

Universidad Nacional Autónoma de
Nicaragua
Facultad de Ciencias Médicas
UNAN- LEÓN.



***TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA***

TEMA:

**Correlación de Características
Clínicas e Histopatológicas de las
diferentes variantes de Reacción
Arias Stella diagnosticadas en el
Departamento de Patología- Heodra
Enero-2002 - Octubre 2004**

AUTOR:

DR. SERGIO NARVÁEZ NARVÁEZ

TUTORA:

DRA. DARLING VALVERDE LUNA.

LEON, FEBRERO 2005.

Dedicatoria

A Dios; porque ha
estado presente en
todos
los momentos de mi vida.

A mi Esposa

Patricia y mis
hijos **Amaury**
Marcelo y Sergio
Eduardo,
fuente de
inspiración y
superación

Agradecimi

De manera especial a mi tutora, **Dra. Darling Valverde Luna**, por todo su apoyo y tiempo dedicado para la realización de este estudio.

Al claustro de Profesores del Departamento de Patología, ya que todos ellos contribuyeron de forma directa para mi formación profesional.

Al Dr. Edgard Orozco Vallecillo, por la confianza y consejos brindados tanto en lo personal como en lo profesional.

Mención especial al Dr. Javier Arias Stella, patólogo Peruano y pionero en la investigación del fenómeno que en la actualidad lleva su nombre;

RESUMEN.

Desde la observación inicial de la Atipia Epitelial Coriónica (AEC) , el fenómeno ha despertado el interés de diferentes investigadores; principalmente del Dr. Javier Arias – Stella, quien junto a sus colaboradores, han realizado múltiples estudios para tratar de definir la Patogenia y clasificar el fenómeno. Es así, que actualmente dicho fenómeno se conoce con el epónimo de “ Reacción de Arias Stella”.

Desde el inicio el Dr. Arias Stella, basado sólo en la apreciación morfológica postuló que el fenómeno era debido a la acción de estrógenos y progesterona, actuando concurrentemente y que los núcleos eran poliploides.

El presente estudio no pretende indagar sobre la patogenia del fenómeno, sino establecer una correlación entre características clínicas e histopatológicas, asociadas a las variantes de reacción Arias Stella; para lo cual se revisaron 97 casos que fueron diagnosticados como Reacción ” Arias Stella”, entre Enero 2002- Octubre 2004, encontrando que el diagnóstico clínico prevalente fue el de aborto uterino, el diagnóstico anatomopatológico que prevaleció en el 100% de los casos correspondió al endometrio secretor y la variante de reacción Arias Stella, predominante fue la del patrón secretorio o hipersecretorio

INDICE

	Pág.
Introducción.	1
Objetivos.	4
Marco Teórico.	5
Material y Método.	22
Resultados	26
Discusión y Análisis.	29
Conclusiones	31
Recomendaciones	32
Referencias Bibliográficas.	33
Anexos.	39



INTRODUCCIÓN

Existen estados hiperprogestacionales (particularmente en el embarazo), que a veces se asocian con cambios característicos en las glándulas endometriales. Estos cambios han sido observados por varios investigadores, entre ellos Opitz, quien a principios del siglo pasado describió la presencia de un foco de endometrio secretor en endometrio gestacional. ^(1,2,3)

Inicialmente el fenómeno solo era referido de manera descriptiva. La primera publicación al respecto apareció en Archives of Pathology en 1954, cuando el Dr. Javier Arias-Stella, se convirtió en el primer investigador en fijar la atención en dicho fenómeno, el cual ahora lleva su nombre. ^(3,4)

Aunque al inicio fueron descritas solo dos formas de alteraciones, luego se reconoció una tercera forma, en la actualidad se reconocen cinco formas o variantes histológicas; gracias a la experiencia acumulada por diferentes investigadores. Estas están designadas en función de la comparación con las fases normales del endometrio y el grado de atipismo. ⁽²⁾

Hasta la fecha la patogenia íntima de la alteración nuclear, parece no ser conocida. Mazur y colaboradores han usado el término de núcleos ópticamente claros, que describe un aspecto de la alternancia, la cual está caracterizada por vacuolización centro nuclear que resulta del reemplazo de la cromatina por una red fina de filamentos. ⁽⁵⁾



Es interesante notar que en años recientes se haya hecho especial énfasis en los hallazgos de los cambios en el endocérnix y en el reconocimiento de células atípicas en el frotis de Papanicolaou. Schneider ha encontrado la alteración en el endocérnix en 17 de 195 úteros, los cuales fueron removidos durante la gestación, probando que el segmento proximal del canal cervical fue la localización más frecuente. ⁽⁶⁾

Cove y Rhatigan han descrito casos de reacción Arias-Stella en el endocérnix, los cuales causan confusión con condiciones premalignas o malignas. El mismo problema fue encontrado por Cariani y Guderian, McCormick y Menanci-Williams en pólipos endocervicales con reacción Arias-Stella. McCormick y Menanci-Williams reportaron la existencia de mitosis tripolar, confirmando los hallazgos hechos por Arias-Stella, de mitosis anormal en la reacción. ^(7,8,9,10)

Hilrich y Hipke fueron los primeros en demostrar que la atípia celular endometrial podría aparecer en frotis de Papanicolaou. Desde entonces varios observadores han verificado el mismo hallazgo. Albuquerk y Gnecco señalaron que las células anormales en el frotis de Papanicolaou podrían ser confundidas con citología neoplásicas y que ellas están constituidas más frecuentemente en embarazo ectópico, donde la falta de una barrera útero – placentaria, facilita la descamación y el pasaje de las células por el fondo vaginal. ^(11,12)

En años recientes Pisharodi y Jovanoska, Mulvany, Khan y Ostor, Yates y colaboradores y Michael y Esfahani han reportado que la citología anormal debido a la reacción Arias-Stella del endometrio o del endocérnix, en mujeres embarazadas, origina problemas de interpretación citológica. ^(13,14,15,16)



Recientemente a causa de experiencias similares Benoit y Kiny, han recomendado incluir las células de la reacción Arias–Stella entre las células con atípia glandular a ser considerada con frotis de Papanicolaou de mujeres embarazadas o puérperas. ⁽¹⁷⁾

A nivel nacional no existe investigaciones sobre este fenómeno; por lo cual se considera de provecho iniciar a describirlo y establecer la asociación que existe entre este fenómeno y algunas entidades clínicas, sobretodo por que la reacción Arias-Stella, es característica frecuentemente en los reportes histopatológicos de biopsias ginecológicas.



OBJETIVOS

Objetivo General:

Correlacionar características clínicas e histopatológicas asociadas a las diferentes variantes histológicas de Reacción Arias-Stella diagnosticadas en el Departamento de Patología del HEODRA, en el período de Enero 2002 a Octubre 2004.

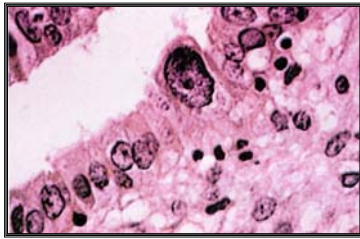
Objetivos específicos:

1. Identificar características Clínicas relevantes: edad, datos gineco-obstétricos, procedimiento y diagnóstico clínico.
2. Analizar las diferentes variantes histológicas de Reacción Arias-Stella.
3. Correlacionar variantes histológicas de Reacción Arias-Stella con otras características histopatológicas encontradas en las muestras analizadas.



MARCO TEÓRICO

✓ Definición



La principal característica de la reacción Arias – Stella o Atípia Epitelial Coriónica (AEC), es el agrandamiento celular, principalmente de los núcleos (el doble o más veces el tamaño normal), debido al incremento al contenido del ADN. Sin agrandamiento nuclear no puede hacerse el diagnóstico del fenómeno. Los núcleos hipertrofiados pueden mostrar un contorno ovoide o redondeado y una estructura cromatínica viable, granular o vesicular, o pueden presentar un contorno irregular y un aspecto homogenizado, compacto hipercromático, picnótico. Los cambios nucleares mencionados pueden verse en glándulas de modelo no secretorio , proliferativo o regenerativo, secretorio o hipersecretorio.

