

ESTUDIO CLINICO E HISTOPATOLOGICO DE LOS DIFERENTES GRADOS DE LA HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO

R. GORDILLO DELBOY

DESPUES de Cullen (1) (2) (3) y Shroeder (4) el concepto de Hiperplasia de Endometrio ha cambiado notablemente. La descripción morfológica de la Hiperplasia de Endometrio se ha enriquecido apreciablemente pero de manera simultánea el significado que tenía como entidad clínico-patológica definida ha sido modificado, en tal forma, que hoy se le considera como el trastorno local de una endocrinopatía (33).

En este trabajo nos proponemos hacer una descripción de los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio en relación con la clínica. Consideramos los grados no como "formas" independientes sino como simples aspectos clínico-morfológicos que han sido separados para un mejor análisis e interpretación.

Novak (5) (6) considera como Hiperplasia del Endometrio solo aquellos casos que presentan genuino "Swiss Cheese Pattern", moderado o marcado.

Burch (9) distingue las formas suaves, próximas al normal proliferativo endometrio, y los casos severos con "Swiss Cheese Pattern".

Fluhman (7) hace una clasificación clínico-morfológica: Hiperplasia con hemorragia y aquéllas que no la presentan.

Taylor (10) distingue las formas suaves, moderadas, marcadas y excesivas.

Traut y Marchetti (89) desde 1931 distinguen los grados suaves, moderados, marcados y excesivos de acuerdo con el número de glándulas, dilatación, basofilia, densidad de estroma, trombosis vascular, necrosis, etc.

I. MATERIAL Y METODO DE ESTUDIO

Revisión de 1,087 láminas diagnosticadas de Hiperplasia de Endometrio y comprendidas entre los años 1932 y 1940.

Los especímenes han sido obtenidos por curetaje o biopsia durante el período de hemorragia o poco después y las secciones, consecutivas a histerec-tomías totales o parciales, corresponden a intervalos próximos a la hemorragia.

Curetajes y biopsias	1,037
Secciones	50
Total lám.	<hr/> 1,087

Todas las preparaciones han sido fijadas con el reactivo de Van de Grift y coloreadas con hematoxilinaeosina.

Las láminas han sido examinadas con objetivo de inmersión (16).
Se han estudiado 642 historias clínicas y un total de 3,852 ciclos menstruales.

II. RESULTADOS. ANALISIS

A. Edad y grado de Hiperplasia de Endometrio.

CUADRO I. EDAD Y GRADO DE HIPER. ENDOM. (%)

	Suave	Moder.	Marcad.	Avanzada	Total
10 - 14	4	3	3	—	10
15 - 19	16	6	4	1	27
20 - 24	51	6	4	—	61
25 - 29	87	14	10	1	112
30 - 34	94	29	17	1	141
35 - 39	114	33	22	1	170
40 - 44	116	51	42	4	213
45 - 49	111	32	45	5	193
50 - 54	28	13	19	3	63
55 - 59	2	2	1	—	5
60 - 64	1	1	2	—	4
65 - 70	—	—	—	1	1
Total:	624	190	169	17	1,000

La forma suave es la más frecuente (62.4%), siguen la forma moderada (19.0%), marcada (16.9%) y avanzada (1.7%).

Las mayores cifras en las suaves comienzan a los 20 años y el máximo es a los 45 años, entre los 30 y 50.

La forma moderada se presenta antes de los 30 años pero a partir de esta edad y entre los 50 años se dan el mayor número de casos. Máximo a los 45 años.

Se observa marcada Hiperplasia de Endometrio en la segunda y tercera década de la vida. Las mayores cifras están entre los 30 y 55 años. Máximo a los 50.

Casi excepcional la forma avanzada en las primeras épocas de la vida se le observa especialmente entre los 45 y 60 años. Máximo a los 55.

Los valores obtenidos por nosotros concuerdan con los de Shroeder (4), Fluhman (7), Novak y Martzloff (6) y Hamblen (8). Cuadro III.

CUADRO III. EDAD E HIPERPLASIA ENDOMETRIO (%)

	11-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-70
Shroed		8.9			8.9				82-84%		
Fluhm		2.6	2.6	6.7	17.4	21.3	17.4	24.0	8.0		
Nov. Mart.	4.5	9.0	7.5	16.6	15.1	16.6	19.7	10.6			
Hamblen	1.0	11.8	14.8	14.5	13.0	11.8	13.0	14.0	4.3	0.9	0.3
Autor	1.0	2.7	6.1	11.2	14.1	17.0	21.3	19.3	6.3	0.5	0.4

B. *Ciclo Menstrual y Grado de Hiperplasia de Endometrio.*

CUADRO IV

1. DEFINIDO CICLO

Duración hemorragia	Intervalo												Sin intervalo		
	Normal			Corto			Largo			Corto-Largo			N.	M.	E.
	N.	M.	E.	N.	M.	E.	N.	M.	E.	N.	M.	E.			
a. Suave	25	8	10	6	34	37	4	2	3	1	4	—	—	—	
b. Moder.	9	1	1	—	3	6	—	1	—	—	—	—	—	—	
c. Marcad.	3	—	2	1	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	
d. Avanza.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	37	9	13	7	37	47	4	3	3	1	4	—	—	—	

2. NO DEFINIDO CICLO

a) Precedidos por normal menstruación

a. Suave	—	6	7	—	1	6	5	8	12	—	—	10
b. Mod.	2	—	7	—	—	8	—	3	8	—	—	2
c. Marc.	—	1	4	—	—	5	—	2	19	—	—	5
d. Avanz.	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2	7	19	—	1	19	5	13	39	—	—	17

b) Precedidos por atípica menstruación

a. Suave	—	1	9	—	1	3	12	10	28	—	—	4
b. Moder.	—	1	4	—	—	11	1	12	68	—	—	7
c. Marcad.	—	—	4	—	—	6	1	4	68	—	—	3
d. Avanzad	—	—	1	—	—	1	1	—	7	—	—	2
	—	2	18	—	1	21	15	26	171	—	—	16

c) Precedidos de Amenorrea

a. Suave	1	—	1	—	—	1	—	1	4	2	1	4
b. Moder.	1	1	2	—	—	1	—	—	6	—	—	6
c. Marcad.	—	—	3	—	—	2	—	—	8	—	1	4
d. Avanz.	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—
	2	1	6	—	—	4	—	2	19	2	2	14

3. POST-MENOPAUSA

	<i>Atípica</i>
a. Suave	19
b. Moderada	4
c. Marcada	7
d. Avanzada	3
	33
TOTAL:	642

Nota: (19) (20) (18) (21)
Duración N = moderada (7 — 14 días)
Hemorragia M = normal (3 — 7 días)
E = excesiva (14 y más días)

Nota: (Se refiere al Cuadro IV).

a). Con ligeras variaciones seguimos la clasificación de Fluhman (18).

Se considera:

— Precedencia o caracter de los ciclos anteriores a la enfermedad.

- Intervalo: Normal. Corto. Largo. Corto-Largo.
- Duración del flujo menstrual: Normal o sub-normal, moderado y excesivo.
- Cantidad de la hemorragia: Número de paños usados. Normal, moderada y excesiva.

La cantidad de la hemorragia ha sido omitida en el Cuadro IV con el objeto de simplificarlo, pero se ha tenido en cuenta para los efectos de la clasificación.

b). En líneas generales los ciclos menstruales se dividen:

1. No definido ciclo:
 - Precedido de normal menstruación
 - Precedido de atípica menstruación
 - Precedido de amenorrea.
2. Post-menopausa.

Allen (19), Richard (20), Fluhman (18) y King (21) demuestran que hay grandes variaciones en el ciclo normal y encuentran, además de las características individuales, falta absoluta de regularidad e irregularidad absoluta en 30% de casos de mujeres que afirmaban que su menstruación era como un reloj (19).

Estudios del ciclo menstrual normal en animales (22) (23) (24) (25) confirman estos resultados.

La función menstrual en pacientes con Hiperplasia de Endometrio, es difícil de ser apreciado debidamente; de un lado, insuficientes y contradictorios datos suministrados por los pacientes (18) y, de otro, a las dificultades para distinguir los ciclos normales de aquellos que son patológicos, especialmente en la pre-menopausa. Un buen criterio, para tal distinción, es considerar en cada caso el tipo de historia menstrual anterior a la enfermedad, el grado de desviación mide el trastorno.

El Cuadro V resume lo dicho anteriormente.

CUADRO V. CICLO MENSTRUAL Y GRADOS DE HIP. DE END. (%)

	Suave		Moderad.		Marcad.		Avan.		TOTAL	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
1. Def. ciclo	134	20.87	21	3.27	10	1.55	--	--	165	25.69
2. No def. ciclo										
a). P.N.M.	55	8.56	30	4.68	36	5.61	1	0.15	122	19.00
b). P.A.M.	69	10.75	104	16.19	85	13.24	12	1.87	270	42.05
c). P.A.	15	2.33	17	2.65	18	2.80	2	0.31	52	8.09
3. Post-menop.	14	2.18	6	0.90	10	1.55	3	0.31	33	4.94
TOTAL:	287	44.69	178	27.69	159	24.75	18	2.64	642	100.00 (apr.)

El 74.31% del total de casos de Hiperplasia de Endometrio considerados en conjunto presentan *no definido ciclo*.

En la forma avanzada de Hiperplasia el ciclo siempre es no definido.

Hay 8.09% de casos precedidos de amenorrea.

En pocas instancias se observan ciclos normales (ciclos definidos).

En los 37 casos de ciclo normal hay formas suaves, moderadas y marcadas (j).

La hemorragia de la post-menopausa es atípica.

Allen (19), Richard (20), Fluhman (18) y King (21) destacan la falta de relación entre el ciclo menstrual y la Hiperplasia de Endometrio, aun cuando Fluhman (7) considerada como característico de la Hiperplasia la amenorrea seguida de profusa hemorragia. Pienso que hay cierta concordancia entre la Hiperplasia de Endometrio y el tipo de trastorno menstrual.

C. *Ciclo menstrual y edad.*

CUADRO VI.

