



11201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.**

**CONTEO MITÓTICO E INMUNOTINCIÓN
CON Ki67 COMO MARCADORES DE
PROLIFERACIÓN CELULAR EN EL
ENDOMETRIO**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA
P R E S E N T A :
DRA. MACRINA GUTIÉRREZ CASTRO**

**ASESORA DE TESIS:
DRA. MA. TERESA GORRÁEZ DE LA MORA**



MÉXICO, D.F.,

ENERO, 2005

m346035



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Macrina Gutiérrez
Castro

FECHA: 13-Junio-2005

FIRMA: 

**Siempre sueña y apunta más alto de lo
que sabes que puedes lograr.**

William Faulkner.


DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ.
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.




DRA. MARÍA TERESA GORRÁEZ DE LA MORA.
PROFESOR TITULAR Y ASESOR DE TESIS.


DRA. MACRINA GUTIÉRREZ CASTRO.
AUTOR DE TESIS.


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

GRACIAS...

A MI PADRE...MI ÁNGEL GUARDIÁN.

**A MI MAMÁ Y HERMANAS QUE SIGUEN CREYENDO EN
MÍ...
ES POR USTEDES.**

**AL DR. IGNACIO FÉLIX ...
POR SU CARIÑO INCONDICIONAL.**

**A LA DRA. MARÍA TERESA GORRÁEZ...
POR SU CUIDADO Y ENSEÑANZA.**

**A MIS AMIGOS RESIDENTES Y ADSCRITOS...
EN ESPECIAL A SARA.
POR SU AYUDA Y COMPAÑÍA.**

ÍNDICE.

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
ANTECEDENTES.....	3
MARCO TEÓRICO.....	5
HIPÓTESIS.....	5
OBJETIVOS.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	5
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	5
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	6
ANÁLISIS DE DATOS.....	6
RECURSOS HUMANOS.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	22
ATLAS DE IMÁGENES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	27

RESUMEN.

OBJETIVOS:

Demostrar que el conteo mitótico con HyE y con la tinción con Ki67 es un método fidedigno y reproducible para clasificar al endometrio.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo y abierto donde se estudiaron las biopsias y piezas quirúrgicas de histerectomía con diagnóstico presuntivo de hiperplasia del endometrio para cuantificar el índice mitótico con HyE y con la inmunotinción con Ki67, en el periodo de enero del 2001 a diciembre del 2003.

RESULTADOS:

Se revisaron 28,812 resultados histopatológicos, se encontraron 142 casos, referidos con el diagnóstico de hiperplasia endometrial, 107 casos cumplieron con los criterios de inclusión, entre los que encontramos 33 endometrios proliferativos, 24 endometrios secretores, 11 hiperplasias complejas, 10 hiperplasias simples, 7 carcinomas, 5 endometrios atróficos, 4 endometrios con insuficiencia de fase lútea, 3 hiperplasias complejas atípicas, 2 endometrios proliferativos desordenados, 2 hiperplasias simples atípicas, 2 pólipos endometriales, 1 reacción de Arias Stella, 1 reacción decidual, 1 endometrio con cambios por anticonceptivos hormonales y 1 metaplasia eosinófila. Se realizó el conteo de mitosis con HyE y con el anticuerpo Ki67. El número mayor de mitosis fue en los casos de carcinoma con un promedio de 18.1 mitosis en HyE y 28.4 mitosis con Ki67, el segundo lugar en frecuencia lo ocupó la hiperplasia compleja atípica con un total de 13.3 mitosis en HyE, pero no en el conteo con la tinción de Ki67 donde ocupó el cuarto lugar junto con la reacción de Arias Stella, el endometrio proliferativo ocupó el tercer lugar, fase del ciclo menstrual normal que presenta mayor número de mitosis; con un número intermedio de mitosis, está la hiperplasia simple con 8.1 y 10.3 mitosis con HyE y Ki67 respectivamente, el endometrio proliferativo desordenado con 6.0 y 7.5 mitosis, y la hiperplasia compleja sin atipias con 7.9 y 7.2 mitosis, los diagnósticos que presentaron menor número de mitosis son el endometrio atrófico con 2.9 mitosis con HyE y 5 con Ki67, la metaplasia eosinófila y los cambios por anticonceptivos hormonales orales no presentaron mitosis.

CONCLUSIONES:

Las lesiones proliferativas del endometrio son más frecuentes en mujeres de la 5ª década de la vida. En la sospecha clínica de hiperplasia endometrial la mayoría de los especímenes tomados no tienen lesión morfológica, siendo principalmente endometrio en fase proliferativa.

Con los resultados obtenidos concluimos que nuestra hipótesis es acertada y aplicable con un mayor número de mitosis en las lesiones proliferativas en relación con el endometrio histológicamente sin alteración, únicamente tomando en cuenta que el endometrio proliferativo puede presentar mitosis en cantidad moderada.

Summary.

Objectives

To demonstrate that the count mitoses with HyE and with the tint with Ki67 is a trustworthy method and reproducible to classify to the endometrium.

Methods and materials:

It is an observational, traverse, descriptive and open study where the biopsies and surgical pieces of histectomy were studied with I diagnose presumptive of Hyperplasia of the endometrium to quantify the index mitotic with HyE and with the immunohistochemistry with Ki67, in the period of January of 2001 to December of 2003.

Results:

Was revise 28,812 histopathology, they were 142 cases, referred with the I diagnose of endometrial hyperplasia, 107 cases fulfilled the inclusion approaches, among those that to find 33 endometriums proliferative, 24 endometriums secretorys, 11 complex hyperplasias, 10 simple hyperplasias, 7 carcinomas, 5 endometriums atrofics, 4 endometriums with luteous inadequacy, 3 atypical complex hyperplasias, 2 endometriums lawless proliferative, 2 atypical simple hyperplasias, 2 polyps endometrials, 1 reaction of Arias Stella, 1 reaction decidual, 1 endometrium with changes for oral contraceptives and 1 hyperplasia eosinofilic. one carries out the mitoses count with HyE and with the antibody Ki67. He numbers bigger than mitosis it was in the cases with carcinoma with an average 18. 1 mitosis in HyE and 28. 4 mitoses with Ki67, the second place in frequency occupies it the atypical complex hyperplasia with a total of 13. 3 mitosis with HyE, but not with the count with the tint of Ki67 where I occupy the fourth place together with the reaction of Arias Stella, the endometrium proliferative occupies the third place, phase of the cycle normal menstrual that adult presents numbers respectively of mitosis with HyE and Ki67, the endometrium proliferative noorder with 6. 0 and 7. 5 mitoses, and the complex hyperplasia without atypias with 7. 9 and 7. 2 mitosis, the diagnoses that presented minor number of mitosis they are the endometrium atrophic with 2. 9 mitosis with HyE and 5 with Ki67, the metaplasia eosinofilica and the changes for oral hormonal contraceptives didn't present mitoses.

Summations:

The lesions proliferatives of the endometrium are but you frequent in women of the 5ta decade of the life. In the clinical suspicion of hyperplasia endometrial most of the taken specimens don't have morphological lesion, being mainly endometrium in phase proliferative.

With the obtained results we conclude that our hypothesis is guessed right and applicable with an adult I number of mitoses in the lesions proliferatives in connection with the histological endometrium without alterations, only taking into account that the endometrium proliferative can present mitosis in moderate quantity

ANTECEDENTES:

La mucosa endometrial está formada por glándulas y estroma, está dividida en una capa profunda "capa basal" y una capa superficial "capa funcional". La capa basal es equivalente a la capa de células de reserva de otros órganos y es responsable de la regeneración del endometrio después de la menstruación, está compuesta por glándulas en proliferación y un estroma fusiforme. La capa funcional se ha subdividido en dos partes o estratos, el estrato compacto (hacia la luz) y el estrato esponjoso (hacia la capa basal), el estroma de esta capa funcional está integrada por células endometriales estromales (que varían en apariencia según el momento del ciclo menstrual) y vasos sanguíneos, puede haber también granulocitos y células espumosas.

