Tumores en Estadío I: Tratados sólo con Cirugía o conjuntamente con radioterapia, logran una supervivencia de casi el 90% en 5 años y sólo del 30 – 50% en tumores en Estadío II y a < 20% en formas más avanzados.
- Las recidivas ocurren los primeros años de post-tratamiento, frecuentemente a nivel de la pelvis (19%).

CLASIFICACIÓN HISTOLOGICA DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

- Adenocarcinoma Endometroide.
 - Villoglandular.
 - Secretor.
 - Células Ciliadas.
 - Con diferenciación escamosa.
- Adenocarcinoma Seroso.
- Carcinoma de células claras.
- Carcinoma Mucinoso
- Carcinoma Escamoso.
- Carcinoma Mixtos.
- Carcinoma Indiferenciado

TIPOS DE CARCINOMA ENDOMETRIAL

	TIPO I	TIPO II
Estrógenos	Presente	Presente
Estado	Pre y PeriM.	Post.M
Hiperplasia	Presente	Ausente
Grado	Bajo	Alto
Inv.Miometrial	Mínima	Profunda
T. Histológico	Endometroide	Seroso, Cels claras.
Conducta	Estable	Progresivo

4. TUMORES MIXTOS (Epiteliales- Estromales)

Benigno: - Adenofibroma
- Adenomioma

Malignos: - Adenosarcoma (componente epitelial benigno y estromal maligno)
- Carcinosarcoma (Tumor Mülleriano Mixto Maligno. Los componentes epiteliales y estromales son malignos)

Carcinosarcomas:

Son tumores altamente agresivos, tienen una tasa de supervivencia a los 5 años del 25-30%. Afectan frecuentemente a mujeres postmenopausicas y se manifiestan con hemorragias después de la menopausia.

Es el tumor uterino más frecuente con componente sarcomatoso, representa el 1,5% de los cánceres del útero.

Se originan a partir de células primitivas estromales multipotenciales malignas, capaces de diferenciar estructuras epiteliales y del estroma. El tumor se caracteriza por estar formado por un componente Carcinomatoso y otro Estromal. El Componente Carcinomatoso más frecuente es el endometrioide, pudiendo ser también Seroso Papilar y de Células Claras, etc. El componente sarcomatoso puede ser **Homólogo** (dado por estirpes celulares que se encuentran normalmente en el útero), como Sarcoma del estroma Endometrial, o Leiomiosarcoma, o **Heterólogo** (con otras estirpes celulares que no están en el útero), Condrosarcoma, Osteosarcoma, o Liposarcoma

5. TUMORES MESENQUIMALES

5.1. TUMORES DE MUSCULO LISO UTERINO:

Son neoplasias que derivan de las células musculares lisas del cuerpo uterino. Histológicamente se caracterizan por estar formadas por haces arremolinados de fibras musculares. Pueden presentar dentro de sus patrones histológicos áreas de mayor proliferación celular, sectores con pleomorfismo celular y actividad mitótica variable.

Su conducta biológica dependerá de las características histológicas que presenta cada tumor y de su capacidad de infiltración. Así tenemos que el criterio más adecuado para predecir el comportamiento de estas neoplasias es su actividad mitótica. Generalmente los tumores con conducta **biológica benigna**, tienen una actividad mitótica no mayor a 4 mitosis por 10 campos de aumento mayor como los leiomiomas y sus variedades. Los tumores de conducta **biológica maligna**, los leiomiomas, tienen una actividad mitótica mayor a 5 mitosis por 10 campos de aumento mayor, generalmente el 80% de los leiomiomas presenta un índice mitótico mayor a 10 mitosis por 10 campos de aumento mayor.

Existen tumores que deben ser incluidos en una categoría intermedia "Tumores de Músculo Liso de Potencial Maligno Incierto", los cuales se caracterizan por tener un índice mitótico similar a los Leiomiomas (no más de 10 mitosis por 10 campos de aumento mayor), pero presentan un pleomorfismo nuclear leve discreto.

Leiomioma Uterino:

Se desconoce su causa. Las anomalías cromosómicas pueden desempeñar un papel en su patogenia. Son más frecuentes en mujeres de raza negra.

Es el tumor uterino más frecuente: ocurre en 1 de 4 mujeres en edad fértil. En 2/3 (60%) de los casos son múltiples. Aumentan de volumen en el embarazo y disminuyen su tamaño después de

la menopausia. Son proliferaciones monoclonales de células musculares lisas, cuyo cociente de receptores de Estrógenos / Progesterona es superior al de las células miometriales adyacentes.

Macroscópicamente son tumores firmes, blanquecinos o rosados grisáceos, fasciculados, bien delimitados y no encapsulados, de consistencia firme, elástica, que hacen relieve en la superficie de corte. Son de tamaño variable, desde pequeños nódulos microscópicos hasta grandes tumores que rellenan la pelvis. Pueden localizarse en el interior de miometrio, intramurales, submucosos y subserosos. En esta ubicación pueden ser nódulos pediculados sésiles y desprenderse e implantarse en el peritoneo (Leiomioma Parásito). Sólo en raras ocasiones pueden localizarse en los ligamentos uterinos, segmento inferior del útero y cérvix.

