

CAMBIOS ENDOMETRIALES ANORMALES PRODUCIDOS EN LA RATA POR ESTROGENOS Y HORMONA CORIONICA (*)

JAVIER ARIAS STELLA (**)

RECIENTEMENTE se han descrito cambios endometriales atípicos, focales, caracterizados por hipertrofia nuclear de células epiteliales aisladas en ciertos casos de aborto uterino, embarazo ectópico, mola hidatiforme, corioadenoma destruens y corioepitelioma (1). Estos cambios se presentaron en glándulas que tenían esa actividad proliferativa o secretoria, o ambas en grado variable. La presencia de tejido coriónico viable y el cuadro histológico de la alteración llevó a suponer que las hormonas coriónicas y los estrógenos podrían ser los factores relacionados con la patogenia de estos cambios. Los experimentos que se describirán se llevaron a cabo con el objeto de probar tal presunción.

Hace mucho tiempo que se reconoce que los estrógenos ejercen efecto estimulante sobre el epitelio uterino. Cuando se usan dosis grandes o prolongadas en animales normales o castrados, de varias especies, se puede obtener un cuadro histológico que simula a la hiperplasia quística del endometrio que se ve en seres humanos (2), (3), (4). La epidermización de la mucosa uterina es otro cambio que acompaña al uso de grandes dosis o administración prolongada de estrógenos (5), (6), (7). La acción de las hormonas coriónicas en los ovarios (8), (9), (10) y su influencia sobre el peso del útero han sido bien estudiadas. Sin embargo no se ha investigado extensamente los cambios endometriales inducidos por hormonas coriónicas. Se ha descrito la metaplasia escamosa del epitelio uterino en ratas normales, inyectadas durante períodos largos con una preparación de hormonas coriónicas (12). Laquer y Fluhmann administraron hormonas coriónicas a ratas jóvenes previamente tratadas con testosterona y observaron una proliferación arborescente de la mucosa.

En el presente trabajo experimental se administró estrógenos u hormonas coriónicas o ambas para determinar la acción individual o combinada de estas hormonas. Los resultados indican que se puede obtener un cuadro histológico anormal caracterizado por extrema actividad secretoria asociada con marcados cambios proliferativos, por la influencia simultánea de estrógenos y hormonas coriónicas. Los núcleos de las células epiteliales que han proliferado, tienden a mostrar un aspecto más vesicular y tumefacto que las normales y ocasionalmente alcanzan un tamaño desusado. Estos cambios no se presentan en los animales que reciben la misma dosis de estrógenos u hormonas coriónicas aisladamente, pero pueden ser obtenidos en ratas castradas a las que se ha inyectado grandes dosis de estrógenos y progesterona.

(*) Traducido de A.M.A. Archives of Pathology 60: 49-57, 1955.

(**) De los Laboratorios de la Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina de Lima; Sección Citoquímica, División de Patología del Sloan-Kettering Institute for Cancer Research y de los Laboratorios de Patología del Memorial Center for Cancer and Allied Diseases, New York.

MATERIAL Y MÉTODOS

En todos los experimentos se usaron ratas blancas jóvenes de 3 a 5 meses de edad, de la variedad Sherman. Se empleó el Antuitrin S, de Parke Davis (hormona coriónica) y Diproponato de estradiol cristalino, Progymon D P, de Schering (estrógenos). La hormona coriónica se inyectó subcutáneamente a la dosis de 100 U I diariamente. La solución oleosa de estradiol se inyectó por vía intramuscular a la dosis de 35 microgramos diariamente. El tratamiento duró 18 a 20 días. Durante el experimento, los animales se mantuvieron en idénticas condiciones dietéticas (Purina y agua ad. lib.) y ambientales.

Los animales se dividieron en los siguientes grupos:

- Grupo I.—Animales normales que recibían hormona coriónica y estrógenos.
- Grupo II.—Animales normales que recibían hormona coriónica solamente.
- Grupo III.—Animales normales que recibían estrógenos solamente.
- Grupo IV.—Animales castrados que recibían estrógeno solamente.
- Grupo V.—Animales castrados que recibían hormona coriónica solamente.
- Grupo VI.—Animales castrados que recibían hormona coriónica y estrógeno.
- Grupo VII.—Animales castrados que recibían Progesterona y estrógeno.

La progesterona usada fue Proluton (Schering), se inyectó a la dosis de 2 miligramos diariamente. Este último grupo recibió 52.5 microgramos de estrógeno diariamente.

En todos los animales castrados, las inyecciones comenzaron un día después de la operación.

Paralelamente se estudiaron animales maduros e inmaduros en diferentes fases del ciclo y durante la lactancia, como comparación. Se tiñeron frotices vaginales por el método de Papanicolaou al inicio y al final del período de tratamiento. Al completarse el tratamiento, los animales fueron sacrificados, anestesiados por éter, y el aspecto macroscópico del útero, trompas, vagina, ovarios (en los grupos no castrados), glándulas suprarrenales, hipófisis, glándula mamaria y otros órganos se registraron. El útero íntegro y una porción representativa de la vagina se fijó "in toto" por 24 horas antes de hacer cortes y luego se seccionó e incluyó en parafina. Esto dió como resultado especímenes histológicos más satisfactorios que en los casos en que se hizo la sección de los tejidos antes de la fijación. Las secciones se tiñeron con Hematoxilina-Eosina, Mucicarmin de Mayer — ácido periódico (PAS) antes y después de la digestión por diastasa. También se hicieron estudios histológicos e histoquímicos de las glándulas suprarrenales y pituitaria, pero son objeto de un estudio aparte.

