

# Revisión

## Menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo: biopsia endometrial

R. Guarch, F. Nogales\*, C.R. Bergeron\*\* y A. Puras

*Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España;*

*\*Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario San Cecilio. Granada, España;*

*\*\*Institut de Pathologie et Cytologie Appliquee, Laboratoires Cerba, Cedex, Francia.*

### INTRODUCCIÓN

Dada la esperanza de vida actual, la menopausia puede llegar a constituir la tercera parte de la vida de una mujer. Aunque algunos la consideran una etapa fisiológica, lo cierto es que la deprivación estrogénica puede ocasionar a corto plazo síntomas clínicos importantes y a largo plazo alteraciones graves tales como la osteoporosis y un incremento del riesgo cardiovascular, pudiéndose prevenir y tratar todos ellos con tratamiento hormonal sustitutivo.

### PERIMENOPAUSIA Y POSTMENOPAUSIA

La menopausia da lugar a la desaparición definitiva del ciclo menstrual y en ella se consideran dos periodos: la perimenopausia y la postmenopausia. Perimenopausia es el periodo de inestabilidad menstrual, y postmenopausia el de interrupción definitiva de las reglas.

### Perimenopausia

En esta fase se observa una disminución progresiva de la progesterona y 17-betaestradiol ligada a una alteración de la maduración folicular, así como un aumento de la FSH y LHRH. Dichas alteraciones tienen como consecuencia, a nivel clínico, trastornos de la menstruación, con ciclos cortos primero y largos después, aparición de metrorragias por hiperplasia o deprivación hormonal, y por último agravamiento del síndrome premenstrual.

Histológicamente la inestabilidad hormonal puede dar lugar a ciclos anovulatorios que se reconocen por un endometrio proliferativo. También pueden presentarse ovulaciones esporádicas, siendo insuficiente el cuerpo lúteo que se desarrolla. Como consecuencia se observan en el endometrio glándulas con cambios secretores irregularmente desarrollados.

Con el agotamiento de la función ovárica, el estímulo hormonal disminuye hasta niveles insuficientes para inducir proliferación endometrial. En esta fase el endometrio es inactivo. Su espesor y morfología son iguales

**Tabla 1. Causas de sangrado anormal en la perimenopausia.**

Frecuentes	Infrecuentes
Hemorragia disfuncional Ciclo anovulador Lesiones orgánicas Hiperplasia Pólipo	Adenocarcinoma

que en la fase proliferativa temprana-media, con pseudoestratificación glandular y sin mitosis (1). También se pueden observar lesiones orgánicas tales como hiperplasia endometrial en todos sus tipos [simple, compleja sin atipia y con atipia (2)], pólipos (hiperplásico, funcional y atrófico), y por último adenocarcinoma endometrial, que es menos común que en etapas más tardías (3).

Las lesiones anatomopatológicas que pueden causar sangrado anormal en la perimenopausia aparecen en la Tabla 1.

### Postmenopausia

En esta fase aparecen alteraciones endocrinas muy definidas, con elevación muy marcada de la FSH y de la LHRH y disminución del estradiol. Clínicamente aparece amenorrea definitiva.

Histológicamente, en este periodo el patrón morfológico más frecuente es el atrófico (4) (Figs. 5 y 6). Las glándulas están orientadas paralelamente a la superficie, y el revestimiento superficial y glandular es cúbico y bajo (5). Ocasionalmente y debido a una actividad endocrina residual, se puede ver un endometrio proliferativo. A menudo el endometrio tiene glándulas dilatadas quícticamente que pueden verse de forma difusa (Fig. 7) o formando parte de un pólipo con revestimiento glandular atrófico y estroma fusocelular.

En esta fase podemos ver lesiones orgánicas como hiperplasia, pólipo y adenocarcinoma endometrial (Fig. 8).

**Tabla 2. Causas frecuentes de sangrado anormal en la postmenopausia.**

Atrofia Lesiones orgánicas Hiperplasia Pólipos Adenocarcinoma
---

este último con una incidencia del 8% de las mujeres con metrorragias, siendo más frecuente que en el periodo anterior (6).

Las lesiones anatomopatológicas que pueden causar sangrado anormal en la postmenopausia aparecen en la Tabla 2.

### TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

Las alteraciones clínicas graves que pueden presentarse en la menopausia, en parte debidas a la deprivación estrogénica, pueden prevenirse y curarse con tratamiento hormonal sustitutivo.

#### Tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos

Los primeros intentos se llevaron a cabo con estrógenos solamente. En los años 1970 se vio que esta terapia única se asociaba al desarrollo de hiperplasia y adenocarcinoma. En el endometrio, los estrógenos estimulan las mitosis y la proliferación, con aumento del DNA y síntesis de los receptores de estrógenos.

La incidencia de hiperplasia es del 15% a 30% (7, 8).

El riesgo relativo (RR) de desarrollo de adenocarcinoma endometrial con terapia con estrógenos respecto a las que nunca los han utilizado es de 2,3 (IC 95% 2,1-2,5). Este riesgo aumenta con la utilización prolongada. Si la exposición es superior a diez años el RR es de 9,5 (IC 95% 7,4-12,3) y persiste elevado durante un periodo de cinco años o más después de abandonar el tratamiento (RR 2,3, IC 95% 1,8-3,1) (9).

Los adenocarcinomas tras estrogenoterapia son habitualmente estadio 1, con una invasión superficial del miometrio y un buen pronóstico (10).

#### Tratamiento hormonal sustitutivo combinado: estrógenos y gestágenos

Actualmente, el tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos se acompaña de gestágenos con el fin de proteger al endometrio de la hiperplasia y del adenocarcinoma endometrial.

Aunque existen pocos estudios al respecto, se calcula que con el tratamiento hormonal sustitutivo combina-

do la incidencia de hiperplasia es inferior al 1-2% (11, 13) y el RR de adenocarcinoma endometrial de 0,8 (IC 95% 0,6-1,2) (9). A pesar de ello otros autores (14) sugieren que a largo plazo (5 años o más) puede incrementarse el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma endometrial. Este incremento es menor que el asociado a la terapia única con estrógenos, debiéndose confirmar en estudios futuros.

Los gestágenos tienen un efecto antiestrogénico por varios mecanismos: inhiben la proliferación celular, transformando el estradiol en estrona por la acción de la 17 beta-deshidrogenasa (compuesto que tiene menos afinidad por el receptor de estrógeno), e inhiben los receptores de estrógenos (15). Después de la exposición del endometrio a los estrógenos, la mucosa es extremadamente receptiva a los gestágenos puesto que los estrógenos inducen la síntesis de receptores de progesterona.

En la menopausia, aunque no se observa actividad mitótica en el endometrio, la síntesis de receptores de estrógenos se mantiene en el endometrio inactivo (Fig. 1)



**Figura 1.** Receptores de estrógenos en un endometrio inactivo (histerectomía). Positividad con tinción nuclear en glándulas y estroma (original, HE  $\times 1000$ ).

pero no en el severamente atrófico. Este fenómeno explica por qué bajo la estimulación estrogénica el endometrio inactivo (no en el severamente atrófico) puede ser "rejuvenecido" al tipo proliferativo, en que tanto las glándulas como el estroma pueden adquirir receptores de progesterona, produciéndose la transformación secretora, incluso la decidualización del estroma, una vez expuesto al progestágeno (16).

En general, el tratamiento hormonal sustitutivo combinado puede administrarse de forma secuencial o continua (tanto los estrógenos como los gestágenos), existiendo numerosas combinaciones de todos ellos:

- En el tratamiento hormonal sustitutivo secuencial el estrógeno se administra los primeros 21 a 25 días del ciclo de un mes y la progesterona los 10 a 13 días últimos. Este régimen produce sangrado por privación como un ciclo menstrual normal.
- En el régimen de tratamiento hormonal sustitutivo continuo se administran estrógenos y gestágenos diariamente. Puede observarse sangrado durante los seis primeros meses, pero desaparece después (3).

Cada gestágeno tiene una mínima dosis establecida (17), y la exposición al mismo debe tener una duración mínima de diez días, sin la cual la transformación secretora no se produce y aumenta la incidencia de hiperplasia y de adenocarcinoma endometrial (18).