Las alteraciones son usualmente focales, comprenden glándulas o sólo parte de ellas. Ocasionalmente la alteración puede ser extendida o “florida”. Conviene enfatizar que la presencia de sólo focos hipersecretorios, no constituye el fenómeno de Atípia Epitelial Coriónica. ^(2, 18)



Estados hiperprogestacionales (particularmente durante el embarazo) se asocian a veces con cambios glandulares característicos. En su mayoría generalmente este cambio es encontrado en glándulas endometriales, pero en ocasiones estos podrían estar presentes en focos de endometriosis o adenomiosis en glándulas endocervicales, en el epitelio de las trompas de Falopio o en glándulas dentro de pólipos. ⁽¹⁾

El fenómeno Arias-Stella, típicamente involucra a un grupo de glándulas firmemente unidas y cuyo extremo se enrolla y se deforma, se introduce en el revestimiento epitelial, dentro de pliegues papilares prominentes. El epitelio está compuesto de células que muestran marcado pleomorfismo nuclear e hiper cromatismo. El núcleo tiene una apariencia típicamente manchada, el citoplasma de las células sorprendentemente hipervacuolado y claro (células claras) o densamente eosinofílicas, uno u otro tipo de estas células podría predominar de un área a otra. Ocasionalmente las células eosinofílicas podrían delinear las glándulas en forma de tachuela, figuras mitóticas solas están presentes raramente. En otros sitios el endometrio muestra los otros cambios, unos podrían anticiparse con estimulación progestacional, tales como glándulas secretoras y reacción estromal decidual. ^(1,3)

Un cambio endometrial Arias-Stella podría estar presente en una variedad de formas clínicas, incluyendo el embarazo intrauterino normal, embarazo extrauterino, enfermedad trofoblástica gestacional y persistencia del cuerpo lúteo. En una revisión retrospectiva de pacientes catalogadas que tenían reacción Arias-Stella, el 16% tenían embarazo extrauterino. Esto podría también estar siendo producido por la administración de drogas para inducir la ovulación o agentes progestacionales.



Debido a la marcada atípia nuclear del epitelio que recubre el compacto paquete glandular, el fenómeno Arias-Stella puede ser confundido con adenocarcinoma, particularmente con la arquitectura y características citológicas del carcinoma de células claras. Esta dificultad podría ser evitada recordando que el fenómeno Arias-Stella ocurre en un marco secretor; esto es glándulas secretoras más convencionales y estroma decidualizado o predecidualizado encontrado en otro sitio del espécimen, y la paciente es premenopáusica. El carcinoma de células claras es fundamentalmente un proceso proliferativo y los componentes celulares poseen características malignas, que también presentan actividad mitótica.

Esencialmente el carcinoma de células claras del endometrio se desarrolla casi exclusivamente en mujeres posmenopáusicas. Ocasionalmente en una determinada gestación, los núcleos del epitelio glandular podría presentar marcada aclaración que evocan infección herpética. ⁽¹⁾

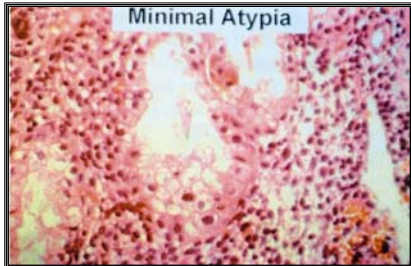
✓ **Variantes Histológicas**

Aunque al inicio, fueron descritas dos formas de alteraciones, luego se reconoció una tercera forma; la experiencia acumulada ha permitido distinguir hoy en día las siguientes cinco variantes histológicas, así distinguidas en función de la comparación con las fases endometriales normales y el grado de atipismo. Estos son: ⁽³⁾

- ❖ Atípia mínima
- ❖ Patrón secretorio temprano
- ❖ Patrón secretorio o hipersecretorio.
- ❖ Patrón regenerativo, proliferativo o no secretor
- ❖ Patrón de células monstruosas

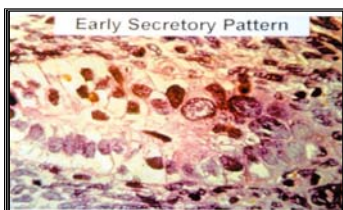


Atípia Mínima:



Este es el patrón usualmente observado al inicio de la gestación. El agrandamiento nuclear es mínimo y ocurre en focos limitados. Puesto que la reacción decidual está ausente o no es muy llamativa en etapas tempranas de las gestación, el diagnóstico de atípia mínima, puede tener una importancia práctica especial. Esto es que se haya encontrado en algunas mujeres que han sido evaluadas por infertilidad.

Patrón secretorio temprano:



Esta variante semeja al endometrio secretor temprano del día 17 – 18 del ciclo menstrual. En este caso el agrandamiento nuclear es marcado y las células endometriales muestran vacuolas subnucleares o vacuolas subnucleares y



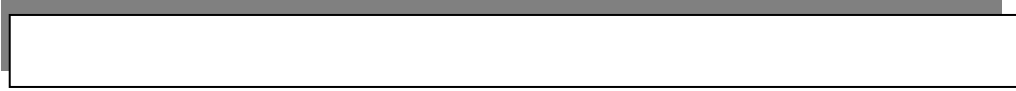
supranucleares. Los núcleos están localizados centralmente, las células están frecuentemente organizadas a manera de empalizada, con el núcleo al mismo nivel; las glándulas afectadas pueden mostrar proyecciones papilares intraluminales.

Desde la descripción original se ha señalado aparte de la existencia de mitosis en el fenómeno y más recientemente que estas pueden ser normales o anormales. Es precisamente en este modelo de presentación, donde ellas son mas frecuentes y anormales; es comprensible que esta variante histológica sea la primera en ser confundida con adenocarcinoma. Este modelo ha sido común en caso de aborto y embarazo ectópico.

Patrón Secretorio o Hipersecretorio:



Este es el tipo de reacción reconocido clásicamente. Las células glandulares muestran una intensa y difusa vacuolización citoplásmica, que predomina como característica distintiva. El agrandamiento e hiper cromasia nuclear son usualmente picnóticos. Focalmente se pueden distinguir células que están menos vacuoladas y muestran citoplasma denso, lo cual es debido a su diferente composición histoquímica. Esta variante es encontrada principalmente en abortos uterinos. ⁽³⁾



Patrón Regenerativo, Proliferativo o no Secretor:



En esta variante usualmente no hay evidencia de actividad secretoria, o ésta es mínima en las células de las glándulas. El agrandamiento nuclear muestra una configuración vesicular o una cromatina granular con una membrana nuclear bien delimitada. Las glándulas son similares a aquellas observadas en el endometrio proliferativo o regenerativo. Se ha encontrado esta variante en casos de mola hidatidiforme, coriocarcinoma, embarazo ectópico y aborto. ⁽²⁾

Patrón de células monstruosas:



En raros casos, la reacción que usualmente es focal, afecta todo el endometrio. La sección histológica está dominada por la presencia de núcleos gigantes y bizarros,



la cual involucra todas las células en las glándulas. Los núcleos atípicos muestran una cromatina homogénea densa y frecuentemente pseudo- inclusiones.

Este tipo de atípicidad origina problema de interpretación histológica. Los investigadores han encontrado un 0.5% de alteraciones floridas. ⁽²⁾

Localización del cambio:

Aunque la alteración fue descrita originalmente en el endometrio funcional, el cual es más sensible a los efectos hormonales, hoy en día se ha probado que cuando la estimulación es intensa, el cambio también puede ocurrir en la región basal menos sensible. Desde el inicio se ha señalado que no solo la envoltura glandular sino también la epitelial pueden estar afectadas y la existencia de la alteración tanto en el epitelio endocervical y tubárico. ^(3,18)

En años recientes los observadores de la investigaciones y otros autores, han demostrado que bajo de la estimulación de tejidos coriónicos – condición gestacional o proliferación trofoblástica – el cambio puede ser observado en muchas regiones y lesiones como:

- ❖ Endometriosis (peritoneal, subcutánea, umbilical etc)
- ❖ Pólipos endocervicales
- ❖ Adenosis vaginal
- ❖ Quistes de inclusión germinal (ovario)
- ❖ Quistes paraováricos y paratubáricos
- ❖ Cistadenoma seroso (ovario).