RESULTADO

En la tabla I se resume los hallazgos macro y microscópicos y el número de observaciones de todos los grupos.

T A B L A I

GRUPOS	I	II	III	IV	V	VI	VII
Número de Animales	12	10	6	6	4	6	6
Tratamiento	H.C. ÷ E	H.C.	E	E	H.C.	H.C. ÷ E	P ÷ E
Ovarios	Hipertrof.	Hipertrof.	Disminuído	Ooforect.	Ooforect.	Ooforect.	Ooforect.
tamaño							
Ovarios	Numerosos	Numerosos	Pocos				
cuerpo lúteo							
Utero	Moderad.	Ligeram.	Distendido	Distendido	Atrófico	Distendido	Moderad.
tamaño	agrandado	agrandado					agrandado
Utero	Marcada	Leve	Moderada	Moderada	No	Leve	Marcada
Hiperplasia glandular							
Utero	Marcada	No	Marcada	Marcada	No	Leve	Marcada
Vacuolización							
epitelial perinuclear							
Utero	Marcada	No	No	No	No	No	Marcada
Vacuolización epitel. con							
quiste de retenc.							
Utero	En células	No	No	No	No	No	En células
Agrand. nuclear en célu-	aisladas						aisladas
las epiteliales							
Utero	No	No	3 de 10	3 de 10	No	4 de 10	No
Focos de metaplasia							
escamosa							
Utero	No	No	Si	Si	No	Si	No
Infiltración leucocitaria							
Utero	Engrosado	Engrosado	Fibroso	Fibroso	Denso	Fibroso	Engrosado
Estroma	y	y			y		y
	Fibroso	Fibroso			Fibroso		Fibroso
Utero	Si	Si	No	No	No	No	Si
Hipert. miometr.							
Cervix - Vagina	No	No	No	Si	No	Si	No
Queratinización							
Cervix - Vagina	Si	No	Si	Si	No	Si	Si
Hiperpl. Epiderm.							
Cervix - Vagina	Si	Si	Si	No	No	No	Si
Mucificación							

H.C. = Hormona coriónica.
 E. = Estrógeno.
 P. = Progesterona.



Fig. 1 (grupo III).— Animal normal, tratado con estrógenos solamente. Hiperplasia glandular con moderada tendencia quística. Discreta vacuolización perinuclear. Hematoxilina-Eosina \times 75.

Grupo I: Animales normales que recibieron hormona coriónica y estrógeno.

Los ovarios estaban considerablemente hipertrofiados en estos animales, variando entre 3 a 5 veces el tamaño normal. El estudio microscópico mostraba el parénquima totalmente ocupado por cuerpo lúteo y folículos en vías de luteinización diseminados. El útero estaba moderadamente agrandado, pero la cavidad endometrial no estaba dilatada. Las paredes uterinas estaban engrosadas como resultado de la hipertrofia, tanto de la mucosa como del miometrio. El cuadro endometrial era el de una hiperplasia atípica en la cual se presentaban simultáneamente cambios proliferativos y secretorios. El epitelio superficial mostraba células cilíndricas con citoplasma débilmente eosinófilo y núcleo vesicular. Las células estaban dispuestas en una fila, pero en algunas zonas había marcada proliferación con formación de agregados celulares que se extendían al estroma o bien protruían hacia el lumen, dando aspecto papilar. En estas áreas de proliferación así como en otras porciones del epitelio, se veía una marcada vacuolización como un halo perinuclear o como vacuolas proto-

plasmáticas discretas las que al crecer podían comprometer todo el citoplasma y dar lugar a una distorsión secundaria del núcleo. Frecuentemente las vacuolas adquirían tamaño enorme, hasta formar por fusión grandes quistes intraepiteliales (figs. 4 y 5). La mayoría de estos quistes aparecían en las secciones de Hematoxilina-Eosina como espacios claros, pero en varios de ellos había una masa central rosada o hialina. Estas masas daban reacción positiva con el PAS y el mucicarmin, no observándose cambios en sus propiedades tintoriales después del tratamiento con la diastasa. En los agregados de células epiteliales se veían mitosis ocasionalmente. Las glándulas eran hiperplásicas y algunas mostraban lumen dilatado. El proceso de vacuolización comprometía el cuello de las glándulas y todas las glándulas situadas más superficialmente (figs. 5 y 7).

