



11217
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DE LA MUJER S.S.A.

Facultad de Medicina

73.
2ej

**PAPILOMAVIRUS HUMANO SU ASOCIACION CON LA
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y
CANCER CERVICO-UTERINO**

T E S I S

Que para obtener el Titulo de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

S. S. A.

"HOSPITAL DE LA MUJER"
DEPTO. DE ENSEÑANZA MEDICA

Presenta:

DR. ARMANDO JUAREZ BENGUA

Asesor: Dra. Francisca Tristan Agundis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F. 1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	
Características virales	1
Ciclo vital	3
Epidemiología	5
Asociación papilomavirus-cáncer	8
Manifestaciones clínicas	15
Diagnóstico	22
Tratamiento	27
HIPOTESIS	30
OBJETIVOS	31
MATERIAL Y METODOS	32
RESULTADOS	33
COMENTARIOS	44
RESUMEN	49
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFIA	54

CARACTERÍSTICAS VIRALES

El virus de la verruga humana (virus del papiloma humano) pertenece biológicamente al grupo papovavirus. Los papilomavirus incluyen virus de conejos, del ganado y humanos; los poliovirus incluyen virus polio de los ratones, un virus vacuolante de los conejos y monos y posiblemente un virus asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva humana. Los papovavirus producen tumores en sus huéspedes naturales y en otras especies⁽⁷⁾

Se han estudiado las características de los virus que causan verrugas por medio de mapeo con enzimas restrictivas, hibridación de ácidos nucleicos, pruebas serológicas y patrones polipeptídicos, aun cuando ningún virus se ha desarrollado en cultivos celulares⁽⁷⁾.

Los virus del grupo papovavirus son pequeños (40-55nm) resistentes al éter que contienen un DNA de doble cadena circular y presentan simetría cúbica, con 72 capsómeros. Estos agentes poseen un ciclo de desarrollo lento y se replican dentro del núcleo⁽⁷⁾.

El nombre papova virus fue sugerido por Melnick en 1962 para un grupo de virus pequeños, que contienen DNA, resistentes al éter, oncogénicos, que parecen similares en estructura a la microscopía electrónica. El nombre del grupo fue obtenido tomando las dos primeras letras de los nombres de los virus en el orden en que fueron descubiertos: papiloma, polio y vacuolante. El primero productor de verruga común en el hombre y el virus del papiloma del conejo (virus papiloma Shope); el segundo es el virus polio del ratón y el tercero corresponde al virus vacuolante de los monos (virus simiano 40 ó SV 40).⁽⁸⁾

Los virus de este grupo pueden dividirse en dos subgrupos; virus polio y virus vacuolante que son similares en tamaño, 40 a 45 nm de diámetro. El otro subgrupo contiene el virus del papiloma que es más grande, 52 a 55 nm de diámetro, contiene más DNA y contiene capsómeros que se proyectan más abundantemente⁽⁸⁾.

Además de las características mencionadas, los papilomavirus contienen cromosomas más largos (aproximadamente 7900 contra 5200 pares de bases). Mediante el estudio de la secuencia completa de DNA se ha podido demostrar que las organizaciones genéticas relacionadas de SV 40 y polio tienen poco en común con los papilomavirus. Por lo tanto, sería más apropiado considerar a los papilomavirus como una familia distinta y única⁽⁸⁾.

Hay tipos específicos de papilomavirus en una gran variedad de vertebrados, como anfibios, reptiles, peces, aves y mamíferos. Se han identificado tipos múltiples en algunas especies y en general cada tipo es específico de una sola de ellas, un tipo de epitelio y una localización anatómica. Casi todos los virus afectan sólo las células planas de la epidermis llamadas queratinocitos. Los virus del papiloma bovino, de venado y de alce europeo son excepciones, porque también infectan fibroblastos de la dermis. (7)

El estudio de los papilomavirus humanos ha sido difícil por la imposibilidad de pasar el virus a un huésped no humano e infectar y transformar células en cultivo. La rápida expansión en la investigación ocurrió hasta el advenimiento de la ingeniería genética moderna. Con la replicación molecular del DNA se hizo posible analizar y comparar los diferentes tipos de papilomavirus humanos. A la fecha, hay al menos 56 tipos diferentes de papilomavirus humanos y cada año se identifican muchos más. Un virus se clasifica como de tipo específico citiético monos de 50% de hibridación cruzada con los demás en un análisis de DNA de fase líquida. Los tipos diferentes se enumeran en el orden de descubrimiento. Los tipos 1 y 2, que causan las verrugas vulgares en plantas y palmas se describieron al inicio. (7)

Se mencionan los diferentes tipos de papilomavirus humano y la enfermedad relacionada al mismo (7)

- | | |
|---------------------|--|
| 1 | Verrugas plantares y palmares profundas |
| 2 | Verrugas vulgares |
| 3,10,28 | Verrugas planas juveniles, verrugas intermedias |
| 4 | Verrugas plantares, verrugas vulgares |
| 5,8 | Lesiones maculares en epidermodisplasia verruciforme |
| 6,11,42-44 | Condiloma acuminado, papilomas laringeos con tipos 6 y 11 |
| 7 | Verrugas vulgares |
| 9,13,14,15,17,19-25 | Lesiones maculares en epidermodisplasia verruciforme |
| 13,32 | Hiperplasia epitelial oral (enfermedad de Heck) |
| 16,18,31,33,35,39 | Displasia de alto grado, carcinoma invasor de mucosa genital |
| 26 | Verruga cutánea en pacientes con inmunodeficiencia |
| 27 | Verruga cutánea en receptor de trasplante renal |
| 29 | Verruga vulgar |
| 30,40 | Carcinoma laringeo |
| 34 | Enfermedad de Bowen no genital |
| 37 | Quaratocontoma |
| 38 | Un caso de melanoma maligno |
| 41 | Condiloma y verrugas planas cutáneas |

CICLO VITAL

Las lesiones proliferativas benignas de epitelio cutáneo suelen calificarse de verrugas, mientras que las nudas de epitelio escamoso metaplásico o no queratinizante de mucosa se denominan condilomas o papilomas⁽⁴⁵⁾. Cada tipo de papilomavirus humano guarda relación preferencial, pero no exclusiva, con lesiones clínicas específicas y tiene localizaciones anatómicas preferidas para el epitelio escamoso cutáneo o de mucosa⁽⁴⁵⁾. Las lesiones cutáneas suelen ser benignas, excepto en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor o con epidermodisplasia verruciforme, un trastorno genético raro que se acompaña de grados variables de depresión de la inmunidad celular.

En la epidermis normal solo las células de la capa basal única se dividen. Los queratinocitos de las capas más superficiales normalmente no se dividen, sino que se diferencian normalmente progresivamente conforme se acercan a la superficie del epitelio. Conforme madura el queratinocito, adquiere una forma plana.

Los virus del papiloma suelen inducir hiperplasia de células de las capas celulares intermedias, lo que se conoce como acantosis. En las capas más superficiales hay degeneración nuclear y, en algunas de ellas, vacuolización citoplásmica. En lesiones del aparato genital por papilomavirus humano, las células con vacuolización perinuclear, hiperromosidad y convulsión nuclear se denominan coilocitos⁽⁷⁾.