	Definid. ciclo		No definido ciclo						Post-Menopausa	
			Precedidos por menstruación normal		Precedidos por menstruación atípica		Precedidos por amenorrea			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
10—14	1	1.55	3	4.68	6	9.34	—	—	—	—
15—19	2	3.11	4	6.23	12	18.69	1	1.55	—	—
20—24	14	21.81	6	9.34	7	10.90	3	4.68	—	—
25—29	25	38.94	9	14.02	23	35.82	—	—	—	—
30—34	25	38.94	10	15.57	28	43.61	2	3.11	—	—
35—39	35	54.51	14	21.81	53	82.55	11	17.13	—	—
40—44	39	60.74	35	54.51	62	96.57	13	20.24	4	6.23
45—49	19	29.59	30	46.73	61	95.01	19	29.59	10	15.57
50—54	5	7.79	9	14.02	17	26.48	2	3.11	13	20.24
55—59	—	—	—	—	—	1.55	1	1.55	2	3.11
60—64	—	—	—	—	—	—	—	—	3	4.68
65—70	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1.55
TOTAL	165	257.01	122	190.03	270	420.56	52	80.99	33	51.40

Los mayores trastornos (P.A.M.) están comprendidos entre los 40 y 50 años.

D. *Tiempo de enfermedad.*

CUADRO VIII. GRADO DE HIP. END. Y DURACION ENFERM. (%)

Durac. Enf.	Grados Hiperp. Endom.			
	Suave	Moderada	Marcada	Avanzada
7—10 días	19.51	1.12	—	—
2—7 semanas	26.13	24.86	22.96	11.11
2—8 meses	50.19	64.40	54.96	64.44
1—3 años	4.19	9.60	19.84	22.22

En ningún caso de Hiperplasia marcada o avanzada la duración de la hemorragia dura menos de 10 días.

Hay tendencia de las formas marcadas y avanzadas a mayor duración, sin ser exclusiva, absoluta.

Novak y Martzloff (71) niegan toda relación entre la duración del proceso y el grado de Hiperplasia de Endometrio. Me parece que no se pueden sentar conclusiones rotundas y se puede aceptar "cierta" relación.

E. Menarquia, Climaterio e Hiperplasia de Endometrio.

1. Menarquia e Hiperplasia de Endometrio.

CUADRO IX

Grado Hiperp.	Edad (No. casos)							Total
	10	11	12	13	14	15	16	
Suave	—	—	—	—	1	2	—	3
Moderad.	—	—	1	—	—	1	2	4
Marcada	—	—	—	1	2	1	—	4
Avanzada	—	—	—	—	—	—	—	—
								11

La menarquia esta comprendida entre los 11 y 16 años (28) (35) (36) y hemos encontrado 1% de casos de Hiperplasia de Endometrio.

Todos los casos presentan no definido ciclo, en tres instancias habían períodos de amenorrea de más de 57 días (28) que se describen como normales durante la menarquia. Duración del ataque de hemorragia variable.

El tipo menstrual en la menarquia es irregular normalmente (28), pero es indudablemente que la Hiperplasia lo modifica profundamente y se vuelve más irregular y atípico.

2. Climaterio e Hiperplasia de Endometrio.

CUADRO X

Grado Hiperp.	Prec.		Normal				Menstruac.		Precedida		Atípica		Menstr.		Post-Menopausa
	Corto		Intervalo Largo				Corto		Largo		Intervalo Corto		Largo		
	M.	E.	M.	E.	M.	E.	M.	E.	M.	E.	M.	E.	M.	E.	
Suave	1	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	2	36	9	
Moderada	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	27	4		
Marcada	2	1	1	1	1	1	—	—	—	2	1	46	7		
Avanzada	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	3		
TOTAL:	3	1	1	1	—	2	—	—	2	3	3	115	23		

Se distingue en el climaterio la pre y post- menopausa (33). La premenopausa está comprendida entre los 45 y 55 años (28) (33).

a).—*Pre-menop.* En todos los casos el diagnóstico se hizo de acuerdo

con la biopsia, edad, sintomatología subjetiva (33) (37) (38) y, cuando era presente el tipo de menstruación del climaterio (28) (33). (Intervalos cortos y largos. Duración de la menstruación disminuída, normal o aumentada. Cantidad normal, moderada o excesiva con la tendencia a disminuir y hacerse escasa).

Los diferentes grados de Hiperplasia de Endometrio modifican el tipo de la menstruación de la pre-menopausa, la duración de la hemorragia es excesiva y abundante cantidad. Los intervalos muy irregulares, cortos y largos, no pueden discernirse y es imposible decir si corresponden a la pre-menopausa propiamente dicha o a la Hiperplasia.

El grado de Hiperplasia que prevalece es la marcada.

b).—*Post-menopausa.*

CUADRO XI.

	Suave	Moderada	Marcada	Avanzada
Amenorrea	12 años - 6 meses	14 años - 6 ms.	25 a. - 3 ms.	12 años - 1 año
Edad	51 - 62	47 - 59	50 - 65	46 - 57
Duración	20 - 6 sms.	20 - 3 sms.	30 - 3 sms.	8 - 3 sms.

No hay relación entre los períodos de amenorrea, edad y duración del tiempo de hemorragia y los grados de Hiperplasia End.

F. *Fertilidad e Hiperplasia de Endometrio.*

CUADRO XII. INFERTILIDAD.

Grado Hiperl.	15-19	20-29	Edad 30-39	40-49	50....	Total
Suave	9	26	20	19	5	79
Moderada	5	10	13	19	1	41
Marcada	6	4	6	14	1	31
Avanzada	—	1	—	—	1	2

Las cifras son poco significativas y se refieren al número de mujeres infértiles que después han presentado Hiperplasia. Hay un hecho interesante: 15.4% de infertilidad que coexiste con la Hiperplasia de Endometrio.

Rubin (39), Stein (40), Mazer (41) y Kotz (42) ponen de relieve la importancia del factor endocrino como causa de esterilidad; la Hiperplasia de Endometrio, fundamentalmente, es una endocrinopatía.

G. *Aborto e Hiperplasia de Endometrio.*

CUADRO XIV.

	Suave	Mod.	Marc.	Avan.	Total: 152
Aborto	65	28	38	2	
Miscarr.	14	1	4	—	

Anteriores a la Hiperplasia y sin poder discernir su causa, hay 150 casos de aborto y miscarriages.

Taussing (43) señala el origen endocrino del aborto. Rakoff (44) sostiene que el exceso de estrógenos es causa de aborto inevitable. Smith G. V. S. y Smith O. W. dan importancia, como causa de aborto, a la falta de equilibrio de estrógeno y gonadotropinas.

H. Dismenorrea, Leucorrea e Hiperplasia de Endometrio.

CUADRO XV.

	Suave		Moderada		Marcada		Avanzada		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%		
Diemenorrea	63	10.09	19	10.00	21	12.42	2	11.77	105	44.28%
Leucorrea	45	7.21	17	8.94	22	13.02	1	5.88	85	27.05

Hamblen y Hirst (46) consideran que la dismenorrea puede estar asociada a hemorragia estrógenica.

I. Diversas condiciones patológicas asociadas a la Hiperplasia de Endometrio.

Se consideran tres grupos.

CUADRO XVI.

	Suave	Moder.	Marc.	Avanz.	Total
1. Cervicitis cron.	6	1	2	—	7
Polipo cerv.	7	1	1	—	9
Erosión cer.	—	1	—	—	1
Hiperquerat. cer.	—	1	1	—	2
Metaplasia cer.	1	—	—	—	1
Carcinoma cer.	2	—	—	—	2
2. Mioma uter.	26	20	12	—	58
Adenomioma	—	8	3	—	11
Endometritis cr.	8	1	—	—	9
Retenc. prod. concp.	6	—	—	—	6
Congest. pasv. ut.	1	2	—	—	3
Polipo endometrial	15	5	1	—	21
Adenocarcinoma	—	—	1	1	2
3. Hidrosalpinx	—	—	—	—	2
Cist. Follic. Ovar.	12	10	10	—	32
Periooforitis	4	1	—	—	5
Granulosa Cell car.	—	—	—	—	1
Granulosa Cell	—	2	2	—	4
Theca Cell	—	—	—	—	1
Endometriosis Ov.	—	—	1	—	1
Quiste End. Ova.	—	2	2	—	4
Pas. congestión Ov.	—	2	—	—	2

Los autores no consideran relación entre los procesos del grupo 1 y la Hiperplasia de Endometrio.

Hay 5.8% de Hiperplasia de Endometrio y Miomas de útero. Torpin (54) encuentra valores más elevados (15%). La asociación de los Fibromiomas de útero e Hiperplasia de Endometrio ha sido señalada, además, por King (49) y Brewer (48).

Frank (52), Novak (5) (6) describen casos de Adeniosis en genuina Hiperplasia de Endometrio.

Olhausen (7) describió con el nombre de "endometritis fungosa" lo que hoy se conoce con el nombre de Hiperplasia de Endometrio. Shroeder (4), Cullen (1) (2) (3) separaron la Hiperplasia de las Endometritis. Fluhman (7) no encuentra ninguna relación.

Hay dos casos de Adenocarcinoma de Endometrio asociadas a Hiperplasia Marcada y Avanzada.

Novak (5) describe casos de Hiperplasia de la post-menopausa que coexisten con Adenocarcinoma y en la misma preparación encuentra todos los grados de transición. Niega esta asociación en la Hiperplasia de la época reproductiva.

Taylor (10) encuentra definida relación morfológica entre la forma avanzada que describe y el Adenocarcinoma y piensa que la Hiperplasia puede transformarse en Adenocarcinoma.

Está perfectamente establecido el rol que desempeñan las sustancias estrogénicas en la Hiperplasia de Endometrio (12) (13) (14) (130) (15) (96) (100) (97) (95), etc.

Wollner (138) y Geist (139) (141) observan atípicos crecimientos epiteliales en la mucosa cervical, endometrial y vaginal humana después del tratamiento por estrógenos.

Overholser (134) y Nelson (135) encuentran metaplasia de cervix en monas tratadas con estrógenos.

En el estado actual de nuestros conocimientos es imposible valorar el significado exacto (138) de las atípicos crecimientos epiteliales observados por la acción de estrógenos y queda siempre pendiente el problema de los estrógenos como substancia carcinogénicas (139).

3. En el grupo encontramos asociados a la Hiperplasia de Endometrio. Hidrosalpinx. Quistes foliculares de Ovario. Periooforitis Tumores de la granulosa. Theca Cell, etc.