La hiperplasia del endometrio es una lesión precursora de una de las neoplasias del aparato genital femenino más comunes: el carcinoma del endometrio de tipo endometriode. La Asociación americana del cáncer (ACS) estima que hubo aproximadamente 6,800 muertes por carcinoma del endometrio en mujeres estadounidenses durante el año de 2003 (1), en México la morbilidad por esta causa ha aumentado los últimos años, ocupando el 5º lugar dentro de las neoplasias por órgano en mujeres en edad reproductiva alta en el año de 2000 (2). En el endometrio cíclico normal los estrógenos producen proliferación del epitelio glandular y la progesterona induce la diferenciación final, por lo tanto la influencia de estrógenos sin oposición produce una proliferación exuberante y el desarrollo de glándulas tortuosas en la hiperplasia del endometrio (3). El sistema convencional de clasificación de las hiperplasias del endometrio se basa en la complejidad de las glándulas endometriales y en la atipia citológica. La progresión de la hiperplasia del endometrio hacia una lesión más agresiva esta relacionada con el diagnóstico inicial en el tejido endometrial. La hiperplasia simple frecuentemente tiene regresión al retirar la fuente exógena de estrógenos, en la hiperplasia atípica la progresión al carcinoma ocurre casi siempre, si no hay intervención médica (4).

Definición y clasificación.

La hiperplasia del endometrio es definida como una proliferación de glándulas de diferente tamaño y forma con un aumento en la relación glándula/estroma y se clasifica actualmente en simple y compleja, basándose en la complejidad y tortuosidad glandular. La hiperplasia simple (antiguamente llamada hiperplasia quística o leve) es una lesión proliferativa con una complejidad y tortuosidad glandular mínima con abundante estroma entre las glándulas. La hiperplasia compleja (antiguamente llamada hiperplasia moderada) representa una lesión proliferativa con complejidad y tortuosidad glandular severas, en esta las glándulas varían en tamaño y el estroma entre ellas es escaso. Otro parámetro que se usa para esta clasificación es la presencia de la atipia citológica, que se refiere a células epiteliales aumentadas de tamaño, hiper cromáticas con nucleolo prominente e incremento en la relación núcleo/citoplasma. La atipia citológica es el factor pronóstico más importante en la progresión al carcinoma. Esta clasificación tiene correlación con la historia natural de la enfermedad, por ejemplo en estudios con un seguimiento adecuado se vio que menos del 2% de las pacientes con hiperplasia sin atipias progresaron a carcinoma, a diferencia de las hiperplasias con atipias que lo hicieron en el 23% de los casos.

La clasificación de la organización mundial de la salud toma en cuenta ambos parámetros (citológicos y arquitecturales), sin embargo algunos autores recomiendan para fines

prácticos clasificar las lesiones proliferativas no invasoras del endometrio en hiperplasias con o sin atipias, esto debido a que la hiperplasia simple con atipia es rara (para algunos autores no existe) y prácticamente todas las hiperplasias atípicas son complejas (5).

El conteo de figuras mitóticas es la vía más antigua para valorar la proliferación celular, este método ha sido aplicado como herramienta diagnóstica especialmente en patología oncológica, aunque se han valorado muchos otros métodos para identificar la proliferación celular, la facilidad con la cual las mitosis pueden ser reconocidas sin un equipo especial aparte de un buen microscopio y unas buenas laminillas teñidas con HyE, se ha incrementado su popularidad hasta el presente. Una mitosis se define como grumos oscuros de cromosomas los cuales pueden reconocerse por la presencia de formas vellosas al enfocar el microscopio, pueden tomar la forma de metafase, anafase o telofase. Se pueden seguir varios métodos para hacer el conteo mitótico, uno de los más utilizados es expresar el número total de mitosis en un número definido (por ejemplo 10) campos de alto poder.

Los antígenos nucleares de proliferación celular, son proteínas relacionadas con la fase de proliferación en la célula, algunos de estos relacionados entre sí son el %fracciónS, la inmunotinción con Ki67 y el conteo mitótico.

El antígeno Ki67 es una proteína nuclear que está presente en todas las etapas del ciclo celular, excepto en la etapa G0. El anticuerpo policlonal anti-Ki67 reconoce el antígeno Ki67 en el material fijado.

El anticuerpo Ki67 es preferido sobre otros como el PCNA, pues se degrada rápidamente cuando la célula deja el ciclo celular y el PCNA puede continuar expresándose.

El Ki67 puede ser de mayor utilidad en el endometrio cuando las mitosis no son realmente aparentes en cortes teñidos con HyE, pues ayuda a resaltar las células proliferativas atípicas en éste (6).

En el intento por entender los mecanismos de la progresión del endometrio hacia la malignidad, la actividad proliferativa del endometrio normal y neoplásico ha sido estudiada extensamente, esto mostró que es tan alta en el endometrio proliferativo benigno como en el neoplásico, por otro lado la fracción de proliferación celular en la hiperplasia del endometrio se ha reportado variable (7).

MARCO TEÓRICO:

¿Son el conteo mitótico con HyE y con la inmunotinción con Ki67, marcadores de proliferación celular confiables para la clasificación del tejido endometrial?

HIPÓTESIS:

El conteo del número de mitosis con HyE y con la inmunotinción con Ki67 como marcadores de proliferación celular es un método confiable y reproducible para clasificar al endometrio.

OBJETIVOS:

Demostrar que el conteo mitótico con HyE y con la tinción con Ki67 es un método fidedigno y reproducible para clasificar al endometrio.

JUSTIFICACIÓN:

- Complementar la clasificación del endometrio.
- Es un método sencillo y práctico.
- Se realiza usando sólo microscopía de luz.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo y abierto donde se estudiaron las biopsias y piezas quirúrgicas de histerectomía referidas a nuestro servicio con diagnóstico presuntivo de hiperplasia del endometrio para cuantificar el índice mitótico con HyE y con la inmunotinción con Ki67 como marcadores de proliferación celular.

Se revisó el material del archivo del servicio de Anatomía Patológica de informes, del cual se seleccionaron 142 casos que cumplieron con los criterios de inclusión, se vació la información en cédulas de recolección de datos, se buscaron y evaluaron las laminillas teñidas con HyE, se encontraron 107 casos, se contaron las mitosis encontradas en 10 campos de alto poder y se realizó inmunotinción con el anticuerpo Ki67 (DAKO) de aquellos casos que contaron con bloques de parafina, según el método estandarizado, contando del mismo modo las mitosis en estas laminillas, esta información fue también vaciada en las mismas cédulas de recolección.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

-Biopsias y piezas quirúrgicas de histerectomía con diagnóstico o sospecha clínica de hiperplasia del endometrio, obtenidas en el CMN 20 de noviembre del ISSSTE y referidas al departamento de anatomía patológica, entre el 01 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2003.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

-Biopsias y piezas quirúrgicas de histerectomía referidas a nuestro servicio con otro diagnóstico que no sea el de hiperplasia endometrial.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Casos que no cuenten con laminilla en el archivo.
- Material que esté en malas condiciones para su interpretación.
- Material que sea insuficiente para hacer el diagnóstico.

ANÁLISIS DE DATOS:

Revisión de los informes del archivo, así como de las laminillas de biopsias y piezas de histerectomía teñidas con HyE, realización de la inmunotinción con Ki67, clasificación de los diferentes diagnósticos encontrados y conteo del número de mitosis en 10 campos de alto poder tanto en las laminillas teñidas con HyE como en las teñidas con Ki67.