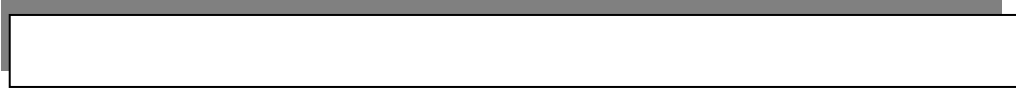
Es interesante que Albuquerk y Berlin han descrito cambios nucleares que asemejan a la AEC en quiste luteínico de la gestación y Clement y Scully en quistes foliculares luteínizados.^(32,33)

✓ **Valor Práctico de la AEC : (Reacción Arias Stella)**

La experiencia acumulada demuestra que la AEC tiene valor práctico en el diagnóstico histológico de las siguientes situaciones:^(3,18)

- a) *Diagnóstico de una gestación temprana no sospechada.* Se han estudiado en cuatro oportunidades biopsias endometriales practicadas como parte de los estudios de infertilidad, en los que la presencia de “atipia mínima”, demostró que precisamente se había tomado la biopsia en el ciclo de fertilización. Es interesante que en dos de estos casos la gestación siguió una evolución normal y a término .
- b) *Diagnóstico diferencial de metropatías hemorrágicas:* la biopsia endometrial es frecuentemente el primer recurso para intentar un diagnóstico en caso de metrorragia, sobretodo si se trata de definir una condición funcional hiperplásica de alguna situación post aborto.

En ausencia de vellosidades coriales o de remanente de tejidos trofoblásticos, la presencia del AEC es un valioso coadyuvante en la interpretación histológica. Por supuesto que otras alteraciones asociadas a los cambios gestacionales, también puede contribuir en estos casos.



- c) *Diagnóstico de embarazo ectópico.* Indudablemente que en donde se ha acumulado mayor información, sobre el valor práctico de la atipia es en los casos de embarazo ectópico. ⁽³⁴⁾

No cabe duda que el haber añadido el criterio de AEC al concepto tradicional de seguir una gestación ectópica sobre la base de encontrar decidua, en ausencia de vellosidades coriales, ha incrementado significativamente el valor de la biopsia endometrial en estos casos.

Esta posibilidad aumenta si a los criterios de decidua y AEC se adiciona la ocurrencia de cambios en las arteriolas que hoy se han identificado bien como expresión de efecto hormonal coriónico.

- d) *Diagnóstico de tumores trofoblásticos.* Varios observadores han confirmado la observación inicial en el sentido que, ocasionalmente el AEC al sugerir la presencia de tejidos coriónicos, puede permitir el reconocimiento de un tumor trofoblástico, cuando este no se encuentra en posición accesible al curetaje.
- e) *Diagnóstico diferencial de adenocarcinoma endocervical vs. pólipo endocervical con AEC.* En los últimos años repetidamente se ha informado que la ocurrencia de pólipos endocervicales con AEC en mujeres cuya gestación no había sido detectada y en las que se planteó un diagnóstico de adenocarcinoma ^(6,7). Es interesante enfatizar que en esta localización el AEC adopta frecuentemente el modelo que se ha denominado “con células monstruosas”



- f) *Diagnóstico diferencial con adenocarcinoma metastásico* en focos de endometriosis con AEC: ocasionalmente puede ocurrir la confusión de un adenocarcinoma metastásico en un foco de endometriosis de una mujer gestante. Gracias al Dr. Norris, del Instituto de Patología de la Fuerza Armada Americana, se presentó la oportunidad de estudiar un nódulo

endometriósico umbilical en una mujer con cuatro meses de gestación en la que primariamente se planteó un diagnóstico de malignidad.

- g) *Diagnóstico diferencial de Adenocarcinoma tubárico: Milchegrub y Sandstad,* ⁽³⁵⁾ han recientemente alertado sobre la posibilidad de confundir la atipia localizada en el epitelio tubárico, que estudian microscópica y ultraestructuralmente en un caso, con formas incipientes de adenocarcinoma de este órgano.
- h) Otras situaciones: Desde que la atípia se ha observado en cistoadenoma y en quistes de inclusión germinal y paratubáricos, es conveniente estar atentos a su relación con una situación gestacional para no atribuirle otra connotación.
- i) *Diagnóstico diferencial con Carcinoma Endometrial:* Cuando Kay describió el Carcinoma de células claras de endometrio en 1957, enfatizó la necesidad de diferenciar esta variedad de neoplasia endometrial de la atípia epitelial coriónica ⁽³⁶⁾. La ocurrencia de necrosis en las glándulas y frecuentemente la homogeneidad de los núcleos en el carcinoma de células claras, son elementos que con facilidad permiten, además de otros atributos histológicos, una diferenciación. Algunos autores han subrayado que la presencia de mitosis en el carcinoma y su ausencia en el AEC es un



elemento importante en la diferenciación, aunque este criterio no es necesariamente válido.

✓ ***Patogenia de la AEC:***

Lo fundamental es explicar cuál es el mecanismo por el que los núcleos se agrandan y por qué hay efectos secretorios y proliferativos simultáneos. Desde la observación original y basado tan sólo en la apreciación morfológica se postula que el fenómeno era debido a la acción de estrógeno y progesterona actuando concurrentemente y los núcleos eran poliploides. Los estudios de Dahelerup y Jorgensen⁽³⁷⁾ quienes observaron doble corpúsculo de Barr en las células agrandadas, las investigaciones cariométricas de Chiara⁽¹⁸⁾ y sobre todo la investigación micro - espectrofotométrica de Wagner y Richart⁽⁴⁶⁾ han demostrado que los núcleos hipertrofiados son poliploides y que no existe aneuploidismo. La reacción histológica resultaría así de la interferencia del estímulo estrogénico que promueve la síntesis de ADN ,y la proliferación celular y el estímulo progesterónico que actúa en el sentido opuesto promoviendo el efecto secretorio. Del balance de estos dos factores hormonales resultarían los diferentes modelos histológicos del fenómeno.

Tempranamente usando hormonas coriónicas humanas y estrógenos se fue capaz de obtener acciones proliferativas y secretorias simultáneas, en ratas normales y usando estrógenos y progesterona en ratas castradas , se indujo cambio similares^(38,39). En estos experimentos se logró también ligero agrandamiento nuclear en



algunas células. En 1966 Dallenbach ⁽⁴⁰⁾ confirmó estos resultados experimentales.

Posteriormente se han realizado algunos experimentos en humanos. Suministrando una combinación de estrógenos y progesteronas a mujeres postmenopáusicas que iban a ser histerectomizadas, se logró inducir en algunas de ellas después de un mes de tratamiento cambios endometriales focales sugestivo de AEC ⁽³⁴⁾.

En otro experimento por la acción de dosis altas de estradiol y de hidroxiprogesterona se logró producir cambios focales similares a la atíпия en discusión.

Aunque no se puede decir que se ha inducido experimentalmente una forma florida de la alteración, no cabe duda que los datos aportados subrayan la validez de considerar que los estrógenos y la progesterona actuando simultáneamente tienen que ver en la patogenia del fenómeno. Como es sabido, los estrógenos ejercen su acción sobre el útero, principalmente estimulando la síntesis del ADN, ARN y proteínas, mientras que la progesterona reduce la síntesis de ARN y ADN.

En las observaciones de Dockerty y col, y Azzopardi y Zayid ha sido reconocido que la terapia con progestágenos-estrógenos sintéticos pueden inducir a cambios de tipo reacción Arias-Stella. Recientemente Huetter y Gersell han reportado la inducción que ellos consideran reacción Arias Stella en ocho mujeres postmenopausicas o perimenopausicas que recibieron tratamiento con hormonas progestacionales ^(19,20,21).

