



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN ANATOMIA PATOLOGICA
INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO “Dr. JOSE ANTONIO O`DALY”

**ESTUDIO CLÍNICO HISTOPATOLÓGICO DE LAS LESIONES ENDOCERVICALES
BENIGNAS SIMULADORAS DE ADENOCARCINOMA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en
Anatomía Patológica

Autor: Angel Efren Reyes Blanco

Tutor: Victoria García de Barriola

Caracas, diciembre 2017



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **ÁNGEL EFRÉN REYES BLANCO** Cédula de identidad N° 16.132.298 bajo el título "ESTUDIO CLÍNICO HISTOPATOLÓGICO DE LAS LESIONES ENDOCERVICALES BENIGNAS SIMULADORAS DE ADENOCARCINOMA", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA-IAP**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 08 de diciembre de 2017 a las 10:00 AM., para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en el Auditorium del Instituto de Inmunología "Dr. Nicolás Bianco" de la Universidad Central de Venezuela, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las normas para la presentación de los Trabajos Especiales de Grado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo ser un aporte al conocimiento de esta patología en nuestro país.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 08 días del mes de diciembre del año 2017, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado la profesora Victoria García de Barriola.



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Dra. Marie Laure García / 10206711
Instituto Anatomopatológico
"Dr. José A. O'Daly"

Dr. Ricardo Blanch / 3667247
Hospital Universitario de Caracas

Dra. Victoria García de Barriola / 4075368
Instituto Anatomopatológico
"Dr. José A. O'Daly"
(Tutora)

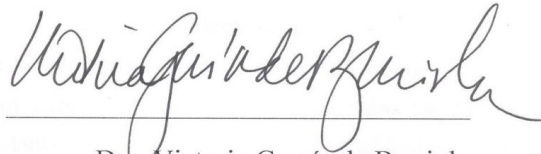
MO.08-12-2017.

Página 2 de 2

**CERTIFICACIÓN DEL TUTOR PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO
ACADÉMICO EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL**

Yo, Victoria García de Barriola, portadora de la Cédula de identidad N.º v-. 4.075.368, tutora del trabajo: ESTUDIO CLÍNICO HISTOPATOLÓGICO DE LAS LESIONES ENDOCERVICALES BENIGNAS SIMULADORAS DE ADENOCARCINOMA, realizado por Angel Efren Reyes Blanco, certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyeron las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador.

La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Dra Victoria García de Barriola
C.I.: v- 4.075.368

En Caracas, a los 08 días del mes de diciembre de 2017

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA
(SICHT)

FECHA: 08 de diciembre de 2017

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS
DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE
GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA**

Yo, Angel Efrén Reyes Blanco, autor de la tesis ESTUDIO CLÍNICO HISTOPATOLÓGICO DE LAS LESIONES ENDOCERVICALES BENIGNAS SIMULADORAS DE ADENOCARCINOMA, presentado para optar al título de Especialista en Anatomía Patológica, autorizo a la Universidad Central de Venezuela a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, solo con fines académicos y de investigación, de acuerdo con lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículos 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

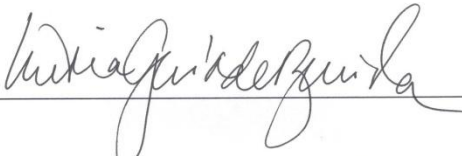
X	Sí autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo


Angel Efrén Reyes Blanco
C.I. N° V-16.132.298
drangelreyes83@gmail.com

En Caracas, a los 08 días del mes de diciembre de 2017

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Dra. Victoria García de Barriola
Especialista en Anatomía Patológica
Jefe de la Sección de Ginecopatología
Tutora



Dra. Alicia Machado
Especialista en Anatomía Patológica
Directora del curso de especialización en Anatomía Patológica



Dra. Maria Eugenia Orellana
Especialista de Anatomía Patológica
Coordinadora del programa de especialización en Anatomía Patológica

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
METODOS	15
RESULTADOS	19
DISCUSION	21
AGRADECIMIENTOS	24
REFERENCIAS	25
ANEXOS	28

ESTUDIO CLINICO HISTOPATOLOGICO DE LAS LESIONES ENDOCERVICALES BENIGNAS SIMULADORAS DE ADENOCARCINOMA

Ángel Efrén Reyes Blanco, C.I. 16.132.298. Sexo: Masculino, E-mail: angel_efren83@hotmail.com. Telf: 0412-5004393. Dirección: Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly. Curso de Especialización en Anatomía Patológica.

Tutor: **Victoria García de Barriola**, C.I. 4.075.368. Sexo: Femenino, E-mail: vickygbarriola@gmail.com. Telf: 0414-3271989. Dirección: Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly. Especialista en Anatomía Patológica.

RESUMEN

Objetivo: Identificar las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma en el material de histerectomía, conización y biopsia procesados en el periodo 2009-2013 en el Instituto Anatomía Patológica “Dr. José Antonio O’Daly”.

Método: Se seleccionaron todas las biopsias diagnosticadas como lesiones pseudoneoplásicas endocervicales durante el periodo 2009 al 2013. **Resultados:** Se evaluaron 8363 muestras de material de patología quirúrgica ginecológica. Se obtuvieron 206 casos de lesiones simuladoras de adenocarcinoma. El grupo etario de mayor frecuencia se ubicó en edades entre 21 y 40 años constituido por 101 pacientes (49 %). Las embarazadas fueron 11 casos (5,3 %) y 10 se encontraban en menopausia (4,9 %). 167 pacientes no presentaron síntomas al momento de la toma de la biopsia (81,1 %). La hiperplasia de glándula endocervical sin especificar fue la lesión más frecuente evidenciada en 68 pacientes (33 %), seguido por el efecto de tunelización tipo B en 58 casos (28,1 %), la hiperplasia microglandular en 43 casos (20,9 %). Otras lesiones benignas incluyeron, los quistes de Naboth con 121 casos (58,7 %). Las mismas estaban asociadas a otras patologías primarias del cuello uterino tales como lesión intraepitelial de alto grado en 24 casos (11,7 %).

Discusión: Todas las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma son hallazgos incidentales, se presenta con mucha frecuencia en mujeres de edad reproductiva. Son lesiones que carecen de hallazgos histológicos sugestivos de malignidad tales como la reacción desmoplásica, mitosis atípicas, atipias citológicas. Aunque se ha propuesto la utilización de métodos de ayuda para el diagnóstico, el pilar fundamental para interpretar estas lesiones benignas es el análisis morfológico convencional.

Palabras claves: Endocérvix, lesión simuladora, adenocarcinoma endocervical.

CLINICAL HISTOPATHOLOGICAL STUDY BENIGN LESIONS SIMULATING ENDOCERVICAL ADENOCARCINOMA

Ángel Efrén Reyes Blanco, C.I. 16.132.298. Gender: Male, E-mail: angel_efren83@hotmail.com. Tel: 0412-5004393. Address: Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly. Specialization course in pathology.

Tutor: **Victoria García de Barriola**, C.I. 4.075.368. Gender: Female, E-mail: vickygbarriola@gmail.com. Telf: 0414-3271989. Address: Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly. Professor and Specialist in Gynecologic pathology.

ABSTRACT

Objective: To identify benign endocervical lesions that mimic endocervical adenocarcinoma in hysterectomy specimens, conizations and cervical biopsies processed in the Anatomopathological Institute “ Dr. José A. O’Daly” in the period 2009-2013. **Methods:** Biopsies diagnosed as pseudoneoplastic lesions of the endocervix were selected during the years 2009-2013. **Results:** 8363 biopsies of Gynecologic surgical pathology samples were evaluated. 206 cases of benign endocervical lesions simulating adenocarcinoma were obtained. Ages ranged between 21 to 40 years included 101 patients (49%). 11 cases (5.3%) were pregnant women and 10 were menopausal (4.9%). 167 had no symptoms at the time of the biopsy (81.1%). Endocervical unspecified gland hyperplasia was the most frequent lesion evidenced in 68 patients (33%), followed by the effect of tunneling type B in 58 cases (28.1%), microglandular hyperplasia in 43 cases (20.9%). Other benign lesions included Nabothian cysts with 121 cases (58.7%). These benign lesions were associated with other primary diseases of the cervix such as High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in 24 cases (11.7%). **Discussion:** Almost all of the benign endocervical lesions simulating endocervical adenocarcinoma are incidental findings, it appears frequently in women of reproductive age. They are lesions that lack histological findings suggestive of malignancy such as desmoplastic reaction, atypical mitosis, cytological atypia. Although the literature cites methods of assistance for the diagnosis, the cornerstone to interpret these benign lesions is the conventional morphological analysis.

Key words: Endocervix, simulative injury, endocervical adenocarcinoma.

INTRODUCCION

El cuello uterino es un segmento del utero, ubicado en la porción inferior del mismo, está constituido predominantemente de tejido fibroconectivo. Se divide en el exocervix y endocervix. El epitelio del canal endocervical es normalmente columnar secretor de mucinas, existe un grupo de lesiones benignas cuyas características morfológicas son muy similares a las del adenocarcinoma. Las lesiones endocervicales que simulan cáncer se identificaron a finales del decenio de 1960, cuando se describieron las características morfológicas de la hiperplasia microglandular. ^(1,2)

Estas condiciones glandulares pseudoneoplásicas usualmente son hallazgos incidentales en biopsias, conos de cuello uterino o histerectomía. Existe una amplia variedad de ellas que incluyen: tunelización de glándulas endocervicales, hiperplasia endocervical microglandular, las hiperplasias glandulares endocervicales (lobular, laminar difusa y no específica), restos e hiperplasia mesonéfricas, y otras lesiones glandulares como los quistes, la reacción de Arias Stella, endosalpingiosis quística florida, endocervicosis y tejido prostático ectópico. ⁽¹⁻³⁾

Embriológicamente, en las mujeres, los conductos mesonéfricos degeneran; sin embargo, pequeños restos pueden persistir en los ligamentos anchos o las paredes laterales del cuello uterino o vagina, donde pueden dar lugar a quistes y, raramente, a neoplasias. ⁽⁴⁾

Dos lesiones enigmáticas que simulan adenocarcinoma son la hiperplasia glandular lobular endocervical y el tejido prostático ectópico que para algunos autores es un fenómeno de metaplasia que deberá distinguirse del carcinoma de cuello uterino. ⁽³⁾

Este estudio tiene como finalidad identificar las diferentes lesiones pseudoneoplásicas en el endocervix y diferenciar sus características morfológicas.

Planteamiento y delimitación del problema

En el endocervix puede aparecer una gran cantidad de alteraciones morfológicas, desde lesiones reactivas o adaptativas hasta neoplasias (adenocarcinomas). Existe un grupo de lesiones benignas cuyas características morfológicas, estructurales y celulares, son muy similares a las del adenocarcinoma, pero carecen de atipia citológica significativa, reacción desmoplásica y mitosis. ⁽³⁾

La finalidad de este trabajo consiste en realizar un estudio clínico histopatológico de las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma mediante la revisión de láminas histológicas coloreadas con hematoxilina eosina en la Sección de Patología Ginecología "Dr. José Angel Suárez" del Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela durante el periodo 2009 a 2013.

Justificación e importancia

El sobrediagnóstico de lesiones endocervicales en forma de adenocarcinoma endocervical, traería consecuencias importantes para la paciente. Por ello consideramos que se justifica y es importante estudiar las lesiones glandulares endocervicales con la finalidad de hacer un diagnóstico preciso en beneficio del tratamiento de la paciente y donde se pueden establecer pautas para el diagnósticos de estas lesiones simuladoras de adenocarcinomas para los patólogos en formación.