Realización de tablas y gráficas con la información obtenida, a la cual también se le realiza media, moda y porcentajes.

RECURSOS HUMANOS:

Personal médico.

Personal paramédico.

Personal administrativo.

RESULTADOS:

Se revisaron 28,812 resultados histopatológicos, comprendidos dentro del periodo del 01 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2003, entre estos se encontraron 83 biopsias y 59 piezas de histerectomía, referidas a nuestro servicio con el diagnóstico presuntivo de hiperplasia del endometrio, haciendo un total de 142 casos, lo cual representa el 0.49% del total revisado.

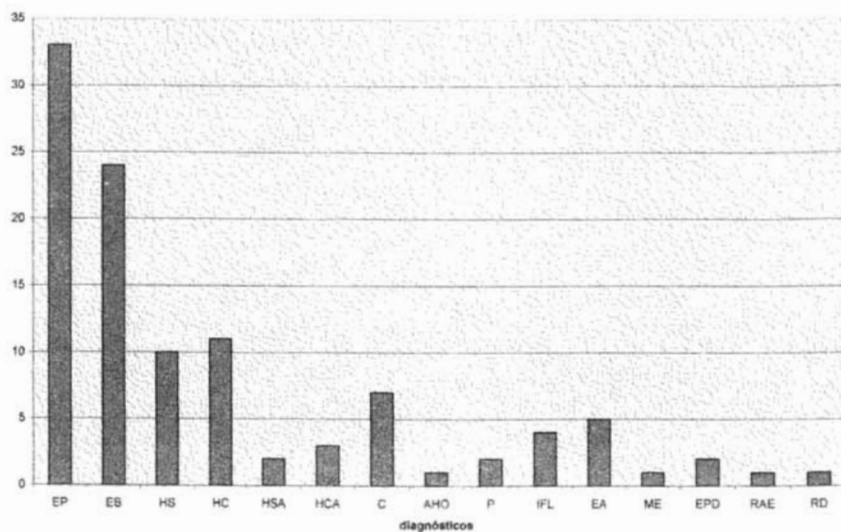
De estos 142 casos se eliminaron 33, 16 de ellos porque no se encontró la laminilla, 14 porque el tejido era escaso e insuficiente para diagnóstico y 3 porque el tejido estaba autolisado haciendo imposible el diagnóstico.

Se estudiaron por lo tanto 107 casos, de los cuales encontramos 33 endometrios proliferativos, 24 endometrios secretores, 11 hiperplasias complejas, 10 hiperplasias simples, 7 carcinomas, 5 endometrios atróficos, 4 endometrios con insuficiencia de fase lútea, 3 hiperplasias complejas atípicas, 2 endometrios proliferativos desordenados, 2 hiperplasias simples atípicas, 2 pólipos endometriales, 1 reacción de Arias Stella, 1 reacción decidual, 1 endometrio con cambios por anticonceptivos hormonales y 1 metaplasia eosinófila (tabla y gráfica 1).

TABLA 1. DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS.

E. Proliferativo	33	30.8%
E. Secretor	24	22.4%
Hiperplasia simple	10	9.3%
Hiperplasia compleja	11	10.3%
Hiperplasia simple atípica	2	1.9%
Hiperplasia compleja atípica	3	2.8%
Carcinoma	7	6.5%
Cambios por AHO	1	0.009%
Pólipo endometrial	2	1.9%
Fase lútea insuficiente	4	3.7%
E. atrófico	5	4.7%
Metaplasia eosinófila	1	0.009%
E. Proliferativo desordenado	2	1.9%
R. de Arias Stella	1	0.009%
R. decidual	1	0.009%

GRÁFICA 1. DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS.

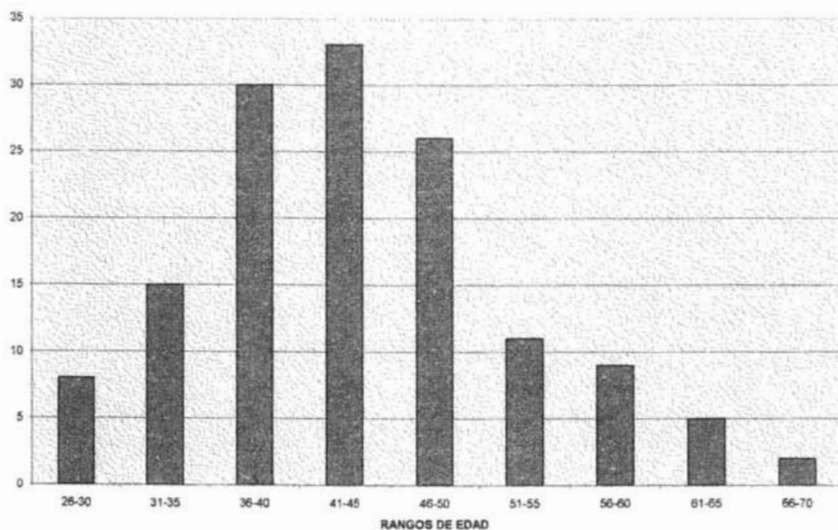


Las edades de las pacientes de nuestro estudio estuvieron entre los 26 y los 66 años, con una edad promedio de 43.6 años y siendo la edad mas frecuente 41 años con 10 casos (7.19%) seguida de 39 y 46 años con 9 casos cada una (6.47%) y de los 40 años con 8 casos (5.75%).

TABLA 2. EDADES DE LAS PACIENTES.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
26-30	8	6%
31-35	15	11.3%
36-40	30	22.5%
41-45	33	24.8%
46-50	26	19.5%
51-55	11	8.2%
56-60	9	6.7%
61-65	5	3.7%
66-70	2	1.5%

GRÁFICA 2. EDADES DE LAS PACIENTES.



Se realizó el conteo de mitosis tanto en las laminillas teñidas con HyE como en las teñidas con el anticuerpo Ki67, encontrándose los siguientes resultados (media).

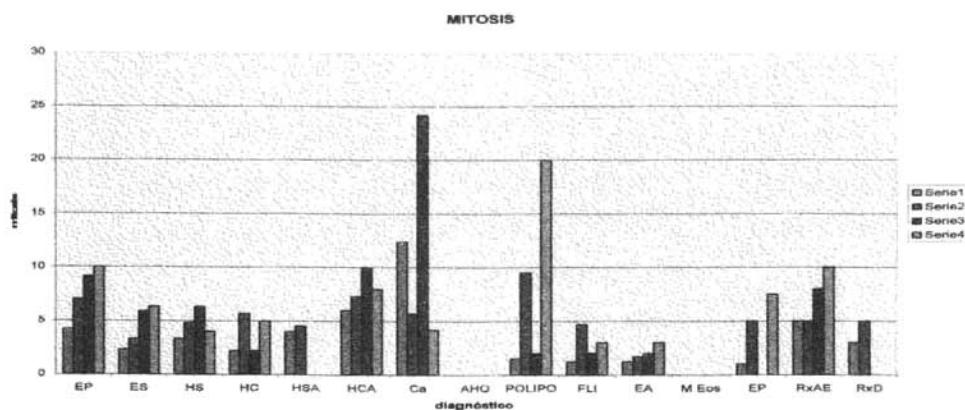
El número mayor de mitosis en las laminillas con HyE, fueron los casos de carcinoma con un promedio de 12.4 mitosis en la parte glandular y 5.7 mitosis en el estroma, haciendo un total de 18.1 mitosis, seguido de la hiperplasia compleja atípica con 13.3 mitosis en total, del endometrio proliferativo con 11.2 mitosis, Pólipo endometrial 11.0 mitosis, reacción de Arias Stella 10 mitosis, hiperplasia simple atípica 8.5 mitosis, hiperplasia simple 8.1 mitosis, reacción decidual 8 mitosis, hiperplasia compleja 7.9 mitosis, las menos frecuentes fueron el endometrio proliferativo desordenado con 6 mitosis, la insuficiencia de la fase lútea 5.9 mitosis, el endometrio secretor 5.6 mitosis, el endometrio atrófico 2.9 mitosis, y por último los diagnósticos de metaplasia eosinófila y cambios por anticonceptivos hormonales orales no presentaron mitosis.