Shroeder (4), Wintherspoon (51) señalan la periooforitis como causa de Hiperplasia de Endometrio.

Shroeder (4), Shaw (58), Fluhman (7), etc. describen los quistes foliculares del ovario como característicos de la Hiperplasia.

La Hiperplasia asociada al Granulosa Cell Tumor del ovario ha sido descrita por Meyer (59), Bland-Goldstein (64) y Novak (60) (61) (62).

Geist (65) y Melnick (63) dicen que el Theca Cell Tumor se parecen al Granulosa Cell Tumor por su efecto biológico.

J. *Antecedentes patológicos e Hiperplasia de Endometrio.*

Conjunto numeroso y heterogéneo ha sido agrupado en procesos ginecológicos, endocrinopatías, enfermedades generales y trastornos psíquicos.

CUADRO XVII.

	Suave	Moderada	Marcada	Avanzada	Total
I. Procesos ginecológicos.					
Malposiciones: Prolapsos. Rectoceles. Cistóceles. Retroversiones, etc.	52	8	5	1	
Laparotomías:					
a). Operaciones ginec.: Ooforectomías, Salpingectomías, Suspensión útero. Liberación adherencias	28	12	4	—	
b). Otras intervenciones: Apendicectomías. Colostomías. Celecistectomías	31	16	8	1	
	111	36	17	2	166
II. Endocrinopatías.					
Obesidad	12	6	4	—	
Enfr. Tiroides (hiper-hipo)	9	6	2	—	
„ Páncreas (Diabetes)	2	1	1	—	
	23	13	7	—	43
III. Enf. Generales.					
Aparato Digestivo:					
Colitis. Hepatitis, Ulceras, etc.	10	3	1	—	
Corazón y Vasos:					
Reumatismo Cardíaco. Hipertensión. Hipotensión	16	7	7	—	
Infecciones agudas y crón. Tuberculosis, Sífilis, etc.	22	6	5	—	
Anemias. Avitaminosis	1	1	1	—	
	49	17	14	—	80
IV. Trastornos Psíquicos.					
Psicosis. Neurosis. Anormal. per.	5	2	1	—	8
					297

Hay 66 Malposiciones (Prolapsos. Retroversiones. Cistóceles. Rectóceles, etc.) de los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio.

Polak y Mazzola (67) en la torsión experimental de los vasos del Parametrio y tejidos contiguos encuentran Hiperplasia de Endometrio e Hipertrfia de las capas del Utero.

Mecánicamente pueden producir trastornos circulatorios los desplazamientos uterinos, tumores del Utero, Ovario, etc., embarazo, etc.

Wintherspoon (51), Anspach y Hoffmann (68) piensan que el engrosamiento de la albuginea, debido a infecciones o trastornos circulatorios, me-

cánicamente impedirían la puesta ovular y formación de quistes foliculares seguida de Hiperplasia de Endometrio.

Hay 160 condiciones anteriores o seguidas de Laparatomía que pueden ser causa de la falta de ovulación. Estos datos deben ser considerados con mucha reserva no solo porque en la práctica el engrosamiento de la albúmina es necesaria consecuencia, sino que también debe ser bilateral (?).

Entre constipación y otras enfermedades generales hay 80 casos de antecedentes y coexistentes con la Hiperplasia.

Moench (69) piensa que la constipación puede determinar congestión pelviana, había que suponer que esta congestión actúa en el sentido de la torsión experimental de Polak y Mazzola.

Las enfermedades no ginecológicas y no endocrinas pueden alterar la ovario endometrial función (33) y ser causa de trastornos menstruales.

Cook (71), Plass (72), Anspach (73), King (74), Mussey (75) y Litzenberg (76) confirman trastornos menstruales en casos de metabolismo basal bajo y aconsejan extractos tiroideos para suprimir la menorragia.

Menorragia, oligomenorrea, hipomenorrea, amenorrea han sido señalados en el hipertiroidismo (33).

Plass (72) en una serie de 24 casos con bajo metabolismo basal encontró 5 casos de Hiperplasia de Endometrio.

Allen y Henry (77), en un estudio de gran interés, encuentran definidos trastornos menstruales en la psicosis maniaco depresiva, esquizofrenia, psiconeurosis, personalidades psicopáticas, psicosis tóxicas, y las asociadas a enfermedades orgánicas, toxicomanías, etc.

Hay ocho casos de enfermas con trastornos psíquicos de diferente índole que presentan diferentes grados de Hiper. de Endom.

K. Patología.

Nota al cuadro XVIII.

—Hay tres columnas: Títulos. Grados Hiperplasia Endom. Observaciones.

—Los títulos se sub-dividen:

1. Caracteres generales.
2. Morfología de la célula glandular.
3. Estroma.
4. Vasos.
5. Extravasación.
6. Infiltración.

—Relación %:

Sigue a los títulos: Relación % con el total de casos de Hip. End.

En la columna de grados Hip. End.: Relación % con el número de casos del mismo grado.

—Notaciones:

id. Significa igual (=) en sentido *horizontal*.

+ Intensidad cualitativa.

CUADRO XVIII.

	Suave	Moderada	Marcada	Avanzada	Observac.
1. Carac. Generales					
Número gland.	aumentado	id.	id.	id.	
Basofilia (26.19%)	12.83	27.91	7.68	52.94	
	+	++	++	++	
Necrosis (69.84%)	67.16	68.91	68.71	100.00	
Edema (56.74%)	51.40	58.33	74.36	23.42	
Densidad (7.93%)	10.81	—	2.56	17.64	
Edema-Densidad (12.69%)	20.26	12.50	17.85	35.29	
Sección Glándulas					
a). Transversal	Redondo	Redondo	id.	id.	Uniformidad de las secciones en la suave.
	Oval	id.	id.	id.	
	Estrellado	id.	id.	id.	
		Proyecto intra gland.	id.	id.	Falta de uniformidad, císticas y dilatadas y diferente longitud en las colapsadas otras formas.
		Bizarra	id.	id.	
		Ramificadas	id.	id.	
b). Longitudinal	cilíndricas onduladas (+)	id.	id.	id.	
		(++)	(+++)	(++++)	
“Swiss Cheese Pattern”	no	moderado	característico	no o moder.	
Lumen: Contenido					
Células	no	a veces frecuente	id.	frecuente	id.
Material acid.	ocasional				
Poliestratificación células gland. dos o mas	8.17	100	100	100	
“Clusters” (agrupaciones celulares) (26.19%)	23.65	35.41	33.35	29.41	
2. Célula Glándula					
Forma	cilíndrica	id. cubica	id. id. plana	id. id. poligonal	cél. metaplásica, for, avanz.
Relación:	$\frac{\text{núcleo}}{\text{citoplasma}}$ -1/3	1/3, 1/2	1/3, 1/2	1/3, 1/2	1/3, 1/2
a). <i>Protoplasma</i>					
Reacción	Acidofílica	id.	id.	id.	
	Anfofílica (—)	id.	id.	id.	ocasional
Hialoplasma	Denso	id.	id.	id.	
	Homogéneo	id.	id.	id.	
Espongioplasma	Excepcionalmente discernible	id.	id.	id.	

CUADRO XVIII. (Continuación).

	Suave	Moderada	Marcada	Avanzada	Observac.
b). <i>Membrana</i>					
Definida o no	definida	id.	id.	id.	
Basal	definida	id.	id.	id.	
Borde	libre	id.	id.	id.	A veces se observan cilios en la forma marcada
c). <i>Núcleo</i>					
Forma	Oval. Redond. cigarro puro	id.	id.	id.	
Posición	Central. Basal	id.	id.	id.	
Mitosis	Frecuentes	id.	id.	id.	
Ap. Golgi	Excepcionalmente observable la imagen negativa	—	—	—	
Nucleolo	Obscuro. Rosa. Incoloro	id.	id.	id.	
Núcleoplasma	Claro, Blanquecino	id.	id.	id.	
Cromatina:					
—Granular					
(99.04%)	100	100	100	100	
—Granular-Delicada					
(17.07%)	13.51%	12.50	17.39	100	
d). "Rod Cells"	Pocas	id.	id.	id.	
e). Vacuola sub-nuclear					
(6.5%)	1.9	1.2	3.4	—	
3. <i>Estroma</i>					
a). <i>Células</i>					
Próximas	si	id.	id.	id.	
Separadas	si	id. (+)	id. (++)	id. (+)	
Forma	Fusiformes	id.	id.	id.	
<i>Citoplasma</i>					
—Hyaloplasma	Poco discernible. Densó	id.	id.	id.	
—Espongioplasma	No se observa	id.	id.	id.	
<i>Núcleo</i>					
—Forma	Oval	id.	id.	id.	
—Cromatina	Delicada	id.	id.	id.	
Nucleolo	Obscuro	id.	id.	id.	
Nucleoplasma	Blanquecino	id.	id.	id.	
Mitosis	Se observan	id.	id.	id.	
b). <i>Substancia intercelular</i>	Clara. Acidófila	id.	id.	id.	
4. <i>Vasos</i>					MIOMETRIO
a). <i>Arteria "coiled"</i>					
Diámetro (micras):					Diámetro: micras
—Basal	Menor 7, 7, 15 (15)	id.	id.	id.	Men. 7, 7
—Esponjosa	7, 30, 40	id.	id.	id.	
—Compacta	Menor 7, 14	id.	id.	id.	
Número de capas	Dos o tres	id.	id.	id.	
Hialinización	A veces	id.	id.	id.	

CUADRO XVIII. (Continuación).