Se puede describir un modelo para explicar el ciclo vital del virus. Los tres tipos de epitelio escamoso (cutáneo, mucoso, metaplásico) son susceptibles a infecciones por papilomavirus humano. La infección probablemente tenga lugar cuando las células superficiales exfoliadas o fragmentos de queratina que contienen números relativamente elevados de partículas virales se alojan en fisuras o grietas del epitelio susceptible. La liberación de virus, con infección de células basales vecinas produciría cuando estas células exfoliadas, o sus restos, sufren un proceso normal de degradación. Después de la infección, el genoma del papilomavirus humano se vuelve estable en las células basales, permaneciendo latente sin efecto patológico manifiesto alguno, o expresando morfológicamente signos de funciones genéticas tempranas asociadas con acantosis (aumento de la capa espinosa). La síntesis de DNA viral vegetativo empieza en las capas suprabasales y va seguida de la expresión genética tardía (polipéptidos estructurales); el ensamble del virión tiene lugar dentro de los nucleos de células en la capa granulosa⁽⁴⁵⁾.

El virus infecta la célula basal. La especificidad de tipos particulares de virus para tipos específicos de epitelio puede deberse a la unión específica de una proteína de la cápsida con un receptor celular. Algunos genes virales incipientes pueden inducir proliferación de la célula basal inactiva, creando así la hiperplasia que se observa en las capas celulares intermedias del epitelio. Poco después que el virus entra en la célula basal, el DNA viral puede replicarse de modo limitado y producir unas cuantas copias de DNA viral en cada célula infectada. Después de la infección inicial, puede haber una fase intermedia de replicación de DNA viral, que es estable y sincrónica con la replicación del DNA de la célula. Esta fase de la replicación del DNA viral puede asegurar que todas las células basales hijas mantengan un número suficiente de copias, para permitir que persista la infección posiblemente en un estado de latencia. Conforme los queratinocitos de la capa suprabasal — ascienden y presentan su diferenciación terminal, un nuevo patrón de expresión del gen viral permite una replicación del DNA de muy alto nivel (replicación t: día o vegetativa) y producción de la proteína de la cápsida. En este punto, las partículas del virus se ensamblan (?).

Un modelo de infección del cuello uterino por papilomavirus también explicaría por qué la zona de transformación parece particularmente susceptible. La célula subcolumnar de reserva, o la célula metaplásica, parecen ser el blanco de la infección, porque están en proliferación activa y relativamente expuestas al virus que penetra. Se supone que la célula de reserva subcolumnar es un precursor tanto de células glandulares endocervicales como de células planas(?).

EPIDEMIOLOGIA

Los estudios epidemiológicos de las infecciones por papilomavirus humano se ven impedidos por la imposibilidad de cultivar el virus y la falta actual de pruebas serológicas. Los aspectos clínicos de la enfermedad son muy amplios y ninguna prueba diagnóstica puede detectar todas las etapas de la infección; la infección latente puede detectarse en epitelio de aspecto normal desde los puntos de vista macroscópico, colposcópico, citológico o histológico. De más de 50 tipos diferentes de papilomavirus identificados, al menos 13 infectan la región genital y son diferentes de los que producen las verrugas cutáneas vulgares en otros sitios del cuerpo. Las verrugas genitales son producidas por los tipos 6 y 11. Los tipos 16, 18, 31, 33 y 35 suelen causar infección cervical subclínica y se han relacionado con cáncer cervical, vulvar, vaginal y displasia penoana⁽⁷⁾.

No hay datos suficientes para determinar la verdadera incidencia o la prevalencia de infección por papilomavirus humano en la población abierta. Los informes clínicos de enfermedades transmitidas sexualmente en muchos países reflejan que las verrugas genitales se diagnostican con mucha frecuencia⁽⁸⁾. El condiloma acuminado parece ser una de las enfermedades virales de transmisión sexual que se diagnostican con mayor frecuencia en Estados Unidos. En un estudio de muestras estratificadas al azar de médicos en sus consultorios privados, mostré que en 1984 hubo 224900 consultas de primera vez por verrugas genitales. Esta información sugiere que el número de casos de condiloma detectados por médicos privados aumentó 4.5 veces entre 1966 y 1984. En un estudio de 750 mujeres de 16 a 50 años que acudieron a una clínica de salud para estudiantes universitarios para exploración ginecológica anual entre 1984 y 1987, 1.5% tenía condiloma acuminado. La mayor frecuencia se presenta en las mujeres entre 20 y 25 años de edad⁽⁹⁾. En un estudio de 2040 adolescentes de 11 a 19 años que acudían a una clínica sobre todo para anticoncepción, 5% tenía datos citológicos de infección cervical por papilomavirus humano⁽⁸⁾.

Se muestran los resultados de siete estudios acerca de la prevalencia de DCA de papilomavirus humano⁽⁸⁾

País	Motivo	Sin datos de NIC (A)	Con datos de NIC (B)	Sin datos de NIC (A)	Con datos de NIC (B)
Francia	Detección de cáncer	4/311(1%)	4/311(1%)	14/47(30%)	12/47(26%)
Estados Unidos	Exploración ginecológica	21/188(11%)	2/188(1%)	10/11(91%)	3/11(27%)
Inglaterra	Proctis con inflamación	12/79(15%)	8/79(10%)	12/27(44%)	8/27(30%)
	Trastornos distintos a neoplasia	2/104(2%)	9/64(9%)	No se hizo	No se hizo
Alemania	Detección sistemática	806/3755(9%)	No	97/232(34%)	No
Alemania	No establecido, sin embarazo	12/96(13%)	7/96(7%)	No se hizo	No se hizo
	Con embarazo	26/92(28%)	17/92(18%)	No se hizo	No se hizo
Estados Unidos	Embarazo	14/215(7%)	5/15(2%)	12/19(63%)	10/19(53%)
Estados Unidos	Exploración sistemática	30/466(6%)	2/466(5%)	18/54(33%)	16/54(30%)
	Muestra al azar en una clínica de enfermedades de transmisión sexual	22/358(6%)	18/358(5%)	24/62(39%)	13/62(21%)

NIC . Neoplasia intraepitelial cervical

(A) Cualquier tipo de papilomavirus humano

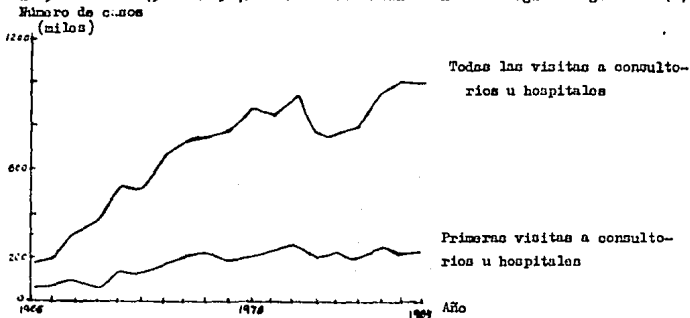
(B) Papilomavirus humano tipos 16,18,31

En el embarazo, sobre todo en etapas avanzadas, se sabe que los condilomas aumentan de tamaño. En un estudio se encontró que podía detectarse DNA de papilomavirus humano en muestras cervicouterinas de 33% de 45 mujeres en su tercer trimestre, en 23% de 36 en el segundo y en sólo 9% de 11 en el primero y 12.5% de 96 no embarazadas (6).