En el conteo con Ki67 encontramos un promedio de 28.4 mitosis en total, en el carcinoma.

TABLA 3.MITOSIS CON HyE Y Ki67.

	HyE glándulas	HyE estroma	Ki67 glándulas	Ki67 estroma
Endometrio proliferativo	4.2	7.0	9.1	10.0
Endometrio secretor	2.3	3.3	5.9	6.3
Hiperplasia simple	3.3	4.8	6.3	4.0
Hiperplasia compleja	2.2	5.7	2.2	5.0
Hiperplasia simple atípica	4.0	4.5	-	-
Hiperplasia compleja atípica	6.0	7.3	10.0	8.0
Carcinoma	12.4	5.7	24.2	4.2
Pólipo	1.5	9.5	2.0	20.0
Fase lútea insuficiente	1.2	4.7	2.0	3.0
Endometrio atrófico	1.2	1.7	2.0	3.0
E. proliferativo desordenado	1.0	5.0	0	7.5
R. Arias Stella	5.0	5.0	8.0	10.0
Reacción decidual	3.0	5.0	-	-

GRÁFICA 3: MITOSIS CON HyE Y Ki67



TABLAS Y GRÁFICAS DE CONTEO MITÓTICO POR DIAGNÓSTICO.

TABLA 4. MITOSIS EN ENDOMETRIO PROLIFERATIVO.

	HyE glándulas	HyE estroma	Ki67 glándulas	Ki67 estroma
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO	4.2	7.0	9.15	10.0

GRÁFICA 4. MITOSIS EN ENDOMETRIO PROLIFERATIVO

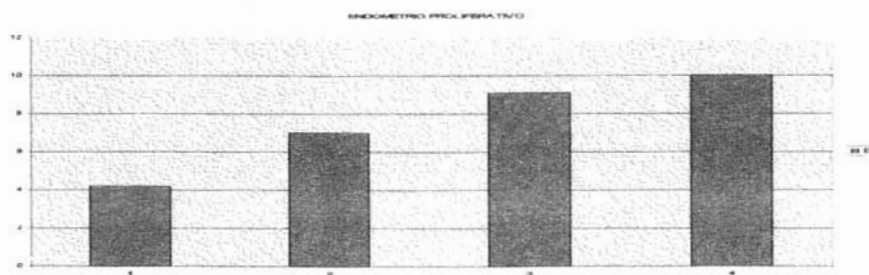


TABLA 5. MITOSIS EN ENDOMETRIO SECRETOR.

	HyE glándulas	HyE estroma	Ki67 glándulas	Ki67 estroma
ENDOMETRIO SECRETOR	2.3	3.3	5.9	6.3

GRÁFICA 5. MITOSIS EN ENDOMETRIO SECRETOR.

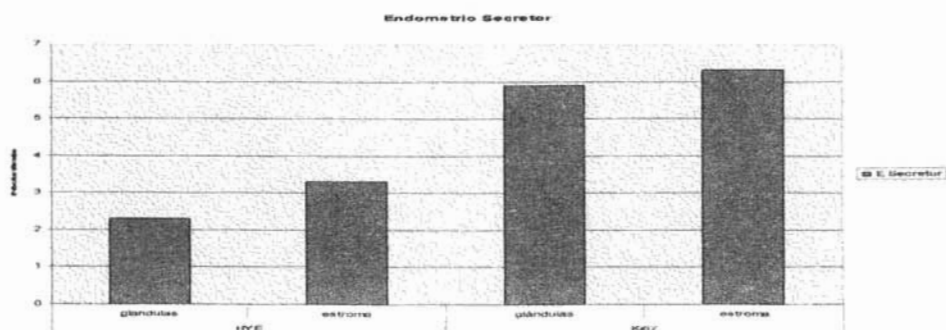


TABLA 6. MITOSIS EN HIPERPLASIA SIMPLE.

	HyE glándulas	HyE estroma	Ki67 glándulas	Ki67 estroma
HIPERPLASIA SIMPLE	3.3	4.8	6.3	4.0

GRÁFICA 6. MITOSIS EN HIPERPLASIA SIMPLE.

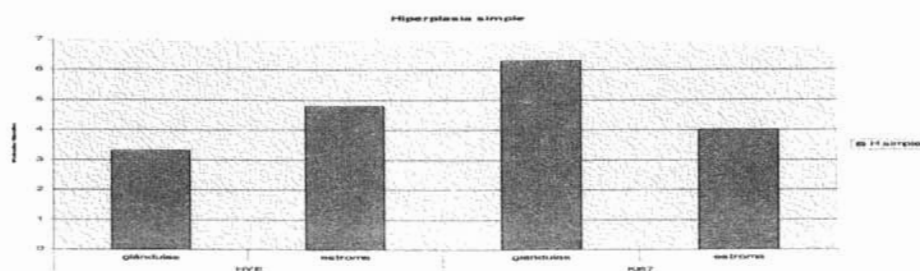


TABLA 7. MITOSIS EN HIPERPLASIA SIMPLE ATÍPICA.

	HyE glándulas	HyE estroma	Ki67 glándulas	Ki67 estroma
HIPERPLASIA SIMPLE ATÍPICA	4.2	4.5	-	-

GRÁFICA 7. MITOSIS EN HIPERPLASIA SIMPLE ATÍPICA.

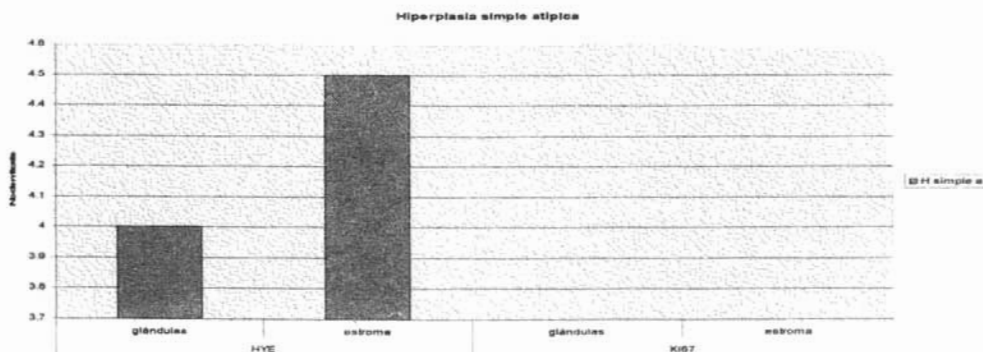


TABLA 8. MITOSIS EN HIPERPLASIA COMPLEJA.

	HyE glándulas	HyE estroma	Ki67 glándulas	Ki67 estroma
HIPERPLASIA COMPLEJA	2.2	5.7	2.2	5.0

GRÁFICA 8. MITOSIS EN HIPERPLASIA COMPLEJA.

