

Reacción de Arias-Stella

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Dr. Oscar Raudales
Kings County Hospital
Brooklyn, New York, N.Y.

Hace veinte años en un artículo clásico fue descrito este fenómeno (1). Otros autores habían observado alteraciones posiblemente de la misma naturaleza (Deelman 1933 (1) y Agüero en 1950 (15), a las cuales dieron diferentes interpretaciones. Agüero mencionó incluso "exageradas influencias endocrinas". Romney y Gols. (29) estudiaron el endometrio, en casos de embarazo ectópico y encontraron decidua en 19%, endometrio proliferativo en 30%, endometrio secretor en 39% y endometrio menstrual en 6%; no observaron en 115 endometrios la reacción de Arias-Stella (RAS). El hallazgo de decidua era en esa época el criterio histológico más importante en el diagnóstico de embarazo en ausencia de tejido trofoblástico.

El fenómeno se ha observado con frecuencia variable, a veces hasta en el 80% de los endometrios asociados con embarazo; pero quizá sea una etapa normal en todos los embarazos (32 y 13). La distribución es característica, encontrándose más frecuentemente en la capa esponjosa, con menor frecuencia en la superficie endometrial y solo ocasionalmente en donde las glándulas están rodeadas por decidua. Se ha reconocido RAS en los ovarios, trompas de Falopio, cuello uterino y aún en el estroma endometrial (Fig. 1), (4, 13, 15, 33 y 37). De mucha significación es el hallazgo del fenómeno en focos de endometriosis, de tal manera que la presencia de RAS en diferentes órganos podría estar relacionada con focos de endometrio ectópico.

El fenómeno persiste postpartum y postabortum a veces por varias semanas o meses (8, 14 y 28), como un indicio de embarazo pasado o persistencia de trofoblaste (Fig. 1). Se afirma que la reacción es más acentuada en la mola hidatiforme y el coriocarcinoma (28), pero esta apreciación no ha sido demostrada definitivamente. Apenas se ha mencionado la RAS en relación con el coriocarcinoma extragenital (14).

La utilidad práctica de la RAS es limitada y circunstancial. Muchos autores le asignan valor casi específico (11, 12, 19, 20, 34) en el embarazo ectópico; otros por el contrario creen que es de poca ayuda (27). Es consenso entre los patólogos no gustar de depender de ella para diagnosticar embarazo, a pesar de lo mucho que se ha escrito en este sentido.

Durante algunos años se enfatizó el riesgo de confundir RAS con el adenocarcinoma (6, 18, 27, 38), sin embargo en el presente este problema es secundario entre otras razones por las siguientes: el fenómeno no es bien conocido, el uso habitual de las pruebas biológicas de embarazo, la mayor edad de las pacientes con carcinoma, la distribución focal de la RAS, etc. Ha habido, sin embargo, casos de error, Mackles (25) cita un caso que fue diagnosticado como adenocarcinoma in situ por tres diferentes patólogos.