Histológicamente están formados de haces de musculatura lisa entrelazados y más celulares que el miometrio normal. Las células musculares lisas son uniformes, de núcleos alargados con extremos redondeados, lo que les confiere el tipo de aspecto en "cigarro".

Frecuentemente sufren fenómenos degenerativos:

- Necrosis y hemorragias (degeneración roja), especialmente los grandes y los que se encuentran en el embarazo y en usuarias de anticonceptivos hormonales.
- Fibrosis hialina (degeneración blanca).
- Degeneración quística con líquido de aspecto seroso o mucoso
- Calcificaciones y degeneración mixoide.

Desde el punto de vista clínico, independiente de su tamaño, pueden ser asintomáticos. Los síntomas más frecuentemente asociados a lesiones submucosas, son hemorragias anormales, compresión de la vejiga (polaquiuria), dolor brusco (si se rompen los vasos nutricios) y fecundidad disminuida.

Los leiomiomas de mujeres embarazadas, son causa frecuente de abortos espontáneos, de presentaciones fetales anómalas, inercia e inactividad uterina durante el parto y hemorragia post-parto.

La transformación maligna (Leiomiomasarcoma), dentro del un Leiomioma es sumamente rara

Tumores de Músculo Liso de Potencial Biológico Maligno Incierto:

Son aquellos tumores que desde el punto de vista histológico deben presentar las siguientes características.

- Hiper celularidad.
- Atipia celular mínima
- Actividad mitótica prominente (\geq de 5 mitosis por 10 campos de aumento mayor)

Leiomiomasarcoma.

Representa alrededor del 1,3 % de las Neoplasias Malignas Uterinas.

Macroscópicamente se caracterizan por ser nódulos solitarios de tamaño promedio entre 6 –9 cm, la mayoría están localizados a nivel intramural y en una alta proporción de casos involucran el cérvix. Al corte, son blandos, de aspecto carnoso, de color blanquecino grisáceo amarillento, con áreas de necrosis y hemorragia. Sus bordes son irregulares.

Histológicamente están formando fascículos, las células tienen un citoplasma eosinofílico abundante, los núcleos suelen fusiformes con extremos redondeados, hiper cromáticos y con nucléolos prominentes. Pueden presentar células de tipo epiteloides y células claras. El 75% de los Leiomiomasarcomas tienen un índice mitótico superior a 10 mitosis por 10 campos de aumento mayor, y atipia citológica moderada y severa.

Clínicamente presentan un cuadro inespecífico, dentro de sus síntomas principales destaca, sangrado vaginal anormal, dolor abdominal bajo o pélvico y masa abdominal.

Comparación de las Características Morfológicas entre Leiomioma y Leiomiosarcomas.

LEIOMIOMA	LEIOMIOSARCOMA
- Usualmente múltiples (60%)	- A menudo solitario (50 – 75%)
- Tamaño variable (usualmente de 3-5 cm.)	- A menudo grandes (> 10 cm).
- Superficie de corte fasciculada, firme	- Superficie de corte carnosa y blanda.
- Blanco	- Gris amarillo
- Hemorragia y necrosis infrecuente	- Hemorragia y necrosis frecuente

5.2. TUMORES DEL ESTROMA ENDOMETRIAL

Son tumores constituidos por células idénticas a las del estroma endometrial, que de acuerdo a su grado de diferenciación, su carácter expansivo o infiltrativo en sus márgenes y su actividad mitótica pueden dividirse en dos grupos: Nódulo Estromal, Sarcoma Estromal de Bajo y Alto grado.(Clasificación OMS).

Histológicamente se caracterizan por estar formados por una rica red vascular (vasos, parecidos a las arteriolas del endometrio) y por la disposición concéntrica de sus células neoplásicas alrededor de los vasos sanguíneos. La atipia nuclear es variable, y su actividad mitótica oscila entre limitada y exuberante, según el grado de diferenciación de la neoplasia.

Nódulo Estromal. Crecimiento expansivo en el miometrio, nódulos solitarios Histologicamente bien diferenciados, sin mitosis, son de carácter benigno

Sarcomas Estromal Endometrial de Bajo y Alto Grado. Crecimiento infiltrativo en el miometrio, formados por nódulos múltiples, difusos con permeaciones vasculares y linfáticas. Histológicamente pueden ser desde lesiones bien diferenciadas a pobremente diferenciadas, con numerosas mitosis y capacidad de metastizar

Inmunohistoquímica: Los Receptores de Progesterona son altamente positivos en las células tumorales (97 %). de estas neoplasias.

BIBLIOGRAFIA

- Robbins. Patológica Estructural y Funcional. 5ª edición Mc Graw-Hill. Interamericana Nueva York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisboa, Londres, Madrid, México, Milán
- Kurman RJ (editor) (1994) Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4ª edición. Springer-Verlag, New York Berlín Heidelberg London París ToKyo.
- Compendio de Anatomía Patológica .F.J. Pardo Mindan Harcourt Brace , Madrid., España 1998.
- Histología Humana , 2ª Edición . Alan Stevens –Jamen Lowe . Harcourt Brace.