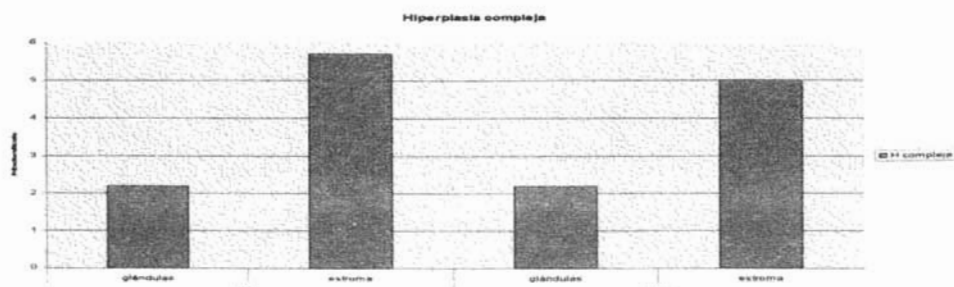


TABLA 9. MITOSIS EN HIPERPLASIA COMPLEJA ATÍPICA.

	HyE glándulas	HyE estroma	Ki67 glándulas	Ki67 estroma
HIPERPLASIA COMPLEJA ATÍPICA	6.0	7.3	10.0	18.0

GRÁFICA 9. MITOSIS EN HIPERPLASIA COMPLEJA ATÍPICA.

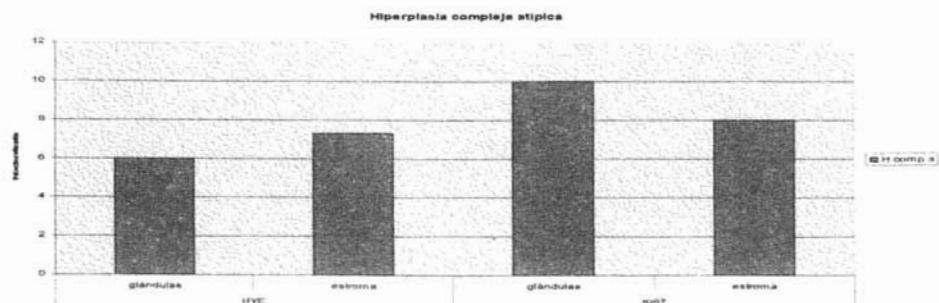


TABLA 10. MITOSIS EN CARCINOMA.

	HyE glándulas	HyE estroma	Ki67 glándulas	Ki67 estroma
CARCINOMA	12.4	5.7	24.2	4.2

GRÁFICA 10. MITOSIS EN CARCINOMA.

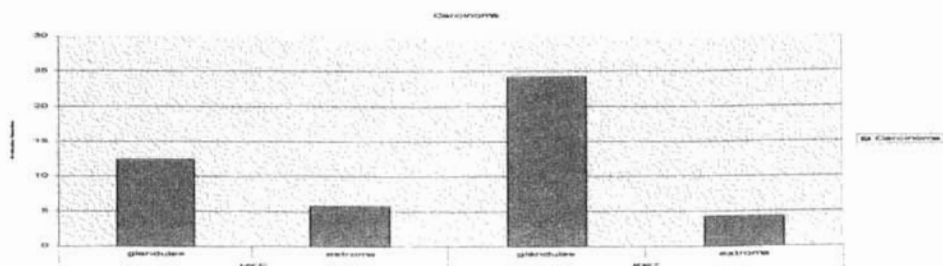


TABLA 11. ENDOMETRIO PROLIFERATIVO DESORDENADO.

	HyE glándulas	HyE estroma	Ki67 glándulas	Ki67 Estroma
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO DESORDENADO	1.0	5.0	0	7.5

GRÁFICA 11. ENDOMETRIO PROLIFERATIVO DESORDENADO.

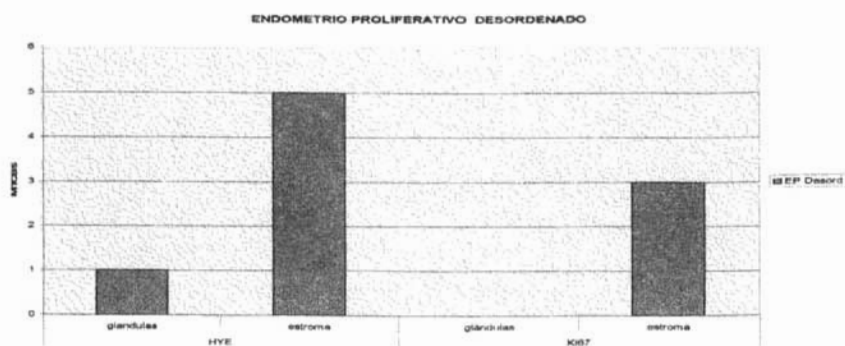


TABLA 12. MITOSIS EN FASE LÚTEA INSUFICIENTE.

	HyE glándulas	HyE estroma	Ki67 glándulas	Ki67 estroma
FASE LÚTEA INSUFICIENTE	1.2	4.7	2.0	3.0

GRÁFICA 12. MITOSIS EN FASE LÚTEA INSUFICIENTE.

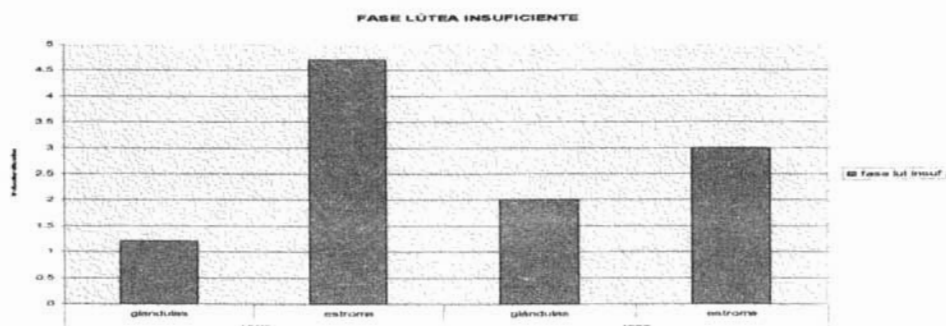
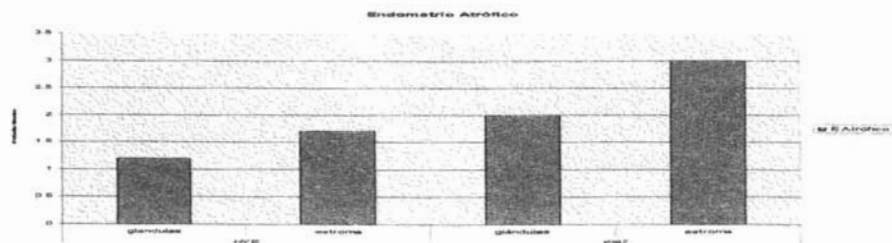


TABLA 13. MITOSIS EN ENDOMETRIO ATRÓFICO.

	HyE glándulas	HyE estroma	Ki67 glándulas	Ki67 estroma
ENDOMETRIO ATRÓFICO	1.2	1.7	2.0	3.0

GRÁFICA 13. MITOSIS EN ENDOMETRIO ATRÓFICO.