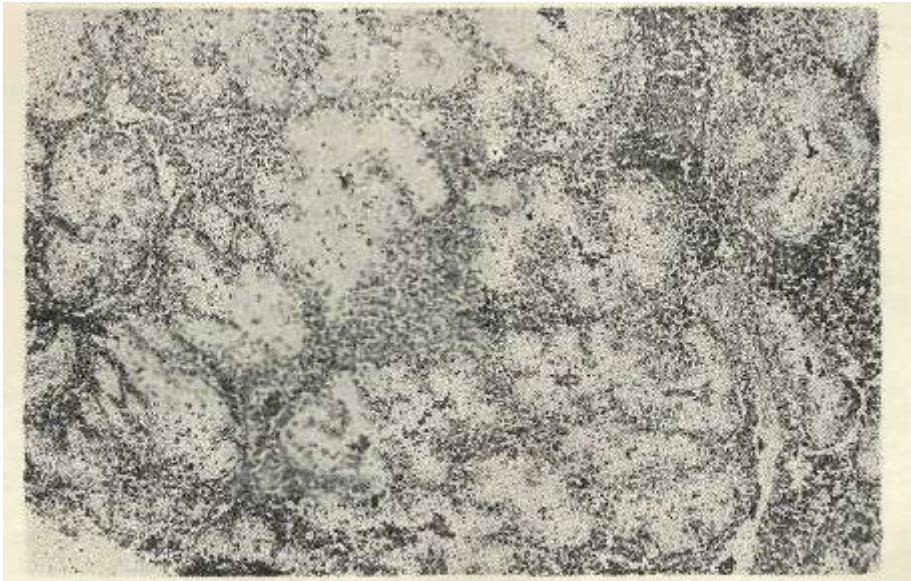


Fig. 1

Endometrio hipersecretor con células de aspecto vegetal, llenas de glucógeno. Hipia ausente. Este aspecto debiera ser casi patognomónico de embarazo temprano

Llama la atención que los citólogos no hayan, destacado este aspecto, pero Ferguson (18) en 1949 sugiere la posibilidad de falsos positivos en el frotis vaginal.

Revisaremos brevemente los siguientes aspectos: I: Hiperplasia gestacional de Hertig y RAS. II: Producción artificial de la RAS. III: Relación con el adenocarcinoma de células claras de origen muleriano, a) Ultraestructura; b) Poliploidia. IV: RAS como fenómeno involutivo.

I.—HIPERPLASIA GESTACIONAL DE HERTIG Y RAS. En la práctica estos dos aspectos morfológicos, claramente definidos en artículos que pueden considerarse clásicos (1 y 21), suelen mantenerse separados; considerándose aún a la RAS como un proceso patológico.

Puede, sin embargo, establecerse una continuidad morfológica y funcional a partir de la fecundación del óvulo. Alrededor del quinto día el concepto se implanta y anida en el endometrio secretor del día 19 aproximadamente. No hay hasta este momento cambios morfológicos sugestivos de embarazo. Dos o tres días después de la implantación el trofoblasto prevelloso comienza a producir gonadotrofinas. A partir de este momento empiezan los cambios que Hertig (21) ha llamado hiperplasia gestacional.

Para datar el endometrio (26-a) se usan entre otros, tres criterios, que se presentan en orden sucesivo, aunque con cierto traslape: secreción, edema y pseudodecidua (cuadro 1). La hiperplasia gestacional se caracteriza por la presencia simultánea y persistencia de esos tres criterios (Fig. 2). La acentuación de los mismos lleva a la producción de un aspecto histológico que el autor considera patognomónico de embarazo temprano (21).