	Suave	Moderada	Marcada	Avanzada	Observac.
b). <i>Capilares</i>	Se cuentan en toda la mucosa				
Dilatación		id.	id.	id.	
Dilatados		id.	id.	id.	
Engurgitados	Frecuentemente	id.	id.	id.	
Trombosis					
(48.41%)	40.54	45.86	56.41	52.94	
<i>Células:</i>					
—citoplasma:	Escaso	id.	id.	id.	
—Espungio- plasma	Dicernible	id.	id.	id.	
—Hialoplasma	Dicernible	id.	id.	id.	
—Núcleo					
Forma	Oval	id.	id.	id.	
Cromatina	Delicada	id.	id.	id.	
Nucleolo	Observable	id.	id.	id.	
Nucleoplasma	Blanquecino	id.	id.	id.	
c). <i>Venas</i>					
Distribución	Especialmente en la compacta y basal	id.	id.	id.	MIOMETRIO
Dirección	Paralelas entre si	id.	id.	id.	Se encuentran:
Aspecto	Dilatadas. Cavernosas	id.	id.	id.	Pequeñas.
Diámetro (mic.)					Medianas.
					Grandes.
					Dil. Cavern.
5. <i>Extravasación (Eritrocitos)</i>	+	++	+++	++++	
					270
6. <i>Infiltración</i>	Polimorfonucleares	id.	id.	id.	
	Predominio linfocitos	id.	id.	id.	
<i>Células Plasmáticas</i>	Casi no se observan	Mayor número	id.	id.	
<i>Células Hoffbauer</i>	No	No	ocasionales	ocasionales	

1. *Caracteres Generales.*a). *Número de Glándulas.*

En los diferentes grados de Hiperplasia de Endometrio el número de glándulas está aumentado.

Shroeder (4), Fluhman (7), Novak (5), etc. consideran característica la Hiperplasia el aumento del número de glándulas.

b). *Basofilia.*

Traut y Marchetti (89) señalan la basofilia en la Hiperplasia de Endometrio, la hemos encontrado en el 26.19%, pronunciada en la marcada y en mayor proporción en la forma avanzada.

c). *Necrosis.*

Hay 69.84% de necrosis en todas las formas de Hiperplasia. Siempre presente en la forma avanzada y muy frecuente en los otros grados (67.16% a 68.91%).

Shroeder (4) la encuentra frecuentemente. Shaw (82) piensa que es característica de la Hiperplasia de Endometrio. Fluhman (7) la halla en 43% de casos de Hiperplasia con hemorragia y cree que la cifra que da es solo aproximada porque no siempre es posible técnicamente la demostración de la necrosis.

La mayoría de los autores están de acuerdo que la necrosis está asociada a la trombosis (4) (5) (7) (84), etc.

Bartelmez (86) demuestra que resulta de la desorganización de los tejidos después de la extravasación de sangre.

Markee (85) estudiando la necrosis en implantes de endometrio en la cámara anterior del ojo de *Macacus Rhesus* encuentra que se presenta 5 a 33 horas después de la hemorragia.

Lahm (87) piensa que es consecutiva a la vasoconstricción de las arterias.

d). Edema.

No hay relación definida entre el edema y los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio. Hay 56.74% de casos, especialmente en la forma avanzada. Estaría asociado a la dilatación y estasis capilar (86) (87).

e). Densidad.

Asociada con el edema o sola la encontramos en 20.52%.

En la relación con la hiperplasia del estroma muchas veces está disfrazada por el edema.

f). Aspecto de las secciones glandulares.

El aspecto de las glándulas en la Hiperplasia del Endometrio es característico (5).

En la forma suave las secciones transversales son redondeadas, ovales, algunas veces estrelladas y de aspecto uniforme.

En la forma moderada las glándulas son ligeramente císticas y dilatadas y manifiesta desigualdad en las secciones.

Típico "Swiss Cheese Pattern" corresponde a la forma marcada.

En las formas avanzadas a las secciones redondeadas, ovales, estrelladas, con proyecciones intrapapilares y bizarras se agrega el colapso glandular

O'Leary (88) describe las modificaciones que sufren las glándulas durante la fase proliferativa y encuentra al fin de la misma aumento de número, variabilidad de longitud, sinuosas, saculadas, en forma de cinta, arracimadas, en la basal y algunas veces con correcciones entre ellas, y yemas, cilíndricas y aserpentinadas.

El tipo descrito por O'Leary lo hemos encontrado, exagerado, en la forma suave.

g). Lumen. Contenido.

Hemos encontrado restos celulares y material acidófilico en el lumen de las glándulas, frecuente en la marcada (5) (6) y ocasional en la moderada.

h). Estratificación.

Burch (9) considera en su forma suave pseudo-estratificación pero nunca más de una capa de células. Hemos hallado verdadera estratificación en 8.17% de casos de suave Hiperplasia.

Poliestratificación, dos o más capas, siempre se observa, en todos los casos, en las otras formas. (5).

i). "Clusters".

En el endometrio normal de la fase proliferativa es posible observar, especialmente en la basal, acumulos de células descritos por Taylor (10) con el nombre de "clusters".

Hay 26.19% de agrupaciones celulares o "clusters" en los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio y corresponderían a las yemas de la basal de O'Leary (88) aumentadas en número.

2. Caracteres particulares del epitelio glandular.

a). Forma.

A medida que se complica el grado de Hiperplasia y las glándulas son císticas y dilatadas la primitiva célula cilíndrica de la forma suave adquiere aspecto cúbico y plano (5) (6) (7) en las formas con "Swiss Cheese Pattern" moderado o marcado.

Célula cilíndrica es de la forma suave, cilíndrica y cúbica de la moderada y cilíndrica, cúbica y aplanada corresponden a las formas avanzadas y marcadas.

Describiremos, en un párrafo aparte la célula metaplásica, característica de la forma avanzada, destaca por su forma poligonal.

b). Relación núcleo-citoplasmática.

O'Leary (90) determina la relación núcleo-citoplasmática, por medio de la fórmula Scott-Rojarsky, en función de los volúmenes nucleares y citoplasmáticos.

Con el objeto de simplificar la observación he seguido a Sturgis (81) que usa la simple relación lineal. Los valores hallados, están en el cuadro XVIII, y corresponden a la fórmula de la célula.

c). Protoplasma.

Acidófilo, ocasionalmente anfófilo. Hialoplasma homogéneo. Expongioplasma a veces discernible en las formas suaves. Rucker (16) encuentra estos caracteres en el endometrio de monas castradas y tratadas por estrógenos.

d). Membrana.

Los contornos de la célula en los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio son claros, netos y definidos. En reducido número de casos hemos encontrado cilios en las formas marcadas.

e). Núcleo.

Central o basal (5), oval, redondo, de forma de cigarro puro en las formas suaves. Mitosis frecuentes. Nucleolos pálidos, oscuros o incoloros. Nucleoplasma blanquecino.

f). Cromatina.

La cromatina nuclear en los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio es característica. Los autores no han puesto suficiente atención en ella.

Revisando algunas decenas de preparaciones de endometrio normal en la fase proliferativa he encontrado la red cromática, neta, fácilmente distinguible y con pequeña granulaciones. Rucker (16) la describe en el endetrio normal proliferativo de Macacos.

En los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio la red cromática es fácilmente distinguible y presenta granulaciones características, semejantes a las observadas en el endomtrio normal y de la fase proliferativa, pero mas numerosas, grandes y teñidas.

Aspecto granular de la cromatina lo hemos hallado en el 99.04%.

Hay un 17.07% de casos en que se observa, en la misma preparación, asociación de la cromatina granular de la Hiperplasia y delicada, de la fase secretoria.

Los mayores valores absolutos y relativos de esta asociación corresponden a la forma marcada.

Las cifras dadas para la forma avanzada son mucho más bajas de lo que indica el cuadro XVIII. Se ha considerado en este grado el aspecto de la cromatina de la célula metaplásica que es siempre delicada.

Cual es el significado de la cromatina nuclear en la Hiperplasia de Endometrio?

Allen (52) (56) (57) demostró el rol de los estrógenos como estímulo de crecimiento de las glándulas y estromas. Hiperplasia experimental ha sido producida en animales por la inyección de estrógenos (12) (13) (14) (130) y la ha encontrado Werner y Collier (15) en mujeres castradas y tratadas por el ester benzoico de la di-hydro estrina.

Señalada la ausencia de cuerpo amarillo en el endometrio proliferativo (102) (103) (104), Shroeder (4), Shaw (82), Novak (5), etc. describen como característico de la Hiperplasia la falta de cuerpo amarillo.

Siebke (96) y Frank (100) encuentran aumentada la cantidad de substancias estrógenas en la sangre de pacientes con Hiperplasia y una mayor eliminación de estrina en la orina ha sido determinada por Mazer (95), Zondek (97), Schuschania (98) y Kuzrok (101). Estos valcres son mayores a los encontrados en la normal fase proliferativa (101 (94) (91) (92).

Estrina como estímulo de crecimiento, Hiperplasia experimental debida a la acción de estrógenos, ausencia de Cuerpo Amarillo en la Hiperplasia de Endometrio y los mayores valores de contenido estrogénico en la sangre

y orina muestran la importancia y rol que desempeña las sustancias estrogénicas en la Hiperplasia de Endometrio.

De otro lado, el estudio morfológico del endometrio no solo indica sus variaciones cíclicas (136) (137) sino que refleja la naturaleza del estímulo hormonal (52) (102). En el estudio patológico de la Hiperplasia de Endometrio la estructura más constante, y que se observa en todos los grados, es la cromatina nuclear, de aspecto francamente granular y distintiva, indica cuantitativamente una alteración que comienza un estímulo hormonal pronunciado. Concedemos, pues, a la cromatina nuclear este significado, refleja la acción estrogénica marcada en la Hiperplasia de Endometrio.

Merece nuestra atención un dato de gran importancia, la asociación de la cromatina granular de la Hiperplasia y cromatina delicada del estado secretorio. Hemos encontrado un 17.07% de estos casos.

Rucker (16), Hisaw (78) encuentran cromatina delicada y difusa en monas castradas y tratadas con progesterona. Por nuestra parte, el aspecto delicado de la cromatina nuclear lo hemos encontrado en cientos de preparaciones de la fase secretoria, al comienzo, durante y al fin de la misma (Endometrio normal).

Creemos que la cromatina delicada y granular observadas en un 17.07% de casos indica la asociación de la fase proliferativa con la secretoria.

Bartelmez (86), Novak (5), Traut (122), Hamblen (33) describen la coexistencia de los estados proliferativo y secretorio.

Señalada la ausencia de Cuerpo Amarillo en la Hiperplasia de Endometrio (4) (5) (82) la causa de la luteinización, revelada por la cromatina delicada, habría que buscarla en un factor que no se encuentra en el ovario.