Antecedentes

Las lesiones endocervicales que simulan adenocarcinoma se identificaron a finales del decenio de 1960, cuando se describieron las características morfológicas de la hiperplasia microglandular. ⁽³⁾

En 1990, Seal y Hart analizaron las características clínicas e histológicas de los efectos de tunelización, donde fueron identificados en 19 (5,9 %) de 322 especímenes de histerectomía y 3 (9,7 %) de 31 muestras de conización durante el período de un año. La edad de las pacientes osciló entre 33 a 72 años (media 55

años), todas eran multíparas. Las variaciones cambiaron desde 0,5 hasta 18,8 mm (medio 2,4 mm).⁽⁵⁾

En 1991 Jones *et al.*, presentaron siete casos de hiperplasia de glándulas endocervicales laminares difusas. Las pacientes tenían edades 22 – 48 años (media 37 años). Solo una paciente tenía historia de consumo de hormonas. En el examen microscópico había una marcada respuesta inflamatoria en cinco de los siete casos.⁽⁶⁾

La hiperplasia glandular endocervical lobular es una forma rara, descrita por Nucci en 1999. Estudios posteriores han mostrado que tiene un fenotipo gástrico distintivo (metaplasia de glándula pilórica) por demostración inmunohistoquímica.^(2,7)

En 2001 Mikami *et al.*, analizaron las características clínico patológicas e inmunohistoquímicas de nueve casos de hiperplasia de glándulas endocervicales lobulares. La edad media de las pacientes fue de 48,8 años (rango 38 – 64 años). Microscópicamente las dimensiones variaron entre 1 a 20 mm medida horizontal y 1 a 10 mm de profundidad. La mucina intracitoplasmática era predominantemente PAS positiva. Con reactividad positiva focal para el CEA y negativa para receptores de estrógenos.⁽⁸⁾

En 1990 Sunh y Silverberg definieron las características de la metaplasia tubárica y a partir de aquí los patólogos empezaron a reconocer estas lesiones. Ismail *et al.* describieron las características histopatológicas de la metaplasia tubo endometriode, que aparece con mayor frecuencia cuando hay antecedentes de un procedimiento reciente, como en los casos de endometriosis en la pared abdominal después de cesárea.^(3,9)

Después de hacer una revisión de la literatura latinoamericana, no se encontraron trabajos donde se estudien las lesiones endocervicales que simulan adenocarcinoma. Por lo tanto, es importante abordar los hallazgos obtenidos en los trabajos de investigadores extranjeros, entre los cuales figura el realizado por Padrao *et al.* en el departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Estadual de Campinas en Brasil, en el cual determinaron la

frecuencia de la hiperplasia microglandular en las muestras de cono, patrones histológicos, aspectos clínicos y marcadores inmunohistoquímicos para el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma. ⁽¹⁰⁾

En Venezuela no se han realizado publicaciones referentes a la clínica y la histología de las lesiones endocervicales que simulan adenocarcinoma.

Marco teórico

El cérvix o cuello uterino presenta una porción supravaginal (2/3) y una porción intravaginal (1/3) denominada hocico de tenca, que muestra en su superficie el orificio cervical externo, con un labio anterior y otro posterior. Este orificio constituye un extremo del conducto del cuello uterino, abierto por el otro lado en la cavidad uterina. ⁽¹⁾

El conducto cervical está recubierto de epitelio cilíndrico (a veces denominado epitelio mucíparo o glandular) que forma cristas. La mucosa endocervical está compuesta de una capa única de células altas, con núcleos basófilos, cerca de la membrana basal. Por tratarse de una única capa celular, su altura es mucho menor que la del epitelio escamoso estratificado del cuello uterino. Este epitelio está formado predominantemente por células mucosecretoras, además se evidencian células ciliadas que tienen la función de mover y distribuir el moco cervical, tenemos las células de reserva subcolumnares que tiene el potencial de diferenciarse en células ciliadas y mucosecretoras, aunque estas últimas se pueden dividir por sí solas y también encontramos las células neuroendocrinas las cual su función no está clara. Es importante reconocer un epitelio en regeneración, ya que este presenta nucleos grandes, redondos pero sin figuras mitóticas que es esencial para el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma in situ. En el estroma, las glándulas endocervicales alcanzan una profundidad hasta 5 mm, a superar esa distancia se denomina glándulas endocervicales profundas. ⁽¹⁾

La mucosa glandular del endocérvix está formada por un epitelio cilíndrico secretor de moco que forma pliegues longitudinales múltiples que sobresalen en la

luz del conducto, dando lugar a proyecciones de aspecto papilar. También forma invaginaciones en el estroma cervical, dando lugar a la formación de criptas endocervicales (a veces llamadas glándulas endocervicales). Las criptas pueden llegar a tener entre 5 y 8 mm desde la superficie del cuello uterino. Esta arquitectura compleja, con pliegues mucosos y criptas, da al epitelio cilíndrico una apariencia granular a la inspección visual. ^(11,12)

En el periodo indiferenciado de la gonadogénesis, los embriones humanos tienen inicialmente dos pares de conductos genitales: los conductos mesonéfricos o de Wolff y los conductos paramesonéfricos o de Müller. Los conductos paramesonéfricos se convierten en los conductos genitales principales femeninos, por influencia del estrógeno producido en el ovario materno y placenta, dan origen a las trompas de Falopio, al cuerpo y al cuello del útero y a la porción superior de la vagina, paralelamente, los conductos mesonéfricos o de Wolff involucionan. ⁽¹⁾

El epitelio del endocervix como en cualquier otro tejido pueden responder a estímulos fisiológicos alterados y llevar a mecanismos de adaptación celulares como la hiperplasia y la metaplasia. Así como también la persistencia del conducto mesonéfrico en varios órganos del aparato reproductor femenino, en especial en el cuello uterino. ⁽¹⁾

Entre las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinomas, se encuentran. ^(2,13)

1. Efecto de tunelización de glándulas endocervicales (Tunnel clusters)
2. Hiperplasia endocervical microglandular
3. Hiperplasia glandular endocervical lobular
4. Hiperplasia glandular endocervical laminar difusa
5. Hiperplasia glandular endocervical sin especificar
6. Restos e hiperplasia de remanentes mesonéfricos

7. Otras lesiones endocervicales benignas:

1. Quistes de Naboth
2. Reacción de Arias-Stella
3. Metaplasia tubárica
4. Metaplasia tubo endometrioide
5. Endocervicosis

Efecto de tunelización de glándulas endocervicales (Tunnel clusters): son bastante comunes y se vuelven más prevalentes con el incremento en la edad, son comunes en las mujeres multíparas. Son lesiones asintomáticas, pero ocasionalmente se presentan como descarga mucoide y son detectados como hallazgos incidentales en las piezas de histerectomía o conos de biopsias. El resultado de la proliferación localizada en las glándulas endocervicales (hendiduras), con canales laterales que crecen fuera de ellos. Estos pueden ir acompañados por la dilatación resultante de la acumulación de la secreción espesa, profundamente eosinófilica en el lumen. Son de localización cercana al epitelio de superficie del cérvix. En la proliferación lobular de glándulas, éstas están dispuestas espalda con espalda y revestidas por un epitelio columnar mucinoso. Puede tener bordes pseudoinfiltrantes. Los grupos de túneles (Tunnel clusters) se han dividido en tipo A (no quístico) (figura 1), donde el epitelio columnar mucinoso puede tener atipia nuclear y tipo B (quístico) (figura 2), las glándulas presentan dilatación quística, revestidas por un epitelio cúbico o aplanado. Algunas veces, los primeros son acompañados por una proliferación glandular florida y se han encontrado secreción de mucina de tipo gástrico. Sin embargo, conservan una configuración lobular y la actividad mitótica es nula. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con adenocarcinoma endocervical. ^(2,3,5,13,14)

Hiperplasia endocervical microglandular: es un hallazgo incidental en una biopsia cervical, cono de biopsia o muestra de histerectomía. Es más común en mujeres en edades reproductivas, debido a la exposición a la progesterona

(anticonceptivos orales) y embarazo. Clínicamente es asintomática, pero simula un pólipo cervical que mide 1 – 2 cm, estas pacientes pueden quejarse de sangrados o manchado post coito. Su patogénesis es incierta. Histológicamente puede presentarse en un foco único o estar distribuida en focos múltiples. Se caracteriza por una compleja proliferación benigna de pequeñas glándulas revestidas por células epiteliales aplanadas a cúbicas con citoplasma granular eosinófilico y pequeña cantidad de mucina, que puede involucrar las porciones superficiales y/o profundas. Las glándulas varían en tamaño y forma, desde redondas o pequeñas a grandes estructuras quísticas irregularmente dilatadas (figura 3a). Formando un patrón reticulado o sólido. Las glándulas pueden dar una apariencia infiltrativa. Los núcleos son uniformes con pleomorfismo e hiper cromasia ocasional, la actividad mitótica es baja (solo una mitosis en 10 campos de alto poder). La condición generalmente evoluciona a metaplasia escamosa que puede ser confundida con un carcinoma, además de presentar focos de células en anillo de sello e hiperplasia de células de reserva. El estroma presenta un infiltrado inflamatorio mixto constituido por neutrófilos y linfocitos (figura 3b). Usualmente no hay reactividad inmunohistoquímica para el antígeno carcinoembrionario (CEA), una característica muy útil en el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma endocervical. Las características adicionales incluyen las áreas de proliferación sólida, patrón pseudoinfiltrativo, las células en anillo de sello, atipia focal y ocasionales figuras mitóticas. La hiperplasia microglandular con áreas sólidas o cuando las células en anillo de sello están presentes puede ser difícil de distinguir del adenocarcinoma. ^(2,13,15-17)

Hiperplasia glandular endocervical lobular: es una forma rara de hiperplasia (metaplasia de glándula pilórica). Ocurre en la edad reproductiva o mujeres postmenopáusicas, la mayoría de los casos son hallazgos incidentales en las piezas de histerectomía, sin embargo, algunos pacientes se quejan de abundantes descarga mucosa. Microscópicamente es una proliferación claramente lobular de glándulas de pequeño tamaño, mostrando un patrón multilobular. Varios de los lóbulos son centrados por una estructura glandular más grande, confinada a la mitad interna de la pared cervical. Las células glandulares están desprovistas de atipia, presentan un fenotipo de tipo gástrico (metaplasia de glándula pilórica) y las

mitosis no exceden 2 por 10 campos de alta potencia. En contraste con el adenocarcinoma de desviación mínima, carece de infiltración del estroma, respuesta desmoplásica y atipia, la inmunoreactividad al CEA es negativa. Su asociación con malignidad puede ser por alteraciones cromosómicas comunes a las del adenocarcinoma de desviación mínima. El fenotipo de la hiperplasia glandular endocervical lobular es similar de las glándulas del píloro. Se ha sugerido una posible relación patogénica entre ambas condiciones y tipos de adenocarcinoma mucinoso de cérvix. ^(2,7,8,13,18)

Hiperplasia glandular endocervical laminar difusa: se presenta en mujeres pre menopáusicas. Es un hallazgo incidental en las piezas de histerectomía. Consiste en una proliferación glandular distribuida uniformemente y bien diferenciadas dentro del tercio interior de la pared endocervical, separadas del estroma adyacente y a menudo acompañada de inflamación crónica (figura 4a). El epitelio de revestimiento de las estructuras glandulares es citológicamente normal, sin mitosis y la reacción desmoplásica no es observada (figura 4b). No se debe confundir con el adenoma maligno del que se distingue por el hecho de que la infiltración del estroma, la respuesta desmoplásica y la atipia están ausentes. ^(2,6,13)

