

Inclusiones nucleares de biotina en endometrio post-parto que simulan infección herpética

F. GARCÍA-HERNÁNDEZ, M.A. CARRASCO Y V. MARCO.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallés. Barcelona.

Con el nombre de núcleos ópticamente claros, Mazur et al (1) describieron unos cambios morfológicos nucleares que simulaban inclusiones herpéticas en el

Correspondencia: Felip García-Hernández. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Catalunya. c/ Gomera s/n. Sant Cugat del Vallés. 08190 Barcelona.



Figura 1. Epitelio glandular con núcleos claros que simulan inclusión vírica (H-E, 400x).

epitelio endometrial de abortos durante el primer y segundo trimestre del embarazo.

La microscopía electrónica (ME) mostraba acúmulos de microfilamentos en el núcleo sin partículas víricas, desconociéndose entonces su naturaleza. Hoy se atribuye su origen a depósitos de biotina (2).

Con técnicas de inmunohistoquímica y de biología molecular que utilicen el complejo avidina-biotina pueden obtenerse falsos positivos en estos casos, pudiéndose llegar a un diagnóstico erróneo de infección herpética, lo que ejemplificamos con el siguiente caso.

CASO CLINICOPATOLOGICO

Mujer de 33 años que tras parto eutócico sufrió hemorragia que no respondía al tratamiento oxitócico, ni al legrado, practicándose una histerectomía. Recibimos una pieza de histerectomía, simple fijada en formol al 5%, que medía 17x15x10 y mostraba cambios post-parto, con una cavidad endometrial repleta de material fibrinohemorrágico sin restos placentarios. Las

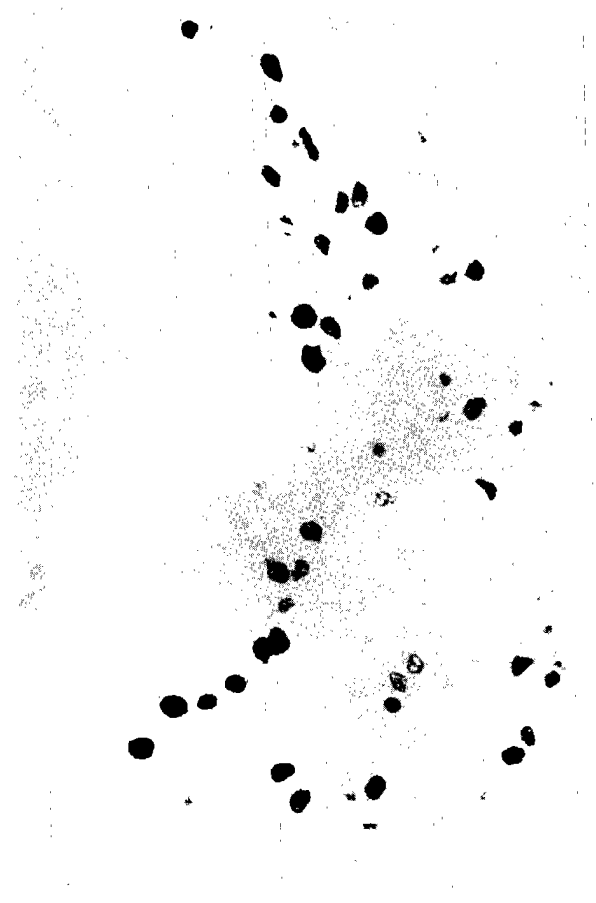


Figura 2. Hibridación in situ positiva para herpes virus en los núcleos claros del epitelio glandular (x100).

secciones histológicas mostraban a nivel de la mucosa y porción superficial del miometrio, restos deciduales con focos de hemorragia e inflamación de predominio polimorfonuclear, junto a glándulas endometriales tapizadas por una monocapa epitelial, que mostraban de forma extensa núcleos esmerilados, discretamente eosinófilos ó claros con un ribete de cromatina periférico que simulaban inclusiones víricas, sin acompañarse de fenómenos de multinucleación. Tampoco existía respuesta inflamatoria ni necrosis en relación con las glándulas.