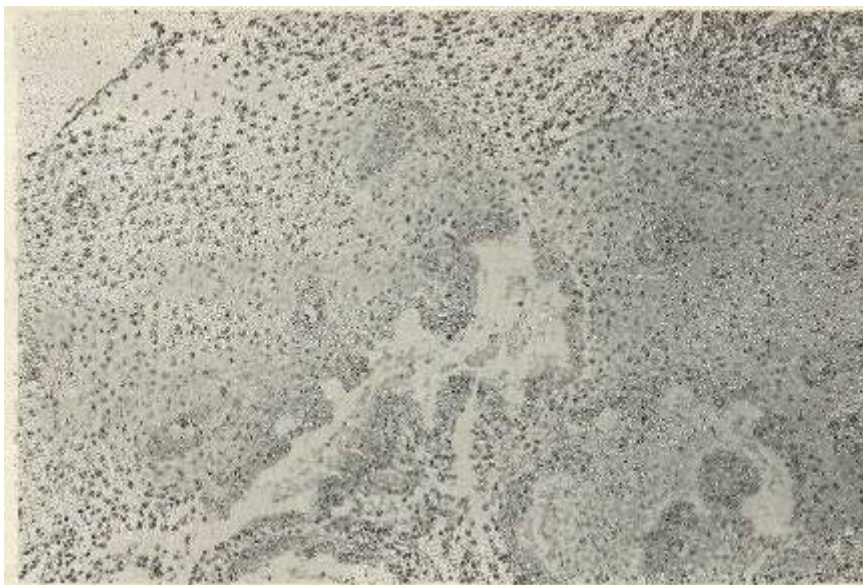
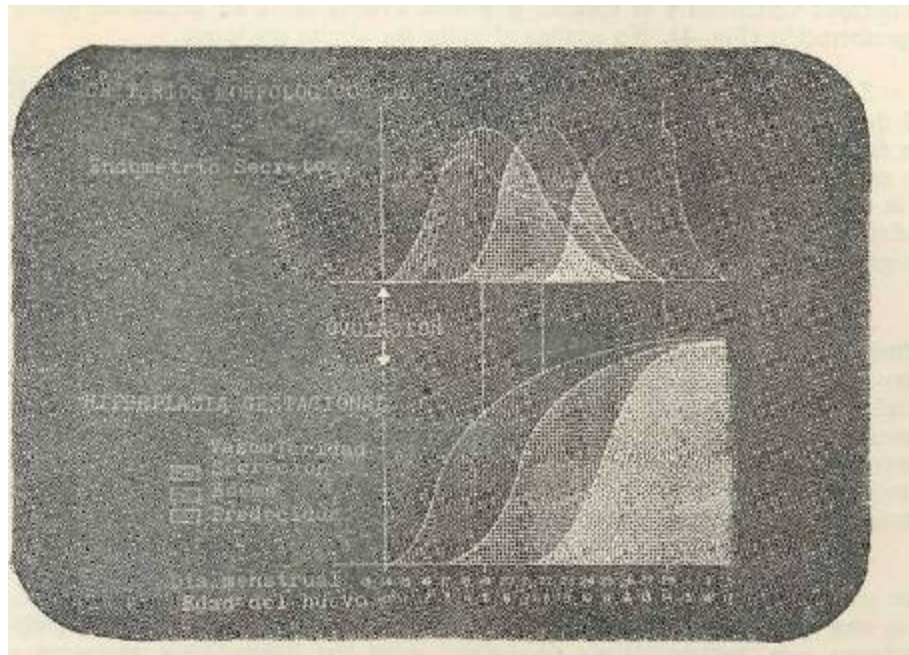


Fig. 2

Presencia simultánea de secreción, edema y pseudodecidua, típico de la "hiperplasia gestacional" de Hertig (21).

Insensiblemente las alteraciones del estroma llevan hasta la formación de la decidua verdadera y el epitelio glandular avanza hasta un acentuado grado de hipersecreción (Fig. 1). No analiza el autor las atipias nucleares.

Según algunos autores hay cambios atípicos tan temprano como los días 12 y 17 después de la nidación (7 y 22-a). La aparición de las atipias nucleares parece un fenómeno progresivo, al grado que Arias-Stella se ha creído en la necesidad de subdivirlo en dos: a) cambios mínimos y b) forma florida (4) (Fig. 3 y 4), a la vez se pregunta a partir de qué momento los cambios mínimos son significativos. La forma florida podría considerarse como la hiperplasia gestacional en su grado máximo.

II. PRODUCCIÓN ARTIFICIAL DE LA RAS. Arias-Stella en 1955 (2) administrando gonadotrofina coriónica humana (GCH) más estrógenos a ratas normales y, a ratas castradas una combinación de estrógenos y progesterona produjo hipertrofia nuclear en las células endometriales glandulares. También observó que si (3) se administra estrógenos a ratas castradas inmediatamente después de la castración no se produce la hipertrofia, pero si se inyecta la misma hormona 4 semanas después de la operación aparecerá la hipertrofia nuclear. Estos cambios nucleares no son típicos de la RAS.

Bernhart en 1966 (10) menciona pero no ilustra RAS en 9 de 10 pacientes que recibieron clomifene y supone que esto es debido a la ovulación múltiple con una más elevada producción hormonal. Azzopardi (9) describe RAS en pacientes con anticonceptivos (gynovlar), pero sus ilustraciones muestran una imagen poco marcada.

