

## Reacción de Arias Stella. Una visión en perspectiva

Pedro J. Grases

Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Universitario Dexeus, Barcelona – España

### PRELIMINARES

Cuando inicié mis estudios de Anatomía Patológica aún siendo estudiante de medicina (1957) recuerdo que mi maestro en Patología Quirúrgica, el Dr. Luis Carbonell, me informó sobre un hallazgo en el epitelio de revestimiento de las glándulas endometriales hipersecretoras de unos restos abortivos. Estos cambios habían sido publicados pocos años antes en una prestigiosa revista de nuestra especialidad, por un colega peruano amigo suyo, el Dr. Javier Arias Stella (1).

Han transcurrido casi 50 años y quiero presentar sumariamente una visión de conjunto, con el propósito de facilitar a ginecólogos, obstetras y patólogos, sus características y su significación. Es bien sabido que lo que conocemos como “Reacción de Arias Stella” es un epónimo ampliamente utilizado en todo el mundo y, hasta la fecha, en la bibliografía médica existen numerosas contribuciones sobre aspectos diversos de esta respuesta celular (2-8).

El propio Arias Stella se ha encargado de presentar los hechos más relevantes de su aportación, con el beneficio de conocer mejor que nadie el tema y con la ventaja de haber vivido con ingente interés, las diversas facetas y peculiaridades encontradas por otros utilizando el microscopio de luz o electrónico, técnicas convencionales o inmunohistoquímicas y trabajos experimentales en la búsqueda de su patogenia y de su significado biológico (1).

Quisiera resaltar lo que significó su acertada decisión de consultar una observación que había realizado al inicio de su carrera como especialista en Lima, Perú a su jefe Dr. Harold Stewart, prestigioso patólogo del Departamento de Patología del “Memorial Hospital for Cancer” en Nueva York. (ver más adelante). Complementó sus observaciones del material del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Loyza de Lima con casos del Memorial para un total de 182 abortos uterinos (26 molas hidatiformes, 14 coriocarcinomas y 4 “endometritis sincitiales”).

En la introducción de la publicación con la descripción original, reconoce que Agüero en 1950 (9) en un extenso

estudio de la “histología del endometrio en abortos” ya había llamado la atención sobre “el aumento de las células glandulares, quizás asociado a un fenómeno proliferativo” y más adelante hace referencia a “células endometriales mostrando núcleos de tamaño y aspecto monstruosos” en vinculación con coriocarcinoma. Agregaba Agüero que esos cambios no estaban descritos y que probablemente “respondían a influencias endocrinas anormalmente exageradas”.

También quiero señalar que el Dr. Arias Stella escribió el manuscrito de su contribución para la Revista “Archives of Pathology” haciendo uso de un idioma foráneo y tuvo la audacia, siendo aún muy joven, de solicitar la colaboración de los miembros del Departamento para lograr una versión de calidad de acuerdo con las exigencias de una publicación periódica de impacto.

### TIPIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La reacción originalmente fue descrita en el epitelio de revestimiento de las glándulas endometriales: consiste en un incremento del volumen celular, pero principalmente del núcleo, exhibiendo además de la macrocariosis e hiperromasia, irregularidad de su contorno. En ocasiones aparecen más densos y con una apariencia picnótica. Pueden haber mitosis, inclusive atípicas. Cuando la pérdida de la polaridad es marcada, el núcleo se encuentra en el polo apical celular como si se “proyectara” hacia la luz glandular.

Pueden presentarse dos matices adicionales. El primero, se refiere a la porción central del núcleo: cuando allí se encuentra una fina malla de filamentos de disposición laxa que expresan inmunohistoquímicamente biotina (10), puede confundirse con infección herpética y es lo que Mazur y col.(11) han descrito como “núcleos ópticamente claros”. El segundo, consiste en la existencia de seudoinclusiones nucleares como resultado de la invaginación del citoplasma yuxtannuclear.

Estos cambios en la mayoría de los casos son focales y sólo aparecen en segmentos o grupos celulares del epitelio de revestimiento glandular. A partir de allí, su extensión puede ser mayor hasta llegar a ser muy extensos o “floridos”. En concordancia con Arias Stella (1), es nece-

sario enfatizar que sólo los cambios hipersecretorios, bien sea en la arquitectura glandular o en el citoplasma de las células, no son suficientes para el diagnóstico de esta peculiar reacción.

Con el paso del tiempo, el propio Arias Stella en reconocimiento de que los rasgos histopatológicos de la reacción muestran diferencias, las agrupa en diversas variantes histológicas. Los términos empleados para tipificar cada variante se explican por sí solos.