Aquí se podía apreciar los mismos cambios citoplasmáticos y la actividad proliferativa. En los diferentes animales, la intensidad de la vacuolización glandular guardaba relación inversa con el grado de hiperplasia glandular. En las áreas que mostraban cambios secretorios y proliferativos, los núcleos estaban moderadamente hipertrofiados, pálidos, vesiculares y mostraban

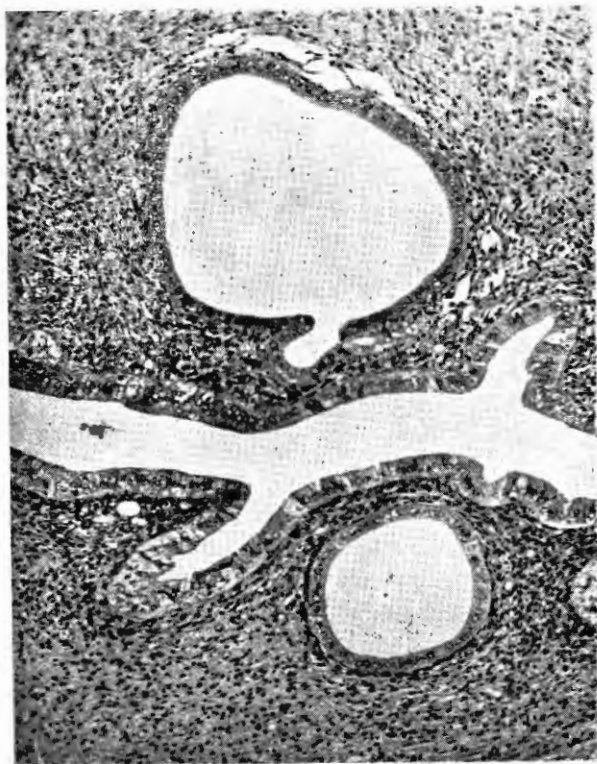


Fig. 2 (grupo IV).— Animal castrado, tratado con estrógenos solamente. Hiperplasia glandular quística. Moderada vacuolización del epitelio en áreas focales. Hematoxilina-Eosina \times 75.

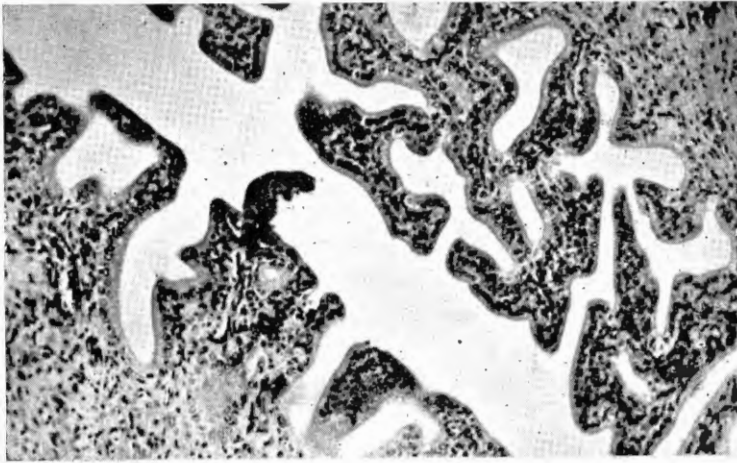


Fig. 3 (grupo II).—Animal normal, tratado con hormona coriónica. Endometrio tipo progestacional. Observándose el aspecto festoneado típico (lace-like) de la mucosa y la ausencia de hiperplasia glandular y vacualización epitelial. Cerca del ángulo superior derecho se observa dos glándulas con material secretado en el lúmen.

Hematoxilina-Eosina x 75.

una membrana nuclear distinta con cromatina de aspecto tumefacto (fig. 6). La forma del núcleo no sólo estaba distorsionada por la compresión de las vacuolas, sino como resultado de la aparición desordenada de las células. La pérdida de la polaridad celular era característica de las áreas de proliferación. Ocasionalmente algunos animales presentaban células del epitelio superficial o glandular con núcleos marcadamente hipertrofiados (figs. 7 y 8). Estos eran de tamaño doble, tripe o más, que el de las células vecinas; disparidad que era notoria aún a pequeño aumento. El estroma era fibroso y congestionado y el miometrio hipertrofico. El cervix y la vagina mostraban marcada proliferación epitelial y mucificación, pero no queratinización. Se podía observar reacción difusa e intensa de la coloración con PAS y el carmin de Mayer como resultado de la mucificación y sólo había pocas vacuolas aisladas. Comparando los resultados del PAS y el Carmín de Mayer en el endometrio y el cervix, parecía evidente que las vacuolas en el endometrio contenían un material más salubre en los reactivos histológicos usados que la mucina cervical.

Una observación hecha en estos animales, que es aplicable para todos los otros grupos, es que el grado de estimulación epitelial en el cervix variaba en sus diferentes segmentos. En general la porción más externa del cervix no mostraba menos fenómenos hiperplásicos que el segmento endocervical.

Grupo II: Animales normales que recibieron hormona coriónica.

Había hipertrofia de los ovarios, de 2 a 4 veces lo normal, e histológicamente el parénquima estaba reemplazado por cuerpo lúteo y algunos folícu-

los en vías de luteinización; ocasionalmente se veía quistes revestidos por una sola fila de células luteínicas o foliculares, o sólo por tejido conectivo. El útero estaba moderadamente hipertrofiado, pero el grosor de la pared estaba significativamente aumentado, principalmente debido a la hipertrofia de la mucosa. La reacción endometrial era la que se observa en la fase progestacional (fig. 3). Había numerosas proyecciones de aspecto festoneado de la mucosa hacia el lumen, pero no había hiperplasia glandular. Se observó vacuolización mínima en células epiteliales aisladas. Se notó masas rosadas o hialinas de material secretado, que llenaba el lumen de numerosas glándulas. Las masas daban reacción positiva a las coloraciones de Schiff y mucicarmín, no observándose variación después de la digestión con diastasa. Sólo en un caso la vacuolización epitelial se parecía a la vista en el grupo anterior. En el mismo animal se vieron algunos núcleos hipertrofiados. El estroma era ligeramente celular, fibroso y congestionado. El miometrio estaba ligeramente hipertrofiado. El cervix y la vagina mostraron mucificación marcada y proliferación de células en varias capas sin epidermización o queratinización.