## BIOPSIA ENDOMETRIAL

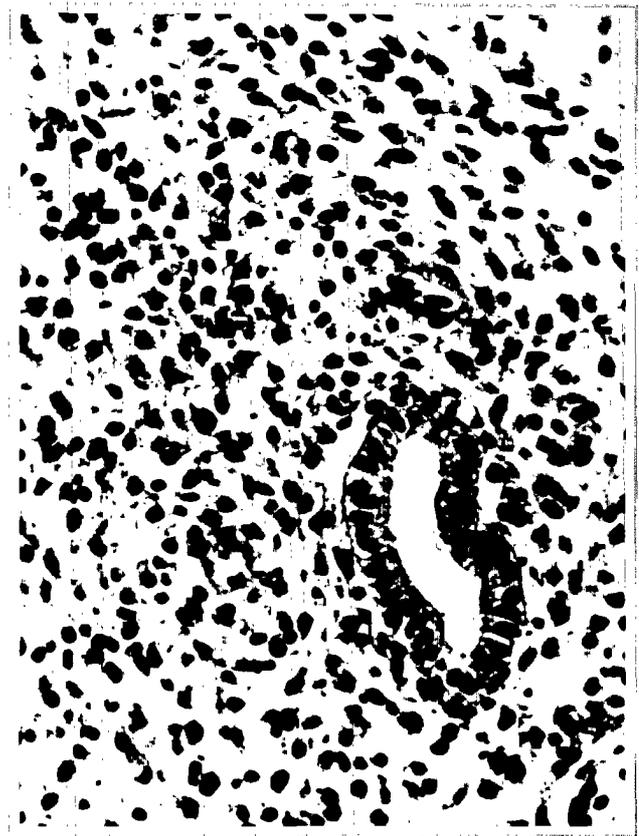
La biopsia endometrial se ha dirigido al control de la hiperplasia y adenocarcinoma con tratamiento hormonal sustitutivo y no siempre puede ser sustituida por la ecografía en mujeres asintomáticas tratadas con moléculas conocidas (19). Se utiliza en estudios protocolizados y para la investigación de nuevas moléculas.

### Interpretación de las biopsias endometriales con tratamiento hormonal sustitutivo

- Datos clínicos necesarios: edad, edad a la menopausia, patrón de sangrado, terapia secuencial o continua, dosis y día del ciclo respecto al tratamiento con progesterona.



**Figura 2.** Endometrio secretor (día 21-22 de un ciclo menstrual normal) (original, HE  $\times 1000$ ).



**Figura 3.** Endometrio con marcada transformación decidual del estroma (efecto gestagénico por exceso) (original, HE  $\times 2000$ ).

– Con ambos tipos de terapia podemos ver las mismas modificaciones en el endometrio, aunque su frecuencia varía en función de una u otra y son similares a las observadas en la premenopausia y postmenopausia. Las lesiones o modificaciones que pueden encontrarse son:

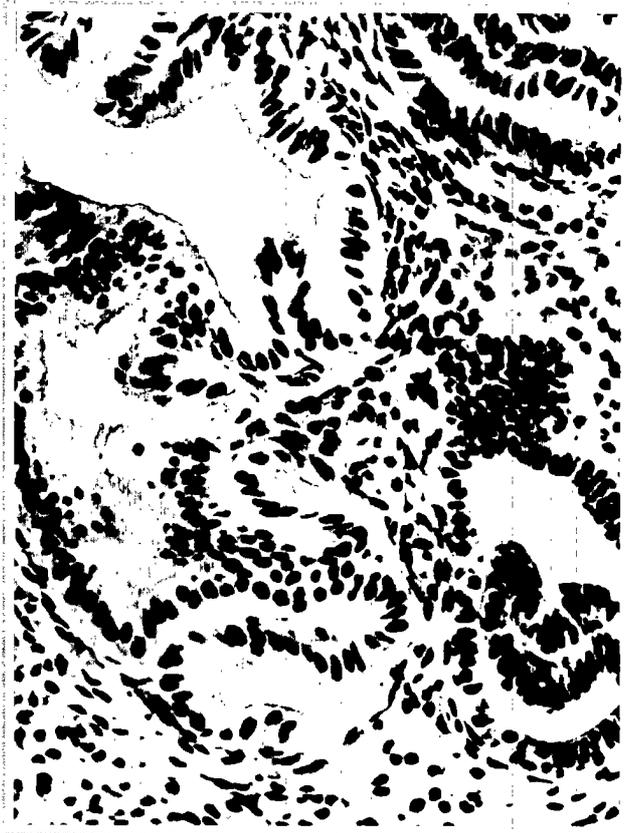
- Insuficiente para diagnóstico: por ejemplo endocérnix.
- Endometrio atrófico: por ejemplo fragmentos superficiales de epitelio endometrial.
- Endometrio inactivo: glándulas con pseudoestratificación sin mitosis.
- Endometrio secretor:
  - cíclico,
  - efecto gestagénico,
    - por exceso,
    - por defecto.
- Endometrio menstrual.
- Endometrio proliferativo.
- Pólipos: funcional, hiperplásico, atrófico.
- Hiperplasia: simple, compleja sin atipia, compleja con atipia.