Se realizó hibridación in situ con sondas biotinizadas de ADN para herpes virus tipo I y para herpes virus tipo II (Kreatech Biotechnology BV) con un complejo de detección de estreptavidina-fosfatasa alcalina, mostrando una clara positividad en los núcleos problemas para los dos tipos víricos, incluso después de la astringencia.

Los controles negativos fueron positivos tanto los de la hibridación in situ como los utilizados para inmunohistoquímica, utilizando para estos últimos avidina-biotina-peroxidasa.

DISCUSION

La falta de respuesta inflamatoria, de necrosis y de multinucleación hicieron dudar del diagnóstico de infección herpética, que no obstante parecía confirmarse con la hibridación in situ. Los controles negativos demostraron que se trataba de un falso positivo. La causa de estos resultados son los depósitos de biotina nuclear ya descritos con anterioridad (2) habiéndose llegado a esta conclusión por: 1) La positividad de los controles negativos que utilizan avidina-biotina. 2) Su negativización al utilizar peroxidasa-antiperoxidasa, así como con el bloqueo previo con avidina y biotina libres. 3) Positividad de estos núcleos al ser marcados con anticuerpos anti-biotina mediante técnica de peroxidasa-antiperoxidasa (3) y 4) Marcaje de los microfilamentos con anticuerpos anti-biotina marcados con oro (4).

Estructuras similares se han detectado con ME en los núcleos del epitelio endometrial de pacientes sometidas a tratamiento con medroxy-progesterona acetato (5).

La biotina es una vitamina que funciona como coenzima en la neoglucogénesis y en la síntesis de ácidos grasos, encontrándose en cantidades elevadas en el hígado, músculo esquelético, mama y tejido adiposo. Teniendo en cuenta su función y los cambios observados en pacientes que seguían tratamiento hormonal se ha hipotetizado que su origen, a nivel del epitelio endometrial, es secundario a un acúmulo nuclear, después del primer trimestre del embarazo al disminuir la neoglucogénesis (2).

Cambios morfológicos similares se han descrito en glándulas endometriales durante el embarazo y el puerperio (2), en el carcinoma endometrioide de

ovario (6), en el carcinoma papilar de tiroides (7) y en el tumor pulmonar endodérmico (8).

Opinamos como Matías-Guiu y cols (9) que hay que tener en cuenta este fenómeno, no solo para evitar falsos diagnósticos de infección herpética, sino como posible fuente de error en la interpretación inmunohistoquímica de otros marcadores nucleares como son el PCNA y la p53.

La práctica de controles negativos puede minimizar este problema.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Yokoyama S, Kashima K, Inque S, Daa T, Nakayama I, Moriuchi A. Biotin-containing intranuclear inclusions in endometrial glands during gestation and puerperium. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 13-17.
3. Sickel JZ, Anthony di Sant' Agnese P. Anomalous immunostaining of optically clear nuclei in gestational endometrium. A potential pitfall in the diagnosis of pregnancy-related herpes virus infection. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 831-833.
4. Yokoyama S, Kenji Kashima. Biotin-containing intranuclear inclusions in tumor cells: possible cause for misinterpreting nuclear antigen immunostaining. The Author's Reply. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 707.
5. Roberts DK, Horbelt DV, Powell LC. The ultrastructural response of human endometrium to medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 811-818.
6. Tsujimoto M, Nogachi M, Takai I. Immunohistochemical and electron microscopic study of the intranuclear inclusions bodies containing biotin in the ovarian endometrioid carcinoma. *J Clin Electron Microsc* 1991; 24: 783-784.
7. Yamashita T, Hosoda Y, Kameyama K et al. Peculiar nuclear clearing composed of microfilaments in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1992; 70: 2923-2928.
8. Nakatani Y, Kitamura H, Inamaya Y et al. Pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung: the optically clear nucleus in rich in biotin. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 637-642.
9. Matías-Guiu X, Pons C. Biotin-containing intranuclear inclusions in tumor cells: possible cause for misinterpreting nuclear antigen immunostaining. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 706-707.