- En los casos con atipia mínima, los cambios nucleares son de poca intensidad y suelen ser focales. Se presentan al inicio de la gestación.
- En el patrón secretorio temprano los cambios nucleares son más evidentes (principalmente macrocariosis) y se aprecian vacuolas por debajo o por encima del núcleo. En esta variante es donde se aprecian más mitosis e inclusive pueden ser atípicas.
- El patrón secretor o hipersecretor es el clásico y se corresponde con la descripción original de la entidad. Cabría añadir que pueden haber células con citoplasma homogéneo y acidófilo, muy posiblemente debido a un menor contenido de glucógeno y mayor contenido proteico.
- El patrón regenerativo, proliferativo o no secretorio es de más difícil reconocimiento porque los cambios son más sutiles. Predominan los cambios nucleares y esta variante se ha encontrado en asociación con enfermedad trofoblástica gestacional, y con gestación interrumpida en fase inicial.
- El patrón monstruoso, como el término indica, cursa con núcleos gigantes y bizarros de una manera difusa (Figuras 1 a y b).

## OTRAS LOCALIZACIONES

Hemos tenido ocasión de apreciar la reacción de Arias Stella en otras localizaciones, como un cambio gestacional (incluida aquí enfermedad trofoblástica). La hemos visto en adenomiosis, endometriosis, en el endocervix y en pólipos del cuello uterino y también en el epitelio tubárico. Lo hemos encontrado también, aunque excepcionalmente, en una condición poco frecuente como lo es la adenosis vaginal. Todas estas localizaciones obedecen, según afirmación del propio Arias Stella, “a la estimulación del tejido coriónico gestacional o a procesos con proliferación trofoblástica” (1).

En publicaciones diversas la reacción también se ha encontrado en quistes de “inclusión germinal” del ovario, en quistes para-anexiales, en el cistadenoma mucinoso del ovario, en el quiste lúteo del embarazo y en quistes foliculares ováricos durante la gestación y el puerperio.

## PATOGENIA

Durante la década de los 60 tuvimos oportunidad de escuchar en varias oportunidades al Dr. Arias Stella presentando peculiaridades diversas de la reacción que lleva su nombre, así como su posible patogenia. Ya estaba planteado que los cambios histológicos, principalmente los nucleares, podían ser el resultado de un desbalance hormonal. Recuerdo la mención de pacientes con cuerpo amarillo doble y también la vinculación con terapia hormonal. Para ese entonces se daba por seguro que fuera el resultado de la acción de niveles elevados de la gonadotropina coriónica humana. A fin de cuentas la reacción se encontraba particularmente en casos de gestación interrumpida en fase inicial (abortos uterinos o ectópicos tubáricos) y en pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional (mola hidatiforme, corioadenoma destruens y coriocarcinoma). Lo que no estaba claro era si la inducción era directa o por estimulación ovárica (producción de estrógenos y progesterona).

En 1975 Ylikorkala y Korhonen (12), mediante la determinación de los niveles urinarios de gonadotropina coriónica y de los niveles séricos de lactógeno placentario, no encuentran diferencias entre las pacientes con o sin reacción de Arias Stella.

En la actualidad se considera que la patogenia está más bien vinculada a un mayor efecto estrogénico durante la fase secretora normal, en el momento en que los niveles de progesterona son menores. Se presume que ésta falta de balance induce a un incremento de la síntesis de DNA que explica la poliploidía y en consecuencia los cambios nucleares. Este efecto hormonal antagonístico también se ha tomado en consideración para explicar las atípicas celulares encontradas en otros tejidos (vesículas seminales, epidídimo, conductos deferentes, tiroides u otros órganos endocrinos).

Llama a reflexión la reciente publicación de cambios citológicos propios de una reacción de Arias Stella en un frotis cérvicovaginal de una paciente infértil en tratamiento con Clomifeno y gonadotropina coriónica humana (13). Este hallazgo, interpretado erróneamente como propio de un proceso maligno, da soporte al papel directo o indirecto de la gonadotropina en la patogénesis.

Los estudios realizados por Arias Stella permiten concluir que se trata de un proceso de adaptación, controlable y reversible (1). Constituye una forma singular de transdiferenciación, es decir, la conversión de una célula diferenciada, en otra también diferenciada, aunque en este caso, atípica. Se trataría por lo tanto de una respuesta “fisiológica” a la presencia de tejido trofoblástico viable (14) usualmente vinculado al embarazo, pero que también puede ocurrir en curso de la terapia hormonal exógena (15-17).