Zondek (108) y Smith (107) establecen la relación hipófiso-ovarial y Hofbauer (106), en experiencias notables, prueba el rol de Hipófisis en la Hiperplasia de Endometrio de experimental. Novak y Hurd (109), Smith y Rock (115), Klinger y Burch (111) y Hamblen y colaboradores (8) (116) describen la acción luteinizante de corio-gonadotropinas en el tratamiento de la Hiperplasia de Endometrio.

Muy probable que el factor luteinizante que actúa en la Hiperplasia de Endometrio y que es revelado por el aspecto delicado de la cromatina, y veremos después por típicas vacuolas sub-nucleares, provendría de la Hipófisis Anterior.

Kurzrok (99) (101) y Burch (112) señalan antagonismo entre el principio folículo-estimulante de la Hipófisis Anterior y la proporción de estrina, medido por su inversa proporción en la excreción urinaria. Podría suponerse que el hiperestrinismo en la Hiperplasia de Endometrio inhibe el factor folículo-estimulante de la Hipófisis y pone en libertad el factor luteinizante.

g). "Rod Cells"

Características de la fase menstrual (117), excepcionalmente se les encuentra en los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio.

h). Vacuola sub-nuclear.

La interpretación de la vacuola sub-nuclear es materia de discusión.

Hisaw (118), Lendrum y Hisaw (119), Bartelmez (117) y Sturgis (81) la describen al comienzo de la fase secretoria.

Rucker (16), Zuckermann (120), Van Wageningen y Zuckermann (121) la producen experimentalmente en monas tratadas por estrógenos.

Hemos encontrado vacuola sub-nuclear en las formas suaves (1.90%), moderadas (1.20%) y marcadas (3.04%) de la Hiperplasia de Endometrio.

Novak (5) describe como posible la vacuola sub-nuclear en algunos casos de Hiperplasia de Endometrio con "Swiss Cheese Pattern".

Zuckermann (120) cree que la vacuola sub-nuclear en la Hiperplasia de Endometrio es un signo de degeneración. Nosotros encontramos 3.4% de vacuola sub-nuclear en la forma marcada y 2.97% de cromatina delicada en la misma condición, hay perfecta concordancia de cifras, que estarían en favor de vacuola correspondiente a cierta actividad secretoria. En cuanto a su mecanismo de formación sería el descrito a propósito de la cromatina delicada, desde el punto de vista histopatológico, tiene el mismo significado.

3. Estroma.

No difiere mayormente en las diferentes formas de la Hiperplasia de Endometrio.

La Basofilia, descrita a propósito de los caracteres generales, está dada por la tinción marcada de los núcleos de las células fusiformes.

Las células, aumentadas en número, están agrupadas o separadas por efecto del edema (16). Fusiformes. Citoplasma escaso. Hialoplasma y espongioplasma no discernibles. Núcleo oval. Cromatina delicada. Uno o más nucleolos oscuros o claros. Nucleoplasma "Glairely".

Substancia intercélular clara y muchas veces con material acidofílico.

4. Vasos.

a). Arterias "coiled".

Circulares, con dos o tres capas de células. A veces, ligero grado de hialinización.

Distribuidas especialmente en la basal y esponjosa, excepcionalmente se les observa en la compacta.

Diámetro en el miometrio es de 7 micras o menos, de 7, 15, 20 y raras veces más de 40 micras en la esponjosa, de 7 a 15 micras en la basal y cuando raramente se les observa en la compacta sus diámetros varían de 7 a 14 micras.

Hay dos hechos. En la mayoría de los casos, las arterias coiled no llegan a la compacta, solo alcanzan la esponjosa. El diámetro, en todos los casos, es menor en el miometrio que en el endometrio y en el endometrio los diámetros, en una misma preparación y campo, son variables.

Este tipo de arteria coiled en su distribución y relación de diámetros entre el miometrio y endometrio corresponde al que Daron (123) ha descrito en la menstruación de tipo anovulatorio.

Markee (127) demuestra que las arterias coiled se dilatan anormalmente y que son más permeables por la acción de los estrógenos.

b). Venas.

Se les encuentra especialmente en la compacta y basal, paralelas entre sí, dilatadas y muchas veces con aspecto cavernoso. En el miometrio hay pequeñas, medianas y grandes venas dilatadas o no.

c). Capilares.

Distribuidos en toda la mucosa. Dilatados, engurgitados y trombados (48.41%).

Células de citoplasma escaso. Espongioplasma y hialoplasma discernibles. Núcleo oval. Cromatina delicada. Nucleolo observable. Nucleoplasma blanquecino.

Hemorragia e Hiperplasia de Endometrio.

Se puede intentar una explicación mecánica de la hemorragia en la Hiperplasia de Endometrio.

La acción estrogénica marcada y persistente en la hiperplasia estimularía notablemente los cambios rítmicos vasculares (127) (128). Constricciones y dilataciones sucesivas y alternadas de la arteria coiled, en modelos complicados, determinarían estasis capilar y venoso, aumento de presión intracapilar, diapedesis y rhexis (128) (86) (87). El hematoma formado, trombosis y espasmo de las coiled producirían necrosis en las paredes de los vasos y estroma, al desprenderse los tejidos no solo tendría curso libre el hematoma sino que también se producirían roturas vasculares y segunda causa de hemorragia.

5. Extravasación (Eritrocitos).

Se le observa en los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio. Su mecanismo estaría asociado a los cambios rítmicos vasculares (128).

6. Infiltración.

Polimorfonucleares con predominio de linfocitos se observan en los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio sin que haya relación definida con el grado.

Algunas células plasmáticas son reconocibles en las formas moderada, marcada y avanzada.

Células tipo Hofbauer (132) se han encontrado ocasionalmente.

La infiltración leucocitaria con predominio de linfocitos y algunas células plasmáticas ha sido observada por Novak y Linde (129), de manera especial en la fase menstrual.

Shroeder (4), Shaw (58), Fluhman (7), Novak (5), etc. describen la infiltración leucocitaria en la Hiperplasia de Endometrio.

7. *Metaplasia.*

Descrita por Fluhman, Shaw (58) y Novak (133) en la Hiperplasia de Endometrio. Taylor (10) la considera en los casos avanzados y vecinos al Adenocarcinoma.

Hemos encontrado 17 casos de Hiperplasia avanzada con típica Metaplasia. Considero que la Metaplasia define el carácter avanzado del grado de Hiperplasia.

La célula metaplásica es característica. Poligonal. Individualizada o a manera de sintio. Protoplasma acidófilo. Hialoplasma y espongioplasma muchas veces discernibles. Núcleo grande, redondeado. Cromatina delicada. Uno o más nucleolos no siempre distinguibles.

El origen de la célula metaplásica no se ha dilucidado todavía (5). Overholser (134) y Nelson (135) producen metaplasia en el cervix de monas por medio de estrógenos lo que probaría la importancia del estímulo hormonal en su mecanismo.

Morfológicamente la célula metaplásica de la forma avanzada de la Hiperplasia de Endometrio no se diferencia de las que he observado en la Metaplasia de Cervix y Adenoacantoma del Utero. Probablemente estas tres células tienen una matriz común que provendría de elementos no diferenciados del estroma.

Reversibilidad de los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio.

El cuadro XIX muestra la evolución y reversibilidad de los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio.

CUADRO XIX (Número casos)

GRADO HIPERPLASIA	TIEMPO DE EVOLUCION (Número de años)						
	1	2	3	4	5	6	
a) <i>Evolución Progresiva</i>							
Suave transforma. Moder.	4	—	—	—	1	1	
” ” Marc.	4	1	—	—	—	—	
” ” Avanz.	1	—	—	—	—	—	
Moder. transfor. Marcada	5	2	—	—	—	—	
” ” Avanz.	1	—	—	—	—	—	
	15	3	—	—	1	1.	20
b) <i>Evolución Regresiva</i>							
Suave transf. Normal	1	1	—	—	—	—	
Mod. ” Suav.	5	5	—	—	—	—	
Marc. ” Mcd.	4	5	—	1	—	—	
Marc. ” Suav.	1	—	—	—	—	—	
Avanz. ” Marc.	—	—	—	1	—	—	
	11	10	—	2	—	—	22
	TOTAL						42

Hay dos tipos de evolución progresiva (desfavorable) y regresiva (favorable).

Los diferentes grados de la Hiperplasia se transforman sucesivamente, unos en otros. El cambio no es brusco, probablemente si se hubieran tomado mayor número de biopsias separadas por corto intervalos de tiempo no se daría ninguna excepción.

A juzgar por lo que se observa en el cuadro XIX, la transformación de unos grados en otros es lenta, lo que hace pensar en cierta persistencia de la forma, como si hubiera resistencia al cambio.

La transformación de unos grados en otros es reversible.

Severidad de la Enfermedad y grado de Hiperplasia.

Hay sobrados motivos para suponer que el grado de Hiperplasia corresponde al de enfermedad, en otras palabras, el grado mide la evolución de la enfermedad.

a). Razones Histológicas.

Es indudable que los grados de Hiperplasia, próximos al Endometrio proliferativo normal y que histológicamente tienen gran semejanza, son tipos benignos y aquellos como los de la forma Avanzada, lejos del tipo normal y próximos al Adenoacantoma, corresponden a las formas severas de Hiperplasia. (No quiero decir malignos. Vea la discusión a propósito de Hiperplasia y Cáncer. Pág. 14).

b) Razones Clínicas

i) *Ciclo Menstrual y grado de Hiperplasia*

Un estudio cuidadoso del tipo menstrual y el grado de Hiperplasia revela (pág. 7).

% REFERIDO A CADA CASO

Grado Hiperp.	Definido Ciclo	No Definido Ciclo
Suave	46.68	53.32
Moderado	11.79	88.21
Marcado	6.27	93.73
Avanzado	--	100.00

Ciclo menstrual definido se observaría principalmente en la forma suave.

Ciclo no definido, en elevada proporción, corresponde a las otras formas casi 100% en la marcada y 100% en la avanzada.

ii) *Duración de la enfermedad*

Las formas avanzada y arrancada tienden a una mayor duración (pág. 10).

iii) *Evolución*

Los diferentes grados son reversibles.

III RESUMEN.

Se ha hecho un estudio clínico e histopatológico de los diferentes grados de Hiperplasia de Endometrio, haciendo la revisión de 1087 láminas entre curetajes, biopsias y secciones y el estudio de 642 historias clínicas con un total de 3852 ciclos menstruales.