Ahora se sabe más acerca de los mecanismos hormonales. En caso de las hormonas femeninas, se sabe que hay receptores celulares y que hay un mecanismo de reacción en cadena por lo cual los estrógenos estimulan la síntesis de ADN, ARN y proteínas, y por lo otro lado la progesterona reduce la síntesis de



ADN Y ARN. ^(23,24,25) Se conoce el ciclo celular y se puede identificar en tejidos algunos factores de intermediación, por lo tanto existe espacio para futuras investigaciones.

En un intento por resolver el problema se ha investigado, utilizando métodos inmunohistoquímicos sobre la presencia de receptores de estrógenos y progesterona y marcadores de proliferación celular Ki 67 y PCNA(Antígeno de proliferación celular nuclear), en 20 casos floridos de reacción Arias-Stella en comparación con los hallazgos en las fases normales del endometrio y la hiperplasia endometrial. ⁽³⁾

En ausencia de una estandarización y métodos reconocidos para la valoración de las reacciones inmunohistoquímicas, se ha adoptado el método recientemente propuesto por Alfred y col, para marcadores de inmunotinciones, indicadores para ERs y PgRs en cáncer de mama. ⁽²⁶⁾ En cada caso la mejor tinción será escogida para la evaluación. ⁽¹⁶⁾

En la reacción Arias-Stella se ha establecido que la ERs y PgRs tienen un score total menor que las fases funcionales normales y en la hiperplasia. Los marcadores de proliferación celular fueron también menores que en la fase proliferativa, sin embargo superior que aquellos de la fase secretoria normal.

Para resumir los resultados del estudio inmunohistoquímico revelan que:

- 1- Los receptores de estrógeno y progesterona están presentes en el foco de atíпия endometrial.



- 2- La reacción positiva para los factores proliferativos tales como el antígeno Ki-67 y PCNA, también están presente en estos focos.

Debería reafirmarse que los ERs, Ki-67 y PCNA, se han presenciado en el agrandamiento típico de las células de la reacción Arias-Stella. Estos resultados están en esencia, en concordancia con el estudio inmunohistoquímico recientemente reportado por Doss y col. ⁽²⁷⁾

✓ ***Endometrio Gestacional***

El crecimiento del endometrio inicia en la fase proliferativa y continúa en ausencia de embarazo, 2 a 3 días antes de la menstruación, cuando se establece la regresión. La principal causa de encogimiento y colapso de las estructuras endometriales intrínsecas son la disminución del flujo sanguíneo y disminución del líquido extravascular.

Un incremento de progesterona en plasma es detectado tan temprano como a los 24 días del ciclo fertilizado y como resultado la mucosa secretoria es ulteriormente estimulada involucrándose lentamente en el endometrio gestacional.

✓ ***Características metabólicas de la respuesta endometrial a la gestación.***



La tendencia metabólica durante la fase proliferativa es hacia la síntesis de proteínas e incremento de la actividad enzimática, un reflejo de la formación de nuevas células y formación de tejidos. Después de la ovulación la influencia de la progesterona modifica la tendencia.

La meta es entonces la formación de secreciones favorables para la migración del huevo y un apropiado lecho tisular. La energía celular previamente usada en la síntesis de proteínas es convertida para la producción y utilización de carbohidratos, mucopolisacáridos, lípidos durante la etapa secretora. ^(1,14)

Reacción Decidual del Endometrio

Brevemente después de la implantación, el endometrio es sustancialmente transformado. Las células estromales se vuelven grandes, redondeadas, poligonales y exhiben abundante citoplasma eosinofílico y son arregladas en mosaico o en patrón pavimentoso. En el curso de un ciclo endometrial normal, las células normales del estroma están sometidas a cambios distintivos. Ellas pasan de células inmaduras con diferenciación fibroblástica y finalmente a la maduración como células deciduales.

En el embarazo se reconocen 3 tipos de células deciduales, una pequeña e indiferenciada con citoplasma escaso, otra de tamaño mediano rica en glucógeno y lípidos y una tercera con citoplasma moteado, abundantes ribosomas y mitocondrias, un núcleo relativamente pequeño y una periferia ondulada rodeada por una membrana basal como lamina densa. Al inicio del embarazo las glándulas endometriales tienen una apariencia marcadamente tortuosas en dientes de sierra



y festoneadas, y las células epiteliales están aplanadas, pálidas y secretoras. Mas tarde la tortuosidad de las glándulas en mucho menor y el epitelio se vuelve mas plano, existe variación en relación a las capas del endometrio. En la superficie, el mosaico decidual es prominente las glándulas están adelgazadas y las vénulas están dilatadas. En la zona intermedia o esponjosa, las glándulas manifiestan hiperplasia secretora máxima, un grado el cual está presente a lo largo del embarazo. En la capa profunda el endometrio mantiene en su mayoría su carácter no funcional.

✓ ***Diagnóstico Histológico del Embarazo***

En la práctica diaria los patólogos enfrentan el problema de identificación de condiciones relacionadas con el embarazo a través de biopsias endometriales o curetaje. Dos situaciones son las mas frecuentemente encontradas: El diagnóstico histológico temprano, usualmente embarazo no sospechado, y el diagnóstico del post-aborto o cambios pos- aborto en muestras de tejidos de pacientes con metrorragia. Secreción, edema y cambios predeciduales pueden ocurrir secuencialmente, aunque coincidentalmente de forma leve en el endometrio no grávido. En cualquier fase lútea del endometrio no grávido, solamente uno de estos cambios es dominante.

De acuerdo a Hertig, la hiperplasia gestacional está presente desde los 23 a 28 días y está caracterizada por la secreción glandular simultánea en un estroma congestionado, edematoso, el cual se está sometiendo a metamorfosis predecidual.

Es evidente que la detección histológica del embarazo, en este momento demanda una evaluación cuidadosa, puesto que está basado sobre la existencia



simultánea de modificaciones, las cuales por el contrario podrían aparecer secuencialmente.

El cambio atípico en las células del endometrio descritas en asociación con la presencia de tejido coriónico es otro indicio histológico para el diagnóstico temprano del embarazo. En ausencia de las vellosidades, el diagnóstico histológico del embarazo o condiciones relacionadas con el embarazo pueden ser sugeridas por la presencia de una constelación de hallazgos tales como:

- 1- Decidua viable o en regresión.
- 2- Identificación de remanentes de la membrana de Nitabuch.
- 3- Infiltrado celular posparto o posaborto (“endometritis”) y cambios estromales en sitios de implantación y no implantación.
- 4- Hiperplasia focal del músculo liso en estroma endometrial.
- 5- Cambios epiteliales atípicos (CEA), asociados con tejidos coriónico.
- 6- Cambios en las arteriolas espirales.(29)

✓ ***Relación Cronológica Entre la Atipia Epitelial y la Presencia del Tejido Trofoblasto.***

Una pregunta que surge de inmediato es **¿Qué temprano en la gestión puede observarse la atipia?**. Holmes y Lyle ⁽⁴³⁾ encontraron la alteración en un endometrio calculado en el día 12 de la gestión y Oertel ⁽⁴⁴⁾ investigando el material de la colección de Herting en el Carneige Institute encontró la atipia en un endometrio en el día 17 de la gestación.

La otra pregunta que surge es responder a **¿ Qué tiempo después de haber concluido la gestación puede persistir la atipia endometrial?** El trabajo de



Dahelrup y Jorgenson ⁽³⁷⁾ que realizaron biopsias sistemáticas después de la gestación por varios meses, demostró que las atípicas pueden verse usualmente hasta 4 semanas, pero que ocasionalmente persisten hasta las 8 semanas post-parto. Que la alteración no es un cambio inespecífico ni expresión de muerte o disturbio del feto o trofoblasto quedó demostrado no sólo con las observaciones de Oertel, arriba citadas, sino con estudios de Silverberverg ⁽⁴⁵⁾ quien en un alto porcentaje de abortos voluntarios encontró la atíпия endometrial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio:

Descriptivo: Serie de casos

Área de Estudio:

Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA), León.