Se sabe poco de la prevalencia de la infección subclínica. En la actualidad no hay una prueba diagnóstica "patrón" de papilomavirus humano. La prevalencia de la infección subclínica varía considerablemente según la definición utilizada, las características de los grupos de pacientes estudiados y la frecuencia y tipos de pruebas diagnósticas empleadas. Ninguna prueba por sí sola puede detectar todas las infecciones por papilomavirus humano. Pruebas como la hibridación de ácidos nucleicos, tinción de inmunoperoxidasa del antígeno de la cápsida, citología, colposcopia y cervicografía son complementarias entre sí (7). No se ha calculado la sensibilidad y especificidad relativa de cada uno de estos métodos de prueba.

En una clínica de displasias en Estados Unidos se observó prevalencia diagnóstica histológica de infección por papilomavirus humano en 36.5% de muestras de biopsia cervical obtenidas en 1972, en comparación con 34% de las obtenidas en 1932 (7).

El número de consultas médico-pacientes para verrugas genitales aumentó -- 6.7 veces entre 1966 y 1984, de 169000 a 1150000. Las primeras visitas a consultorio u hospital también aumentaron durante el mismo período. Estos datos fueron obtenidos del National Disease Therapeutic Index en Estados Unidos. Se observó un incremento -- de 4.5 veces el número de primeras visitas de consultorio o de hospital desde 53560 -- en 1966 hasta 224900 en 1984. Estos datos se muestran en la siguiente gráfica: (15)



El examen citológico cervical sistemático por sí solo es inadecuado para -- diagnosticar infección cervical por papilomavirus humano. Se han descubierto secuencias de DNA de papilomavirus humano en 10.5% de las mujeres que acudieron a una clínica de enfermedades de transmisión sexual y que tenían frotis de Papanicolaou normales y exámen colposcópico normal (15).

Los métodos diagnósticos en varones no han sido evaluados. Se han identificado como indicadores la colicitoria de células uroteliales exfoliadas o en biopsias de tejido y en la piel peniana con lesiones acetoblanquecinas vistas a través -- de un colposcopio. De 51 compañeros masculinos de mujeres con signos histológicos de condiloma acuminado, el 80% tenía señales histológicas de condiloma peniano: 16% con lesiones visibles y 72% con infección asintomática (15).

No se conocerá la prevalencia real hasta que se disponga de alguna prueba útil para la detección de infección subclínica en grandes grupos. Se necesitan estudios epidemiológicos cuidadosamente diseñados para investigar la incidencia de esta infección viral (17)

ASOCIACION PAPILOMAVIRUS-CANCER

Existen muchos estudios epidemiológicos que sugieren fuertemente que el desarrollo de cáncer cervical se relaciona con un agente infeccioso. Se consideró al papilomavirus humano porque los miembros del grupo del papilomavirus producen tumores en animales; son muy frecuentes las infecciones por papilomavirus en el aparato genital y algunas de las lesiones benignas inducidas por papilomavirus tienen elevada tendencia a conversión maligna, en particular bajo el efecto de carcinógenos físicos o químicos⁽¹⁵⁾.

Por técnicas de hibridación de ácidos nucleicos se ha demostrado que casi siempre se encuentran tipos 6 y 11 en verrugas genitales, en tanto que los tipos 16 y 18 se relacionan con casi 70% de los cánceres cervicales. Más del 90% de muestras tumorales contienen genomas del papilomavirus si se incluyen otros tipos virales como 31, 33, 35 ó 39. Las lesiones precursoras del cáncer cervical contienen uno o más de los diferentes tipos de papilomavirus humano en casi 10-30% de los casos. Estudios de vigilancia indican que las displasias positivas para el tipo 16 tienen más posibilidades de evolucionar hacia un grado elevado de anormalidad, que las que contienen el tipo 6 o el 11.⁽⁷⁾

A pesar de que los virus del papiloma humano tienen una participación importante en el desarrollo de los tumores, también se sabe que la infección viral no es suficiente para inducir cáncer cervical. La conversión maligna de una célula epitelial normal depende de factores adicionales, algo que se apoya en la observación de que el desarrollo de cáncer cervical a partir de una célula infectada por papilomavirus es un proceso muy raro y lento⁽⁷⁾. El intervalo entre la infección primaria con papilomavirus genital y la aparición de tumores, suele ser de varios decenios. Estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de las infecciones genitales con papilomavirus relacionadas con el cáncer es al menos de 10-30%, en tanto que en países occidentales el riesgo de que una mujer presente cáncer cervical en toda su vida es menor de 1%. Los tumores malignos son monoclonales. Por ello, sólo una o unas cuantas células positivas a papilomavirus humano en el epitelio cervical infectado escaparán del control del crecimiento celular normal⁽¹⁵⁾. No se sabe en qué circunstancias una infección con un tipo dado de papilomavirus humano induce una proliferación epitelial productora de virus visible, o simplemente latencia viral, y si en todos los casos el virus se mantiene después de desaparecer la lesión⁽⁷⁾.

En 1935 Roux y Beard fueron los primeros en publicar el potencial carcinógeno de los papilomavirus; observaron carcinoma de célula escamosa nacidos de verrugas provocadas por papilomavirus Shope en conejos domésticos. Los carcinomas aparecieron en sadio de papilomas persistentes. La transición maligna de los papilomas provocados por el papilomavirus Shope era el resultado final de muchas influencias simultáneas; la infección viral representaba un factor de riesgo inicial y persistente. La función potencial del papilomavirus humano en la etiología del cáncer fue sospechada originalmente en 1972 al observar la conversión maligna de tumores provocados por él que afectaban piel y mucosa; su ingerencia se confirmó primero al descubrir DNA y RNA de papilomavirus humano en cánceres escamosos nacidos de epidermodisplasia verruciforme. Tiene lugar la conversión maligna de estas verrugas planas en 30 a 60% de los pacientes. El intervalo prolongado entre el comienzo de la verrucosis y la aparición de cánceres, así como la localización preferencial de los carcinomas en zonas cutáneas expuestas al sol, hacían pensar que la conversión maligna dependía de la operación de otros cocarcinógenos (15).