Hiperplasia glandular endocervical sin especificar: se encuentran casos donde no se cumplen las descripciones publicadas en la Hiperplasia Glandular Endocervical Lobular (HGEL), ni Hiperplasia Glandular Endocervical Laminar Difusa (HGELD). La mayoría de los casos son diagnosticados en piezas de histerectomía y parecen ser hallazgos incidentales. ⁽¹⁾

Restos e hiperplasia de los conductos mesonéfricos: son elementos vestigiales de los extremos distales de los ductos mesonéfricos, están comúnmente presentes en las caras laterales del cérvix, una región que generalmente no se muestrean en las piezas de histerectomía de rutina. Los restos mesonéfricos se presentan en un 10 a 20 % en las mujeres adultas y alrededor del 40 % en las niñas. La hiperplasia mesonéfrica es más común en las mujeres en la edad reproductiva y en las postmenopáusicas. Los restos y la hiperplasia mesonéfrica son hallazgos incidentales. Microscópicamente, consisten en pequeños túbulos o quistes

localizados en la profundo en la pared cervical lateral dispuestos en pequeños agregados (figura 5a). Pueden volverse hiperplásicos, resultando en una proliferación tubuloglandular florida con compromiso transmural (dimensión máxima de 6 mm como punto de corte según Ferry y Scully. ⁽⁴⁾ Basada en la arquitectura glandulares ha sido clasificada en diferentes tipos: patrón lobular que tienen a ocurrir en edades más tempranas, el patrón difuso es el menos frecuente y el patrón más común es el ductal que está caracterizado por túbulos agrupados con o sin un ducto colocado centralmente. Están revestidos por una sola hilera de células cuboidales, suelen contener una secreción eosinófila homogénea en el lumen, PAS positiva (figura 5b). Son inmunoreactivos para PAX2, útil para diferenciar del adenocarcinoma endocervical y otras proliferaciones glandulares del cérvix, además de ser CEA negativo y los índices de Ki 67 son bajos. Rara vez son afectados por la Neoplasia Intraepitelial Cervical. La hiperplasia mesonéfrica es una condición benigna que es de significancia patológica debido a que puede ser mal interpretada como un adenocarcinoma de desviación mínima de endocervix. ^(2,13,19,20)

Otras lesiones endocervicales benignas:

Quistes de Naboth: se desarrollan dentro de la zona de transformación secundarios a metaplasia escamosa, cubriendo y obstruyendo las glándulas endocervicales. Macroscópicamente, aparecen como espacios quísticos llenos de material mucoso y pueden medir hasta 1,5 cm. Microscópicamente, están revestidos por epitelio endocervical aplanado. En algunos casos, ocurre metaplasia escamosa del epitelio de revestimiento. En ocasiones se extienden profundamente en la pared cervical, un fenómeno que no debe confundirse con tumores malignos. ^(2,13)

Reacción Arias - Stella: se observa en 9 % de los casos, de forma focal. Son similares a las observadas en la mucosa endometrial durante el embarazo o pacientes no embarazadas que usan agentes hormonales y pacientes que presentan enfermedad trofoblástica gestacional y no se deben confundir con tumores malignos. El aspecto microscópico incluye células agrandadas con citoplasma vacuolado, núcleos irregulares e hiper cromáticos que pueden proyectarse en la luz (hobnail cells), pseudoinclusiones nucleares y el crecimiento cribiforme intraglandular. Afecta

al epitelio glandular superficial más que las glándulas profundas. En contraste con el carcinoma de células claras, no forma una masa, carece de respuesta desmoplásica y no tiene un patrón de infiltración. ^(2,11,13)

Metaplasia tubárica: puede ser encontrada en hasta 31 % de las pacientes y no parece estar relacionada a la fase del ciclo menstrual, cambios inflamatorios o lesión intraepitelial de bajo grado. Microscópicamente, las glándulas endocervicales están revestidas por los tres tipos de células que se encuentran en la trompa de Falopio, es decir, células ciliadas, secretoras e intercalares. En muchos casos se combinan las características de la mucosa endometrial y tubárica, en cuyo caso se denomina metaplasia tubo endometrial. La diferencia con el adenocarcinoma in situ se basa en la falta de actividad mitótica significativa, la ausencia de anomalías arquitecturales tal como las proyecciones cribiformes y papilares, y la falla de las células para teñirse con p16. Se debe tener precaución que la metaplasia tubárica atípica se caracteriza por glándulas revestidas por células ciliadas y no ciliadas que están agrupadas y tienen núcleos grandes, hiper cromáticos y puede ocurrir en asociación con el adenocarcinoma in situ del cérvix. ^(2,21-25)

Endocervicosis: es una condición muy rara, en la que la cara externa de la pared cervical está aumentada, gomosa y puede ser macroscópicamente quística. Histológicamente, las glándulas varían en forma y tamaño, revestidas por células endocervicales tipo mucinosas y típicamente ocupan el tercio externo de la pared cervical con extensión a los tejidos paracervicales. Las mitosis son muy ocasionales. La lesión simula endocervicosis de la vejiga urinaria y su característica distintiva del adenocarcinoma de desviación mínima (originalmente referido como adenoma maligno). ^(2,13)

Objetivo general

Identificar las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma en el material de histerectomía, conización y biopsia procesado en el periodo 2009-2013 en el Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O`Daly”.

Objetivos específicos

1. Clasificar las diferentes lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma y correlacionarlas con la información clínica.
2. Establecer la frecuencia de las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma en material de histerectomía, conización y biopsia.
3. Relacionar la edad de las pacientes en estudio y las principales lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinomas.
4. Establecer el diagnóstico diferencial de cada una de las entidades definidas en este grupo de patologías.

Aspectos éticos

En la investigación se abordaron los artículos de la Ley Venezolana que resguarden la integridad física y mental del paciente en caso de ser este lesionado por el gremio médico, como citar los artículos de la constitución de la República Bolivariana de Venezuela, siendo estos:

Artículo 83. La salud es un derecho social fundamental, obligación del Estado, que lo garantizará como parte del derecho a la vida. El Estado promoverá y desarrollará políticas orientadas a elevar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso a los servicios. Todas las personas tienen derecho a la protección de la salud, así como el deber de participar activamente en su promoción y defensa, y el de cumplir con las medidas sanitarias y de saneamiento que establezca la ley, de conformidad con los tratados y convenios internacionales suscritos y ratificados por la República.

Artículo 84. Para garantizar el derecho a la salud, el Estado creará, ejercerá la rectoría y gestionará un sistema público nacional de salud, de carácter intersectorial, descentralizado y participativo, integrado al sistema de seguridad social, regido por los principios de gratuidad, universalidad, integralidad, equidad,

integración social y solidaridad. El sistema público nacional de salud dará prioridad a la promoción de la salud y a la prevención de las enfermedades, garantizando tratamiento oportuno y rehabilitación de calidad. Los bienes y servicios públicos de salud son propiedad del Estado y no podrán ser privatizados. La comunidad organizada tiene el derecho y el deber de participar en la toma de decisiones sobre la planificación, ejecución y control de la política específica en las instituciones públicas de salud.

Por otra parte, es importante citar la Ley de ejercicio de la medicina, ya que esta nos permite los deberes generales del médico y el respecto a la sociedad, dicho artículo describe:

Artículo 24. La conducta del médico se regirá siempre por normas de probidad, justicia y dignidad. El respeto a la vida y a la persona humana constituirá, en toda circunstancia, el deber principal del médico; por tanto, asistirá a sus pacientes atendiendo sólo a las exigencias de su salud, cualesquiera que sean las ideas religiosas o políticas y la situación social y económica de ellos.

En el estudio, se identificó las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinomas en material de histerectomía y conización del archivo del Instituto sin trabajar directamente con la vida del paciente, por lo que no se pide el consentimiento informado. Sin embargo se respeta la ética y la integridad física del paciente.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo.

Población y muestra

La población correspondió a las boletas clínicas de solicitud de biopsia, recibidas en la Sección de Patología Ginecológica del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela en el periodo comprendido entre 2009 a 2013.

Se realizó la selección de los casos que cumplieron los criterios de inclusión hasta completar la muestra. Se descartaron aquellos que no cumplían los criterios de inclusión o presentaban algún criterio de exclusión.

Criterios de inclusión

Todos los informes con sus respectivas láminas histológicas coloreadas con Hematoxilina Eosina y con diagnóstico histológico de las diferentes lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma en la Sección de Patología Ginecológica del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela.

Criterios de exclusión

Todas las solicitudes de biopsias que no contengan la información clínica adecuada entre ellos tenemos la identificación y la edad de la paciente. Aquellos preparados histológicos que presentan daños del tejido, ya sea por fijación del material y procesamiento por parte del técnico histológico. La ausencia de los bloques de parafina y láminas histológicas.

Procedimientos

Se realizó la revisión de la información bibliográfica disponible sobre los aspectos clínicos y morfológicos de las lesiones endocervicales benignas

simuladoras de adenocarcinomas. Posteriormente se revisaron las boletas de solicitud de biopsia del Archivo General del Instituto Anatomopatológico, con la finalidad de obtener información clínica: edad, embarazos, menopausia, síntomas o signos referidos, antecedentes, colposcopia y procedimiento quirúrgico utilizado. Se aplicó un instrumento de recolección de datos para estos casos seleccionados, en el cual se incluían todos los datos mencionados (Anexos 1, 2 y 3).

Una vez recolectados estos datos en la tabla o instrumento, se procedió a la evaluación histológica mediante la observación directa de las láminas procesadas y teñidas con hematoxilina y eosina en el Laboratorio de las biopsias, piezas de histerectomía y de conización provenientes de los diferentes hospitales que estuviesen archivadas en el archivo del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela. La revisión se hizo en conjunto entre el tesista y la tutora. La misma se realizó con un microscopio óptico Leica DM500® y posteriormente en un microscopio binocular Olympus CX31®. Se tomaron fotos representativas con una cámara digital Casio Exilim EX-ZS6®.

Evaluación histopatológica

Para el estudio histopatológico, se revisaron las láminas histológicas de los casos mencionados, los cuales habían sido fijados en formol buffer al 10%. Se les había realizado deshidratación con alcohol isopropílico, aclaramiento con xilol e inclusión en parafina. Posteriormente se realizaron secciones de 5 micras de espesor, que fueron coloreadas con hematoxilina-eosina.

Dichas láminas histológicas fueron obtenidas del Archivo General del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela.

La evaluación histológica permitió precisar las características morfológicas de las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinomas.

Registro de datos

Todas las muestras que fueron analizadas y seleccionadas se registraron de manera sistemática en una tabla de recolección de datos diseñada por el tesista, que contempla las variables del estudio (Anexos 1, 2 y 3)

Recursos humanos:

1. Ginecopatólogo
2. Técnicos histólogos
3. Secretarias
4. Personal de Archivo

Materiales:

1. Microscopio binocular Olympus CX31®
2. Cámara digital Casio Exilim EX-ZS6®
3. Preparados histológicos coloreados con hematoxilina y eosina
4. Informe de los casos a estudiar
5. Lamineros
6. Computadora e impresora
7. Papelería (papel bond tipo carta, lápices, bolígrafos, marcadores de acetato, clips, engrapadora, grapas, tinta negra y de color para la impresora)

Tratamiento estadístico

Se calculó las frecuencias y porcentajes a las variables nominales; por ser un estudio descriptivo, los resultados se resumieron en tablas de una o dos entradas, según el criterio de selección de las variables implicadas. La relación de la edad del paciente y el resto de las variables, se analizó con la prueba chi-cuadrado de

Pearson. Se consideró un valor significativo de contraste si $p < 0,05$. Se utilizó la aplicación JMP-SAS 11.0 en el análisis de datos.