## VALOR PRÁCTICO Y SIGNIFICACIÓN

Como resultado del progreso tecnológico de la ecografía gineco-obstétrica y de la endoscopia ginecológica, se ha producido cierta merma en el valor práctico de la reacción de Arias Stella. Hoy en día, la interpretación de los hallazgos ecográficos de una gestación ectópica (tubárica, cornual o cervical) y la disponibilidad de la laparoscopia y de la histeroscopia, permite orientar con precisión el diagnóstico de esta patología al margen de los cambios histopatológicos propios de la reacción a la que hacemos referencia. En el pasado, en concordancia con la experiencia de otros (5, 18) recuerdo el haber tenido que estudiar especímenes de procedencia uterina (legrados) mediante cortes congelados en la búsqueda de fragmentos de mucosa endometrial con cambios deciduales y reacción de Arias Stella en ausencia de vellosidades coriales (o de restos ovulares), para inclinar la balanza a favor de una gestación tubárica y proceder en consecuencia. Lo mismo ocurre en enfermedad trofoblástica gestacional ya que existen formas de llegar a un diagnóstico cada vez más fiable sin necesidad de recurrir a signos indirectos.

Otra cosa es la utilidad de conocer detalladamente las diversas variables histológicas previamente descritas, para reconocerlas como tales. En nuestra experiencia en concordancia con las observaciones publicadas, los cambios presentes en los patrones secretorio temprano y el monstruoso, son los que se prestan a mayor confusión con displasia glandular o con adenocarcinoma. Recordar que en el patrón secretorio temprano, las células pueden apilarse formando proyecciones intraluminales y que pueden encontrarse mitosis (en ocasiones atípicas). El motivo de una interpretación equivocada en el patrón monstruoso es obvio. Enfatizar de nuevo aquí, que la reacción de Arias Stella puede presentarse en otras localizaciones.

## CONSIDERACIONES FINALES

Han transcurrido 50 años desde la publicación de los “cambios endometriales atípicos asociados a la presencia de tejidos coriónicos” en una reconocida publicación periódica. Su autor el Dr. Javier Arias Stella oriundo del Perú, escribió esta aportación original mientras era becario de la Fundación Kellog en un prestigioso Hospital de la ciudad de Nueva York afiliado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Cornell. Muy pronto (apenas a los dos años) el fenómeno de Arias Stella apareció por primera vez como un epónimo.

El propio autor ha relatado en “Historia de un epónimo médico (cuento para estudiantes de medicina)” (19), aún no impreso y cuyo manuscrito he tenido el privilegio de leer, los detalles de una etapa crucial de su vida que

demuestra la capacidad que tienen algunos de superarse con tenacidad, esfuerzo e ilusión.

Arias Stella siendo estudiante de medicina comenzó sus flirteos con la Anatomía Patológica en condiciones precarias y fundamentalmente con la convicción de que había conseguido una herramienta idónea para llegar a ser un investigador. Se graduó de médico, consigue una beca con la fundación Kellog de los EE.UU con opciones para irse a las universidades John Hopkins o Harvard, y se decide por un fellowship en el Memorial Center for Cancer en Nueva York para poder estar bajo la tutela del Dr. Fred W. Stewart, un prestigioso especialista en el difícil tema de la patología de los tumores.

Allí encuentra campo propicio para completar el análisis y estudio de un hallazgo que le inquietaba desde que lo detectó en dos pacientes del Hospital Loyza en Lima, Perú. Básicamente “atípicas en el epitelio de revestimiento de las glándulas endometriales” de apariencia inquietante y que se prestaban a una interpretación equívoca ya que constituían alteraciones atípicas con rasgos sugestivos de malignidad. En Stewart y su grupo de colaboradores, encontró el apoyo estimulante y aun con las limitaciones que impone el uso de un idioma foráneo, logró una versión final a tono con las exigencias de una reconocida publicación periódica.

El artículo vio la luz en 1954 y hace poco han cumplido 50 años. El propio Arias Stella ha publicado acertadamente una actualización sobre el tema en donde destaca matices de interés y se encarga de presentarnos la reacción a la luz de aportaciones hechas por otros autores. Es el momento de mencionar que cuando regresó de los Estados Unidos, su destacada actuación en Norteamérica le permitió conseguir una generosa aportación de la propia Fundación Kellog para modernizar el Servicio de Anatomía Patológica, adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad Cayetano Heredia del Perú. Además de la patología ginecológica, ha logrado diversas aportaciones de interés en patología de la altura. Los andes peruanos son sin duda alguna un lugar idóneo para esas ejecutorias.