Se encuentran evidencias de papiloma cervical en 1-3% de exámenes citológicos de rutina, particularmente en los grupos más jóvenes. En estos estudios de rutina, alrededor de 25% de los especímenes con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) también tienen evidencia de infección por papilomavirus humano (PVH). Entre las mujeres con NIC que son referidas para colposcopia, alrededor de 60-90% tienen lesiones cervicales por PVH concurrentes. Contrariamente, entre mujeres con lesiones por PVH, existe cerca de 8% de prevalencia de NIC concurrente, basados en filtros citológicos y estudios clínicos. Las lesiones por PVH pueden ser citológicamente, histológicamente o colposcopicamente difíciles de diferenciar de NIC I ó NIC II (16)

Una teoría para explicar la dificultad para diferenciar la infección por PVH de NIC I ó NIC II es que ellas son la misma enfermedad, NIC de bajo grado es una de las expresiones fenotípicas de una infección por PVH. (16)

En animales, varios papilomavirus oncogénicos parecen requerir algunos agentes químicos o físicos para actuar como cofactores para la transformación de infección por PVH a neoplasia. En las nos, ciertos tipos de PVH causan epidermodisplasia verruciforme, la cual progresa a cáncer de piel en 30% de los casos, pero casi exclusivamente en sitios de piel expuestos a la luz solar. Por lo tanto, PVH también puede requerir cocarcinógenos para causar neoplasia cervical (16).

Varios factores de riesgo para NIC han demostrado tener asociación consistente aunque pequeña, pueden actuar como cocarcinógenos, como iniciadores o promotores. Los factores incluyen tabaquismo, herpes tipo 2, anticonceptivos orales y deficiencia de vitamina A (16).

Son importantes estudios prospectivos para ayudar a establecer que la infección por PVH precede al desarrollo de NIC. Solamente un estudio prospectivo ha examinado lesiones por PVH cervical sin NIC asociada. Sin embargo, reportes de este estudio no han diferenciado el riesgo de progresión por lesiones de PVH con NIC de aquéllas sin NIC asociada(17). Se han reportado resultados preliminares de tres pequeñas series que siguieron a mujeres con lesiones por PVH. Aproximadamente 5-9% de las mujeres con lesiones por PVH desarrollaron NIC en un periodo de 2 a 3 años. En otro estudio, de 343 mujeres con lesiones por PVH seguidas por un promedio de 18 meses, 15% progresaron a un grado mayor de NIC. Esto sugiere que la tasa de incidencia anual de NIC para mujeres con lesiones de PVH es alrededor de 2-10%. En comparación, la incidencia anual de displasia es alrededor de 0.2-0.5% para mujeres que participan en programas de detección citológica. Estos datos sugieren que la incidencia anual de NIC entre mujeres con lesiones por PVH es 4 a 10 veces mayor que la incidencia entre mujeres sin lesiones por PVH. Esta estimación es apoyada por el hallazgo de un riesgo septuplicado de NIC para mujeres con infección por PVH que sin ella encontrado en un estudio histológico(18).

Una biopsia cervical que se requiere para diagnóstico histológico puede cambiar la oportunidad de progresión de la lesión por escisión de parte o de toda la lesión. Para estudios prospectivos, es importante utilizar técnicas al principio del estudio que tengan efectos mínimos sobre la progresión de las lesiones. El fraccionamiento cervical ocasional para citología probablemente tenga efecto mínimo sobre las lesiones cervicales, pero el fraccionamiento repetido utilizado para monitorización estrecha de las lesiones puede tener un efecto terapéutico sobre el curso natural de la enfermedad (16).

Las participantes de estudios deben ser monitorizadas cada 3-6 meses con un examen colposcópico. Se deben evitar fraccionamientos cervicales repetidos y tomarse biopsias solamente para lesiones que parezcan haber progresado a un estadio predeterminado (16).

Koss y Durfee en 1956 definieron la atipia colicitística del cérvix uterino. En 1976 y 1977 Meisels describió la apariencia del condiloma aplanado por características citológicas, colposcópicas e histopatológicas. Sugirió que el condiloma puede estar envuelto en las etapas de desarrollo inicial de NIC. En 1970 Oriol y Almeida demostraron la presencia de partículas de PVH intranuclear en verrugas genitales. En 1981 Meisels estableció que el condiloma atípico, caracterizado por atipia nuclear con DNA poliploide imita la NIC. De 110 pacientes con condiloma atípico seguidas por un año, 100 casos revirtieron a la normalidad en citologías, mientras que 10 casos progresaron a NIC III, sugiriendo una asociación estrecha entre infección por PVH y carcinoma cervical. . Boon y Fox en 1981 describieron la aparición simultánea de condiloma y NIC. En 1982, Funoglio y Ferenczy reiteraron la asociación estrecha entre condiloma y NIC. Crum en 1983 encontró que la edad promedio de mujeres con condiloma sólo era menor que la de mujeres con NIC y condiloma (5).

El diagnóstico original de 127 biopsias dirigidas colposcópicamente entre Junio y Noviembre de 1980, revelaron solamente 9 de 127 casos (7%) de condiloma solo y ninguno de neoplasia intraepitelial cervical con condiloma. La revisión de estas biopsias reveló 31 casos (24.4%) de condiloma solo y 47 casos (37%) de NIC con condiloma. Del total de casos 78 de 127 finalmente se diagnosticaron como condiloma (61.4%), 69 de 78 fueron omitidos inicialmente. Dos años más tarde, se realizaron 190 biopsias dirigidas colposcópicamente. El diagnóstico posterior a una revisión fue de 80 casos de condiloma solo (42.1%) y 60 (31.6%) de NIC con condiloma (5).

La oncogenicidad de poliovirus in vitro e in vivo se ha establecido completamente. No se han hecho avances paralelos en el estudio de papilomavirus. Sin embargo células de bovino y de ratón han sido transformadas en cultivo de tejidos por papilomavirus bovino y el comportamiento in vitro de células de papiloma Shope sugieren transformación. Genoma viral también se ha encontrado en cromosomas de tumores animales experimentales y espontáneos. Papiloma virus de bovino y de conejo inducen cáncer en sus hospederos naturales(16)

Ya se ha documentado la conversión maligna ocasional de condilomas humanos y papilomas laríngeos (16).

Se ha descubierto DNA de papiloma virus humano (PVH) en aproximadamente 20% de los cánceres cervicales examinados. Pueden descubrirse secuencias genómicas y virales en el tumor primario y en las metástasis asociadas. El tipo más frecuente es PVH 16. Yoshikawa observó que sólo 20% de los cánceres de pacientes de más de 60 años de edad eran positivos para PVH 16, en comparación con 45% de los tumores en mujeres jóvenes (15). Se ha reportado también el hallazgo de genoma de PVH tipos 16 y 18 en alrededor de 70% de carcinoma invasor del cérvix uterino (3).

También se ha comprobado que los cánceres penianos albergan DNA de PVH 16 y 18. Sin embargo, en otros estudios los reportes son algo diferentes. Esto tal vez debido a diferente frecuencia de tipos de PVH dentro de cada población.

Se ha descubierto DNA viral en 10 a 20% de las biopsias de cuellos clínicamente e histológicamente sanos en mujeres sin señal alguna de lesiones provocadas por PVH en otras zonas, ni historia clínica de condilomas genitales previos. Todavía no se está examinando la frecuencia de otros tipos de PVH. Comparando los resultados de tejidos normales con los resultados de biopsia de cáncer, se observa una asociación preferencial de PVH 16 con tumores malignos. Las cifras más bajas de descubrimiento de otros tipos de PVH en carcinomas genitales podrían reflejar sólo una frecuencia menor de estos virus en la población general (15).