RESULTADOS

En un período de 5 años, entre enero de 2009 y diciembre de 2013, se evaluaron un total de 8.363 muestras de material de patología quirúrgica ginecológica (6.163 biopsias de cuello uterino, 2.110 piezas de histerectomía y 90 conos) en la Sección de Patología Ginecológica del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A O’Daly”; con un total de 206 casos con diagnóstico histológico de las diferentes lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma.

En las variables clínicas, el grupo etario de mayor frecuencia, se ubicó en pacientes con edades 21 a 40 años que representaron 101 pacientes que constituye 49 %; de 41 a 60 años, 87 pacientes que constituye el 42,2 %; con edad mayor de 61 años, 12 pacientes correspondiente a un 5,8 %; y menores de 20 años, 6 pacientes con un 2,9 % (Tabla 1 y Gráfico 1). Las pacientes que se encontraban embarazadas fueron 11 casos 5,3 %; y aquellas que se encontraban en menopausia fueron 10 casos 4,9 % (Tabla 1, Gráfico 2).

En cuanto a los aspectos clínicos presentados en las boletas de solicitud de biopsia, los síntomas o signos predominantes fue la hemorragia con 31 casos 15 %, seguido por el dolor en 8 casos 3,9 %. En el caso de las pacientes que no presentaron síntomas al momento de la toma de la biopsia fueron 167 el 81,1 % (Tabla 1 y Gráfico 3). Un total de 164 que representa el 79,6 % no reportaron antecedentes personales, 28 casos que representa el 13,6 % reportaron lesión intraepitelial de alto grado, seguido por 10 casos que representa el 4,9 % con lesión intraepitelial de bajo grado (Tabla 1 y Gráfico 4).

El examen colposcópico de las pacientes, estuvo reportado en 44 casos que representa el 21,4 %, solo un test de Schiller fue positivo (Tabla 1 y Gráfico 5). El procedimiento realizado al tipo de biopsia, histerectomía 93 casos 45,1 %, las biopsias de cuello uterino 72 casos 35 %, seguidas por la conización en 41 casos 19,9 % (Tabla 1 y Gráfico 6). Siendo significativamente estadístico la relación del procedimiento con la edad de las pacientes ($p= 0,001$) (Tabla 2).

En cuanto a las variables microscópicas, la hiperplasia de glándula endocervical sin especificar fue la lesión más frecuente pues se presentó en 68 pacientes 33 %, seguido por el efecto de tunelización tipo B en 58 casos 28,1%, la hiperplasia microglandular en 43 casos 20,9 %, el efecto de tunelización tipo A en 35 pacientes 17 %, (Tabla 3, Gráficos 7 y 8).

Otras lesiones benignas incluyeron, los quistes de Naboth con 121 casos 58,7 %, esta representa la lesión más frecuente, siendo estadísticamente significativa en relación con la edad ($p = 0,001$) (Tabla 4), seguida de la metaplasia tubo endometrial y restos mesonéfricos con 3 casos que representa el 1,5 % en cada uno de los casos y la metaplasia tubárica con un caso 0,5 % (Tabla 3 y Grafico 8).

Las mismas estaban asociadas a otras patologías primarias del cuello uterino tales como lesión intraepitelial de alto grado en 24 casos 11,7 %, siendo significativamente estadístico ($p = 0,046$), seguida por la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado en 37 casos 18%. La infección del virus del papiloma humano VPH en 23 casos 11,2 %, siendo significativamente estadístico ($p = 0,016$), el endocérvix atrófico en 2 casos 1 % siendo significativamente estadístico ($p = 0,049$) y un caso de adenocarcinoma endocervical siendo significativamente estadístico ($p = 0,001$) (Tablas 5 y 6, Gráfico 9).

También se evaluaron las patologías extracervicales asociadas, donde se encontró que los leiomiomas fueron los más frecuentes con 50 casos 24,3 %, seguidos del acretismo placentario con 3 casos 1,5 %, adenomioma y adenosis con 2 casos 1 % cada uno y un solo caso con adenocarcinoma de endometrio 0,5 % (Tablas 7 y 8, Gráfico 10).

DISCUSION

El epitelio columnar simple de tipo mucoso del endocérnix es sensible de presentar alteraciones morfológicas variadas, existe un grupo de lesiones benignas que simulan malignidad, de allí la importancia de conocerlas y saber identificarlas. Estas lesiones presentan un proceso glandular bien delimitado, con un patrón de crecimiento ordenado y ausencia de reacción desmoplásica como también la falta de atipia citológica significativa.

El grupo etario más frecuente de las pacientes diagnosticadas con lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma fue de 21 a 40 años con 101 casos, lo cual se relaciona con otros trabajos como el de Jones *et al.* La mayoría de los diagnósticos se hace en los controles ginecológicos, ya que las pacientes que asisten se encuentran en la edad reproductiva, sea por planificación familiar, chequeo médico o por presentar síntomas de la esfera ginecológica. ⁽⁶⁾

La mayoría de las pacientes que acuden a la consulta no mostraron ninguna clase de síntomas, tratándose en más del 80 %, aun cuando algunas presentaron alteraciones morfológicas que son asintomáticas por ejemplo la infección del Virus Papiloma Humano (VPH), así como también lesión intraepitelial. Le siguen las pacientes que refirieron hemorragias que pueden estar dadas por patologías cervicales, así como también extracervicales como sucede con la leiomiomatosis uterina. Sin embargo, no se ha documentado la relación existente entre un proceso infeccioso como el Virus Papiloma Humano (VPH) u otros factores neoplásicos que contribuyen en la formación de las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma. ⁽²⁷⁾

La lesión endocervical benigna simuladora de adenocarcinoma más frecuentemente observada en nuestra serie fue la hiperplasia de glándulas endocervicales sin especificar con 68 casos 33 %. Todas las lesiones fueron hallazgos incidentales en muestras tomadas por otras patologías cervicales asociadas como las lesiones intraepiteliales y patologías extracervicales asociadas como leiomiomatosis uterina. ⁽⁸⁾

Segal *et al*, en un estudio clínico histológico sobre los efectos de tunelización demostraron que eran más comunes en las mujeres multíparas (más de 3 embarazos) y de mayor edad (media de 55 años). Estas lesiones son asintomáticas y son detectadas como hallazgos incidentales en piezas de hysterectomías o conos de biopsias obtenidas por causas no relacionadas. Además que estaban relacionados con los quistes de Naboth, un epitelio de revestimiento sin atipias ni mitosis y que se observó en un 52 % positividad focal para CEA. ⁽⁵⁾ En nuestro estudio los efectos de tunelización tipo B fueron los más frecuentes, seguidos de los quistes de Naboth. Estas lesiones benignas se observaron con mayor frecuencia en las piezas de hysterectomía.

La hiperplasia microglandular en nuestro estudio fue la tercera en frecuencia, se ha asumido que se produce por la estimulación progestacional y no se encontró datos en las boletas de solicitud de biopsias consultadas. Greeley *et al*, obtuvieron la historia documentada del uso los anticonceptivos orales o embarazo y no hubo diferencia significativas entre los casos con asociación y sin antecedentes hormonales. ^(15,17)

La forma sin especificar de las hiperplasias de glándulas endocervicales, es la más frecuente en nuestra serie con 68 casos 33 %. Las formas laminar difusa con 6 casos 2,9 % y la lobular siguen siendo raras. La hiperplasia de glándulas endocervicales lobular, con metaplasia de glándulas gástricas está asociada a adenocarcinoma de desviación mínima, así como adenocarcinoma endocervical in situ e invasivo. Mikami *et al*, determinaron que la mucina intracitoplasmática era predominantemente PAS positiva, los receptores de estrógenos (RE) negativos y el CEA tuvo débil reactividad. ⁽⁸⁾ Ota *et al*, demuestran que el MUC5AC una glucoproteína producida por la mucosa gástrica y del tracto respiratorio y la MUC6 una glucoproteína producida por el epitelio intestinal, ambas glucoproteínas tienen como función ser escudos protectores, se expresaron en el epitelio endocervical normal y el de las hiperplasias glandulares benignas. ⁽²⁶⁾

La ausencia de infiltración glandular estromal irregular, respuesta desmoplásica y la ausencia de características citológicas malignas en la hiperplasia

de glándulas endocervicales laminar difusa, permite descartar la posibilidad de un adenocarcinoma de desviación mínima (anteriormente llamado adenoma maligno).⁽⁷⁾

La falta de asociación con la infección del virus papiloma humano (VPH), fue estadísticamente significativo ($p=0,016$), McCluggage señala que los adenocarcinomas de cuello uterino están asociados al (VPH), la mayoría de las lesiones benignas endocervicales simuladoras de adenocarcinomas no se relacionan con el VPH aunque muchas veces pueden ser p16 positivos.⁽²⁷⁾

Consideramos que este estudio es de utilidad para conocer las diferentes lesiones de glándulas endocervicales que se presentan en nuestro medio y que siendo benignas pueden confundirse con adenocarcinoma del endocérvix. El estudio morfológico de las mismas es un reto para el anatomopatólogo general en el ejercicio diario de la profesión.

Todas las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma son hallazgos incidentales de los diferentes procedimientos quirúrgicos ginecológicos, se presenta con muchas frecuencia en mujeres en la edad reproductiva.

Son lesiones que carecen de hallazgos histológicos sugestivos de malignidad tales como la reacción desmoplásica, mitosis atípicas, atipias citológicas. Aunque se ha propuesto la utilización de métodos de ayuda para el diagnóstico como coloraciones especiales e inmunohistoquímica. El pilar fundamental para interpretar estas lesiones benignas es el análisis morfológico convencional de las láminas histológicas con coloración de rutina (hematoxilina eosina).

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dra Adriana Balza, al Dr Pablo Dabed por todo el apoyo ofrecido a través de todo el postgrado.

Gratifico al personal de laboratorio, archivo y las secretarias que sin el apoyo de ustedes no se habría podido llevar a cabo este proyecto.

A mis compañeros residentes.

REFERENCIAS

1. Wright T, Ronnett B, Ferenczy A. Enfermedades Benignas del Cérvix. En Kurman R editor. Blaustein`s Patología del Tracto Genital Femenino. Séptima edición. New York: Springer – Verlag; 2014. Tomo 1, p 155-186.
2. Nucci MR. Symposium Part III: Tumor-like Glandular Lesions of the Uterine Cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2002, 21 (4): 347-359
3. Cabrero IA. Estado actual de la investigación de las lesiones glandulares del endocérvix. *Patología* 2008; 46 (2): 101-111
4. Ferry JA, Scully RE. Mesonephric remnants, hyperplasia, and neoplasia in the uterine cervix. A study of 49 cases. *Am J Surg Pathol* 1990, 14 (12): 1100-1111
5. Segal GH, Hart WR. Cystic endocervical tunnel clusters. A clinicopathologic study of 29 cases of so-called adenomatous hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 1990, 14 (10): 895-903
6. Jones MA, Young RH, Scully RE. Diffuse laminar endocervical glandular hyperplasia. A benign lesion often confused with adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma). *Am J Surg Pathol* 1991, 15 (12): 1123-1129
7. Kawachi S, Kusuda T, Liu XP, Suehiro Y, Kaku T, Mikami Y, Takeshita M, Nakao M, Chochi Y, Sasaki K. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma?: a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2008, 32 (12):1807-1815
8. Mikami Y, Hata S, Melamed J, Fujiwara K, Manabe T. Lobular endocervical glandular hyperplasia is a metaplastic process with a pyloric gland phenotype. *Histopathology* 2001, 39 (4): 364-372
9. Suhm KS, Silverberg SG. Tubal metaplasia of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1990, 9 (9): 122-128
10. Inês Liguori Padrão IL, De Angelo LA. Microglandular hyperplasia of the cervix: frequency in cone specimens, histological patterns, clinical aspects and immunohistochemical markers for differential diagnosis with adenocarcinoma. *J Bras Patol Med Lab* 2006, 42 (3): 219-225