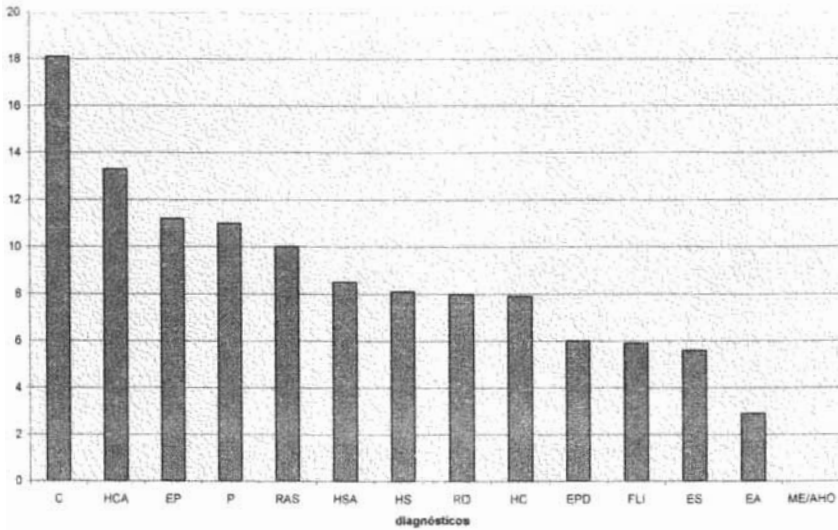
Al realizar el conteo de mitosis en las laminillas teñidas con HyE encontramos que el número mayor de mitosis fueron en los casos de carcinoma, con un promedio de 12.4 mitosis en la parte glandular y 5.7 mitosis en el estroma, haciendo un total de 18.1 mitosis, seguido de la hiperplasia compleja atípica con 13.3 mitosis en total, del endometrio proliferativo con 11.2 mitosis,

Pólipo endometrial 11.0 mitosis, reacción de Arias Stella 10 mitosis, hiperplasia simple atípica 8.5 mitosis, hiperplasia simple 8.1 mitosis, reacción decidual 8 mitosis, hiperplasia compleja 7.9 mitosis, las menos frecuentes fueron el endometrio proliferativo desordenado con 6 mitosis, la insuficiencia de la fase lútea 5.9 mitosis, el endometrio secretor 5.6 mitosis, el endometrio atrófico 2.9 mitosis, y por último los diagnósticos de metaplasia eosinófila y cambios por anticonceptivos hormonales orales no presentaron mitosis.

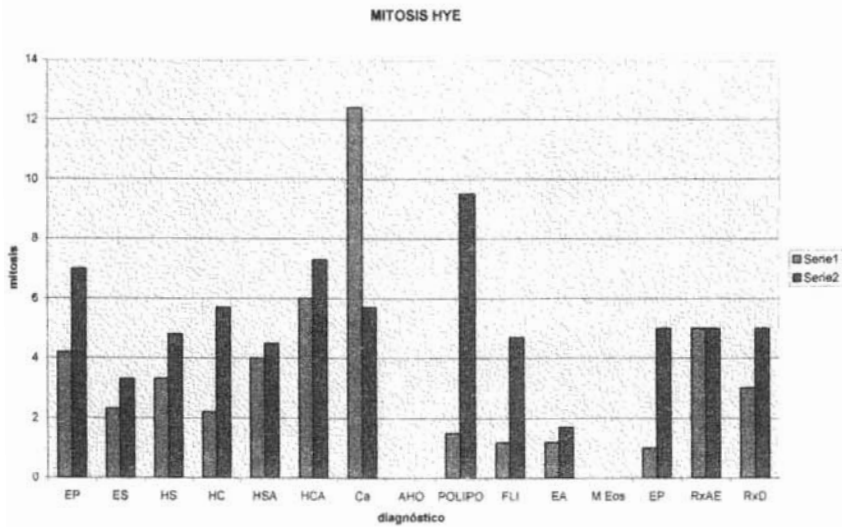
TABLA 14..MITOSIS CON HyE.

Carcinoma	18.1
Hiperplasia compleja atípica	13.3
Endometrio proliferativo	11.2
Pólipo endometrial	11.0
Reacción de Arias Stella	10.0
Hiperplasia simple atípica	8.5
Hiperplasia simple	8.1
Reacción decidual	8.0
Hiperplasia compleja	7.9
Endometrio proliferativo desordenado	6.0
Fase lútea insuficiente	5.9
Endometrio secretor	5.6
Endometrio atrófico	2.9
Metaplasia eosinófila/AHO	0

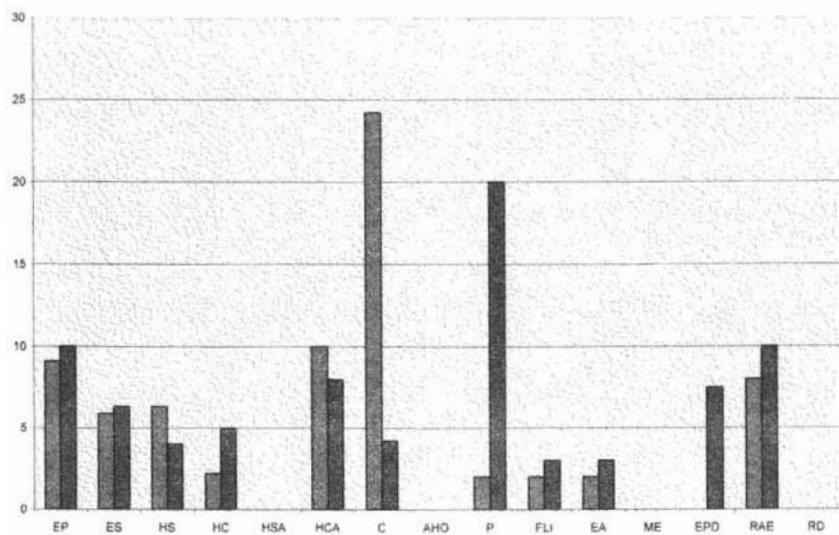
GRÁFICA 14. MITOSIS CON HyE.



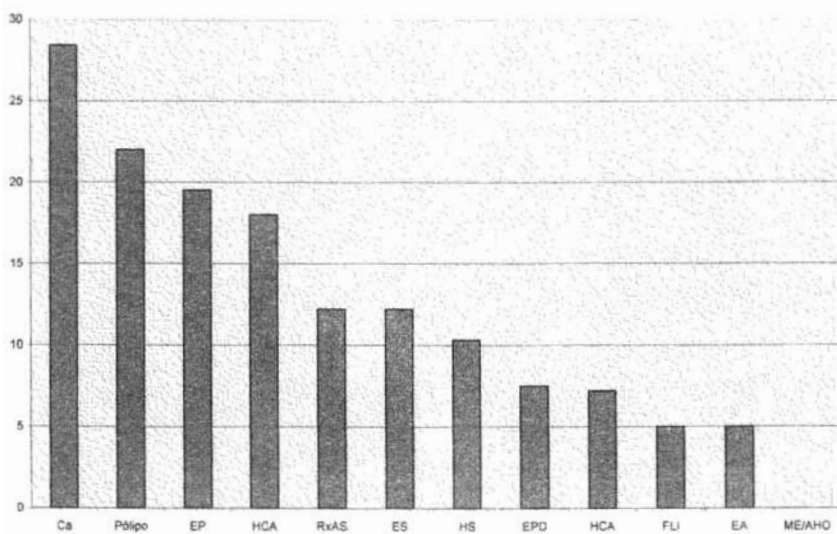
GRÁFICA 15. MITOSIS CON HyE. GLÁNDULAS/ESTROMA



GRAFICA 16. MITOSIS CON Ki67.



GRÁFICA 17. MITOSIS CON Ki67 EN ORDEN DE FRECUENCIA.



DISCUSIÓN.

Nuestro estudio revela que los diagnósticos mas frecuentes son aquellos sin alteraciones, es decir endometrio proliferativo (33 casos, 30.8%) y el endometrio secretor (24 casos, 22.4%) seguidos de las lesiones proliferativas benignas, como son la hiperplasia compleja (11 casos, 10.3%) y la hiperplasia simple (10 casos, 9.3%), posteriormente con 7 casos (6.5%) encontramos carcinoma de endometrio de tipo endometriode, los diagnósticos menos frecuentes fueron endometrio atrófico (5 casos, 4.7%), insuficiencia de fase lútea (4 casos, 3.7%), hiperplasia compleja atípica (3 casos, 2.8%), hiperplasia simple atípica, pólipo endometrial y endometrio proliferativo desordenado (2 casos, 1.9%) y por último con un caso cada uno (0.009%) los diagnósticos de cambios por anticonceptivos hormonales orales, metaplasia eosinófila, reacción de Arias Stella y reacción decidual.