La clonación de nuevo DNA de PVH durante los últimos años ha aumentado el número de descubrimientos; se prevé que será más bajo el número de pruebas negativas al DNA viral a medida que se disponga de un número mayor de sondas. El pequeño resto de cánceres que no dan resultado positivo con técnicas de hibridación puede estar infectado por tipos hasta ahora desconocidos de PVH, que no guardan relación alguna con los que se están utilizando como sondas. Los tipos 16 y 31 muestran secuencias de DNA estrechamente relacionadas. Ambos son frecuentes con biopsias de grados diversos de NIC, pero difieren en sus asociaciones con cáncer cervical. Esta observación sugiere que pequeñas diferencias genéticas pueden tener impacto considerable en el comportamiento biológico de los diferentes tipos de papilomavirus (15).

Parece poco probable que la infección de PVH por sí sola basta para provocar carcinoma en un huésped inmunocompetente. Esta conclusión la sugiere el largo período de tiempo entre la infección inicial y la eventual conversión maligna y la regresión espontánea de muchas lesiones primarias. El peligro de progresión maligna por los tipos 6, 11 ó 31 parece ser 5 a 10 veces menor que con el tipo 16 (15).

La neoplasia genital aparece más frecuentemente en mujeres inmunosuprimidas que en la población general. Estas neoplasias frecuentemente persisten, recurren y se extienden a áreas adyacentes del oviducto, vagina, vulva y ano a pesar de la terapia convencional. En 20 pacientes inmunosuprimidas se encontró que la neoplasia genital estaba asociada con evidencia de infección por PVI. En más de la mitad de las pacientes la neoplasia era inusualmente agresiva y, en un caso, progresó a cáncer invasivo⁽²⁹⁾

En cálculos realizados, al menos 6 a 13% de pacientes con trasplante renal desarrollarán cáncer y el riesgo total de cáncer se incrementa 100 veces en estas pacientes. Este incremento se relaciona principalmente a tres formas: linfoma de células grandes, la cual se incrementa 350 veces; cáncer escamoso de la piel que se incrementa 30 veces; y, en mujeres, el carcinoma cervical in situ se incrementa 14 veces. También se reporta incremento en el riesgo de cáncer en pacientes inmunosuprimidos, no trasplantados. ⁽³⁰⁾

Los papilomavirus humanos comprenden tres grupos clinicopatológicos: virus cutaneotrópicos encontrados en individuos normales inmunológicamente; virus cutaneotrópicos causando epidermodisplasia verruciforme en pacientes inmunodeficientes, y virus mucocotrópicos que infectan mucosas genital, oral y respiratoria ⁽³¹⁾.

En una revisión hecha en México con 350 biopsias cervicales se encontraron 40 lesiones de condilomas que representan 11.4%. Veinti tres de ellos solamente fueron condilomas. Diecisiete (42.5%) se asociaron a displasia o carcinoma. De las cuatro variedades morfológicas del condiloma las lesiones se distribuyeron en el 47.5% a condiloma aplanado, 47.5% a condiloma atípico, 5% condiloma invertido. No se encontró ningún caso de condiloma exofítico. La asociación de condiloma con NIC o carcinoma fue 42.5%. De esta cifra el 31.6% correspondió al condiloma aplanado y el 57.9% al condiloma atípico ⁽¹⁾.

El y colaboradores encontraron una estrecha correlación entre la distribución de DNA y progresión neoplásica; en el 91% de las lesiones con distribución diploide o poliploide desaparecieron, comparadas con 7% de regresión, 81% de persistencia y 12% de progresión maligna en lesiones aneuploides. La hiperplasia fisiológica, infección papilomaviral y grados menores de NIC con a menudo poliploides, debido a la detención del ciclo celular en la fase S o G2.⁽³²⁾

La infección papilomaviral subclínica a menudo coexiste con focos de carcinoma in situ. Reid ha demostrado recientemente que la infección papilomaviral está asociada con un riesgo relativo de 7 veces (tanto invasivo como pre invasivo). También se ha descrito asociación entre infección por PVH y carcinoma bronquial, laringeo, de pene, anal y vulvar. DNA de PVH se ha identificado en carcinoma escamoso metastásico de epidermodisplasia verruciforme, así como en 2 de 10 cánceres vulvares y 49 de 55 cervicales. De aquí que muchas autoridades postulan que la infección por PVH es el precursor de NIC y cáncer cervical (14).

Los estudios que investigan el varón de alto riesgo incluyen segunda esposa de hombres cuya esposa previa murió de carcinoma cervical que tienen un riesgo más alto de desarrollar carcinoma escamoso; los esposos de mujeres con carcinoma cervical tienen una incidencia mayor de carcinoma de pene y la mortalidad derivada de carcinoma cervical está relacionada al status socioeconómico y hábitos sexuales del cónyuge masculino. Es un hecho aceptado actualmente que la infección por papilomavirus está relacionada estrechamente al desarrollo de NIC y que este virus es transmitido sexualmente. El mecanismo preciso por el cual el virus es transmitido de hombre a mujer es desconocido (15). En un estudio que incluyó hombres con historia positiva o lesiones de pene visibles, se registraron resultados positivos histológicos en 64, 16 y 50% de los hombres cuyas esposas tenían NIC I/condiloma, NIC 2 y NIC 3 respectivamente (16).

Hay estudios para relacionar la infección por PVH y NIC a través de ensayos inmunológicos. En pacientes con condilomas anogenitales, NIC y cáncer cervical las proporciones con resultados positivo fueron 95%, 60% y 93% respectivamente en un ensayo por ELISA por un anticuerpo IgG a un antígeno de papilomavirus (17).

MANIFESTACIONES CLINICAS

La vía sexual de transmisión de FVH se señaló en 1954, cuando Barrett y colaboradores informaron de 24 mujeres que observaron la aparición de verrugas genitales, cuatro a seis semanas después que sus maridos retornaron del Oriente. Todas las esposas admitieron haber tenido contacto sexual con mujeres orientales y tuvieron en fecha reciente verrugas penianas. El intervalo entre la exposición y la detección de condilomas varía de tres semanas a ocho meses, con un promedio de tres meses en un estudio y de cuatro a seis meses en otro⁽⁸⁾. En un estudio se informó que 25 de 36 parejas heterosexuales en las que se exploró inicialmente a uno de sus integrantes por verrugas genitales, tuvieron detección de DNA de FVH en muestras del aparato genital de ambos compañeros. Los resultados sugieren que la mayoría de los compañeros sexuales actuales de personas con infección genital por FVH detectada únicamente también está infectada⁽⁸⁾.

La información actual sobre la evolución natural de la infección por FVH se basa sobre todo en estudios de mujeres sintomáticas o identificadas por estudios citológicos sistemáticos cervicouterinos de detección. Cuando se considera la evolución natural de la infección por FVH es importante recordar que la desaparición de condilomas visibles no significa desaparición del virus del papiloma. Se encontró DNA de FVH en los bordes epiteliales de aspecto normal en 9 de 20 mujeres que habían sido tratadas con láser por verrugas genitales o perianales (15) o neoplasia intraepitelial vulvar (5). Las verrugas recidivaron en seis de las 9 con DNA de FVH residual, en comparación con sólo una de 11 mujeres sin DNA detectable⁽⁸⁾.