11. Lee K, Rose P. Glandular neoplasia of the cervix. In Crum C editor. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. Philadelphia, PA, USA; 2006. p 369-402
12. Loning T, Kuhler C, Caselitz J, Stegner HE. Keratin and tissue polypeptide antigen profiles of the cervical mucosa. *Int J Gynecol Pathol* 1983, 2 (2):105-112
13. Wilbur DC, Colgan TJ, Ferenczy AS, Hirschowitz L, Loening T, McCluggage WG. Benign glandular tumours and tumour-like lesions. Edited by Kurman R, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th Edition. Lyon, 2014: 189-194
14. Jones MA, Young RH. Endocervical type A (noncystic) tunnel clusters with cytologic atypia: a report of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 1996, 20 (11): 1312-1318
15. Greely C, Schroeder S, Silverberg SG. Microglandular hyperplasia of the cervix. A true "Pill" lesion?. *Int J Gynecol Pathol* 1995, 14 (1): 50-54
16. Speers WC, Picaso LG, Silverberg SG. Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen in microglandular hyperplasia and adenocarcinoma of the endocervix. *Am J Clin Pathol* 1983, 79 (1): 105-107
17. Kyriakos M, Kempson RL, Konikov NF. A clinical and pathology study of endocervical lesions associated with oral contraceptives. *Cancer* 1968, 22 (1): 99-110
18. Nucci MR, Clement PB, Young RH. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol* 1999, 23 (8): 886-891
19. Inai K, Arihiro K, Tokuoka S, Katsube Y, Fujiwara A. Mesonephric duct hyperplasia of the uterus. Report of two cases and three other cases of mesonephric duct remnant with findings of mucin histochemistry and lectin binding immunohistochemistry. *Acta Pathol Jpn* 1989, 39 (7): 457-464
20. Seidman JD, Tavassoli FA. Mesonephric hyperplasia of the uterine cervix. A clinicopathologic study of 51 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1995, 14 (4): 165-169

21. Jonasson JG, Wang HH, Antonioli DA, Ducatman BS. Tubal metaplasia of the uterine cervix. A prevalence study in patients with gynecologic pathologic finding. *Int J Gynecol Pathol* 1992, 11 (2): 89-95
22. Yeh IT, Bronner M, LiVolsi VA. Endometrial metaplasia of the uterine endocervix. *Arch Pathol Lab Med* 1993, 117: 734-735
23. Olive E, Clement PB, Young RH. Tubal and tubo-endometrioid metaplasia of the uterine cervix. Unemphasized features that may cause problems in differential diagnosis – a report of 25 cases. *Am J Clin Pathol* 1995, 103 (5): 618-623
24. Ducatman BS, Wang HH, Jonasson JG, Hogan CL, Antonioli DA. Tubal metaplasia. A cytologic study with comparison to other neoplastic and non-neoplastic conditions of the endocervix. *Diagn Cytopathol* 1993, 9 (1): 95-103
25. Al-Nafussi A, Rahilly M. The prevalence of tubo-endometrial metaplasia and adenomatoid proliferation. *Histopathology* 1993, 22: 177-179
26. Ota H, Harada O, et al. Aberrant Expression of TFF1, TFF2, and PDX1 and Their Diagnostic Value in Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 2011;135: 253-261
27. McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 2013, 62(1): 138-60

Anexo 1. Operacionalización de las variables

Variable	Indicador	Sub indicador
Clínica	Edad	Menos 20 años
		21 a 40 años
		41 a 60 años
		Mayor 61 años
	Embarazada	Si No
	Menopáusica	Si No
	Síntomas o signos	Asintomática
		Hemorragia
		Dolor
	Antecedentes personales	Reportados
	Colposcopia	Test de Schiller
	Procedimiento	Histerectomía
		Conización
Biopsia		
Microscópico	Efecto de tunelización	Tipo A
		Tipo B
	Hiperplasia microglandular	Si No
	Hiperplasia glandular endocérvical lobular	Si No
	Hiperplasia glandular endocérvical laminar difusa	Si No
	Hiperplasia glandular endocérvical sin especificar	Si No
	Restos e hiperplasia de remanentes mesonéfricos	Si No
	Otras lesiones simuladoras	Quistes de Naboth
		Reacción de Arias-Stella
		Metaplasia tubárica
		Metaplasia tubo endometrioide
	Patología asociada	Primaria del cuello uterino
		Otras patologías

Anexo 2. Instrumento de recolección de datos clínicos

Variable clínica

Año:

	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Biopsia
Edad							
Embarazo							
ACO							
TRH							
Asintomática							
Hemorragia							
Dolor							
Pre neoplasia							
Neoplasia							
Colposcopia NR							
Colposcopia normal							
ZYN CN							
Histerectomía							
Conización							
Biopsia							

NR no reportado.

Si: X

No: -

Anexo 3. Instrumento de recolección de datos microscópicos

Variable microscópica

Año:

	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Biopsia
Tunelización A						
Tunelización B						
H microglandular						
H mesonéfrica						
HGE Lobular						
HGE Laminar Difusa						
HGE sin especificar						
R mesonéfricos						
Quistes de Naboth						
Arias - Stella						
M tubárica						
M tubo - Endometrioide						
Endocervicosis						
P Asociadas						

H hiperplasia. HGE hiperplasia glandular endocérvical. R remanentes. M metaplasia. P patologías.

Si: X

No: -

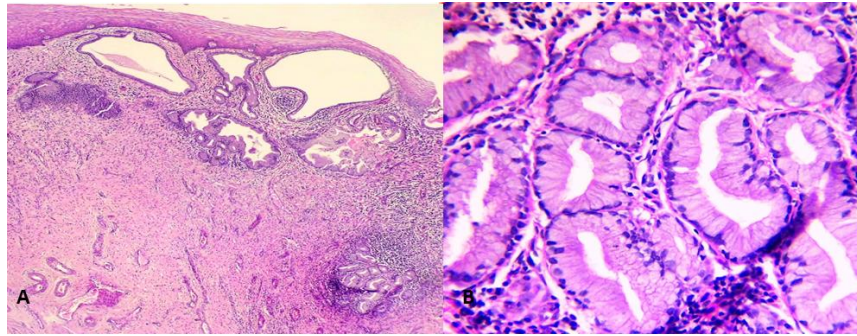


Figura 1: Tunelizacion de glandulas endocervicales tipo A. A) Proliferación lobular de glándulas localizadas cerca del epitelio de superficie. (HE 4x) B) Revestimiento epitelial columnar mucinoso. (HE 10x)

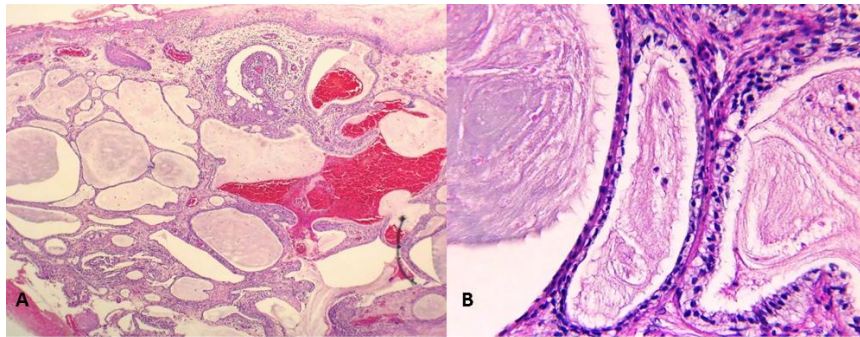


Figura 2: Tunelizacion de glandulas endocervicales tipo B. A) Proliferación lobular de glándulas endocervicales dilatadas cercana al epitelio de superficie. (HE 4x) B) Revestimiento epitelial aplanado. (HE 10x)

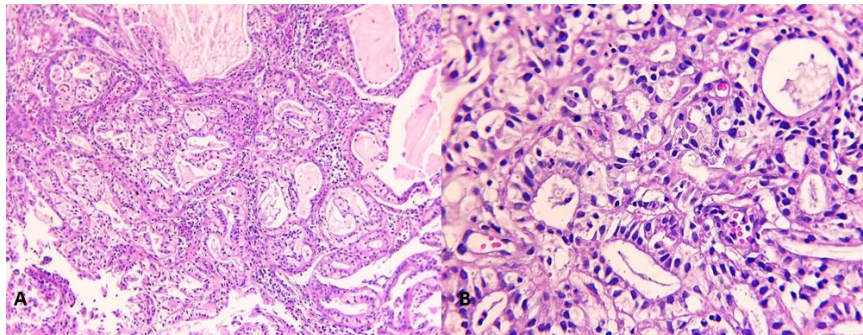


Figura 3: Hiperplasia endocervical microglandular. A) Proliferación glandular de tamaño variado. (HE 4x) B) Citología típica, sin mitosis y estroma con ocasionales células inflamatorias. (HE 10x)

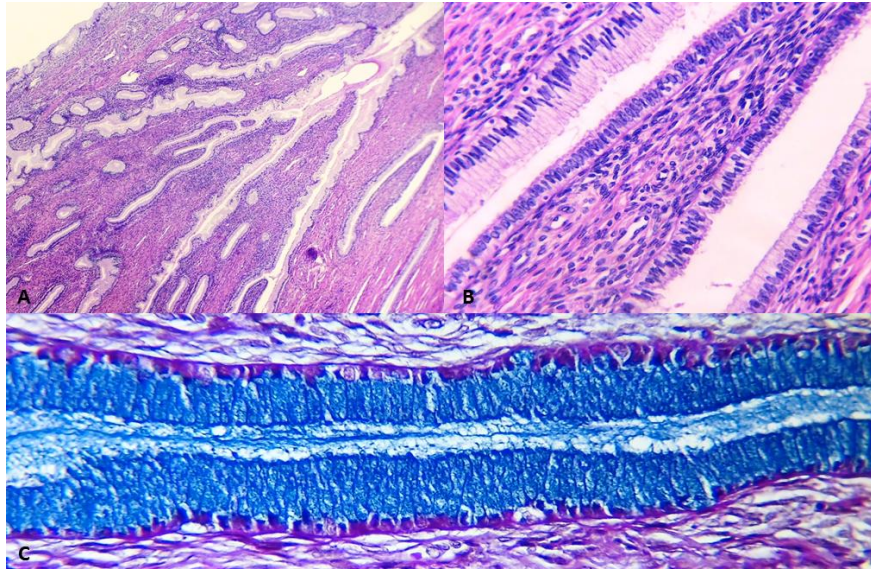


Figura 4: Hiperplasia glandular endocervical laminar difusa. A) Proliferacion glandular difusa con apariencia en laminas. (HE 4x) B) Revestimiento epitelial tipico y sin desmoplasia estromal. (HE 10x) C) Azul alciano positivo para mucina (10x)

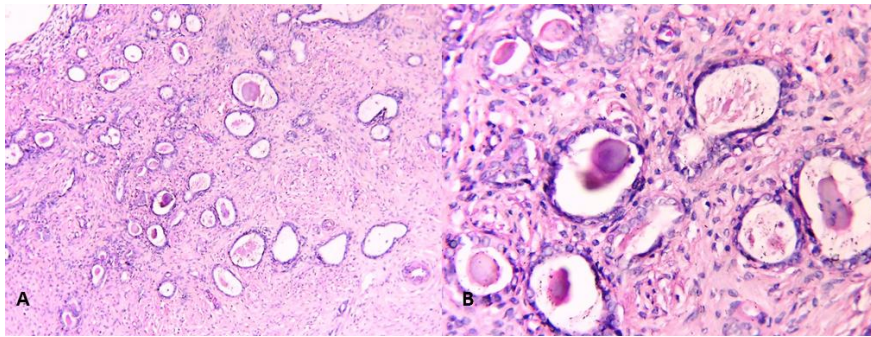


Figura 5: Hiperplasia mesonefrica. A) Pequeños túbulos o quistes localizados en la profundidad de la pared cervical. (HE 4x) B) Revestimiento epitelial cubico simple con sustancia eosinofila central. (HE 10x)