Población de Estudio:

Todas las biopsias ginecológicas (tejido endometrial) con diagnóstico histopatológico de reacción Arias-Stella, en el Departamento de Patología del HEODRA, en el periodo comprendido de Enero 2002 a Octubre 2004.

Criterios de Inclusión:

1. Biopsias obtenidas de pacientes que recibieron atención médica en el HEODRA, siendo examinadas en el periodo de estudio.
2. Biopsias obtenidas a través de legrado uterino instrumental o por aspiración, o bien por histerectomía.
3. Biopsias con diagnósticos histopatológico positivo de reacción Arias – Stella.



Recolección de la Información:

La información fue recolectada directamente por el investigador a través de una ficha de recolección de datos previamente elaborada.

Fuentes de Información:

Primaria:

- Revisión de las laminillas con el propósito de clasificar la reacción Arias Stella en las diferentes variantes histológicas.

Secundaria

- Archivos del Departamento de Patología del HEODRA, donde se investigaron todo lo concerniente a los datos clínicos contenidos en la hoja de solicitud de biopsia,
- Archivos de registros estadísticos donde se revisaron los expedientes clínicos.

Procesamiento y Análisis de la Información:

La información recolectada en la ficha elaborada para tal fin, se procesó y analizó utilizando el paquete estadístico Epi-Info en su versión 6.04d para MS-DOS. Se realizó el análisis utilizando la distribución de frecuencia simple mediante valores absolutos y cifras relativas, distribuidas en porcentaje y tasa de prevalencia.

Los resultados se plasman en tablas y gráficos



Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Escala
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la toma de biopsia	- Menor de 20 años - 20 a 34 años . - 35 a 49 años - Mayor o igual de 50 años
Embarazo	Número de veces que la paciente haya concebido independiente del final del mismo.	- Nuligesta - Primigesta - Multigesta.
Paridad	Número de partos que la paciente ha tenido, siendo el producto mayor de 20 semanas de gestación.	-Nulípara -Primipara -Multípara
Aborto	Interrupción del embarazo, antes de las 20 semanas de gestación con un producto menos de 500 gramos	- Número de abortos
Terapia hormonal	Tratamiento basados en hormonas indicado como anticonceptivo o tratamiento de sustitución	- Tipo de hormonas - Tiempo de uso
Diagnóstico Clínico	Diagnóstico realizado con la ayuda exclusiva de la historia clínica y la exploración física apoyada con datos	- Aborto - Embarazo ectópico. - Sangrado uterino



Variable	Definición	Escala
	de laboratorio.	anormal. - Otros
Procedimiento realizado	Técnica diagnóstica y terapéutica utilizada para la obtención de la muestra endometrial.	- Legrado uterino - Histerectomía. - Otros.
Diagnóstico anatomopatológico	Diagnóstico al que se llega mediante el examen de la sustancia y función de los tejidos del organismo especialmente de sus alteraciones por medio de técnicas histológicas	- Tipo de endometrio -Hiperplasia endometrial. - Vellosidades coriales. - Reacción decidual
Reacción Arias - Stella	Fenómeno que ocurre en las glándulas endometriales cuya principal característica es el agrandamiento celular principalmente el núcleo.	- Variantes histológicas



RESULTADOS.

Se revisaron todas las biopsias endometriales con resultado positivo de reacción Arias- Stella diagnosticadas en el Departamento de Patología del Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA) en el período comprendido de Enero 2002 a Octubre 2004 que corresponden a un total de 97 casos.

El grupo etáreo que predominó fue el de 20-34 años (68.0%), seguido del grupo de 35-49 años (17.5%). (Gráfico 1)

Tabla 1

Distribución etárea de pacientes con Biopsias que presentan Reacción Arias-Stella. HEODRA , Enero 2002-Octubre 2004

Grupo Etáreo	Frecuencia	Porcentaje
< 20 años	14	14.4%
20-34 años	66	68.0%
35-49 años	17	17.5%
≥ 50 años	0	0%
Total	97	100%

Fuente: Hojas de Solicitud de Biopsia.



En cuanto al número de embarazo predominó el grupo de paciente que no tenían antecedentes de embarazo (nuligestas) con 37.1%, seguido de las primigestas con un 24.7%

El relación al número de partos predominaron las nulíparas con un 49.5%, seguido de las pri míparas con un 21.6%.

El diagnóstico clínico predominante reflejado en la hoja de solicitud de biopsia correspondió a aborto con un 97% de los casos (Gráfico 2)

Tabla 2

Diagnósticos Clínicos de pacientes con Biopsias que presentan Reacción Arias-Stella. HEODRA , Enero 2002-Octubre 2004 .(n=97)

Diagnóstico Clínico	Frecuencia	Porcentaje
Aborto	94	97%
Embarazo Ectópico	0	0
Sangrado uterino anormal	2	2%
Otros	1	1%
Total	97	100%

Fuente: Hojas de Solicitud de Biopsia

En cuanto al procedimiento realizado para la obtención de la muestra un 100% se obtuvo a través de legrado uterino instrumental.

En relación a los diagnósticos histopatológicos en el 100% de los casos se encontró endometrio secretor; al igual que la variante de reacción Arias Stella correspondió al patrón secretorio o hipersecretorio con 90%, seguida de patrón secretor temprano con un 10%. En un 31% se encontraron vellosidades coriales;



en 87.6% se encontró reacción decidual ó decidua. Un 49.5% de las pacientes había recibido algún tipo de terapia hormonal la cual fue indicada como método anticonceptivo orales. (Gráfico 3)

Tabla 3

Diagnósticos Histopatológicos de Biopsias que presentan Reacción Arias-Stella. HEODRA , Enero 2002-Octubre 2004 .(n=97)

Diagnósticos Histopatológico	Frecuencia	Porcentaje
Endometrio secretor	97	100%
Vellosidades coriales	30	31%
Hiperplasia endometrial	0	0%
Reacción decidual	85	87.6%

Fuente: Laminillas Histológicas

Al examinar las laminillas con propósito de identificar las variantes de reacción Arias – Stella se reconocieron otros hallazgos que resultaron de interés para hacer una mejor correlación con los datos clínicos de las pacientes entre los que se encuentran endometritis en un 3%, mola hidatidiforme y reacción exagerada del sitio placentario con un 2% cada uno.(Gráfico 4)

Tabla 4

Hallazgos Histopatológicos Concomitantes con Reacción Arias-Stella, en Biopsias Analizadas en el Departamento de Patología, HEODRA , Enero 2002-Octubre 2004 .

Otros Hallazgos Histopatológico	Frecuencia	Porcentaje
---------------------------------	------------	------------



Endometritis	3	3%
Mola Hidatidiforme	2	2%
Reacción exagerada del Sitio placentario	2	2%

Fuente: Laminillas Histológicas.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

De los 97 casos estudiados, en el 31% se encontraron restos placentarios en asociación con la reacción Arias Stella; por lo que se considera que este fenómeno está ocurriendo por predominio de la progesterona placentaria. En un 87% de los casos había reacción decidua asociada a la Arias – Stella; lo cual es similar a un estudio a los que se evaluaron los hallazgos endometriales de 100 casos de aborto, en donde la característica predominante fue la presencia de decidua en un 92% de los casos. ^(4, 34)

En 9 casos (9.2%) de nuestro estudio no se encontraron vellosidades coriales ni reacción decidua; en 5 de los mismos la variante de reacción Arias – Stella, correspondió a la del tipo secretor o hipersecretor y en el resto se encontró la variante secretora temprana. Esto sugiere que la mayor posibilidad como causa del sangrado haya sido un aborto, aunque la variante secretora temprana también se ha visto relacionada con embarazo ectópico. ^(4, 34)

Es importante señalar que en ausencia de vellosidades coriales, el diagnóstico histológico del embarazo o condiciones relacionadas al mismo, puede ser sugerida