No hay definida relación entre los diferentes grados de Hiperplasia y la edad.

El 57.6% de casos están comprendidos entre los 35 y 50 años. 3.7% corresponden a la época de la menarquia y 7.2% a la post-menopausa.

La forma suave es la mas frecuente (62.4%), siguen la moderada (19.0%), marcada (16.9%) y avanzada (1.7%).

Con ligeras modificaciones, he seguido la clasificación de Fluhman para el estudio de los ciclos menstruales.

Sin ser absoluta, hay relación entre la Hiperplasia considerada en conjunto y los diferentes grados de Hiperplasia con el tipo de trastorno menstrual.

El 74.31% del total de casos de Hiperplasia presentan ciclo no definido, 19.0% están precedidos de normal menstruación, 42.05% precedidos de atípica menstruación y 8.09% precedidos de amenorrea.

Con relación a los diferentes grados se observa que todos los casos de avanzada Hiperplasia presentan no definido ciclo y lo presentan también 93.73% de marcada Hiperplasia, 88.21% de moderada y solo el 53.32% de suave Hiperplasia. Definitivamente, el tipo de trastorno menstrual guarda relación con el grado de Hiperplasia.

En un 5.76% de casos suaves, moderados y marcados el ciclo menstrual es normal (!).

Los mayores trastornos menstruales se encuentran entre los 40 y 50 años.

Sin ser regla absoluta, hay tendencia de las formas marcadas y avanzadas a una mayor duración de la hemorragia.

La Hiperplasia, en cierta forma, modifica el tipo de menstruación de la época de la menarquia y aquella de la pre-menopausa.

No hay relación entre los períodos de amenorrea, edad y duración de la hemorragia de la post-menopausa y los diferentes grados de Hiperplasia de Endometrio.

La infertilidad coexiste con la Hiperplasia. Probablemente aborto e Hiperplasia están influenciados por el mismo trastorno endocrino.

Hay 44.28% de dismenorrea en pacientes con diferentes grados de Hiperplasia.

Hemos encontrado diferentes condiciones patológicas asociadas a la Hiperplasia.

Cervicitis, pólipos cervicales, erosiones del cervix, etc., no tienen relación con la Hiperplasia.

Asociada a la Hiperplasia, probablemente debida a la misma causa, se han encontrado: Fibromiomas. Adenomiomas.

Independiente de la hiperplasia y asociada a ella hay endometritis crónica, retención de productos de concepción, pólipos endometriales y adenocarcinoma de útero. En el estado actual de nuestros conocimientos no es posible establecer una etiología común entre el Adenocarcinoma de Endometrio y la Hiperplasia.

Hemos encontrado otras asociaciones de gran interés y cuyo significado es bien conocido. Quistes foliculares de Ovario. Tumores de la Granulosa y Theca. Endometriosis del Ovario. Congestión pasiva y Quiste del Ovario.

Los antecedentes patológicos que preceden a la Hiperplasia han sido clasificados en cuatro grupos (véase pág. 76).

En ciertos casos las retroversiones, laparatomías, etc., pueden evitar la ovulación y ser causa de Hiperplasia.

Hay 43 endocrinopatías (Enf. del Tiroides, Pancreas y Obesidad) que positivamente son causas de trastornos menstruales pero sin que podamos decir que son causa de Hiperplasia.

Las enfermedades generales y los trastornos psíquicos alteran la función menstrual.

2. Patología

Hay cuatro grados de Hiperplasia de Endometrio. Suave. Moderado. Marcado y Avanzado. (Cuadro XVIII).

En los diferentes grados el número de glándulas está aumentado.

La basofilia es pronunciada en la forma marcada y avanzada, sólo hay 26.19% de casos.

Hay 69.84% de necrosis en todas las formas de Hiperplasia. No falta en la forma avanzada y frecuente en los otros grados, probablemente sigue a la hemorragia.

Hay 56.74% de casos de edema, no guarda relación con los diferentes grados.

La densidad sola o asociada con el edema la encontramos relativamente en pocos casos.

El aspecto de las secciones glandulares es característico. En las formas suaves se aproxima al tipo descrito en el normal proliferativo endometrio. "Swiss Cheese Pattern" moderado y marcado en los grados de igual nombre. En la forma avanzada, a los mas variados tipos de secciones se agrega típico colapso glandular.

Los restos celulares y el escaso material acidófilico que se encuentran en el lumen de las glándulas tiene para nosotros escasa significación.

Encontramos pseudo-estratificación y estratificación en un 8.17% de casos de suave Hiperplasia. Poliestratificación siempre se observa en las otras formas.

Hay 26.19% de "Clusters" en los diferentes grados de Hiperplasia de Endometrio, corresponderían a un aumento del número de yemas descritos en la basal por O'Leary.

Célula cilíndrica es de la forma suave. Cilíndrica y cúbica en la forma moderada. Cilíndrica, cúbica y plana en la marcada. Cilíndrica, cúbica, plana y la poligonal célula metaplásica se encuentra en la forma avanzada.

La relación núcleo-citoplasmática está en relación con la forma de la célula.

Los caracteres del protoplasma, membrana y núcleo están sumarizados en el cuadro XVIII (pág. 17).

Cromatina. La cromatina en los diferentes grados de Hiperplasia es de lo más característica. Red cromática clara y granulaciones numerosas y bien teñidas.

Aspecto granular de la cromatina lo hemos hallado en 99.04% de casos.

En el estudio patológico de la Hiperplasia es la estructura mas constante, se le observa en todos los grados. Refleja la acción estrogénica marcada en la Hiperplasia de Endometrio.

Hemos encontrado en un 17.07% cromatina delicada de la fase secretoria y granular de la Hiperplasia, que indicaría la asociación de las dos fases. Pensamos que el factor luteinizante tendría su origen en la Hipófisis anterior

y que sería puesto en libertad debido a la inhiación del principio foliculoestimulante por el exceso de estrina.

Se observan pocas "Rod Cells".

Hay 6.5% de vacuola sub-nuclear, especialmente en la forma marcada, tiene el mismo significado histopatológico de la cromatina delicada.

En estroma no difiere mayormente en los diferentes grados de la Hiperplasia. Las células aumentadas en número, están agrupadas o separadas.

VASOS

En la mayoría de los casos las arterias coiled no llegan a la compacta, solo alcanzan la esponjosa. El diámetro de las coiled, en todos los casos, es menor en el endometrio que en el miometrio.

Venas distribuidas especialmente en la compacta y basal, en algunos casos, dilatadas y de aspecto cavernoso. Capilares dilatados, engurgitados y trombosados. La distribución general de los vasos corresponde al tipo descrito por Markee en el ciclo anovulatorio.

La hemorragia en la Hiperplasia de Endometrio, independiente del grado, podría explicarse por las alteraciones rítmicas vasculares estimuladas por el exceso de estrina.

En los diferentes grados de Hiperplasia de Endometrio hay extravasación de Eritrocitos y en relación con los cambios rítmicos vasculares.

Independiente del grado de Hiperplasia se observa infiltración leucocitaria con predominio de linfocitos. Se observan algunas células plasmáticas y una que otra célula tipo Hofbauer.

La metaplasia define el grado avanzado de la Hiperplasia, es su característica. Probablemente, la célula metaplásica se originaría de elementos no diferenciados del estroma.

Los diferentes grados de Hiperplasia de Endometrio son reversibles, es decir, pueden transformarse unos en otros.

IV. CONCLUSIONES

1. Hay cuatro grados de Hiperplasia de Endometrio. Suave. Moderado. Marcado. Avanzado.
2. Los diferentes grados se distinguen, unos de otros, por sus caracteres histopatológicos.
3. La forma suave es vecina y próxima al Endometrio normal de la fase proliferativa. Las formas moderada y marcada presentan típico "Swiss Cheese Pattern". Ocupan posición intermedia. La forma avanzada, la mas alejada del Endometrio normal y en los límites con el Adenoacantoma, es el tipo de Hiperplasia severa.
4. La menstruación en la Hiperplasia de Endometrio es atípica y corresponde al grupo de los ciclos no definidos. La menstruación es normal solo en 5.76% de casos.

5. Frecuencia de menstruación atípica, de ciclo no definido, y grado de Hiperplasia de Endometrio guardan cierto paralelismo.
6. Los diferentes grados de Hiperplasia se observan especialmente en la premenopausa pero se les encuentra también en las otras épocas de la actividad genital de la mujer y en la post-menopausa.
7. Infertilidad, aborto, dismenorrea, no están en relación definida con los diferentes grados de la Hiperplasia y su causa depende, muy probablemente, del mismo factor endocrino.
8. Los grados están asociados a muchas condiciones patológicas ginecológicas, y sólo establecidas las relaciones entre los Quistes Foliculares y tumores de la Granulosa y Theca del ovario. No hemos encontrado relación entre las demás condiciones y las diferentes formas de Hiperplasia.
9. No nos ha sido posible establecer relación entre los antecedentes patológicos y los diferentes grados.
10. En el estado actual de nuestros conocimientos no es posible establecer relación etiológica entre los diferentes grados de Hiperplasia, especialmente la forma avanzada, y el Adenocarcinoma de Utero.
11. La estructura que mas significado tiene en los diferentes grados de la Hiperplasia de Endometrio es la cromatina nuclear, desde el punto de vista morfológico, es distintiva en la Hiperplasia y, refleja los mas complejos estímulos hormonales.
12. En pocas instancias, los estados proliferativo y secretorio pueden estar asociados en los diferentes grados de Hiperplasia.
13. La distribución de los vasos, independiente del grado, en la Hiperplasia de Endometrio corresponde al tipo descrito por Markee en ciclos anovulatorios.
14. Los diferentes grados de Hiperplasia de Endometrio son reversibles entre si.
15. La forma de Hiperplasia mide el grado de evolución de la enfermedad.

R. Gordillo Delboy

CONCLUSIONS

1. There are four grades of endometrial hyperplasia: slight, moderate, marked, and advance.
2. The difference in the various grades, one from the other, is made from the histopathological characteristics.
3. The slight grade borders on the proliferative phase of normal endometrium. The moderate and marked grades present the typical "Swiss cheese pattern", and occupy an intermediary position. The advanced grade is the furthest removed from normal endometrium and borders on adenoacanthoma; it is the most severe form of hyperplasia.
4. Menstruation with endometrial hyperplasia is atypical and falls into the group of ill-defined cycles. It is normal only in 5.76% of cases.
5. There is a certain parallelism between frequency of atypical menstruation, of an ill-defined cycle, and the grade of endometrial hyperplasia.