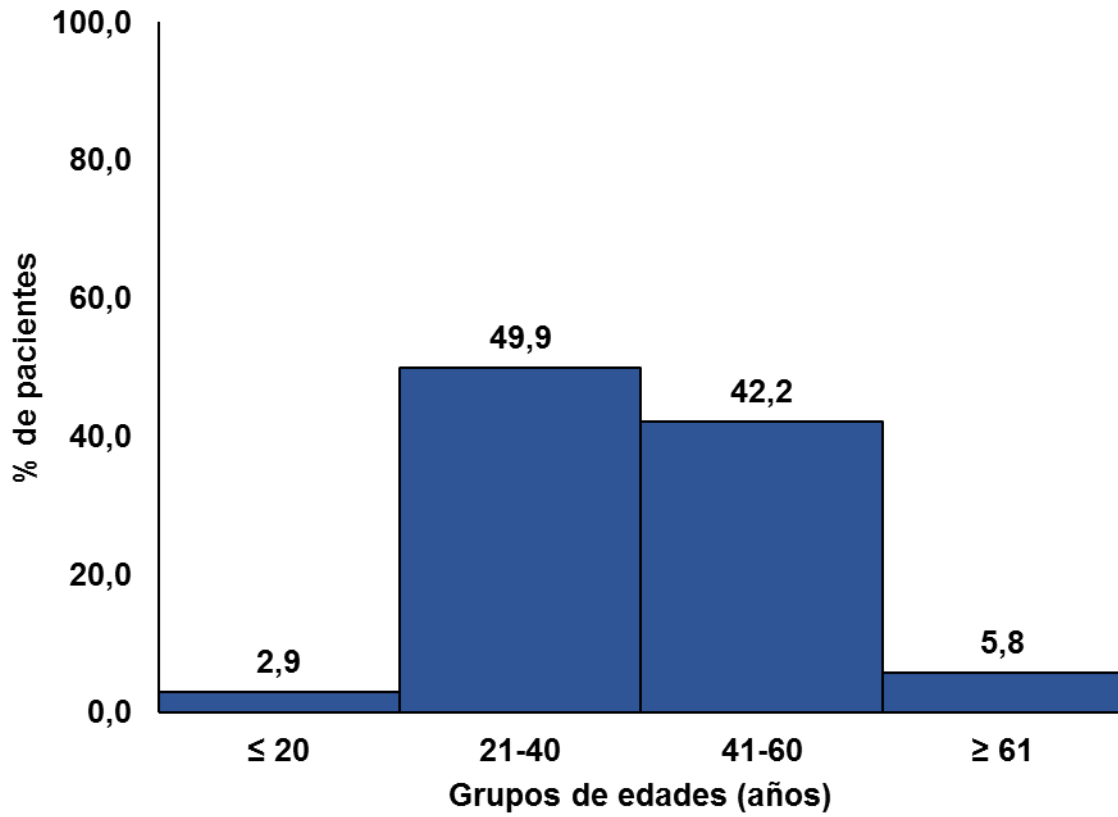
Tabla 1. Relación entre los indicadores clínicos generales y las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinomas. Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV, 2009 – 2013.

Variables	n	%
Edad		
< 20	6	2,9
21-40	101	49,0
41-60	87	42,2
> 61	12	5,8
Antecedentes obstétricos		
Embarazo	11	5,3
Menopausia	10	4,9
Signos y síntomas		
Asintomático	167	81,1
Hemorragia	31	15,0
Dolor	8	3,9
Antecedentes personales		
No	164	79,6
LIE AG	28	13,6
LIE BG	10	4,9
Carcinoma de célula escamosa	2	1,0
Carcinoma microinvasivo	1	0,5
VPH	1	0,5
Prueba de Schiller		
Positiva	44	21,4
Negativa	162	78,6
Procedimiento		
Histerectomía	93	45,1
Conización	41	19,9
Biopsia	72	35,0

Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Gráfico 1.

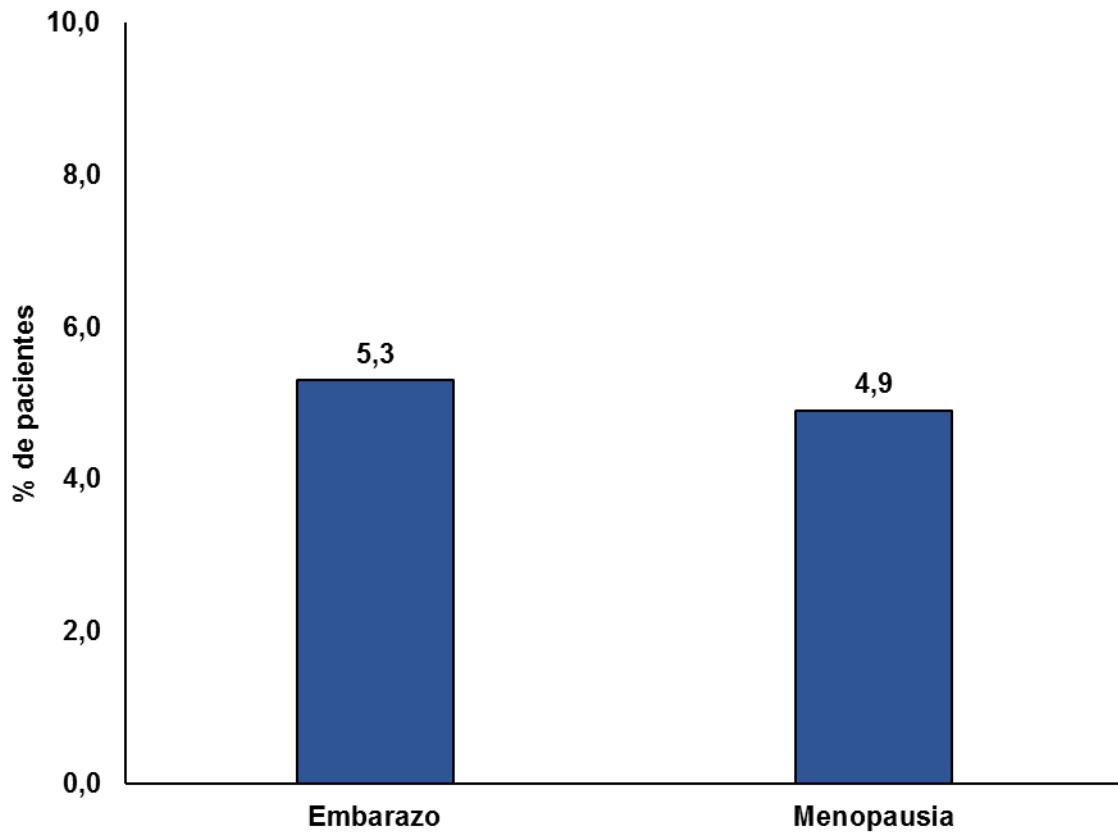
Característica de la muestra según edad.



Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Gráfico 2.

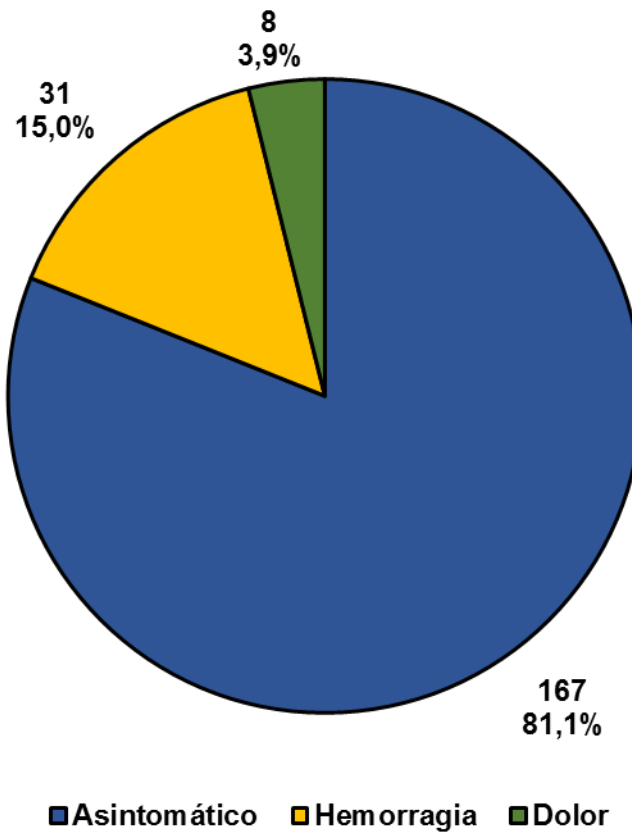
Característica de la muestra según antecedentes ginecológicos.



Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Gráfico 3.

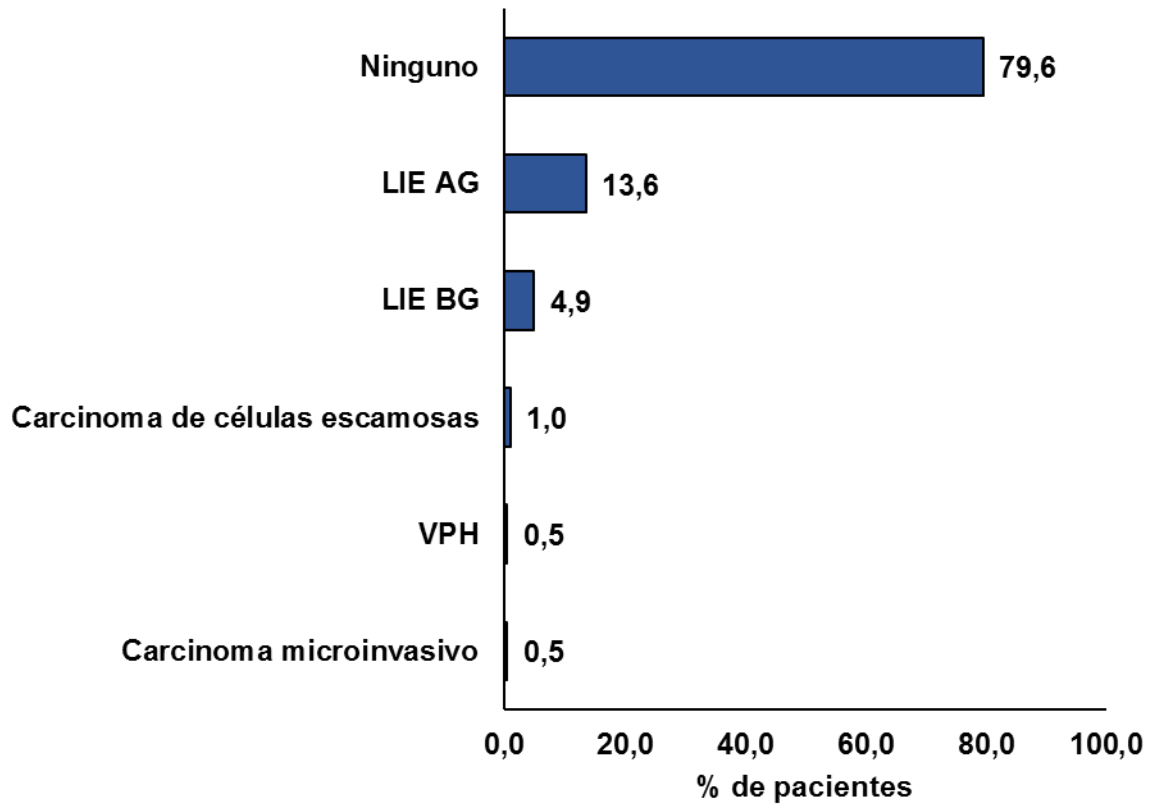
Característica de la muestra según signos y síntomas.



Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Gráfico 4.

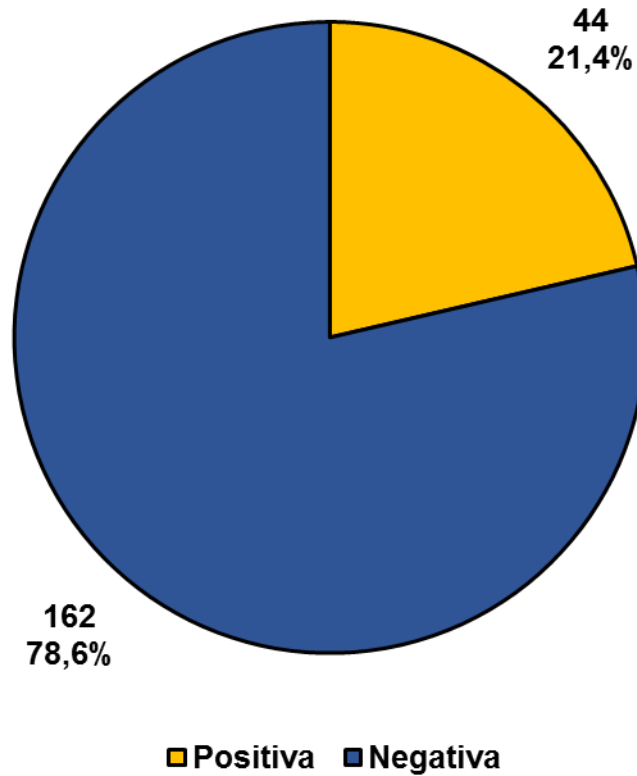
Característica de la muestra según antecedentes patológicos.



Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Gráfico 5.

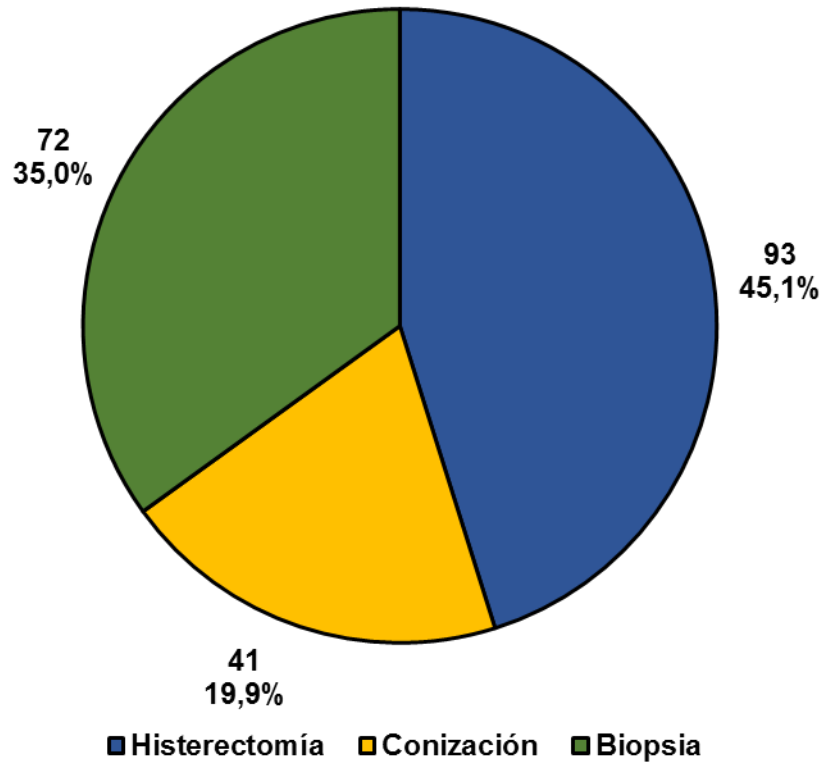
Característica de la muestra según resultado de la prueba de Schiller.



Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Gráfico 6.

Característica de la muestra según tipo de procedimiento.



Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Tabla 2.**Relación de resultado de prueba de Schiller, procedimientos y edad.**

Variables	Grupo de edades (años)							
	< 20		21-40		41-60		> 61	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Prueba de Schiller								
Positiva	2	33,3	28	27,7	12	13,8	2	16,7
Negativa	4	66,7	73	72,3	75	86,2	10	83,3
Procedimientos								
Histerectomía	0	0,0	32	31,7	53	60,9	8	66,7
Conización	3	50,0	22	21,8	15	17,2	1	8,3
Biopsia	3	50,0	47	46,5	19	21,8	3	25,0

Prueba de Schiller: $p = 0,108$ Procedimientos: $p = 0,001$

Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

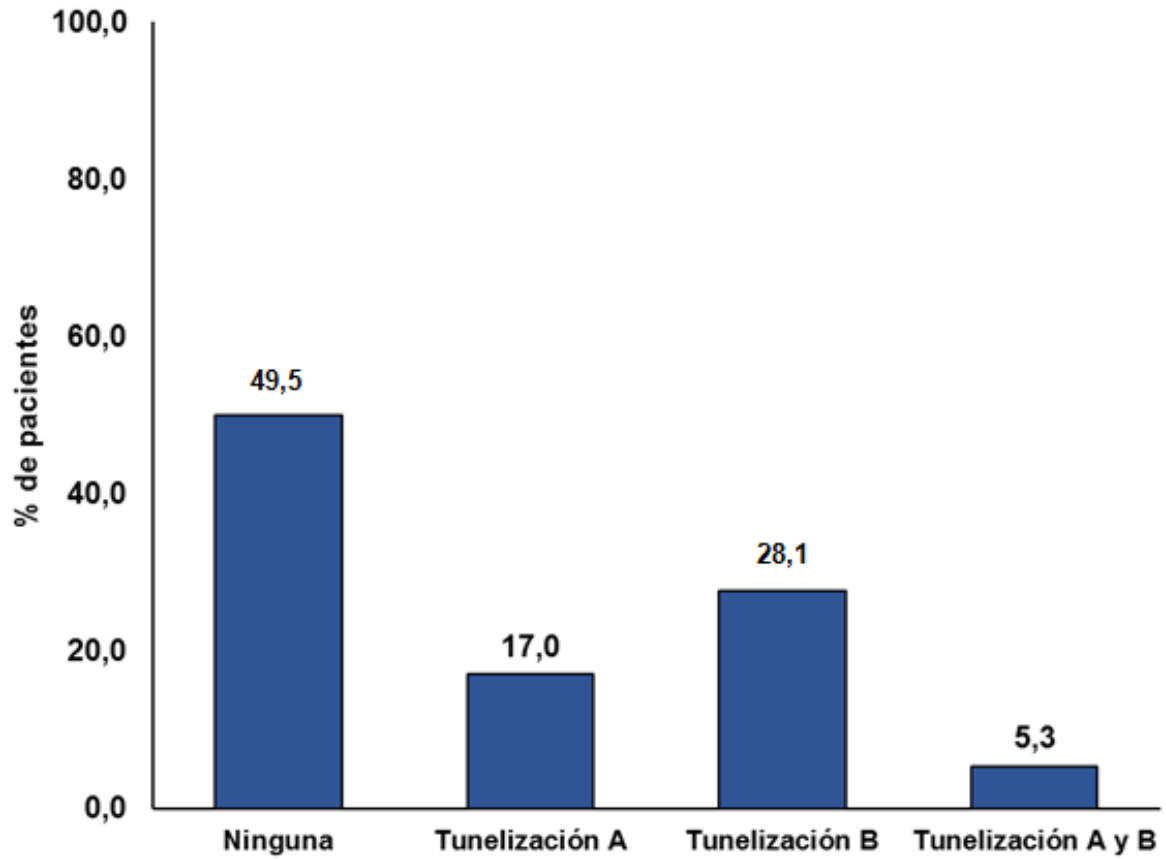
Tabla 3. Tipos de lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinoma. Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV, 2009 – 2013.

Variables	n	%
Efecto de tunelización		
No	102	49,5
Tunelización A	35	17,0
Tunelización B	58	28,1
Tunelización A y B	11	5,3
Otras lesiones endocervicales benignas:		
Quistes de Naboth	121	58,7
Hiperplasia glándulas endocervicales sin especificar	68	33,0
Hiperplasia microglandular	43	20,9
Hiperplasia de glándulas endocervicales laminar difusa	6	2,9
Metaplasia tubo-endometrial	3	1,5
Restos mesonéfricos	3	1,5
Metaplasia tubárica	1	0,5
Hiperplasia de glándulas endocervicales lobular	0	0,0
Hiperplasia de remanentes mesonéfricos	0	0,0

Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Gráfico 7.

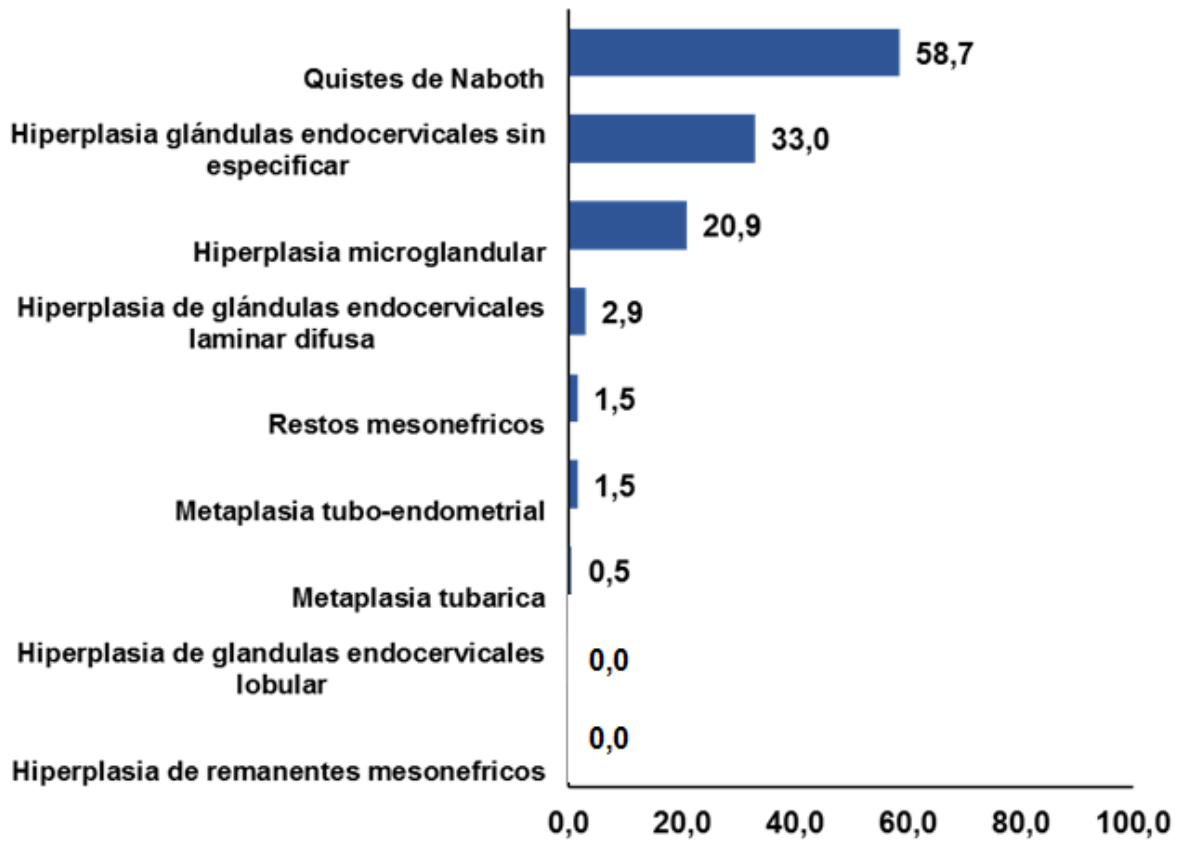
Característica de la muestra según efecto de la tunelización.



Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Gráfico 8.

Característica de las otras lesiones endocervicales benignas.



Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Tabla 4. Relación del efecto de tunelización y patologías asociadas con la edad, lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinomas. Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV, 2009 – 2013.

Variables	Grupo de edades (años)							
	< 20		21-40		41-60		> 61	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Efecto de tunelización								
No	3	50,0	56	55,4	39	44,9	4	33,3
Tunelización A	3	50,0	17	16,8	13	14,9	2	16,7
Tunelización B	0	0,0	24	23,8	29	33,3	5	41,7
Tunelización A y B	0	0,0	4	4,0	6	6,9	1	8,3
Otras lesiones endocervicales:								
HMG	1	16,7	25	24,8	7	8,0	0	0,0
HGEL	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
HGELD	0	0,0	2	2,0	4	4,6	0	0,0
HGESE	2	33,3	41	40,6	21	24,1	4	33,3
HRM	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Quiste de Naboth	1	16,7	49	48,5	62	71,3	9	75,0
Metaplasia tubárica	0	0,0	0	0,0	1	1,1	0	0,0
Metaplasia tuboendometrial	0	0,0	2	2,0	1	1,1	0	0,0
Restos mesonéfricos	0	0,0	1	1,0	2	2,3	0	0,0

Efecto de tunelización: $p = 0,271$

HMG: $p = 0,236$

HGEL: $p = \text{no aplica}$

HGELD: $p = 0,632$

HGESE: $p = 0,126$

HRM: $p = \text{n/a}$

Quiste de Naboth: $p = 0,001$

Metaplasia tubárica: $p = 0,712$

Metaplasia tuboendometrial: $p = 0,915$

Restos mesonéfricos: $p = 0,838$

Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

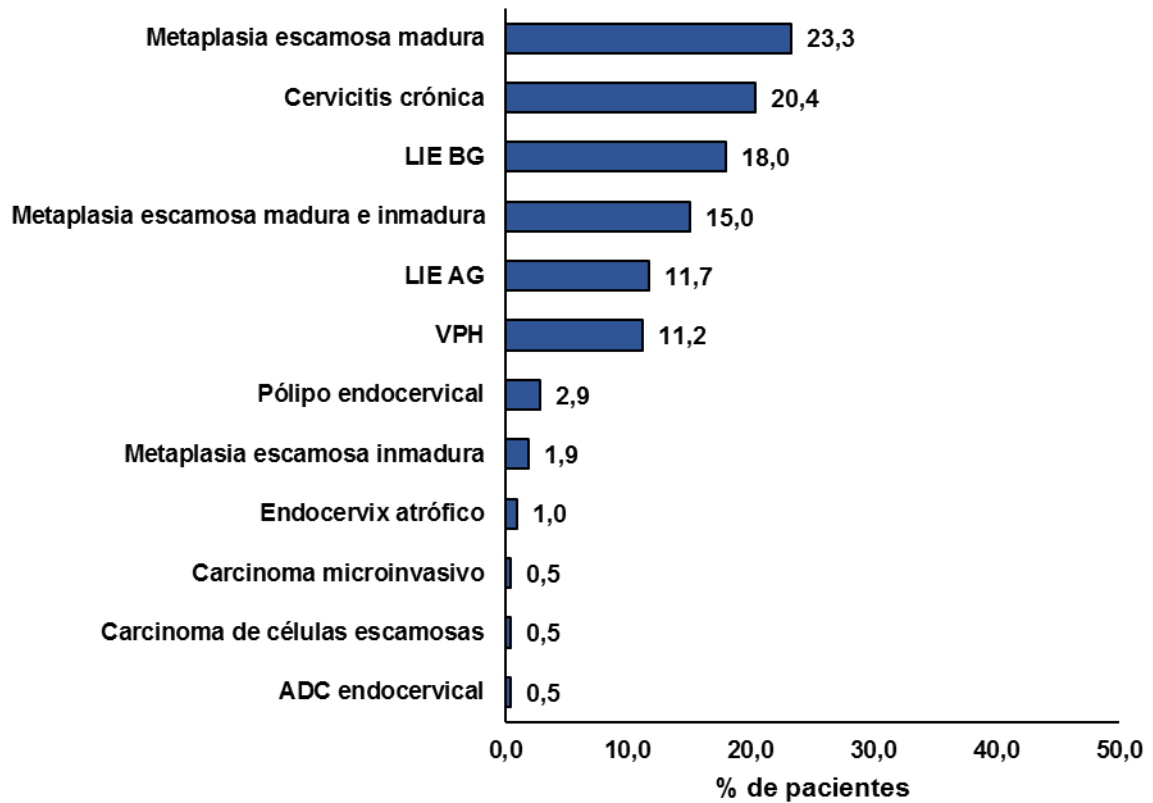
Tabla 5. Característica de la muestra según patologías primarias asociadas, lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinomas. Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV, 2009 – 2013.

Patologías primarias asociadas	n	%
Metaplasia escamosa madura	48	23,3
Cervicitis crónica	42	20,4
LIE BG	37	18,0
Metaplasia escamosa madura e inmadura	31	15,0
LIE AG	24	11,7
VPH	23	11,2
Pólipo endocervical	6	2,9
Metaplasia escamosa inmadura	4	1,9
Endocérvix atrófico	2	1,0
ADC endocervical	1	0,5
Carcinoma de células escamosas	1	0,5
Carcinoma microinvasivo	1	0,5

Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Gráfico 9.

Frecuencia de las patologías primarias asociadas.



Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Tabla 6. Relación de las patologías primarias asociadas y edad, lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinomas. Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV, 2009 – 2013.

Variables	Grupo de edades (años)							
	< 20		21-40		41-60		> 61	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ADC endocervical	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	8,3
Pólipo endocervical	0	0,0	2	2,0	4	4,6	0	0,0
VPH	3	50,0	11	10,9	7	8,0	2	16,7
CCE	0	0,0	0	0,0	1	1,1	0	0,0
CMI	0	0,0	1	1,0	0	0,0	0	0,0
CC	3	50,0	20	19,8	16	18,4	3	25,0
Endocervix atrófico	0	0,0	0	0,0	1	1,1	1	8,3
LIE AG	0	0,0	18	17,8	6	6,9	0	0,0
LIE BG	2	33,3	22	21,8	13	14,9	0	0,0
MEI	0	0,0	3	3,0	0	0,0	1	8,3
MEM	0	0,0	20	19,8	26	29,9	2	16,7
MEIM	1	16,7	13	12,9	6	6,9	1	8,3

ADC endocervical: p = 0,001

Pólipo endocervical: p = 0,632

VPH: p = 0,016

CCE: p = 0,712

CMI: p = 0,790

CC: p = 0,304

Endocervix atrófico: p = 0,049

LIE AG: p = 0,046

LIE BG: p = 0,163

MEI: p = 0,173

MEM: p = 0,178

MEIM: p = 0,666

Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

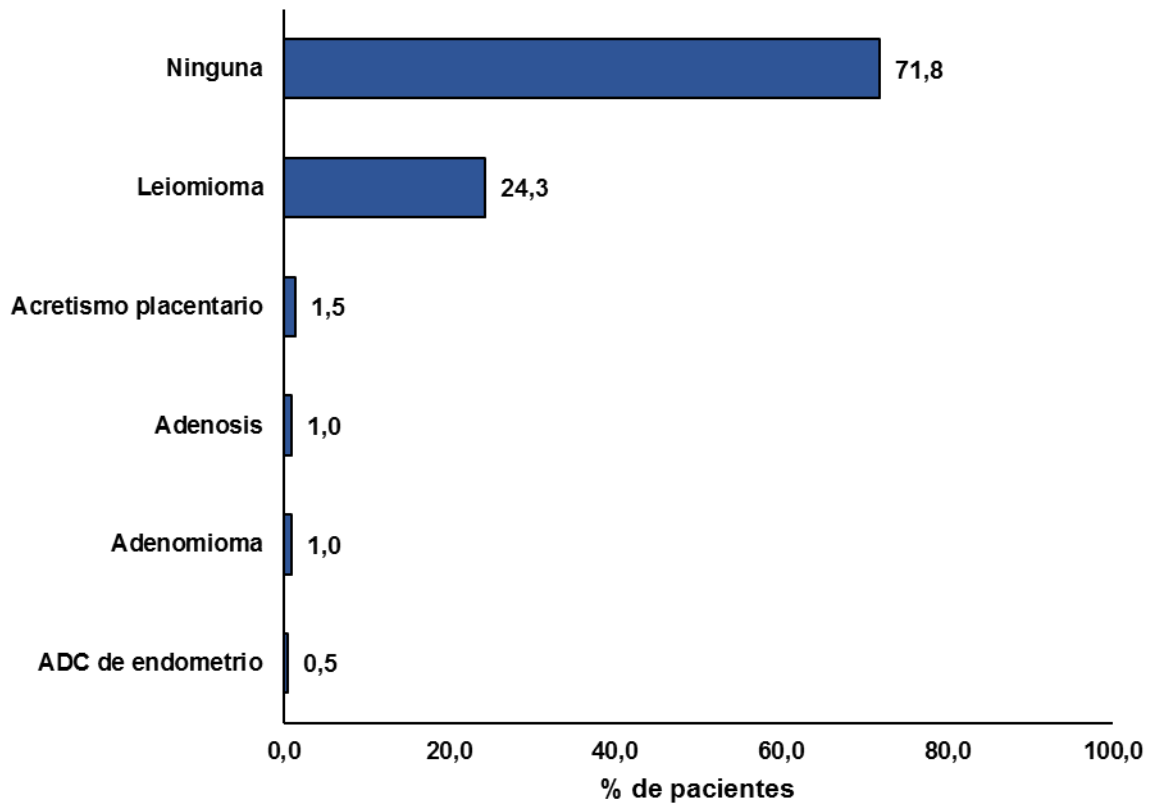
Tabla 7. Patologías asociadas a las lesiones endocervicales benignas simuladoras de adenocarcinomas. Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV, 2009 – 2013.

Patologías asociadas	n	%
Ninguna	148	71,8
Leiomioma	50	24,3
Acretismo placentario	3	1,5
Adenomioma	2	1,0
Adenosis	2	1,0
ADC de endometrio	1	0,5

Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Gráfico 10.

Característica de la muestra según patologías asociadas.



Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV

Tabla 8.**Relación de la patología asociada y edad de las pacientes.**

Variables	Grupo de edades (años)							
	< 20		21-40		41-60		> 61	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ninguno	6	100,0	80	79,2	52	59,8	10	83,3
Acretismo placentario	0	0,0	2	2,0	1	1,1	0	0,0
ADC de endometrio	0	0,0	0	0,0	1	1,1	0	0,0
Adenomioma	0	0,0	1	1,0	1	1,1	0	0,0
Adenosis	0	0,0	2	2,0	0	0,0	0	0,0
Leiomioma	0	0,0	16	15,8	32	36,8	2	16,7

p = 0,269

Fuente: Archivos de la Sección de Patología Ginecológica del IAP-UCV