Se ha informado de la evolución de collocitosis a neoplasia intraepitelial cervical en 18 de 232 mujeres vigiladas durante un promedio de 25 meses. En otro reporte la misma evolución en 26 de 314 mujeres vigiladas de 15 a 18 meses, en otro estudio, en 113 de 845 mujeres vigiladas durante seis años. En otro estudio más se encontró que las mujeres vigiladas durante 14 meses después de tres frotis citológicos consecutivos que mostraron NIC I, 22 de 39 mujeres con infección cervical por FVH tipo 16 concomitante evolucionaron hacia NIC 3 en tanto que sólo una de 26 con FVH tipo 6 evolucionó hacia NIC 3⁽⁸⁾. En los estudios en los que se utilizó biopsia para clasificar las lesiones, esta pudiera no haber sido tomada de las lesiones cervicales más avanzadas o en realidad haber modificado la evolución natural de la infección. En estudios en los que no se hizo biopsia, la citología pudiera no reflejar la anomalía histológica subyacente. Así la definición de evolución de cambios citológicos por FVH es problemática⁽⁴⁾.

La detección clínica del condiloma acuminado data del primer siglo después de Cristo. Aunque se trata de la manifestación más conocida de la infección genital por virus del PVH no es la más común. Otras manifestaciones vulvares o perineales de esta infección que pueden observarse más claramente bajo aumento a través de colposcopia o con lupa, son máculas eritematosas o pigmentadas y pápulas planas. Se le llaman a estas lesiones pápulas óseas y pseudocondilomas planos (4). La exploración clínica cuidadosa de condilomas visibles debería ser altamente específica de infección productiva. No obstante, las manifestaciones más sutiles de infecciones por PVH pueden ser menos específicas, pues son difíciles de distinguir de las lesiones epiteliales de otros orígenes. En mujeres suelen detectarse por primera vez condilomas en la porción interior del introito y labios adyacentes. En hombres, el sitio inicial es el frenillo, el surco coronal o la cara interna del prepucio (8).

Los condilomas acuminados se reconocen fácilmente como proliferaciones epiteliales papilares, a menudo con asas vasculares irregulares por debajo del epitelio superficial translucido. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, dispersas o confluentes. Los condilomas acuminados suelen descubrirse dentro de la zona de transformación cervical, pero también afectan el epitelio escamoso original de la porción. En ocasiones, estas lesiones también se extienden en sentido proximal hacia la zona endocervical. Los condilomas acuminados del cérvix suelen ser causados por los tipos 6 y 11. En menos del 10% de las pacientes se descubre el tipo 16. Por lo menos 20% de las mujeres con condilomas acuminados cervicales manifiestos tendrán al mismo tiempo HIC. Por tanto, las mujeres con condilomas descubiertos clínicamente deben estudiarse con colposcopia y biopsia (18).

En la actualidad es una aceptación general que la mayor parte de infección cervical con PVH es subclínica y sólo resulta visible después de la aplicación de ácido acético. Al paso que los condilomas acuminados cervicales son raros, la infección cervical por PVH es una de las enfermedades más frecuentes transmitidas por contacto sexual (15).

En vagina los condilomas pueden descubrirse por examen cuidadoso hasta en un tercio del grupo de mujeres que tienen condilomas vulvares. Los condilomas acuminados suelen ser múltiples en la vagina, y habrá lesiones similares en el cuello en alrededor de 20% de las pacientes. De ordinario, la distribución será en placas, con afección sobre todo de los tercios superior e inferior. El tercio medio suele no estar dañado. En mujeres embarazadas o sometidas a inmunosupresión las lesiones pueden volverse exuberantes (15).

Aunque la mayor parte de condilomas vaginales es asintomática, la infección florida puede acompañarse de exudado vaginal y prurito, en ocasiones es posible la hemorragia después del coito. Las propias lesiones se presentan como elevaciones densas de color blanco compuestas por pequeñas asperezas, cada una de las cuales contiene un asa capilar central. Puede haber hiperqueratosis, produciendo una placa queratótica elevada sin vascularidad manifiesta⁽¹⁵⁾.

Las infecciones vaginales por HPV suelen ser subclínicas; por lo tanto, es difícil de diagnosticar. Las lesiones subclínicas en la vagina se incluyen en dos grupos: 1) cambios apenas visibles si no es por examen clínico muy cuidadoso, pero obvios mediante el colposcopio, y 2) cambios que son totalmente invisibles por examen directo y que únicamente pueden descubrirse por colposcopia después de aplicar ácido acético.⁽¹⁵⁾

Los condilomas vulvares suelen presentarse como tumores blancos rosados o blanquecinos, vasculares, sésiles con proyecciones múltiples finas digitiformes. Se presentan principalmente en zonas húmedas, sobre todo las expuestas a fricción por el coito. Las localizaciones más comunes son la parte posterior del introito, los labios menores, todo el vestíbulo y algunas zonas de la piel vulvar. Con menor frecuencia hay condilomas en la región del clitoris que pueden extenderse al monte de Venus. En zonas no mucosas los condilomas pueden ser más queratóticos y menos papilíferos, de aspecto similar al de las verrugas típicas en las manos⁽¹⁵⁾. La mayoría de mujeres con infección con los tipos 6 y 11 nunca sufrirá una complicación directa dentro de las vías genitales bajas. Sin embargo hay un peligro notadamente aumentado de neoplasia cervical y de infección asociada con un tipo de HPV de alto riesgo. Por tanto, está justificado el examen cuidadoso del cuello en todas las mujeres con condilomas vulvares⁽¹⁵⁾.

Los condilomas vulvares se extienden a la región perianal y anal en alrededor de 10% de las pacientes. En raras veces está afectada esta zona sin lesiones similares en otras partes de las vías genitales. La infección grave puede hacer que el paciente tenga síntomas relacionados, como hemorragia al defecar. La infección por HPV subclínica de la región perianal y anal se presenta como epitelio plano blanco después de aplicar ácido acético al 5%⁽¹⁶⁾.

El único tipo de PVH caracterizado de manera exclusiva para cavidad bucal es PVH 13 asociado con hiperplasia epitelial focal. No sería sorprendente que tipos de PVH adaptados a la mucosa genital fueran capaces de infectar la mucosa de la boca si hubiera contacto entre tales virus y el epitelio bucal. Experimentalmente se ha comprobado que casi todos los papilomas de la cavidad bucal están causados por tipos 6 y 11 de vías genitales. La prevalencia y el cuadro clínico de infección por PVH de la cavidad bucal con diversos genotipos y el potencial oncogénico de estas lesiones tampoco están aclarados. No se ha determinado con precisión el modo de transmisión de PVH genitales a la cavidad bucal. La práctica común de sexo oral-genital probablemente sea el contribuyente mayor a la transmisión de individuos sexualmente activos, pero el paso del feto a través de un conducto del parto infectado o el contacto bucal con manos o fomitos contaminados son otras posibles fuentes de infección (5).