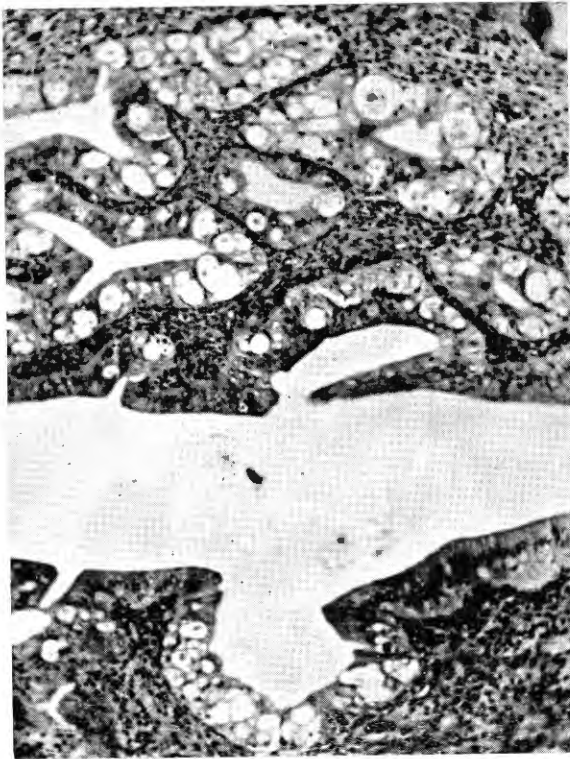


Fig. 4 (grupo I).— Animal normal, tratado con hormona coriónica y estrógenos. Marcada vacuolización epitelial con presencia de "quistes de retención" confluentes. Hiperplasia glandular sin tendencia quística. Hematoxilina-Eosina x 75.

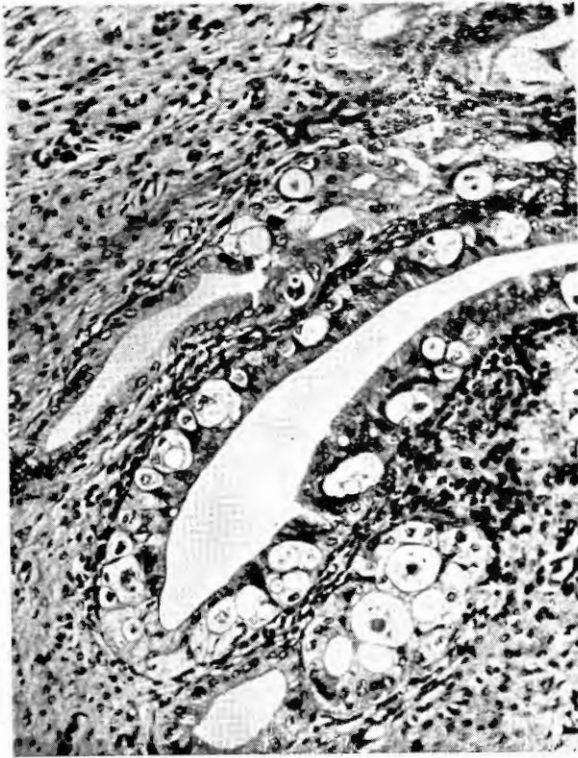


Fig. 5 (grupo I).— Se demuestra vacuolización epitelial y proliferación celular, distorsión nuclear y compromiso glandular.
Hematoxilina-Eosina x 108.

Grupo III: Animales normales que recibieron estrógeno.

Los ovarios estaban algo más pequeños que lo normal, pero mostraban pocos cuerpos lúteos y folículos. En un animal los ovarios estaban completamente atróficos. El útero estaba marcadamente hipertrofiado y en algunos, dilatado, alcanzando a veces 5 ó 6 veces el tamaño normal. El lúmen estaba lleno de un denso exudado leucocitario. En las porciones dilatadas, la mucosa estaba muy adelgazada y limitada a una fila de células cúbicas o aplanadas con el estroma y el miometrio igualmente comprimidos. En los segmentos menos dilatados había una hiperplasia endometrial franca. Se observaron pliegues de la mucosa proyectándose en el lúmen y al examen microscópico proliferación glandular con tendencia a la dilatación quística (fig. 1). En algunas áreas el epitelio superficial y el glandular mostraban marcada vacuolización perinuclear, acompañada de una deformación secundaria del núcleo; sólo ocasionalmente se formaban grandes vacuolas. No se observaban quistes citoplasmáticos confluentes semejantes a los observados en el grupo I. Ocasionalmente se veían

zonas aisladas de proliferación celular en el epitelio superficial. En este grupo la infiltración leucocitaria era tan intensa que en algunos casos llevaba a la ulceración de la mucosa. Dos animales mostraban metaplasia escamosa, en la extremidad proximal del cuerpo uterino en áreas que presentaban marcada vacuolización e infiltración leucocitaria. En los segmentos menos distendidos el miometrio estaba moderadamente hiperplásico. En el cervix y la vagina había moderada mucificación de las capas superficiales y proliferación de las células basales. Los animales que mostraban ovarios atróficos no presentaban mucificación, pero sí queratinización e hiperplasia epitelial.