Arias-Stella (1973) en experimentos humanos (8) en mujeres menopáusicas con endometrio inactivo produjo, con etinilestradiol más progesterona por 4 a 6 días, seguido de benzoato de estradiol y progesterona parenteral en grandes dosis por 10 a 28 días, una reacción incompleta. En otros experimentos con grandes dosis (farmacológicas) de valerato de estradiol más hidroxiprogesterona por 4 a 8 semanas produjo la respuesta típica.

III. RELACIÓN CON EL ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS DE ORIGEN MULERIANO. En 1957 Kay (23) sugirió el nombre "carcinoma secretor del endometrio" y pensaba en una posible influencia progesterónica de origen no ovárico porque los casos por él reportados eran mujeres en la menopausia. Señaló la semejanza con el hipernefoma y con el endometrio estmulado por el embarazo. Consideró como de interés académico el diagnóstico diferencial con la RAS por la misma edad de sus pacientes.

En el momento presente se ha generalizado la opinión del origen muleriano de los tumores genitales de células claras (mesonefomas); sobre todo desde que se están acumulando casos de este tipo de tumor en adolescentes que nacieron de embarazos supuestamente mantenidos o sostenidos con estrógenos. En el caso del endometrio, debe mencionarse que no se conocen en él restos mesonéfricos.

A. *Ultraestructura de la RAS.* Roth (31) y otros autores antes que él, han descrito dos tipos de células en este tumor, tanto con el microscopio de luz como el electrónico: a) Células claras con abundante glucógeno y pocos organitos, retículoendoplásmico granular dispuesto en característicos canales supranucleares paralelos, gotitas de lípidos dispersos y microvellosidades hacia la luz glandular

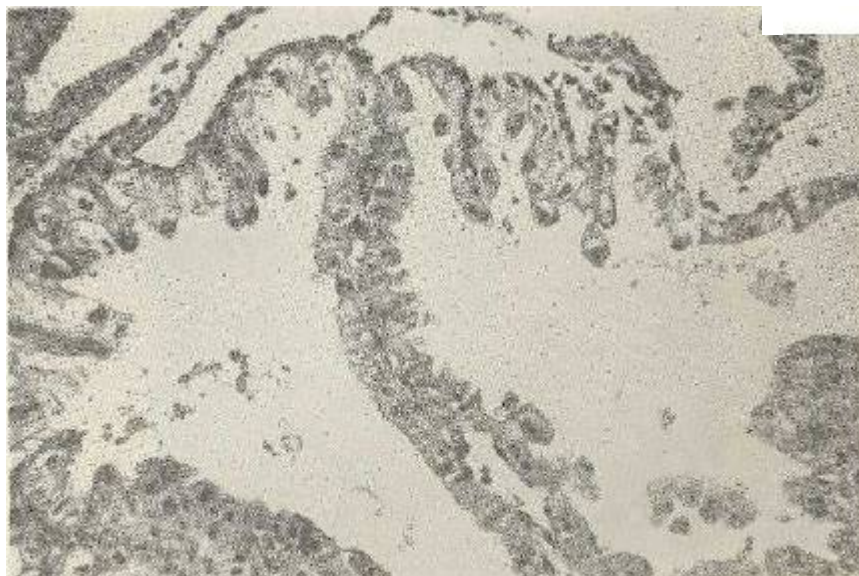


Fig. 3 Nótense vacuolas cieras (glucógeno) en el citoplasma de las células glandulares.



Fig. 4 RAS tipo florido. Marcada atipia y células en clavija, apocrinoides.



Fig. 5

Micrografía electrónica. Depósitos de glucógeno (Gl), micro vellosidades (Mv) hacia la luz, canales paralelos de retículo endoplásmico (ER). Núcleo (N) (30).

(Fig. 5). El citoplasma es PAS positivo y ese material positivo al ácido peryódico es soluble con la diastasa. La cromatina nuclear está uniformemente distribuida, b) Células en clavija, con poco glucógeno y abundantes organitos. Piensa que una deriva de la otra (Figs. 3 y 4).