El papiloma laríngeo es raro, con inicio en el joven o en el adulto. Troin ta a 50% de los casos llegan a ser evidentes a la edad de 5 años. Las cuerdas vocales son los sitios más comunes del papiloma y la ronquera es el síntoma de presentación más frecuente. La transmisión durante el nacimiento fue sugerida primero en 1956 por Hajek, quien reportó un caso de papiloma laríngeo de comienzo en el primer año después del nacimiento de una mujer con condilomas genitales extensos. La transmisión de un virus del tracto genital materno al feto puede ocurrir por infección ascendente alcanzando al feto mientras está en el útero o por infección cuando pasa a través de la vagina durante el parto. Transmisión transplacentaria también puede ocurrir si la transmisión es hematogena. También es posible que los niños con papilomas respiratorios fueran infectados tiempo después del nacimiento con virus de un individuo infectado (6).

La prevalencia de PVH en mujeres sexualmente activas se estima entre 14 y 16% por análisis de Papanicolaou en raspados cervicales. Menos de la tercera parte se tipificaron como PVH 6 o 11 (los que producen papilomatosis laríngea). Admitiendo que 5% de los 3.5 millones de nacidos vivos al año en Estados Unidos son hijos de mujeres con infección por PVH. Considerando que el 20% de los partos se efectúa por cesárea quedarían unos 140000 partos vaginales. Admitiendo que cada año se producen 350 nuevos casos de papilomas juveniles, el peligro de papilomatosis en la descendencia da-

una madre con infección genital por PVI es del orden de 1 por 400. Con otras exposiciones similares, la estimación de peligro varía entre 1 por 80 a 1 en 1500 (3).

El término papilomatosis respiratoria recurrente indica crecimientos epiteliales benignos de las vías respiratorias en zonas ampliamente dispersas. En la laringe provoca ronquera y estrechamiento de la vía aérea; es la neoplasia más frecuente en lactantes y niños pequeños y antes se denominó papilomatosis laríngea juvenil. Otras presentaciones frecuentes de la enfermedad son crecimientos solitarios de la cavidad bucal, vestíbulo nasal o nasofaringe (4).

En caso de papilomatosis de comienzo juvenil con iniciación clínica antes de la pubertad, el 25% se diagnosticó antes de un año de edad y 50 a 75% antes de los cinco años. Los demás casos de papilomatosis de comienzo juvenil siguen siendo diagnosticados nuevamente hasta comienzos de la adolescencia. En la mayor parte de los casos la ronquera se relaciona con la primera vocalización. La obstrucción de la vía aérea alta dependiente de un crecimiento rápido y repetido del papiloma es muy característica para pacientes en edad preescolar, antes de los 5 años de edad. En la mayor parte de casos, la necesidad de operaciones repetidas y frecuentes disminuye con la edad; en general se admite que los papilomas dejan de crecer al llegar a la pubertad o cerca de la misma (5).

El segundo máximo de edad para comienzos de papilomatosis laríngea se inicia en fase temprana de la vida adulta (20 a 30 años de edad), y en muchas series clínicas reunidas, la papilomatosis iniciada durante la vida adulta constituye 40 a 50% de los pacientes con papiloma. En algunos casos existe el antecedente de un trastorno laríngeo durante la infancia que necesitó repetidas intervenciones endoscópicas. En la mayor parte de los casos la ronquera persistente que apareció por vez primera a comienzos de la vida adulta origina el diagnóstico de papiloma de la cuerdas vocales; la difusión de lesiones a la superficie interior de las cuerdas vocales, triánge y pliegues ocurre con menor frecuencia en pacientes con enfermedad iniciada durante la vida adulta (6).

En embarazadas la distribución y el aspecto clínico y colposcópico de infecciones por PVH son similares a los de su contraparte no gestantes. La zona de transición inmadura del cuello uterino suele verse afectada con mayor frecuencia, — seguida por el epitelio vaginal, vulvar y anal. En el cuello el tejido lesionado — suele ser plano. El contenido viral y molear de las células infectadas suele relacionarse con el aspecto colposcópico del epitelio afectado. El condiloma acuminado — en embarazadas puede a veces crecer lo suficiente para producir molestias importantes que incluyen prurito intenso, infección y hemorragia secundaria a bacterias urinarias y fecales que se retienen entre las papilas de las tumoraciones en coliflor. — Ese extenso tejido condilomatoso infectado puede ser fuente de infecciones fetales — intraparto, rotura prematura de membranas y corioamnionitis. La infección invasiva de la parte inferior del aparato genital por condiloma puede obstruir el descenso fetal y producir hemorragia que impide el parto vaginal (15).

Es cuestionable si se puede transmitir DNA de PVH in utero. Ha habido positividad de líquido amniótico a DNA de PVH y un caso de papilomatosis laríngea post cesárea. El virus debe tener contacto directo con el epitelio anogenital, respiratorio y conjuntival del recién nacido, mientras se encuentra dentro del núcleo de células infectadas de la madre o inmediatamente después de su liberación de coilocitos. Dado que las primeras células infectadas son las basales más bajas del epitelio plano, se presume que la infección requiere roturas diminutas, fisuras de las membranas epiteliales. Las infecciones genitales por PVH se desarrollan sobre todo en sitios — sujetos a microtraumatismo durante el coito, como son el introito y la piel perianal (15).

Aunque la evolución natural de la infección por PVH en las vías genitales-femeninas está bien caracterizada, se sabe mucho menos acerca de la lesión productiva en varones. Las lesiones más floridas en varones sin circuncisión suelen afectar el prepucio. La infección del tallo peniano es bien conocida, originando pequeñas — lesiones séciles que fácilmente pasan inadvertidas por simple examen ocular (15).

La queja más frecuente era la aparición de pápulas penianas o perianales. — Algunos pacientes también se quejan de prurito o de hemorragia por traumatismos mínimos. Las grandes lesiones pueden complicarse de infección bacteriana, produciendo mucho exudado maloliente. Aunque los condilomas intrauretrales suelen ser asintomáticos, las lesiones frías pueden causar hematuria, y las muy voluminosas quejas — de obstrucción al paso de la orina (15).

Estas lesiones son de tipos diferentes: placas condilomatosas, papulosas y queratóticas. Las lesiones pueden ser discretas o confluentes, y suele verse más de una imagen clínica en un mismo individuo. Los condilomas acuminados clásicos predominan en zonas húmedas, como cavidad prepucial, fosa navicular y piel perianal. Cada lesión comprende cierto número de proyecciones digitiformes micóticas. El color varía desde el rosado-rojo hasta el grisáceo blanco según la vascularidad de cada papila. Las verrugas papulosas redondas predominan en zonas secas, como el cuerpo del pene o la piel perianal. El color suele ser aproximadamente el mismo que el del epitelio vecino. Cualquier grado importante de coloración gris o parda sugiere la posibilidad de displasia asociada y justifica una biopsia cuidadosa. Las placas queratóticas planas son lesiones sésiles con superficie variablemente pigmentada, y un contorno que se proyecta muy poco arriba del epitelio vecino⁽⁶⁾.