Grupo IV: Animales castrados que recibieron estrógenos.

El útero estaba moderadamente hipertrofiado. Histológicamente, los cambios en estos animales fueron semejantes a los del grupo anterior, a excepción de la hiperplasia glandular quística, era aquí más intensa (Fig. 2). Dos animales mostraban focos de metaplasia escamosa. El miometrio estaba moderadamente engrosado en los segmentos no dilatados y el cervix y la vagina mostraban queratinización con moderada proliferación epitelial, pero no mucificación.

Grupo V: Animales castrados que recibieron hormona coriónica.

A la dosis dada, la hormona coriónica parecía no tener efecto significativo en el proceso de involución del útero que sigue a la castración. En todos

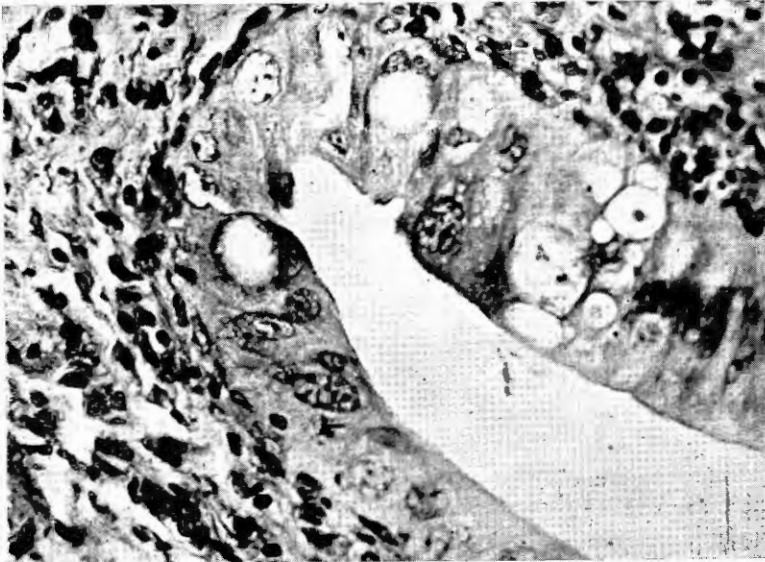


Fig. 6 (grupo I).—Vista a gran aumento del epitelio superficial mostrando agrandamiento nuclear, mitosis y vacuolización.
Hematoxilina-Eosina x 296.



Fig. 7 (grupo I).—Glándula mostrando grandes "quistes de retención" confluentes.

los casos se encontró marcada atrofía del útero. Al examen histológico, el endometrio mostraba epitelio superficial y glandular de tipo atrofico. El estroma era compacto con células apretadas. Los límites musculares se veían claramente. El cervix y la vagina mostraban una fila de células columnares mucosecretoras, debajo de la cual se veían 1 ó 2 capas de células de reserva.

Grupo VI: Animales castrados que recibieron hormona coriónica y estrógenos.

No había alteración significativa del aspecto macroscópico del útero, excepto una dilatación moderada del lumen. Aunque el efecto estrogénico era notorio, su intensidad no era paralela a la observada en animales castrados que recibieron estradiol solamente. El cuadro histológico era el que se observa en el estrus con áreas de hiperplasia glandular quística. Se veían focos de vacuolización perinuclear y metaplasia escamosa. El estroma era compacto, fibroso y más bien pobre en células. El miometrio no mostraba alteración. El cervix y la vagina mostraban marcada hiperplasia epitelial con queratinización.

Grupo VII: Animales castrados que recibieron progesterona y estrógeno.

Los hallazgos macro y microscópico en el útero de estos animales fueron similares a los descritos en el grupo I. La fig. 9 ilustra el aspecto del epitelio superficial y puede ser comparado con las figs. 4 y 5. Una pequeña diferencia es el hecho de que las glándulas no participan en los cambios con la misma in-

tensidad que en el grupo I. La alteración en el cervix y la vagina fue muy similar a la del grupo I.

COMENTARIO

Es interesante mencionar que se observaron pequeñas variaciones en el grado de los cambios histológicos en los animales de un mismo grupo. Esto está de acuerdo con los hallazgos de otros investigadores y pone de manifiesto la importancia de la susceptibilidad específica de los órganos endocrinos.

El hecho más interesante de este trabajo ha sido el cuadro endometrial anormal obtenido por la inyección a animales normales con hormona coriónica y estradiol (grupo I). Se notó un efecto estimulante marcado, en el que simultáneamente se presentaba acentuada actividad secretoria y proliferativa. El componente secretorio tomó la forma de un intenso proceso de vacuolización que llevó a la formación de los llamados quistes intra-epiteliales. En el grupo de animales normales que sólo recibieron hormona coriónica se obtuvo un endometrio de tipo tal como se podía esperar del efecto estimulador de las hor-



Fig. 8 (grupo I).—Glándula mostrando un grupo de grandes núcleos vesiculares. Hematoxilina-Eosina x 385.