Al realizar el conteo de mitosis en las laminillas teñidas con HyE encontramos que el número mayor de mitosis, lo presentaron los casos de carcinoma con un promedio de 12.4 mitosis en la parte glandular y 5.7 mitosis en el estroma, haciendo un total de 18.1 mitosis, lo mismo en la tinción con Ki67 donde presentó 28.4 mitosis, lo cual concuerda con lo referido en estudios previos por AlKushi y cols.(7) acerca del mayor número de mitosis en el espectro final de las lesiones proliferativas del endometrio, el segundo lugar en frecuencia lo ocupó la hiperplasia compleja atípica con un total de 13.3 mitosis en HyE, pero no en el conteo con la tinción de Ki67 donde ocupó el cuarto lugar junto con la reacción de Arias Stella .

El endometrio proliferativo ocupó el tercer lugar en frecuencia en ambas tinciones siendo un resultado similar a lo reportado en estudios realizados anteriormente por A. Salmi y cols. (8) y en lo referido en los textos cuando se describe la histología del endometrio proliferativo (9,10) que es la fase del ciclo menstrual normal que presenta mayor número de mitosis.

En cuanto a los diagnósticos que presentaron un número intermedio de mitosis, similares en las dos tinciones encontramos a las hiperplasias simples donde de se contaron 8.1 y 10.3 mitosis con HyE y Ki67 respectivamente, el endometrio proliferativo desordenado con 6.0 y 7.5 mitosis, y a la hiperplasia compleja sin atipias con 7.9 y 7.2 mitosis lo que indica un grado intermedio de proliferación celular, los diagnósticos que presentaron menor número de mitosis es el endometrio atrófico con 2.9 mitosis con HyE y 5 con Ki67, la metaplasia eosinófila y los cambios por anticonceptivos hormonales orales en los cuales no se detectaron mitosis con ninguna de las dos tinciones, lo cual nos indica un índice bajo y nulo de proliferación celular respectivamente.

CONCLUSIONES:

Las lesiones proliferativas del endometrio son más frecuentes en mujeres de la 5ª década de la vida.

En la sospecha clínica de hiperplasia endometrial la mayoría de los especímenes tomados no tienen lesión morfológica, siendo principalmente endometrio en fase proliferativa.

Al realizar el conteo mitótico encontramos una adecuada asociación entre éste y la progresión del endometrio desde la normalidad hasta el carcinoma, presentando índices mitóticos inferiores a 6 en las lesiones no proliferativas como la metaplasia eosinófila, los cambios endometriales por uso de anticonceptivos hormonales orales, endometrio atrófico, insuficiencia de la fase lútea y el endometrio secretor.

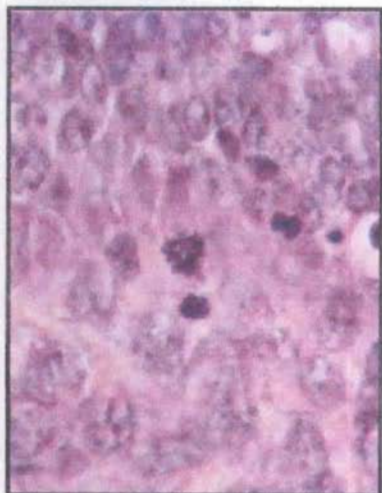
En el espectro de las hiperplasias también es reproducible este conteo, así como en el carcinoma que es la lesión que presenta un mayor índice mitótico (mayor a 15), aclarando que el mayor número de mitosis se presentan en la parte epitelial, no en el estroma, dada la mayor proporción epitelial de este tipo de lesiones.

Es importante también anotar que la cuenta mitótica fue notablemente mayor al realizarla en las laminillas teñidas con Ki67, a pesar de ser el mismo tejido analizado con la tinción habitual de HyE, lo cual resalta la importancia de éste método, principalmente cuando hay duda diagnóstica de la naturaleza benigna o neoplásica de la lesión endometrial.

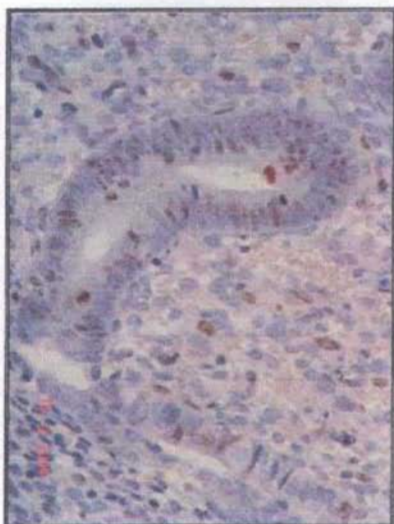
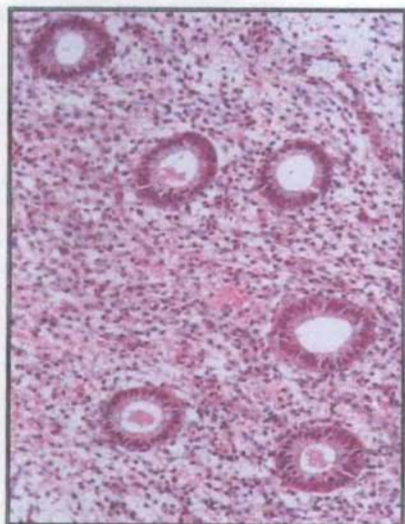
Con los resultados obtenidos concluimos que nuestra hipótesis es acertada y aplicable con un mayor número de mitosis en las lesiones proliferativas en relación con el endometrio histológicamente sin alteración, únicamente tomando en cuenta que el endometrio proliferativo puede presentar mitosis en cantidad moderada.

ATLAS DE IMÁGENES.

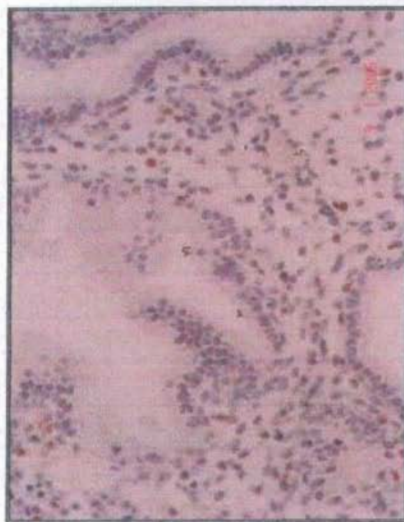
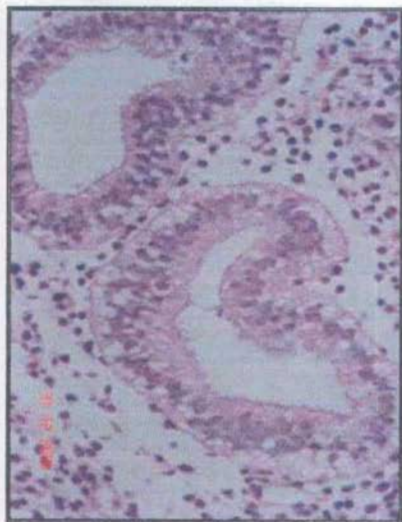
MITOSIS