En 1964 de Brux (16) publicó el que parece el primer artículo sobre la ultraestructura de la RAS. Observó dos tipos celulares; a) Células claras con zonas pálidas supranucleares conteniendo material floculento y pocos organitos. No cree que ese material floculento sea glucógeno porque el carmín de Best es negativo (15). b) Células oscuras, con abundantes organitos y prominente retículo-endoplásmico y c) células intermedias.

Thrasher y Col. (35) estudiando material de abortos terapéuticos por embarazos no deseados, encontraron que las células de Arias-Stella contienen material PAS positivo y gotitas de lípido. Con el microscopio electrónico observaron microvellosidades en la superficie, grandes vacuolas de glucógeno supranuclear, organitos en cantidad moderada y vacuolas de lípidos. El núcleo con cromatina

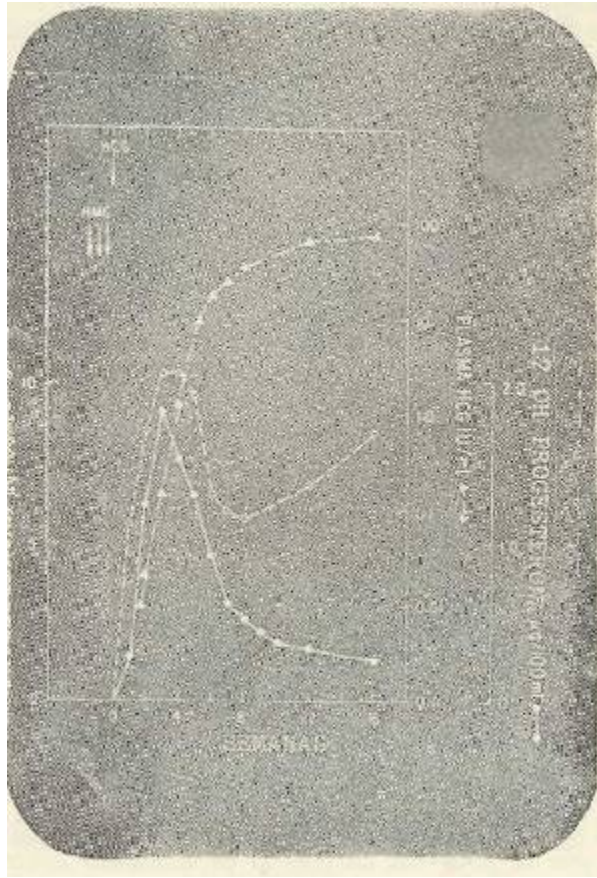
periférica en masas que son más pequeñas que en el adenocarcinoma de células claras. Afirman que existe gran semejanza con el adenocarcinoma. Sin embargo, esta semejanza es negada en un subsecuente artículo (30). En él encuentran que las células de la RAS no dan las reacciones positivas al PAS y el carmín de Best y con el microscopio electrónico los depósitos de glucógeno supranuclear descritos no son aceptados como tales en 1974. Aparentemente hay una incongruencia; lo que llaman células en clavija en el adenocarcinoma son muy semejantes a las de la RAS. Esto parece debido a que la célula en clavija evoluciona a una etapa secretora en el adenocarcinoma y quizá también en la RAS. Roth en 1974 (31), también encuentra grandes semejanzas entre RAS y el adenocarcinoma de células claras: cromatina nuclear dispersa, microvellosidades hacia la luz, abundante glucógeno, cisternas de retículo endoplásmico paralelas y gotitas de lípidos dispersas.

B. Poliploidia. **Ferguson** en 1949 (18) menciona cambios atípicos- en el tiroides, hígado y corazón hipertróficos similares a los encontrados en las glándulas endometriales post-aborto. Estos cambios serían la consecuencia de diferentes estímulos, incluso hormonales. **Wagner y Cols**, en 1968 (38) estudiaron la poliploidia en la RAS, por medio de coloración de **Feulgen** y microespectrofotometría en material de abortos terapéuticos y encontraron núcleos di, tetra, octo y hexadecaploides. Los controles usados, células deciduales y linfocitos, fueron diploides. Las células endometriales del ciclo menstrual común no muestran poliploidia. Las células de la RAS no muestran aneuploidia como el adenocarcinoma, por lo que los autores no creen que la RAS tenga potencialidad neoplásica. **Arias-Stella** afirma (8) que la acción simultánea de estrógenos y progesterona en dosis adecuadas y en una proporción suigéneris induce poliploidia en las células glandulares del endometrio. El mecanismo de la poliploidización no es bien conocido.