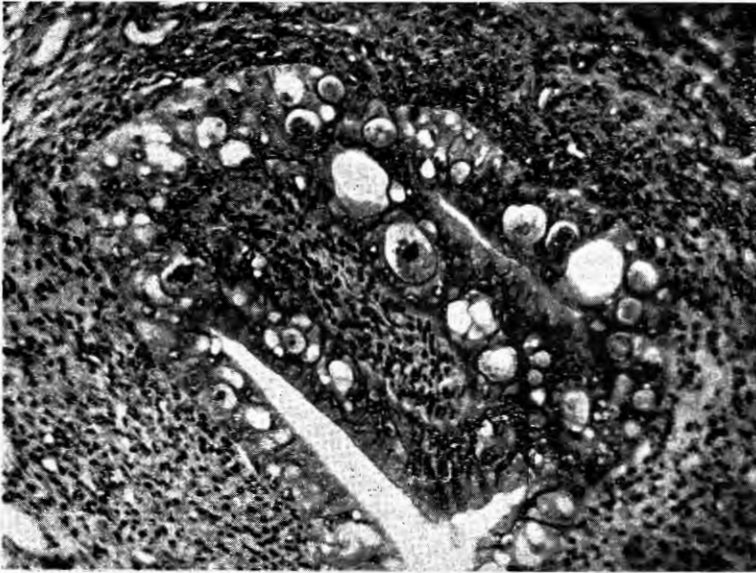


Fig. 9 (grupo VII).— Animales castrados y tratados con progesterona y estrógenos. El epitelio superficial muestra cambios similares a los ilustrados en el grupo I. Hematoxilina-Eosina x 140.

monas coriónicas sobre los ovarios. Aquí se observó, en general, que no había vacuolización epitelial y que el material secretorio, en contraste con el grupo I se veía en el lumen glandular como si fuera secreción normal. Esto nos lleva a pensar que las vacuolas gigantes en los animales del grupo I resultaba de un proceso de sobreproducción y secreción defectuosa. En consecuencia el nombre más apropiado sería el de "quistes intra-epiteliales de retención". La razón para calificar este aspecto de la alteración es que, en los animales castrados o normales que sólo reciben estrógenos, estos grandes quistes de retención están prácticamente ausentes y en consecuencia, en estos experimentos su desarrollo completo parece ser dependiente de la acción de más de una hormona.

Usando una dosis total de 50 miligramos de estradiol inyectados en 10 días, seguidas de 100 U/I. diarias de hormona coriónica por 5 días, Burg, Simon y Jaeorski, obtuvieron en ratas normales cambios vacuolares en el epitelio uterino que nos parece representar la fase precoz o un estadio menos desarrollado de la alteración que ahora describimos. Los autores pensaban que esta alteración era un proceso de metaplasia degenerativa quística y la consideraban de naturaleza semejante a la que se ha visto en ratas adultas como resultado de la ligadura yuxta cervical de los cuernos uterinos y la inyección de estrógenos, con o sin progesterona. La vacuolización que hemos visto que se presenta como resultado de la administración de estrógenos solamente es predominantemente del tipo perinuclear, confinado a las células y formando lo que puede designarse

como vacuolas intracitoplasmáticas. Como regla, cuando las vacuolas se hacen confluyentes y forman grandes quistes, hay asociación de marcados cambios degenerativos y densa infiltración leucocitaria. La severa vacuolización estrogénica, al contrario de los quistes epiteliales de retención que se presentan en todo el endometrio es vista preferentemente en la porción yuxta-cervical y evoluciona rápidamente hacia la metaplasia escamosa. El hecho de que hayamos podido reproducir un cambio muy similar al del grupo I por administración de grandes dosis de estradiol y progesterona en animales castrados (grupo VII) y la no inducción del cambio con hormona coriónica, sola (grupo V) o asociada a estrógenos (grupo VI) en animales ovariectomizados indica que el rol de la hormona coriónica se ejerce a través de la estimulación de los ovarios con alza secundaria de los niveles de progesterona. En estudios preliminares hemos inyectado ratas castradas con el doble de la dosis de estradiol usada en la presente experiencia, durante lapsos semejantes y no hemos obtenido el cuadro anormal en discusión. Que el cambio no resulta de la acción de la progesterona solamente, parece evidente de nuestros hallazgos en el grupo II, y más aún, de la experiencia de otros investigadores. Selye y colaboradores, inyectando hasta 4 miligramos de progesterona diariamente a ratas, por 12 días, encuentra un endometrio que describe como del tipo diestro no progestacional. En consecuencia, parece que la intensa vacuolización y la actividad proliferativa es el resultado de la acción combinada de estrógenos y progesterona. Este sería un caso similar al efecto sinergista de la progesterona y del estrógeno en la producción de la mucificación de la vagina. La progesterona o los estrógenos aisladamente no son capaces de inducir totalmente dicho cambio, pero sí, si son administrados conjuntamente. De la misma manera, los llamados quistes intraepiteliales de retención se presentan muy raramente o faltan del todo con la administración aislada de una de estas hormonas, pero son abundantes cuando ellas actúan juntas a una dosis dada. Es sorprendente, sin embargo, que en una extensa revisión de la literatura en relación al efecto sinergista y antagonista de la progesterona y los estrógenos, tal como la realizada recientemente por Courrier, no se haga mención a esta alteración. Selye, Browne y Collip administraron a ratas castradas, 30 miligramos de estrona y 400 miligramos de progesterona diariamente (relación estrógeno-progesterona, E/P = 1/3) por 20 días y encontraron "útero en la segunda fase de proliferación progestacional". Korenchewsky y Hall, que inyectaron ratas castradas simultáneamente con diferentes cantidades de estrógeno y progesterona, que variaron de 1 a 30 microgramos de estrona y de 400 a 3,000 microgramos de progesterona, no han señalado alteraciones comparables a las descritas en el presente trabajo. Con la combinación de 30 microgramos de estradiol dados 3 veces por semana y 3,000 microgramos de progesterona diariamente, por 21 días, ellos observan un moderado desarrollo de mucosa de tipo festoneado. Nuestra impresión es que en su figura 44, que ilustra el aspecto del útero con este último tratamiento, se ve la vacuolización mínima, del tipo que describimos. Debemos recordar que, en relación al efecto sinergista y antagonista del estrógeno y la progesterona, la