- Adenocarcinoma: endometriode, no endometriode, otros:

Si la terapia secuencial imita el ciclo menstrual normal la frecuencia de endometrio secretor es superior, siempre dependiendo del día del ciclo, a la observada con la terapia continua. La progesterona administrada diariamente en este tipo de terapia provoca la depleción de los receptores de estrógenos y progesterona, y por esta razón el patrón de endometrio atrófico es el más frecuente (20). Con estos tipos de terapia también se pueden encontrar lesiones orgánicas como pólipos, no relacionados directamente con el tratamiento hormonal sustitutivo pero sí con la edad, que pueden responder parcialmente o no al tratamiento hormonal.

### Terapia secuencial

Con la terapia secuencial el mejor momento para realizar la biopsia se sitúa entre los días 6 y 10 después de administrar el gestágeno. La mucosa muestra un aspecto secre-



**Figura 4.** Endometrio secretor irregular (original, HE  $\times 2000$ ).



**Figura 5.** Adenocarcinoma endometrial grado I (original, HE  $\times 2000$ ).

tor, no específico de ninguna molécula pero idéntico al de la mucosa entre los días 20 y 24 de un ciclo menstrual normal (21) (Fig. 2).

Se puede ver un endometrio atrófico o una marcada transformación decidual del estroma con dosis muy elevadas de gestágenos (Fig. 3). También puede existir una respuesta variable de la mucosa endometrial que muestra aspectos heterogéneos (Fig. 4) entre diferentes partes, o entre el componente glandular y el componente estromal.

Si se toma la biopsia en el día indicado (fase secretora) la presencia de endometrio proliferativo implica la ausencia de efecto antiproliferativo del tratamiento hormonal sustitutivo por parte del gestágeno.

La biopsia endometrial está indicada en caso de sangrado anormal, entendiéndose éste como una hemorragia por privación demasiado abundante o el sangrado fuera de la hemorragia normal por privación (21).

La biopsia endometrial puede poner de manifiesto un desequilibrio estrógeno-progesterona que se traduce por

una hiperplasia sin atipia y que puede deberse a una exposición a los gestágenos inferior a diez días. También se puede ver un endometrio atrófico, inducido por una dosis excesiva de gestágenos y, excepcionalmente, la biopsia puede mostrar un adenocarcinoma endometrial bien diferenciado (Fig. 5). El tratamiento estrogénico sirve de revelador induciendo una hiperplasia concomitante que sangra y favorece el desarrollo tumoral. Los casos publicados están asociados a un tratamiento con gestágenos inferior a diez días (9, 18). La biopsia permite diagnosticar frecuentemente un pólipo que no responde o que responde parcialmente al tratamiento hormonal y que comporta aspectos proliferativos o incluso hiperplasia sin atipia citológica (21).

### Terapia continua

Habitualmente, la biopsia endometrial con tratamiento hormonal sustitutivo continuo en una mujer asintomáti-



Figura 6. Endometrio atrófico (original, HE  $\times 400$ ).



Figura 7. Hiperplasia simple endometrial (original, HE  $\times 1000$ ).

ca muestra un endometrio atrófico (Fig. 6) (12). Debe realizarse en caso de sangrado anormal, entendiéndose por éste el *spotting* que persiste después de seis meses de tratamiento y el sangrado que aparece después de un periodo de amenorrea (21).

En la biopsia se puede ver frecuentemente una atrofia endometrial secundaria a los gestágenos, con pérdida del estroma y, por tanto, de las estructuras de soporte vascular, provocando la dilatación vascular y la extravasación hemática (20).