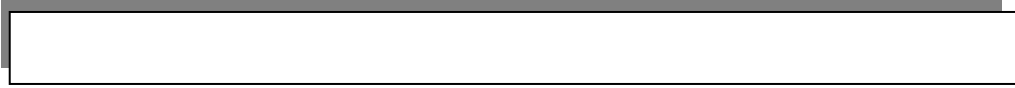
Dr. Sergio Narváez Narváez ²⁹



por la presencia de una constelación de hallazgos, entre lo que se destacan la presencia de decidua viable o en regresión y el cambio epitelial atípico (AEC).⁽²⁹⁾

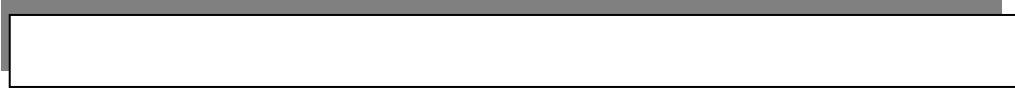
La variante de reacción Arias – Stella predominante correspondió a la del patrón secretorio o hipersecretorio, lo cual está en discordancia con la literatura revisada, la cual plantea que la variante predominante corresponde a la de tipo secretor temprano, cuya característica son de la del endometrio de los días 17 y 18 del ciclo menstrual.^(3, 34)

En el presente estudio encontramos otros hallazgos aunque en menor frecuencia (3%) de endometritis, lo que se considera una entidad concomitante frecuente en los casos de abortos uterinos. Por otro lado en un 2% encontramos enfermedad del trofoblasto (Mola hidatidiforme), lo cual quizás se relaciona con el hecho de que varios observadores han confirmado la observación inicial, en el sentido que ocasionalmente la AEC, al sugerir la presencia de tejido coriónico, puede permitir el reconocimiento de un tumor trofoblástico, cuando este no se encuentra en posición accesible al curetaje. También en un mínimo porcentaje encontramos otros hallazgos como reacción exagerada del sitio placentario.⁽³⁾



CONCLUSIONES

- El grupo etáreo más afectado por la reacción Arias Stella fue el de 20-34 años .
- El diagnóstico clínico que prevaleció fue aborto .
- Todas las muestras endometriales positivas para reacción Arias Stella fueron obtenidas a través de legrado uterino instrumental.
- El diagnóstico anatomopatológico que prevaleció en el 100% de los casos fue el de endometrio secretor.
- La variante de reacción Arias Stella predominante fue la del patrón secretorio o hipersecretorio.
- La correlación entre la terapia hormonal exógena con la reacción Arias – Stella, no pudo ser establecida en este estudio debido a que esta información es inadecuada o insuficiente



RECOMENDACIONES.

- ❖ Mejorar la calidad de llenado de las hojas de solicitud de biopsias por parte de los médicos tratantes, al igual que los expedientes clínicos enfatizando en los antecedentes personales y gineco-obstétricos de las pacientes en especial, respeto a la terapia hormonal o neoplasias ginecológicas y pruebas que soporten el diagnóstico de embarazo, con el propósito establecer una adecuada correlación diagnóstica entre los datos clínicos y los hallazgos histopatológicos.

- ❖ Evaluar durante el examen histológico de las muestras endometriales, en las que se sospecha de un aborto; criterios tales como:
 - Reacción Arias – Stella y sus variantes.
 - Alteraciones de las arterias espirales.
 - Endometritis
 - Trombosis venosa
 - Remanente de la membrana de Nitabuch.



Estos nos permitirá un abordaje mas completo de cada caso, ya que cada variante de reacción Arias – Stella, se asocia con entidades clínicas específicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Sternberg. Histology for Pathologist, edited by Stephe S. Sternberg. Raven Press. Ltd. New York 1992.
2. Arias- Stella J. Atypical endometrial changes associated with the presence of chorionic tissue, Archives of Pathology, 1954.
3. Arias- Stella J. The Arias Stella reactions. Facts and fancies four decades after. Pathología 2001. Volm 39. No. 1
4. Williams, Obstetricia, 20v. Edición. 1998. Editorial Panamericana.
5. Mazur MT, Hendrickson MR, Kempson R.L. Optically clear nuclei . An alteration of endometrial ephytelium in the presence of trophoblast. Am J. Surg Pathology 1983.
6. Schneider V. Arias- Stella reaction of the endocervix. Frequency and location . Acta citológica.The J Clin.Cithology 1981



7. Cove H. The Arias Stella reaction occurring in the endocervix in pregnancy. Recognition and comparison with adenocarcinoma of the endocervix. An J. Surg Pathol 1979.
8. Rhatigan R.M – Endocervical gland atypia secondary to Arias Stella Change. Archives of Pathology . Lab. Méd. 1992.
9. Cariani DJ,Guderian A.Gestacinal atípia in endocervical polyps.The Arias Stella reaction.Am J Obstet Gynecol,1966.
10. Mc. Cornick C J et al. Tripolar mitotic figures occurring in an Arias Stella reaction within and endocervical polyp. Histopathology. 1995.
11. Hilrich NM, Hipke M.M. Endometrial and cytologic atypism in the posabortal state. Obstet. Gyneco 1955.
12. Albuquerk J.N ,Gnecco CA. Atypical cytology in tubal pregnancy.J Report Med 1977.
13. Pisharodi L.R. et al . Spectrum of cytologic changes in pregnancy. A review of 100 abnormal cervicovaginal smears, with emphasis on diagnostic pitfalls. Acta Cytl. 1995.
14. Mulvany NJ et al Arias Stella reaction associated with cervical pregnancy. Report of a case with a cytologyc presentation. Acta Cytol. 1994.



15. Yates WA et al. The Arias Stella reaction in the cervix: a case report with cervical cytology. *Cytopathology* 1997
16. Michael CW et al. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn Cytopathol* 1997.
17. Benoit JL et al. "Arias Stella reaction"-like changes in endocervical smears during pregnancy and postpartum states – a potential diagnostic pitfall. *Diagn Cytopathol* 1996
18. Arias Stella J. Lo cierto, lo incierto y lo nuevo en la reacción de Arias Stella. 4to Curso de Patología San Sebastián. *Anatomía patológica. Hospital Nuestra señora de Aranzazu*, 1997.
19. Dockerty MB, Smith RA, Symmonds RE. Pseudomalignant endometrial changes induced by administration of new synthetic progestins. *Proc Mayo Clin* 19eds. The uterus Baltimore: William y Wilkins. 1973.
20. Azzopardi J.G. Zayid. J.G. Synthetic progestagenoestrogen therapy and uterine changes. *J. Clin. Pathology* 1967.
21. Huetter PC, Gersell DJ. Arias Stella reaction in non pregnancy women. A clinicopathologic study of nine cases. *Int J Pathol* 1994.
22. Good RG, Moyer DL. Estrogen-progesterone relationships in the development of secretory endometrium. *Fertil Steril*. 1968



23. Hamilton TH, Teng Ch.S, Means AR. Early estrogen action, nuclear synthesis and accumulation of the protein correlated with enhancement of two DNA dependent RNA polymerase activities. Proc Natl Sci 1968
24. Nordqvist S. The synthesis of DNA and RNA in normal human endometrium in short-term incubation in vitro and its response to oestradiol and progesterone. J Endocrinol. 1970
25. O'Malley BW. Studies on the molecular mechanism of steroid hormone action. The Harvey Lectures, Academic Press Inc, New York 1978
26. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Mod Pathol. 1998.
27. Doss BJ, Logani S, Jacques SM, Qureshi F, Ramirez NC, Rabah, Lawrence WD. The Arias Stella and its variants: histopathologic and immunohistochemical features. Mod Pathol 1998.
28. Ravelli A, Massobrio M, Tesaric J. Nongenomic actions of steroid hormones in reproductive tissues. Endoc Rev 1998.
29. Arias Stella J. Gestational endometrium in: Hertig At Norris HJ Abell Mr eds. The Uterus Baltimore: William and Wilkins 1973.
30. Arias-Stella J, Gutiérrez J: frecuencia y significado de las atipias endometriales en embarazo Ectópico. Rev Lat. Am Anat Patol. 1957.