importancia relativa y absoluta de los niveles de estas hormonas ha sido definitivamente establecida (16). Seeger Jones y Astwood, inyectando cantidades variables de estrógeno y progesterona simultáneamente a ratas castradas, demostraron, que, a ciertas dosis la progesterona no era suficiente para suprimir los frotises de tipo estral; cuando el nivel de progesterona era adecuado el frotis de tipo estral se convertía inmediatamente en tipo diestral y permanecía como tal durante todo el período de inyección, pese a cualquier cantidad de estrógeno. Ellos encontraron que 1 miligramo de progesterona anulaba el efecto de 100 microgramos de estradiol ($E:P = 1:10$).

Alloitean ha demostrado que con 1,250 microgramos de estradiol y 1,250 microgramos de progesterona ($E:P = 1:1$) las ratas presentan mucificación vaginal. Otro ejemplo de la importancia de los niveles relativos de las hormonas está dado por el efecto de los estrógenos en la formación del "placentomata" inducido por la progesterona (21). Nuestros hallazgos indican que, a la dosis de 52.5 microgramos de estrógenos y 2,000 microgramos de progesterona, $E:P = 1:38$, (Grupo VII), la progesterona reforzaba y modificaba la acción vacuolizante de los estrógenos sobre la mucosa endometrial y llevaba a la formación de los quistes intra-epiteliales de retención.

Aunque no hemos visto signos de metaplasia escamosa en el útero de ninguno de nuestros animales del grupo I, queda por ver si la estimulación continua por períodos más largos puede llevar finalmente a esta transformación metaplásica. Observaciones anteriores han demostrado, sin embargo, que la progesterona antagoniza la inducción de metaplasia escamosa por los estrógenos (22).

La actividad proliferativa en los animales del grupo I se manifestó por la presencia frecuente de mitosis, la formación de agregados celulares y por hiperplasia glandular moderada. Debemos anotar, sin embargo, que ni en el grupo I ni en el grupo VII se vió hiperplasia glandular quística, de tal modo que el efecto antagonista de la progesterona a esta acción estrogénica fue evidente.

Otro hecho interesante en el grupo I era la morfología de los núcleos de las células epiteliales proliferadas. Aunque frecuentemente distorsionadas por las vacuolas secretorias, los núcleos mostraban un aspecto tumefacto y vesicular característicos y, ocasionalmente, en grupos focales de células, alcanzaban un gran tamaño.

Los hallazgos descritos en los animales normales que recibieron hormona coriónica y estrógenos dan mayor apoyo a la idea anteriormente expresada en relación a la patogenia del cuadro endometrial anormal encontrado en algunos casos de aborto endometrial, mola hidatiforme, corioepitelioma, etc. En otras palabras, los cambios nucleares y la ocurrencia simultánea de actividad anormal proliferativa y secretoria en algunos de estos casos del grupo V son pertinentes a la discusión de si las hormonas coriónicas estimulan o no la liberación de sustancias estrogénicas por las glándulas suprarrenales (23), (24), (25). A la dosis usada no hay evidencia histológica de efecto estimulante alguno ejer-

cido por las hormonas coriónicas directamente sobre el epitelio uterino o de estimulación secundaria extragenital alguna.

La observación de la diferente respuesta de los segmentos exo y endocervical a los diferentes estímulos hormonales usados, amerita estudios posteriores.

SUMARIO

La administración de hormona coriónica humana y estrógeno, a ratas normales, produce un cuadro histológico endometrial atípico, caracterizado por presencia simultánea de cambios proliferativos y secretorios. El núcleo de las células epiteliales muestra en general un aspecto más vesicular que lo normal y ocasionalmente alcanza gran tamaño. El cuadro anormal no puede ser inducido tratando a las ratas normales con estrógenos u hormonas coriónicas aisladamente o administrando ambas a animales castrados. Una alteración similar se ve, sin embargo, cuando ratas ooforectomizadas son tratadas con grandes dosis de estrógenos y progesterona. Se discute brevemente la patogenia y la posible relación de esta alteración con ciertos cambios endometriales observados en seres humanos.

SUMMARY

The administration of human chorionic hormone and estrogen to normal rats produces an abnormal endometrial pattern characterized by the simultaneous occurrence of proliferative and secretory changes. The nuclei of the epithelial cells show, in general, a more vesicular appearance than normal and occasionally display a larger size. The abnormal pattern can not be induced by treating normal rats with estrogen or chorionic hormone alone, or by administering both hormones into castrated animals. A somewhat similar alteration is seen, however, when oophorectomized rats are treated with large doses of estrogen and progesterone.