6. The different grades of hyperplasia are observed especially in the pre-menopausal period, but they are also found in the other periods of genital activity and in the post-menopausal period.
7. Infertility, abortion, and dysmenorrhea are not in any definite relationship with the various grades of hyperplasia, and their cause depends, very probably, on the same endocrine factor.
8. The various grades are related to many pathological gynecological conditions, but only their relationship was established to follicular cysts and tumors of the granulosa and theca layers of the ovary. No relationship was found between the other conditions and the various forms of hyperplasia.
9. It was not possible to establish any relationship between the pathological facts of the past history and the different grades.
10. On the basis of our actual knowledge, it is not possible to establish any etiological relationship between the various grades of hyperplasia, especially the advanced form, and adenocarcinoma of the uterus.
11. The histopathological structure of most significance in the various forms of hyperplasia is the nuclear chromatin, which is distinctive in hyperplasia and reflects the complex hormonal stimuli.
12. In a few instances, the proliferative and the secretory stages can be related to the various grades of hyperplasia.
13. The distribution of the vessels, independent of the grade, in endometrial hyperplasia corresponds to the type described by Markee in anovulatory cycles.
14. The various grades of endometrial hyperplasia are reversible among themselves.
15. The grade of hyperplasia measures the degree of evolution of the disease.

BIBLIOGRAFIA

1. Cullen, T. S.: *Cancer of the Uterus*. New-York: D. Appleton & Co. 1908.
2. Cullen, T. S.: *Adenomyoma of the Uterus*. Philadelphia: W. B. Saunders & Co. 1908.
3. Cullen, T. S.: *Am. J. Obst.* lxxv. 996. 1917.
4. Shroeder, R.: *Anatomische studien zur normalen und pathologischen Physiologie des menstruationszyklus*. *Arch. f. Gynaek* 104. 27. 1915 (Trad.)
5. Novak, E.: *Gynecological and Obstetrical Pathology*. Philadelphia. W. B. Saunders Co. 1944.
6. Novak, E., and Martzloff, K. F.: *Hyperplasia of the Endometrium*. A clinical and pathological study. *Am. J. Obs. and Gyn.* 8. 385. 1924.
7. Fluhman, C. F.: *Hyperplasia of the Endometrium and the Hormones of the Anterior Hypophysis and the Ovaries*. *Surg. Gyn. and Obst.* 52. 1051. 1931.
8. Hamblen, E. C., and Thomas, W. L.: *Hyperplasia of Endometrium*. A study of Endometrium after treatment. *Sou. Med. Journ.* 29. 289. 1936.
9. Burch, J. C., Phelps, D. and Wolfe, J. M.: *Endometrial Hyperplasia*. *Arch. Path.* 17. 799. 1934.
10. Taylor, H. C.: *Endometrial Hiperplasia and Carcinoma of the Body of the Uterus*. *Am. Journ. Obst. and Gynec.* 23. 309. 1932.
11. Novak, E.: *The Bearing of Recent Work on the Anterior Hormones upon Gynecological Problems, with Especial Reference to Disorders of Menstruation*. *Endocrinology*. 15. 273. 1931.
12. Burch, J. C., Williams, W. L., and Cunningham, R. S.: *Etiology of Endometrial Hyperplasia*. *Surg. Gyn. and Obst.* 53. 388. 1931.
13. Burch, J. C.; Williams, W. L. Wolfe, J. M., and Cunningham, R. S.: *Hypophyseal-Ovarian Relationship. Quantitative Studies with Special Reference to Hyperplasia of Endometrium*. *J. A. M. A.* 97. 1859. 1931.
14. Burch, J. C., Wolfe, J. M., and Cunningham, R. S.: *Experiments on Endometrial Hyperplasia*. *Endocrinology*. 16. 541. 1932.
15. Werner, A. A., and Collier, W. D.: *Effect of Theelin Injections on Castrated Woman, with Histological Report*. *J. A. M. A.* 100. 633. 1933.
16. Rucker, Cleveland: *Cytological and Histological Observations on the Epithelial*,

- Connective and Vascular Tissues of the Endometrium of Macaques under various Experimental Conditions. *Endocrinology*. 28. 388. 1941.
17. Hamblen, E. C.: Clinical Correlates of Functional Uterine Bleeding. *Sou. Med. J.* 32. 308. 1939.
 18. Fluhman, C. F.: The Length of the Human Menstrual Cycle. *Am. J. Obst. and Gyn.* 27. 73. 1934.
 19. Allen, Edward: The Irregularity of the Menstrual Function. *Am. J. Obst. and Gyn.* 25. 705. 1933.
 20. Richard, O. W.: Systematic Variation in the Human Menstrual Interval. *Am. J. Med. Sci.* 190. 641. 1935.
 21. King, J. L.: Menstrual Intervals. *Am. J. Obst. and Gyn.* 25. 583. 1933.
 22. Corner, G. W.: Ovulation and Menstruation in *Macacus Rhesus*. *Cont. Embriol.* 15. 73. 1923.
 23. Allen, E.: The Menstrual Cycle of the Monkey, *Macacus Rhesus*. Observation on Normal Animals the Effect of Removal of the Ovaries and the Effects of Injections of Ovarian and Placental Extracts into the Spayed Animals. *Contrib. Embriol.* 19. 1. 1927.
 24. Hartmann, C. G.: Studies in the Reproduction of the Monkey *Macacus (Pithecus) Rhesus* with Special Reference to Menstruation and Pregnancy. *Const. Embriol.* 24. 1. 1932.
 25. Graves, W. P.: *Gynecology*. Philadelphia. W. B. Saunders.
 26. Graves, W.: *Gynecology*. Philadelphia. W. B. Saunders Co. 1929.
 27. De Lee, T.: *Obstetrics*. Philadelphia. W. B. Saunders Co. 1943.
 28. Novak, E.: *Menstruation and Its Disorders*. New York. D. Appleton. 1931.
 29. Kelly: *Medical Gynecology*. New York. D. Appleton Co. 1908.
 30. Hartmann, C. G.: The Fertile Period of Menstrual Cycle in the Monkey. *Anat. Record.* 44. 226. 1929.
 31. Hartmann, C. G.: The Hormonology of Menstruation. New Observations of Intermenstrual Bleeding in the Monkey. *J. A. M. A.* 92. 1922. 1929.
 32. Hartmann, C. G.: The Phylogeny of Menstruation. *J. A. M. A.* 97. 1863. 1931.
 33. Hamblen, E. C.: *Endocrinology of Woman*. Springfield III. Charles C. Thomas. 1945.
 34. Fluhman, C. F., and Morsy, D.: Relation of the Hemorrhage to the Events of Menstrual Cycle and to the Pathological Findings. *Am. J. Obst. and Gyn.* 21. 455. 1931.
 35. Mills, C. A.: Geographic and Time Variations in Body Growth and Age at Menarche. *Human Biol.* 9. 43. 1934.
 36. Engle, E. T., and Shelesnyak, A.: First Menstruation and Subsequent Menstrual Cycles of Pubertal Girls. *Human Biol.* 6. 431. 1934.
 37. Hawkinson, L. P.: The Menopausal Syndrome. *J. A. M. A.* III. 390. 1938.
 38. Bischof, P. M.: The Menopause. *Brit. Med. Journ.* 1819. 1937.
 39. Rubin, I. C., A. H. Curtis: *Obstetrics and Gynecology* Philadelphia. W. B. Saunders Co. 1933.
 40. Stein, I. F.: Further Studies in Infertility and Sterility. *Sur. Gyn. and Obst.* 67. 731. 1938.
 41. Mazer, C., Israel, S. L., and Charney, C. W.: The Endocrine Factors in Sterility Patients. *Pen. Med. Journ.* 41. 1009. 1938.
 42. Kotz, J., and Parker, E.: Etiological Factors in Sterility. *Am. J. Obst. and Gyn.* 37. 233. 1939.
 43. Taussing, F. J. B.: *Abortion, Spontaneous and Induced. Medical and Social Aspects*. St. Louis. C. V. Mosby Co. 1936.
 44. Rakoff, A. E.: Studies on Concentrations of Estrogenic and Gonadotropic Hormones in Serum of Pregnant Woman. *Am. J. Obst. and Gyn.* 38. 371. 1939.
 45. Smith, G. V. S., and Smith, O. W.: Estrongen and Progestin Metabolism in Pregnant Woman. *Am. J. Obst. and Gyn.* 39. 405. 1940.
 46. Hirst, D. W., Hamblen, E. C., and Cuyler, W. K. J.: *Clin. Endocrin.* 2. 242. 1942.
 47. Crossen, H. S. and Crossen R. J.: *Diseases of the Woman*, St. Louis. The C. V. Mosby. 1944.
 48. Brewer, J. I., and Jones, H. O.: A Study of the Corpora Lutea and the Endometrium in Patients with Uterine Fibroids. *Am. J. Obst. and Gyn.* 41. 733. 1941.
 49. King, J. E.: Endometrial Hiperplasia and Its Relations to Endocrine Disfunctons. *Am. J. Obst. and Gyn.* 26. 582. 1933.
 50. Wintherspoon, J. T.: Interrelationship between Ovarian Follicle Cysts, Hyperplasia of Endometrium and Fybromyomata. Possible Etiology of Uterina Fibroids. *Surg. Gyn. and Obst.* 56. 1026. 1933.
 51. Wintherspoon, J. T., and Buttar, V.: The Etiology of Uterine Fibroids. *Sur. Gyn. and Obst.* 58. 57. 1934.