31. Arias-Stella J, A topographic study of uterine epithelial atípia associated with chorionic tissue. Demostration of alteration in the endocervix. Cancer 12, 1959.
32. Albuquerk, JN, Berlin; unitateral lutein cyst in pregnancy. Obstet Gynecol 1981.
33. Clement PB, Scully RE. Large solitary luteinized follicle cyst of pregnancy and puerperium. Am J. Surg. Pathol 1980.
34. Arias-Stella J: Gestacional endometrium, in Norris HJ, Hertig AT, Abell Mr (eds): The Uterus. International Academy of Pathology, monograph N-14, Baltimore, William and Wilkins. Co, 1973.
35. Milchgrub, S.M.D, and Sandstad, J.M.D, Arias-Stella Reaction in Fallopian Tuba. Epithelium. A light and Electron Microscopic Study with a Review of The Literature. A.J.C.P. 1991
36. Kay, S: Clear-cell carcinoma of the Endometrium: cancer 10, 1957.
37. Dahlerup, A. and Jorgensen VJ: The Arias-Stella phenomenon post-partum. In Proceeding of the Tenth Scandinavian Congress of Obstetrics and Gynecology, editet by Ohlsson H Lund, Sweden 1958.
38. Arias-Stella J: Abnormal endometrial changes induced in the rat: The effects of chorionic hormone and estrogen. Arch. Pathol 1955.



39. Arias-Stella J: Endometrial changes in the rat: The effects of estrogen when administered after an interval following castration. Arch. Pathol. 1955
40. Dallenbach, FD: Experimentelle Untersuchungen zur genese des Arias-Stella Phänomens. Ges Path. 1966.
41. Ferenczy, A. Bertrand, G, and Gelfand, M, Proliferation Kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. Am.J. Obstet, Gynecol.1979.
42. Johannisson ,E, Parker R, Landgren, BM., and Diczfalisy, E., Morphometric analysis of the human endometrium in relation to peripheral hormones level. Fertil steril 38. 1982.
43. Holmes DJ, Lyle WH: How early in pregnancy does the Arias Stella reaction occur: Arch. Pathol. 1973.
44. Oertel, Y.: The Arias Stella Reaction Revisited. Arch. Path. 1978.
45. Silverberg SG: Arias-Stella phenomenon in spontaneous and therapeutic abortion. Am J Obstet Gynecol 1972.
46. Wagner, D. and Richart, R.M. Polyploidy in the human endometrium with the Arias-Stella reaction. Arch. Path. 85: 1968.



ANEXOS



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Correlación de características clínicas e histopatológicas asociadas a las diferentes variantes histológicas de reacción Arias- Stella diagnosticadas en el departamento de Patología del HEODRA – León, en el período de Enero del 2002 a Octubre del 2004.

Ficha # _____.

1. Datos Generales:

Edad: _____.

No de expediente _____

No de laboratorio: _____

2. Datos Gineco-Obstetricos:

Gesta: _____ Para: _____

Cesarea _____ Aborto _____

Terapia Hormonal: Si : _____ No: _____

Tipo _____

3. Diagnóstico Clínico:

Aborto: _____

Embarazo Ectópico _____

Sangrado uterino Anormal: _____

Otros: _____



--

4. Procedimiento Realizado.

Legrado Uterino. _____

Histerectomía. _____

Otro _____

5. Diagnóstico Anatomopatológico.

Tipo de Endometrio: _____

Variantes de Reacción Arias Stella: _____

Vellosidades Coriales: Si _____ No: _____

Hiperplasia Endometrial Si _____ No: _____

Tipo de Hiperplasia _____

Reacción Decidual: Si _____ No: _____



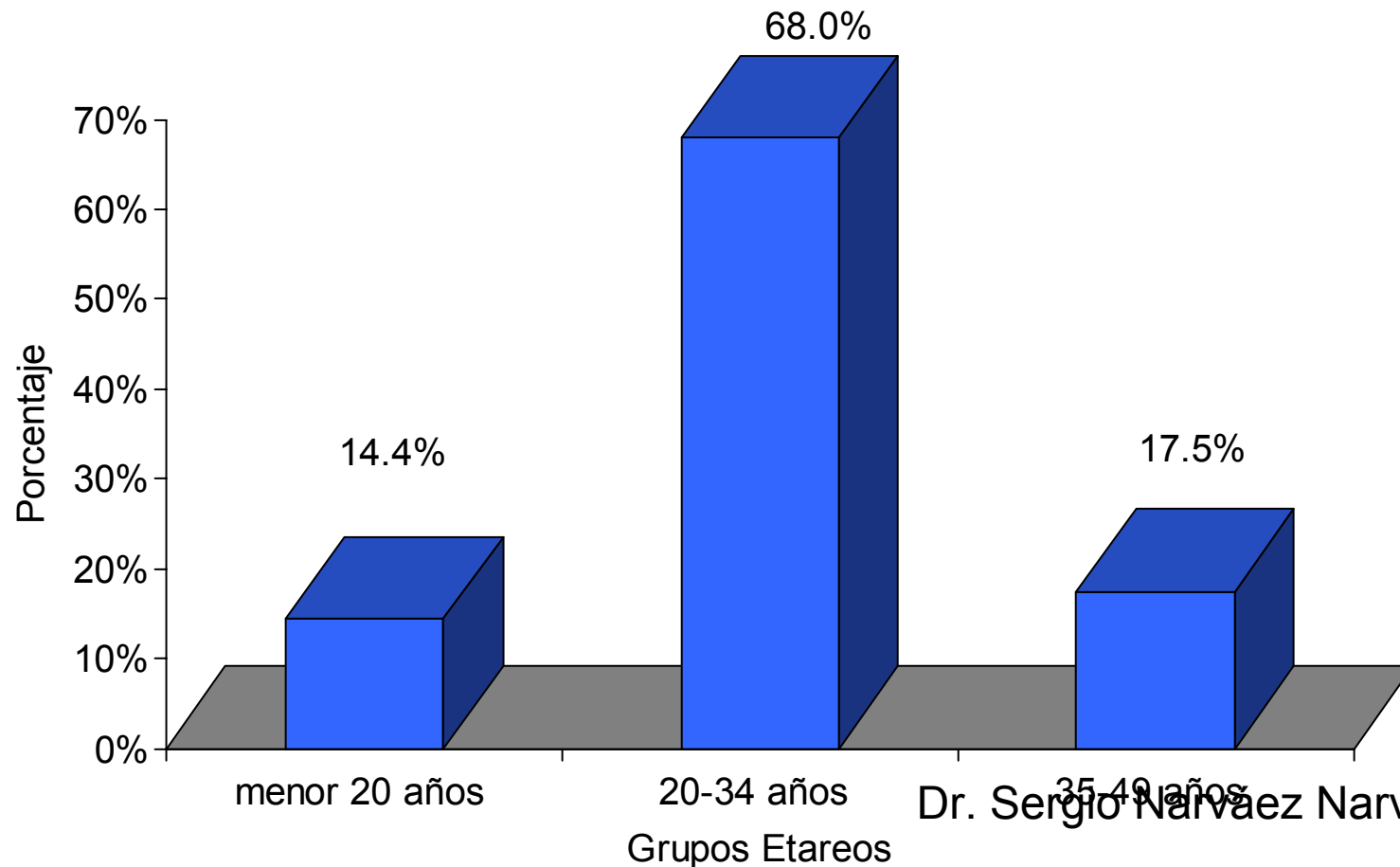
“Reacción Arias Stella”



“Reacción Arias Stella”

Gráfico 1

Distribución Etarea de Pacientes con Reacción Arias-Stella. HEODRA, Enero 2002-Octubre 2004