IV. ¿RAS FENÓMENO INVOLUTIVO? En 1957 de **Brux** (15) estaba convencido de que la RAS era un criterio de embarazo interrumpido, por lo tanto un fenómeno involutivo. Posteriormente **Moller** (26) observó el fenómeno en un embarazo con huevo vivo; **Roach** (28) encontró la reacción en el 44% de muestras de endometrio en embarazo a término tomadas durante cesáreas y de **Brux** en 1964 (16) en su artículo sobre ultraestructura de la RAS afirma que es, por el contrario, un estado de hiperactividad.

Lloyd y Fienberg (24) en 1965 insisten en la naturaleza involutiva del fenómeno. Los criterios por ellos usados son: picnosis y repliegues de la membrana nuclear, vacuolización citoplásmica y descamación celular. Afirman que la reacción se produce después de la muerte fetal y la consecuente caída hormonal. Agregan que en el embarazo ectópico la placenta no expulsada permanece viable por más tiempo y que ésta es la razón de que la RAS sea más frecuente en el embarazo ectópico. **Beswick** (11) aún en 1971, afirma jamás haber visto RAS en embarazos normales.

Yoshimi et als. (40) descubrieron en 1968 que la placenta no tiene capacidad para hidroxilar el carbono 17 y reportan mediciones de progesterona, 17-Hidroxiprogesterona y gonadotropina coriónica (HCG) a través del embarazo en pacientes cuya ovulación fue inducida con gonadotropina menopáusica humana (HMG) más gonadotropina coriónica humana. Encontraron que la progesterona y la 17-OH progesterona se elevan al máximo la cuarta semana, después caen al nivel más bajo la sexta semana. La gonadotropina coriónica mantuvo su curva



CUADRO 2

ascendente. Hacia la octava semana la progesterona se eleva a los niveles previos, pero la 17-OH progesterona continúa declinando (Cuadro 2).

En 1974 Fienberg (17) con los datos anteriores infiere que esa caída hormonal en el momento del relevo ovario-placentario es la causante de la RAS. Agrega que las frecuentes áreas focales de necrosis decidua en embarazos tempranos son de la misma naturaleza.

Aunque la hipótesis de Fienberg parece muy sugestiva, hay varios argumentos contrarios. Yoshimi (40) cree que el estímulo excesivo a los ovarios por las gonadotropinas menopáusicas y coriónica pueden ser la causa de la elevación exagerada de las progesteronas, produciendo el efecto de una brusca caída. Además se ha visto la RAS en los innumerables embarazos normales terminados voluntariamente; en embarazos muy tempranos, antes del relevo placentario (22-a y 39) y aún en embarazos que llegaron a término normal a pesar de legrado-biopsia endometrial que mostraba la RAS (7 y 8). Los hallazgos del microscopio electrónico son contrarios también a un proceso regresivo (35 y 16).

SUMARIO

Se hace una revisión bibliográfica de los más importantes aspectos de la reacción de Arias-Stella, desde su artículo original publicado en 1954 hasta 1974. Se ilustra la morfología del fenómeno.