Hombre culto, afable, buen docente, experto ginecopatólogo, excelente investigador y amigo de sus amigos. Además, como si no tuviese suficiente, hombre público a juzgar por los cargos que ha ocupado. Entre otros, la Presidencia de la Academia de Medicina del Perú, la dirección de diversas asociaciones vinculadas con su especialidad y por añadidura destacado político. Ha sido representante del Perú ante las Naciones Unidas, Ministro de Salud y Ministro de Relaciones Exteriores. Como prueba de su perseverancia y en asociación con su hijo mayor Javier Luis, quien siguió sus pasos, han fundado el Instituto de Patología y Biología Molecular “Arias Stella”, una iniciativa privada sin parangón en el mundo de habla hispana. Allí continúa con su infatigable aportación al

servicio de la patología. Le conocí de cerca en sus visitas a Caracas, incluido un exilio bajo el ala protectora de Luis Carbonell, en ese entonces director del IVIC y también en el curso de mis viajes al Perú para asistir a un par de Congresos. Me honra su amistad y el destino ha querido que en esta última etapa de mi actuación profesional, haya hecho uso de sus enseñanzas en una materia en la cual Arias Stella es un verdadero maestro.

## REFERENCIAS

1. Arias-Stella J. Atypical changes associated with the presence of chorionic tissue. *Arch Pathol.* 1954; 58:112-118.
2. Arias-Stella J. Atypical endometrial changes produced by chorionic tissue. *Hum Pathol.* 1972; 3:450-453.
3. Arias-Stella J. Gestational endometrium. En: Norris HJ, Hertig AT, Abell MR, editores. *The uterus. International Academy of Pathology, Monograph N 14.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1973. p.185-212.
4. Llyod HED, Feinberg R. The Arias Stella reaction: A nonspecific involutonal phenomenon in intra as well as extrauterine pregnancy. *Am J Clin Pathol.* 1965;43:428-432.
5. Oertel YC. The Arias-Stella reaction revisited. *Arch Pathol Lab Med.* 1978;102:651-654.
6. Hendrickson MR, Kempson RL. Uterus and fallopian tubes. En: Sternberg SS editor. *Histology for Pathologists.* Nueva York: Raven Press; 1992. p.823-824.
7. Speert H. Ectopic pregnancy. En: Bard John, Tait Lawson, Arias-Stella Javier editores. *Obstetric, Gynecologic Milestones.* Nueva York: The Parthenon Publishing Group; 1996. p.340-354.
8. Rosai J. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology. Female reproductive system Vol. 2, 9ª edición.* Edinburg: Mosby; 2004.
9. Agüero L. *Histopatología de los restos de aborto: I (la decidua y sus alteraciones).* *Cir Ginecol Urol.* (Madrid) 1950;1:278-312.
10. Sickel JZ, di Sant' Agnese PA. Anomalous immunostaining of 'optical clear' nuclei in gestational endometrium. A potential pitfall in the diagnosis of pregnancy-related herpesvirus infection. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:831-833.
11. Mazur MT, Hendrickson MR, Kempson RL. Optically clear nuclei: an alteration of endometrial epithelium in the presence of trophoblast. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:415-423.
12. Ylikorkala O, Korhonen M. Relationship between endometrial Arias-Stella phenomenon and concentration of urinary chorionic gonadotropin and serum human placental lactogen. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1975;54:303-305.
13. Lui M, Boerner S. Arias-Stella reaction in a cervicovaginal smear of a woman undergoing infertility treatment: A case report. *Diag Cytopathol.* 2005;32:94-96.
14. O'Connor DM, Kurman RJ. Intermediate trophoblast in uterine curetings in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1988;72:665-670.
15. Azzopardi JC, Zzayid J. Synthetic progesterone-oestrogen therapy and uterine changes. *J Clin Pathol.* 1967;20:731-738.
16. Horne CH, Rankin R, Bremner RD. Pregnancy-specific proteins as markers of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Pathol.* 1984;3:27-40.
17. Huettner PC, Gersell DJ. Arias Stella reaction in nonpregnant women: a clinicopathologic study of nine cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1994; 13: 241-247.
18. Saavedra JA, Garcia-Miranda JL, Galera H, Martín A. The Arias-Stella phenomenon and its diagnostic value in ectopic pregnancy. *Studies of 86 cases with review of the literature.* *Zentralbl Gynakol.* 1975;97:1166-1175.
19. Arias Stella J "Historia de un epónimo médico (cuento para estudiantes de medicina)" en proceso de publicación.

*Correspondencia: e-mail: anat@idexus.es*