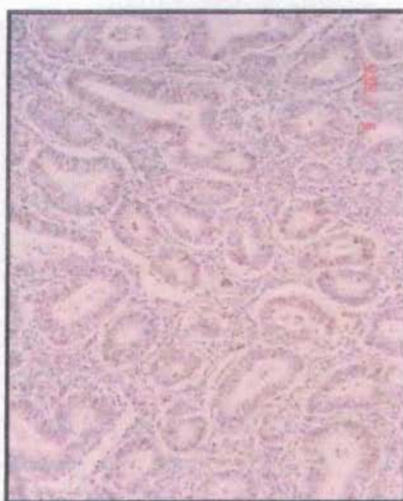
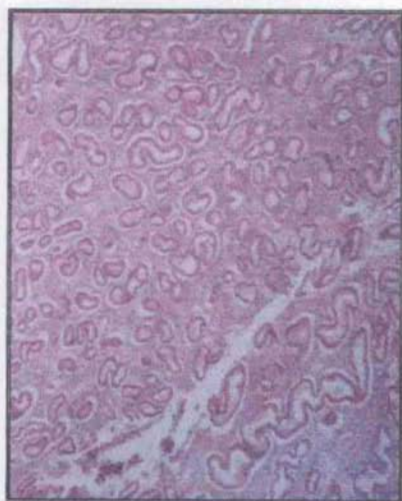
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO.



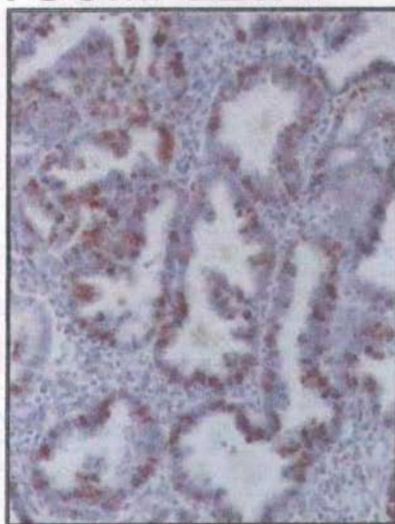
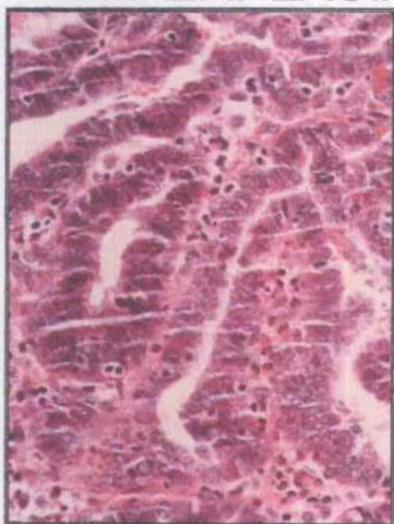
ENDOMETRIO SECRETOR.



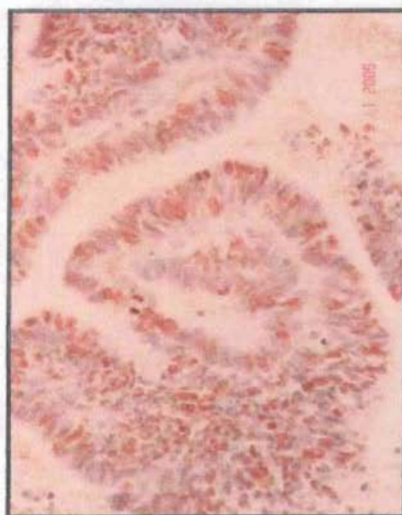
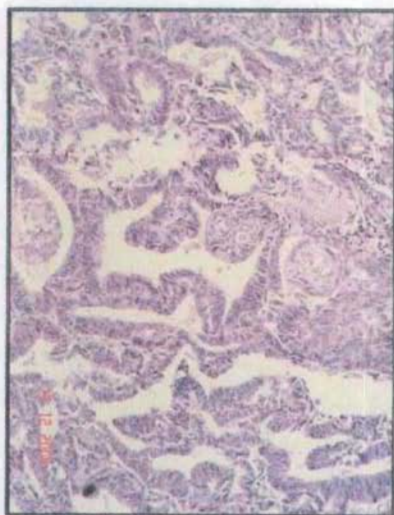
HIPERPLASIA SIMPLE.



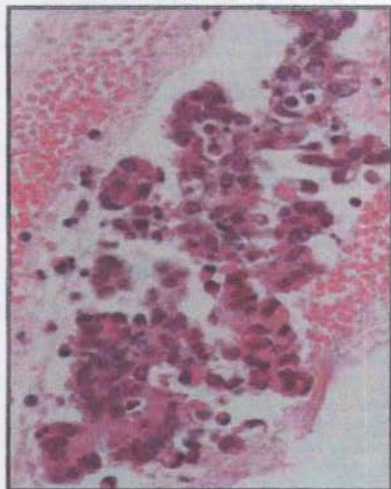
HIPERPLASIA COMPLEJA.



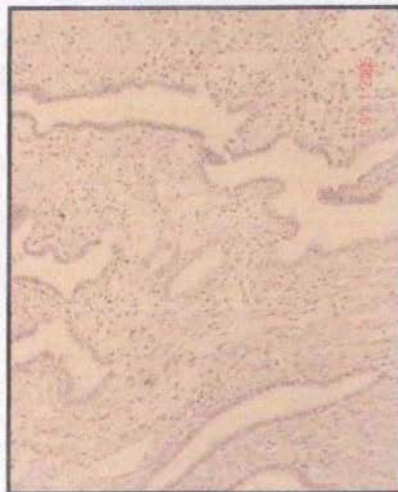
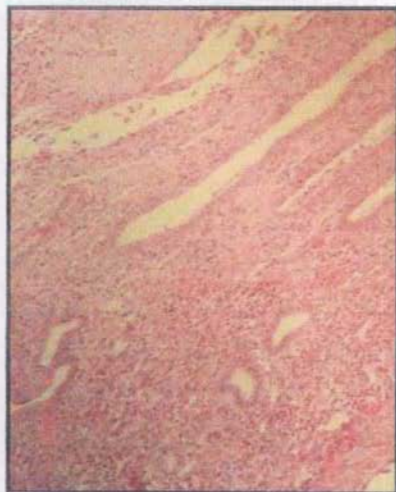
CARCINOMA.



METAPLASIA EOSINÓFILA.



CAMBIOS POR ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES.



Referencias.

1. The American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2003 (ACS web site) April 22, 2003.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio de Cáncer/2000. Dirección General de Epidemiología. SSA.
3. B. Ioffe, J. Papadimitriou, Correlation of Proliferation Indices, Apoptosis, and Related Oncogene Expression (bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in Proliferative, Hyperplastic, and Malignant Endometrium, *Human Pathology* 1998, 29 (10): 1150.
4. Terakawa N, Kigawa J, The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23:223-230.
5. Montgomery B, Endometrial Hyperplasia: A Review. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2004; 59(5); 368-378.
6. van Diest, Brugal, Proliferation markers in tumors: Interpretation and clinical value. *Journal of Clinical Pathology* 1998; 51(10):716-724.
7. Al Kushi et al, Markers of proliferative activity are predictors of patient outcome for low-grade endometrioid adenocarcinoma but not papillary serous carcinoma of endometrium. *Modern Pathology*. 15(4):365-71, 2002 Apr.
8. A Salmi, et al, Cellular Localization of c-Jun Messenger Ribonucleic Acid and Protein and Their Relation to the Proliferation Marker Ki-67 in the Human Endometrium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 83, No. 5 1788-1796. 1998.
9. Cotran et al. *Patología estructural y funcional*, 6a ed, Mc Graw-Hill, 2000, p 1098-1099
10. Robboy et al. *Pathology of the female reproductive tract*, Churchill-Livingstone, 2002.