The pathogenesis and the possible relation of this alteration to certain endometrial changes seen in humans are briefly discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. Arias-Stella, J.: Atypical Endometrial Changes Associated With the Presence of Chorionic Tissue, *A.M.A. Arch. Path.* 58: 112-128, 1954.
2. Cleveland, R.; Phelps, D., and Burch, J. C.: Experimental Production of Glandular Cystic Hyperplasia in Castrated Macaques, *Endocrinology* 28: 659-663, 1941.
3. Wolfe, J. M.; Campbell, M., and Burch J. C.: Production of Experimental Endometrial Hyperplasia, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 29: 1263-1265, 1932.
4. Burch, J. C.; Wolfe, J. M., and Cunningham, R. S.: Experiments on Endometrial Hyperplasia, *Endocrinology* 16: 541-546, 1932.
5. McEuen, C. S.: Metaplasia of Uterine Epithelium Produced in Rats by Prolonged Administration of Oestrin, *Am. J. Cancer* 27: 91-94, 1936.
6. Selye, H.; Thomson, D. L., and Collip, J. B.: Metaplasia of Uterine Epithelium Produced by Chronic Oestrin Administration, *Nature, London*, 135: 65-66, 1935.
7. McEuen, C. S.; Selye, H., and Collip, J. B.: Some Effects of Prolonged Administration of Oestrin in Rats, *Lancet* 1: 775-776, 1936.
8. Fluhmann, C. F.: Comparative Studies of Gonad-Stimulating Hormones: III. Effects of Prolonged Infections in Immature Rats, *Am. J. Physiol.* 106: 238-246, 1933.
9. Fluhmann, C. F.: Comparative Studies of Gonadotropic Hormones: VI Some Effects of Long-Continued Daily Injections, *Endocrinology* 25: 193-198, 1939.

10. Liu S. H., and Noble, R. L.: Effects of Extracts of Pregnant mare serum and Human Pregnancy Urine on the Reproductive System of Hypophysectomized Female Rats, *J. Endocrinol.* 1: 15-21; 1939.
11. Fluhmann, C. F.: Biological Characteristics of Ovary-Stimulating Extracts Made from Blood of Pregnant Women, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Medic.* 29: 1193-1195, 1932.
12. Fluhmann, C. F.: Histogenesis of Squamous Cell Metaplasia of the Cervix and Endometrium, *Surg., Gynec. & Obst.* 97: 45-48, 1953.
13. Laqueur, G. L., and Fluhmann, C. F.: Effects of Testosterone Propionate in Immature and Adult Female Rats, *Endocrinology* 30: 93-101, 1942.
14. Bourg, R.; Simón, J., and Jaworsky, Z.: H. G. K., M. D. K. et phase sécrétoire simultanément provoquées chez la rate adulte, *Ann. endocrinol.* 10: 131-136, 1947.
15. Selye, H.; Browne, J. S. L., and Collip J. B.: Effects of Large Doses of Progesterone in the Female Rat, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 34: 472-474, 1936.
16. Courriere, R.: Interactions between Estrogens and Progesterone, in *Vitamins and Hormones*, edited by R. S. Harris and K. V. Thimann, New York, Academic Press, Inc., 1950, Vol. 8, pp. 179-214.
17. Selye, H.; Browne, J. S. L., and Collip, J. B.: Effect of Combined Administration of Oestrone and Progesterone in Adult Ovariectomized Rats, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 34: 198-200, 1936.
18. Korenchevsky, V., and Hall, K.: Bisexual and Co-Operative Properties of the Sex Hormones as Shown by the Histological Investigation of the Sex Organs of Female Rats Treated with These Hormones, *J. Path. Bact.* 45: 681-708, 1937.
19. Jones, G. E. S., and Astwood, E. B.: Physiological Significance of the Estrogen: Progesterone Ratio on Vaginal Cornification in the Rat. *Endocrinology* 30: 295-300. 1942.
20. Alloiteau, J. J.: A propos de la synergie et de l'antagonisme oestrogene progesterone sur l'épithélium vaginal de la rate, *Compt. rend. Soc. Biol.* 144: 660-662, 1950.
21. Rothchild, I. Meyer, R. K.; and Spielman, M. A.: Quantitative Study of Oestrone-Progesterone Interaction in the Formation Placentomata in the Castrate Rat, *Am. J. Physiol.* 128: 213-224, 1940.
22. Korenchevsky, V., and Hall, K.: Effect of Progesterone on the Metaplasia of the Uterine Epithelium of Rats Injected with Oestrogens. *J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp.* 45: 22-29, 1938.
23. Borth, R.; Gsell, M., and Watteville, H.: Urinary Steroids and Vaginal Smears in Ovariectomized Women Treated with Chorionic Gonatrophin, *Acta endocrinol.* 14: 316-324, 1953.
24. Plate, W. P.: Stimulating Effect of Chorionic Gonadotrophin on the Adrenal Cortex, *Acta Endocrinol.* 11: 119-126, 1952.
25. Borell, U.; Diczfalusy, E., and Westman, A.: Failure of Human Chorionic Gonadotrophins to Increase the Uterine Weight in Spayed Mice, *Acta endocrinol.* 12: 323-325-1953.