SUMMARY

A Bibliographic review of the highlights on Arias-Stella reaction is done since the publication of his original paper in 1954 through 1974. The morphology of the phenomenon is illustrated.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—ARIAS-STELLA, J.: Atypical changes associated with the presence of chorionic tissue. *Arch. Path.* 58: 112-128, 1954.
- 2.—ARIAS-STELLA, J.: Abnormal endometrial changes induced in the rat. The effects of chorionic hormone and estrogens. *Arch. Path.* 60: 49-58, 1955.
- 3.—ARIAS-STELLA, J.: Endometrial changes in the rat. The effect of estrogen when administered after an interval following castration. *Arch. Path.* 60: 59-62, 1955.
- 4.—ARIAS-STELLA, J. y GUTIÉRREZ, J.: Frecuencia y significado de las atipias endometriales en el embarazo ectópico. *Rev. Lat. Amer. Anat. Pat.* 1: 81-91, 1957.
- 5.—ARIAS-STELLA, J.: On the importance of the atypical endometrial changes associated with the presence of chorionic tissue in the diagnosis of pregnancy. *Am. J. Path.* 34: 601-602, 1958.
- 6.—ARIAS-STELLA, J.: A topographic study of uterine epithelial atypia associated with chorionic tissue: Demonstration of alteration in the endocervix. *Cáncer* 12: 782, 1959.
- 7.—ARIAS-STELLA, J.: Atypical endometrial changes produced by chorionic tissue. *Hum. Pathol.* 3: 450-53, 1972.
- 8.—ARIAS-STELLA, J.: Gestational endometrium. In: *The Uterus*. Intern. Acad. of Path. Monograph. William & Wilkins, Baltimore, p: 185-212, 1973.
- 9.—AZZOPARDI, J. G. and ZAYID, I.: Synthetic Progestogen-oestrogen. Therapy and uterine changes. *J. Clin. Path.* 20: 731, 1967.

- 10.—BERNHARDT, R. N.; BRUNS, P. D. and DROSE, V. E.: Atypical endometrium associated with ectopic pregnancy. The Arias-Stella phenomenon. *Obst. & Gynecol.* 28: 849-53, 1966.
- 11.—BESWICK, I. P. and GREGORY, M. M.: The Arias-Stella phenomenon and the diagnosis of pregnancy. *J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw.* 78: 143-48, 1971.
- 12.—BERTHELSEN, H. G.: Atypical endometrial changes in extra-uterine pregnancy. *Acta Obst. & Gynec. Scandinav.* 36: 226-232, 1957.
- 13.—BIRCH, H. W. and COLLINS, C. G.: Atypical changes of genital epithelium associated with ectopic pregnancy. *Ain. J. Obst. & Gynec.* 81: 1198-208, 1961.
- 14.—CHARLES, D.: The Arias-Stella reaction. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 69: 1006-10, 1962.
- 15.—DE BRUX, J. and VAISSADE: La biopsie d'Endomètre dans le diagnostic des grossesses interrompues uterines et extra-uterines. *Presse Medicale.* 65: 972-75, 1957.
- 16.—DE BRUX, J. and ANCLA, M.: Arias-Stella endometrial atypias. *Am. J. Obstet. & Gynec.* 89: 661-69, 1964.
- 17.—FIENBERG, R. and LLOYD, H. E. D.: The Arias-Stella reaction in early normal pregnancy. An involutinal phenomenon. The ovary-placenta change-over as a possible cause. *Human Pathol.* 5: 183-1*90, 1974.
- 18.—FERGUSON, J. H.: Some limitation of cytological diagnosis of malignant tumor. *Cáncer* 2: 845-52, 1949.
- 19.—FREDERIKSEN, T.: The Arias-Stella reaction as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Acta Obstet. & Gynec. Scandinav.* 37: 85-96, 1958.
- 20.—FREDERIKSEN, .: The practical valué of the Arias-Stella reaction. *Acta Obstet. & Gynec. Scandinav.* 38: 262-70, 1959.
- 21.—HERTIG, A. T.: Gestational hyperplasia of endometrium. A morphologic correlation of ova. Endometrium and corpora lútea during early pregnancy. *Lab. Invest.* 13: 1153-91, 1964.
- 22.—HILRICH, N. M. & HIPKE, M. M.: Endometrial and cytological atypism in the post-abortal state. *Obstet. & Gynecol.* 6: 552-54, 1955.
- 22.a—HOLMES, E. J. and LYLE, W, H.: How early in pregnancy does the Arias-Stella reaction occur. *Arch. Path.* 95: 302-303, 1973.
- 23.—KAY, S.: Clear cell carcinoma of the endometrium. *Cáncer* 10: 124-130, 1957.
- 24.—LLOYD, H. E. D. and FIENBERG, R.: The Arias-Stella reaction. A nonspecific involutinal phenomenon in intra as well as extrauterine pregnancy. *Am. J. Clin. Path.* 43: 428-32, 1965.
- 25.—MACKLES, A.; WOLFE, S. A. and POZNER, S. N.: Cellular atypia in endometrial glands (Arias-Stella reaction) as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am. J. Obstet. & Gynec.* 81: 1209-19, 1961.
- 26.—MOLLER, N. E.: The Arias-Stella phenomenon in endometriosis. *Acta Obst. & Gynec. Scandinav.* 38: 271-74, 1959.