52. Frankl, C.: Adenomyosis Uteri. *Am. J. Obst. and Gyn.* 10. 680. 1925.
53. Graves, W. P.: Relationship of Ectopic Adenomyomata to Ovarian Function. *Am. J. Obst. and Gyn.* 10. 665. 1925.
54. Torpin, R., Pun, E., and Peeples, W. J.: The Etiological and Pathological Factors in a Series of 1741 Fibromyomas of the Uteri. *Am. J. Obst. and Gyn.* 44. 569. 1942.
55. Novak, E.: Observations on Gynecological Aspects of Endocrinology. *Brit. Med. Journ.* 2. 553. 1933.
56. Allen, E., and Doisy, E. A.: An Ovarian Hormone. Preliminary Report on Its Localization, Extraction and Partial Purification and Action in Test Animals. *J. A. M. A.* 81. 819. 1923.
57. Allen, E., Danforth, C. H., and Doisy, E. A.: Sex and Internal Secretion. Baltimore. Williams and Wilkins. 2d. edition. 1939.
58. Shaw, W.: Irregular Uterine Haemorrhage. *Journ. Obst. and Gyn. Brit. Emp.* 36. 1. 1929.
59. Meyer, R.: The Pathology of Some Special Ovarian Tumors and their Relation to Sex Characters. *Am. J. Obst. and Gyn.* 22. 697. 1931.
60. Novak, E.: Granulosa Cell Ovarian Tumors as Cause of Precocious Puberty, with Report of 3 Cases. *Am. J. Obst. and Gyn.* 26. 505. 1933.
61. Novak, E.: Granulosa Cell Carcinoma of Ovary as Cause of Postmenopausal Bleeding. *Am. J. Surg.* 28. 595. 1934.
62. Novak, E., and Brawner, J. N.: Granulosa Cell Tumors of the Ovary. Clinical and Pathological Study of 36 cases. *Am. Journ. Obst. and Gyn.* 28. 637. 1934.
63. Melnick, P. F., and Kantner, A. E.: Theca Cell Tumors of the Ovary. *Am. J. Obst. and Gyn.* 27. 41. 1934.
64. Bland, P. B., and Goldstein, L.: Granulosa Cell and Brenner Tumors of the Ovary. *Surg. Gyn. and Obst.* 61. 250. 1935.
65. Geist, S. H.: Histogenesis of Certain Ovarian Tumors and Their Biologic Effects. *Am. J. Obst. and Gyn.* 30. 650. 1935.
66. Greenhill, J. P., and Greenblatt, R. B.: Status of Thecoma and Its Relationship to Granulosa Cell Tumor. *Am. J. Obst. and Gyn.* 36. 684. 1938.
67. Polak, J. O., and Mazzola, V. P.: Effects of Experimental Torsion on the Vessels of the Parametrium and Contiguous Tissues. *Am. J. Obst. and Gyn.* 21. 658. 1931.
68. Anspach, B. M., and Hoffman, J.: The Foundation of an Endocrine Clinic for the Study and Treatment of Amenorrhea, Uterine Bleeding and Sterility. *Am. J. Obst. and Gyn.* 24. 1. 1932.
69. Moench, G. L.: Etiology of Adenomyositis and Uterine Fibromyomas, on Hypothesis. *Am. J. Obst. and Gyn.* 28. 682. 1929.
70. King, J. E.: Endometrial Hyperplasia and Its Relation to Endocrine Dysfunction. *Am. J. Obst. and Gyn.* 26. 582. 1933.
71. Cooke, W. R.: Clinician Experiments with Thyroid in Gynecic Practice. *Sou. Med. Journ.* 24. 20. 1931.
72. Plass, E. E.: Observations on the Functional Menstrual Disturbances of Adolescents. *Am. J. Obst. and Gyn.* 21. 205. 1931.
73. Anspach, B. M., and Hoffman, J.: Observations on the Endocrine Diagnosis and Treatment of Amenorrhea and Functional Uterine Bleeding. *Am. J. Obst. and Gyn.* 26. 147. 1933.
74. King, J. E.: Endometrial Hyperplasia and Its Relation to Endocrine Dysfunction. *Am. J. Obst. and Gyn.* 26. 582. 1933.
75. Mussey, R. D., and Haines, S. F.: Amenorrhea and Oligomenorrhea Associated with low Metabolism Rates, *Am. J. Obst. and Gyn.* 27. 404. 1934.
76. Allen, E. B., and Henry, G. W.: The Relation of Menstruation.
76. Litzenberg, J. C., and Carey, J. B.: The Relation to Basal Metabolism to Gestation. *Am. J. Obst. and Gyn.* 17. 550. 1929.
77. Allen, E. B., and Henry, G. W.: The Relation of Menstruation to Personality Disorders. *Am. J. Psychiat.* 13. 239. 1939.
78. Hisaw, F. C.: The Physiology of Menstruation in *Macacus Rhesus* Monkeys. *Am. J. Obst. and Gyn.* 29. 638. 1935.
79. Ehrlich, H. E.: Necrosis or Thrombosis in the Abnormally Bleeding Endometrium? *A. J. Obst. and Gyn.* 42. 484. 1941.
80. Bartelmez, G. W.: Menstruation. *Physiol. Review.* 17. 28. 1927.
81. Sturgis, H. S., and Meigs, J. V.: Endometrial Cycle and Mechanism of Normal Menstruation. *Am. J. Surg.* 33. 369. 1936.
82. Shaw, W.: Irregular Uterine Haemorrhage. *J. Obs. and Gyn. Brit. Emp.* 36. 1. 1929.
83. Novak, E.: The Etiology and Treatment of Functional Uterine Bleeding. *Sou. Med. J.* 25. 261. 1932.

84. Ehrlich, H. E.: Necrosis or Thrombosis in the Abnormally Bleeding Endometrium? *Am. J. Obst. and Gyn.* 42. 482. 1941.
85. Markee, F. J.: Menstruation in Intraocular Endometrial Transplants in the Rhesus Monkey. *Cont. Embriol.* No. 177. Vol. 28. 221. 1940.
84. Ehrlich, H. E.: Necrosis or Thrombosis in the Anormally Bleeding Endometrium? *Human Uterus. Cont. Embriol.* No. 142. Vol. 24. 141. 1933.
87. Bartelmez, G. W.: *Phys. Rev.* 17. 28. 1937.
88. O'Leary, J. L.: Form Changes in the Human Uterine Gland During the Menstrual Cycle and in Early Pregnancy. *Am. J. Anat.* 43. 289. 1929.
89. Traut, H., and Marchetti, A.: Inédito.
90. O'Leary, J. L.: A Quantitative Study of the Relation to Cytoplasm in the Human Endometrium During the Menstrual Cycle. *Anat. Rec.* 50. 33. 1931.
91. Smith, van G. and Smich, O. W.: The Luatitative Determination of Urinary Oestrin. *Am. y Phys.* 112-340. 1935.
92. Gustavson, R. G., Mason, L. M., Hays, E., Wood, T., and D'Armour, E. F.: The Quantitative Determination of Estrogenic Substances in Normsl Female Urine During the Menstrual Cycle. *Am. J. Obst. and Gyn.* 35. 115. 1938.
93. Allen, E.: The Menstrual Cycle of the Monkey, *Macacus Rhesus. Cont. Embriol.* No. 380. Vol. 19. 1. 1927.
94. Frank, R., Frank, M. L., and Gustavson, R. G.: Demonstration of the Female Sex Hormone in the Circulating Blood. I. Preliminary Report. *J. A. M. A.* 85. 510. 1925.
95. Mazer, Ch., and Hoffman, J.: The Diagnosis of Early Pregnancy Through the Detection of Female Sex Hormone in the Urine. *Am. J. Obst. and Gyn.* 17. 186. 1929.
96. Siebke, H. Quoted by Fluhman: *Surg. Gyn. and Obst.* 52. 1051. 31.
97. Zondek, B. Quot. by Fluhman: *Surg. Gyn. and Obst.* 52. 1051. 1931.
98. Schuschania, P. Quot. by Fluhman: *Surg. Gyn. and Ob.* 52. 1051. 1931.
99. Kurzrok, R.: The Estimation of Estrin and the Follicle Stimulating Hormone in the Urine as an Index of Therapy in Menstrual Dysfunction, *Endocrinology.* 16. 361. 1932.
100. Fank, R. T.: The Role of the Female Sex Hormone. *J. A. M. A.* 97. 182. 1935.
101. Kurzrok, R.: *The Endrocines in Obstetrics and Gynecology.* Baltimore. The Williams and Wilkins Co. 1937.
102. Corner, G. W., and Allen, M. W.: *Physiology of the Corpus Luteum.* *Am. J. Phys.* 88. 326. 1929.
103. Hisaw, F. L., and Leonard, S.: Relation of the Follicular and Corpus Luteum Hormones in the Production of Progestational Proliferation of the Rabbit's Uterus. *Am. J. Phys.* 92. 574. 1930.
104. Allen, W. M. *Physiology of the Corpus Luteum.* *Am. J. Phys.* 92. 612. 1930.
105. Novak, E.: The Use of Anterior Pituitary Luteinizing Substance in the Treatment of Functional Uterine Bleeding. *Am. J. Obst. and Gyn.* 22. 501. 1931.
106. Hofbauer, J.: Concerning the Etiology of Hyperplasia of Endometrium. *Sur. Gyn. and Obst.* 52. 22. 1931.
107. Smith, P. E., and Engle, E. T.: Experimental Evidence Regarding de Role of the Anterior Pituitary in the Development and Regulation of the Genytral System. *Am. J. Anat.* 40. 159. 1927.
108. Zondek, B. Quoted by Novak, A. J.: *Obst. and Gyn.* 22. 501. 1931.
109. Novak, E., and Hurd, G. B.: The Use of Anterior Pituitary Luteinizing Substance in the Treatment of Functional Uterine Bleeding. *Am. J. Obst. and Gyn.* 22. 501. 1931.
110. Geist, S. H., and Spielman, F.: The Therapeutic Value of Antuitrin-S in Menometrorrhagia. *Am. J. Obst. and Gyn.* 22. 518. 1935.
111. Klinger, H. H., and Burch, J. C.: The Effect of Extracts of the Urine of Pregnant Wcman on the Hyperplastic Endometrium. *Am. J. Obst. and Gyn.* 26. 17. 1933.
112. Burch, L. E., and Burch, J. C.: Endometrial Hyperplasia. *Am. J. Obst. and Gyn.* 25. 862. 1933.
113. Gabrielanz, A.: Treatment of Functional Uterine Bleeding with Extract of Placenta. *Am. J. Obst. and Gyn.* 28. 262. 1934.
114. Fluhman, C. E.: Anterior Pituitary Hormone in the Blood of Woman. *Endocrinol.* 15. 177. 1931.