Excepcionalmente se observa una hiperplasia sin atipia citológica (Fig. 7) en caso de no cumplimiento del tratamiento. También se puede ver una hiperplasia con atipia o un adenocarcinoma; estas lesiones, que se desarrollan sobre un terreno de atrofia, son diagnosticadas más frecuentemente en mujeres menopáusicas bajo tratamiento continuo, después de un periodo de amenorrea, y con histeroscopia (22). No son hormonodependientes ni contienen receptores de estrógenos y progesterona. El tra-

tamiento no es responsable de su desarrollo y sólo lo pone de manifiesto. Los factores iniciadores de estas lesiones son desconocidos (21).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dallembach-Hellweg G. *Histología normal del endometrio*. En: Dallembach-Hellweg G (Ed.). *Endometrio: Histología patológica en diagnóstico e investigación*. 2ª ed. Salvat, Barcelona 1985; 19-77.
2. Nogales Ortiz F, Nogales Fernández F, Herráiz Martínez MA, Ortega El. *Hiperplasia glandular atípica del endometrio. Consideraciones anatómicas*. Acta Ginecológica 1992; 49: 182-195.
3. Mazur M, Kurman RJ. *Introduction*. En: Mazur MT, Kurman RJ (Eds.). *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: A practical approach*. Springer-Verlag, New York 1995; 1-6.
4. Korkonen MO, Symons JP, Hyde BM, Rowan JP, Willborn. *Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimen obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART2 Study)*. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 377-380.

5. Ferenczy A. *Anatomy and histology of the uterine corpus*. En: Kurman R (Ed.). *Blaustein's: Pathology of the female genital tract*. 4ª ed. Springer-Verlag, New York 1994; 327-366.
6. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson L. *Histopathological finding in women with postmenopausal bleeding*. Br J Obstetrics Gynecology 1995; 102: 133-136.
7. Gelfand MM, Ferenczy A. *A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: Effects on the endometrium*. Obstet Gynecol 1989; 74: 398-402.
8. Whitehead MI. *The effects of oestrogens and progestogens on the postmenopausal endometrium*. Maturitas 1978; 1: 87-98.
9. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. *Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis*. Obstet Gynecol 1995; 85: 304-313.
10. Bergeron C. *Traitements hormonaux et cancers de l'endomètre*. Reproduction humaine et hormones 1994; 8: 137-139.
11. The writing group for the PEPI trial. *Effects of hormone replacement on endometrial histology in postmenopausal woman. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial*. JAMA 1996; 275: 370-375.
12. Udoff L, Langerberg L, Adashi E. *Combined continuous hormone replacement therapy: A critical review*. Obstet Gynecol 1995; 86: 306-316.
13. Woodruff JD, Pickar JH. *Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group*. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1213-1223.
14. Beresford SA, Weis NS, Voigt LF, McKnight B. *Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women*. Lancet 1997; 349: 458-461.
15. Jin Yu Song, Fraser IS. *Effects of progestogens on human endometrium*. Obstet Gynecol 1995; 50: 385-394.
16. Ferenczy A, Bergeron C. *Histology of the human endometrium from birth to senescence*. Ann NY Acad Sci 1991; 622: 6-27.
17. Seara S, Guillen V. *Concepto de dosis y THS. ¿Existe una dosis estándar?* II Symposium Internacional de Ginecología Endocrinológica y Menopausia (II SIGEN). Madrid, enero 1997. En: Obstetricia y Ginecología Española. año V, tomo V, 30, Nov-Dic 1996.
18. Voigt I, Weis N, Chu J, Daling JR, McKnight B, van Belle G. *Progestogen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer*. Lancet 1991; 338: 274-277.
19. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA y cols. *Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial*. N Engl J Med 1997; 337(25): 1792-1798.
20. Casper R. *Regulation of estrogen/progestogen receptors in the endometrium*. Int J Fertil 1996; 41: 16-21.
21. Bergeron C. *L'endomètre et les saignements dans les traitements hormonaux substitutifs (THS)*. Reproduction humaine et hormones 1995; 8: 199-201.
22. Leather T, Savras M, Studd WW. *Endometrial histology and bleeding patterns after 8 years of continuous combined estrogen and progestogen therapy in postmenopausal woman*. Obstet Gynecol 1991; 78: 1008-1010.