- 27.—PILDES, R. B. and WHEELER, J. D.: Atypical cellular changes in endometrial glands associated with ectopic pregnancy. *Am. J. Obstet. & Gynec.* 73: 79-88, 1957.
- 28.—ROACH, W. R.; GUDERIAN, A. M. and BREWER, J. I.: Endometrial gland cell atypism in the presence of thophoblast. *Am. J. Obstet. & Gynec.* 79: 680-91, 1960.
- 29.—ROMNEY, S. L.; HERTIG, A. T. and REÍD, D. f.: The endometria associated with ectopic pregnancy. *Surg. Gyn. Obst.* 91: 605-611, 1950.
- 30.—RORAT, E.; FERENCY, A. and RICHART, R. M.: The ultra structure of the clear cell adenocarcinoma of endometrium. *Cáncer* 33: 880-87, 1974.
- 31.—ROTH, L. M.: Clear cell adenocarcinoma of the female genital tract. A light and electrón microscopio study. *Cáncer* 33: 990-1001, 1974.
- 32.—SILVERBERG, S. G.: Arias-Stella phenomenon in spontaneous and therapeutic abortion. *Am. J. Obstet. & Gynecol.* 112: 777-780, 1972.
- 33.—SKULJ, V.; BUNAREVIC, A.; DRAZANCIC, A. and STOILJKOVIC, O.: The Arias-Stella phenomenon in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am. J. Obst. & Gynec.* 87: 499-503, 1963.
- 34.—SVENSSON, S. A.: Atypical endometrial glandular alterations in ectopic pregnancy and abortions. *Acta Path. Scandinav.* 40: 401-406, 1957.
- 35.—THRASHER, T. V. and RICHART, R. M.: Ultrastructure of the Arias-Stella reaction. *Am. J. Obstet. & Gynecol.* 112: 113-20, 1972.
- 36.—TRUEMER, K. M.: Atypical endometrium associated with unsuspected tubal pregnancy. *Arch. Path.* 61: 149-52, 1956.
- 37.—TWEEDDALE, D. N. and HOFFMAN, K. E.: Atypical endometriosis associated with tubal pregnancy. *Obstet. & Gynecol.* 13: 114-17, 1959.
- 38.—WAGNER, D. and RICHART, R. M.: Polyploidy in the human endometrium with the Arias-Stella reaction. *Arch. Path.* 85: 475-80, 1968.
- 39.—WHITELAW, M. J.; BENSON, R. C.; KALMAN, C. F. and CRAME, J. T.: Very early abortion in Ahumada del Castillo syndrome. *Am. J. Obstet. & Gynecol.* 95: 400-405, 1966.
- 40.—YOSHIMI, T.; STROTT, C. A.; MARSHALL, J. R. and LIPSETT, M. B.: Corpus luteum function in early pregnancy. *J. Clin. Endocr.* 29: 225-30, 1969.

En la página editorial del American Journal of Obstetrics and Gynecology 116: 589, 1973, Somers H. Sturgis da tres referencias de artículos sobre el tema publicados por él sin que ningún autor más reciente lo cite:

- a) Sturgis, S. H., and Meigs, J. V. *Am. J. Surg.* 33: 369, 1936.
- b) Sturgis, S. H. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 39: 10, 1940.
- c) Sturgis, S. H. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 35: 752, 1938.