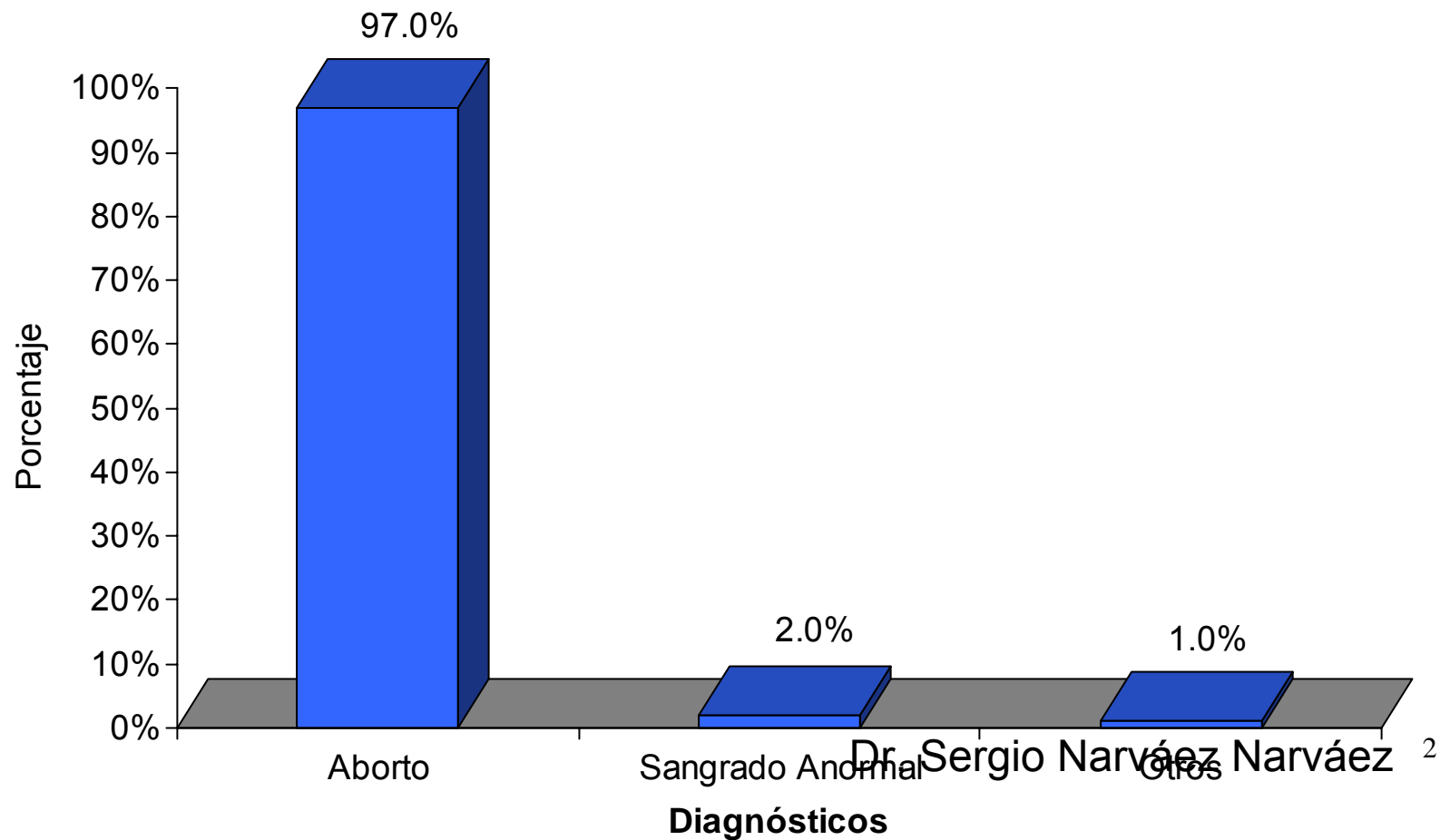




“Reacción Arias Stella”

Gráfico 2

Diagnósticos Clínicos de Pacientes con Reacción Arias-Stella. HEODRA, Enero 2002-Octubre 2004



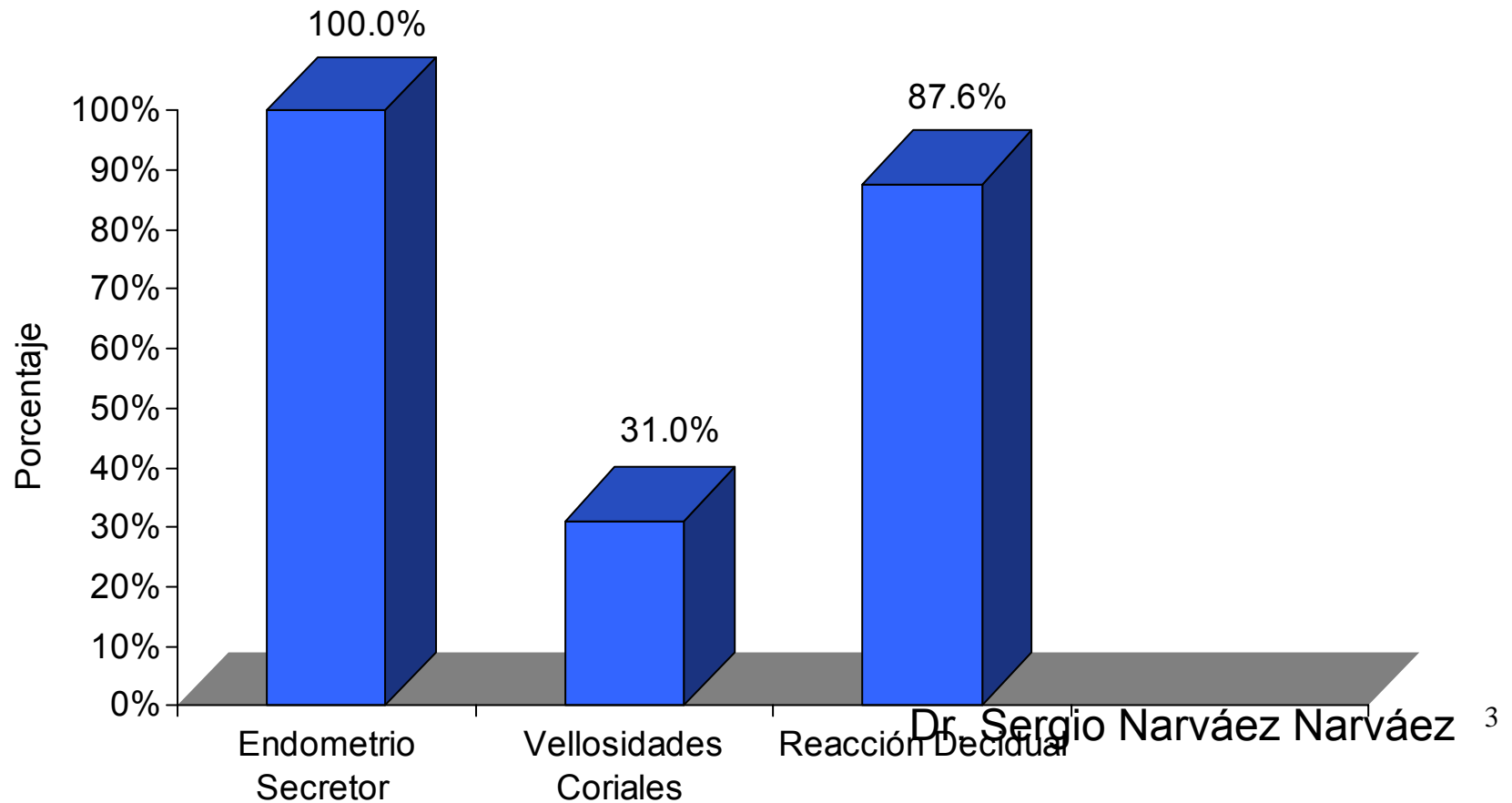
Dr. Sergio Narváez Narváez ²



“Reacción Arias Stella”

Gráfico 3

Diagnósticos Histopatológicos en Pacientes con Reacción Arias-Stella. HEODRA, Enero 2002-Octubre 2004





“Reacción Arias Stella”

Gráfico 4

Hallazgos Histopatológicos Asociados a Reacción Arias-Stella. HEODRA, Enero 2002-Octubre 2004