En el estudio de 99 varones con lesiones macroscópicamente visibles, 50 tenían condilomas limitados al tallo peniano, 14 principalmente perianales, dos tenían papilomas del cuerpo del pene y del escroto, 15 afección del cuerpo y meato, y 18 sufrían lesiones que sólo afectaban el meato y la fosa navicular. En comparación, un grupo de 47 varones con lesiones acetoblancas subclínicas, la distribución de la infección por FVH afectaba únicamente el cuerpo del pene en 19 varones, nada más la piel escrotal en otros 8, y ambas localizaciones en 20 pacientes⁽⁶⁾.

En casi todos los casos, los hombres portan los mismos tipos de FVH que sus compañeras. En muchos casos los hombres son portadores de lesiones de aspecto inocuo desde el punto de vista histológico,⁽⁷⁾ aunque se relaciona con tipos de FVH potencialmente oncógenos o sus compañeras sexuales tengan displasia avanzada cervical o ambas cosas⁽⁷⁾.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de infección genital por PVH suela basarse en la presencia de coilocitos y señales de disqueratosis. Los dos fenómenos suelen observarse juntos pero generalmente predomina uno u otro.

El coilocito o célula esférica es una célula escamosa de tipo superficial o intermedio, eventualmente aumentada de volumen. Aunque puede contener solo un núcleo, muchas veces es binucleada, y en ocasiones multinucleada. La cromatina nuclear es densa y puede tener aspecto granuloso; estas características son las que tipifican la infección por PVH. Los núcleos están rodeados por una área clara irregular de volumen variable, desde un pequeño halo hasta un gran espacio vacío que ocupa la mayor parte del volumen del citoplasma. Por fuera de la zona clara perinuclear el citoplasma es denso. Muchos presentan una eosinofilia de tipo superficial; o alternativamente, el citoplasma puede tener el color verdazulado que normalmente presenta el de células intermedias. La reacción más característica de tinción es el color púrpura rojizo intenso, diferente de la eosinofilia común de las células escamosas. Pueden observarse células en las cuales el citoplasma presenta dos reacciones diferentes de tinción. No es raro ver las tres variantes de tinción citoplásmica en un frotis o de hecho en un campo microscópico⁽⁵⁾.

La otra característica citológica del virus de las verrugas cervicales es la presencia de lo que se ha descrito como células disqueratóticas. Estas se observan aisladas o, más a menudo, como pequeños agregados celulares con núcleos hiperclerómicos, por lo general irregulares. Muchas veces el citoplasma de estas células muestra una eosinofilia refractiva densa. Muy rara vez, el citoplasma se tiñe de color anaranjado⁽⁵⁾.

Se cree generalmente que las infecciones por PVH comienzan en la capa basal del epitelio, aunque no hay cambios evidentes en el microscopio de luz. La replicación de DNA viral aparece en células basales en proliferación, pero las proteínas estructurales de la cápsida no se detectan. Por eso se ha especulado que la proliferación celular basal se debe a función temprana del gene, resultando de la síntesis de proteínas virales no estructurales que pueden tener un efecto estimulador o represivo sobre el control de la proliferación celular del hospedador. El mecanismo exacto no se conoce. Inmediatamente sobre la capa parabasal proliferante, las células comienzan a madurar y diferenciarse, y el citoplasma llega a ser más abundante y eosinófilo, indicativo de síntesis de queratina. La expresión tardía del gene, manifiesta por la producción de proteínas virales estructurales, es detectada en estas células por tinción nuclear para antígenos de cápsida de PVH por técnicas inmunocitoquímicas⁽⁶⁾.

La indicación más temprana de que la infección por PVH estaba relacionada con displasia cervical fue la descripción de células superficiales con núcleos hiper cromáticos agrandados rodeados por vacuolas perinucleares claras en frotis citológicos de pacientes con displasia y carcinoma. Esta atipia citológica, denominada coilocitosis, fue observada subsecuentemente en cerca de 70% de frotis en casos clasificados como displasia leve. Ahora parece que 80 a 90% de displasias de todos los grados contienen secuencias de DNA de PVH. Estudios de hibridización molecular han revelado la presencia de múltiples tipos de PVH en displasia, pero solamente unos pocos tipos de carcinoma escamoso invasivo⁽⁶⁾.

La proliferación de células parabasales observada en verrugas y displasia cervical se cree que se debe a la expresión de genes iniciales (no replicativos) en la porción del genoma conocido como la región de transformación. Otros segmentos del genoma pueden codificar para proteínas que son necesarias para el mantenimiento del estado transformado. En lesiones intraepiteliales, el DNA de PVH generalmente existe en un episoma (no integrado) dentro del núcleo de las células proliferantes⁽⁶⁾.

El virus productor del condiloma puede causar lesiones o formas de diversos tipos, desde los demostrables macroscópicamente hasta los que se observan sólo histológicamente. La citología refleja células disqueratóticas. La característica patognomónica es la presencia de halo o células esféricas, el citoplasma periférico denso que toma tinciones diversas. La dificultad para distinguir esta entidad de NIC aparece cuando hay marcada atipia e hiperromatismo⁽⁷⁾.

Muchas veces las células endocervicales afectadas se observan en pequeños absuelos, donde los núcleos están netamente aumentados de volumen, en forma variable y el citoplasma de hecho ausente. Los núcleos netamente aumentados de volumen tienen más bien poca cromatina; por tanto, se observan con una palidez anormal. Es menos frecuente una curiosa acumulación de núcleos dentro de láminas de células endocervicales asociadas con una manifiesta retracción o fruncimiento de los núcleos, que tienen aspecto vacío. No se observan nucleolos, y las células suelen verse desprovistas de citoplasma.⁽¹⁵⁾

Las anomalías nucleares en células escamosas que pueden acompañar a las infecciones por PVH a veces son causa de considerables problemas diagnósticos. El grado de atipia nuclear puede ser tan notorio que propicia diagnósticos citológicos erróneos de displasia, carcinoma in situ, incluso carcinoma queratinizante invasor⁽⁵⁾.

El frotis citológico es el medio más conveniente para el diagnóstico de una infección por PVH. Es un procedimiento de consultorio no penetrante que puede repetirse fácilmente si es necesario. Tomando en cuenta la multifocalidad de las infecciones por PVH, el frotis es superior a la biopsia, porque permite el estudio de grandes áreas del mismo sitio en una sola muestra. Se ha sugerido que las infecciones por PVH deben tratarse en la misma forma que la neoplasia intraepitelial cervical hasta que se aclare su pronóstico. Por tanto, un diagnóstico citológico de infección por PVH debe confirmarse mediante biopsia bajo observación colposcópica antes de iniciar el tratamiento (?).

Se ha hecho diagnóstico microscópico con la técnica de inmunoperoxidasa. — El anticuerpo contra PVH de mayor uso es uno específico de grupo contra todos los tipos. Se dirige contra las proteínas de la cápside interna y requiere la presencia de partículas de PVH. A pesar de su interés histórico, la técnica de inmunoperoxidasa ya no se considera recurso diagnóstico importante porque su sensibilidad es muy baja. Sólo 30% de las infecciones por PVH detectadas histológicamente son positivas con la técnica de inmunoperoxidasa (?).

Se ha informado con técnicas altamente sensibles de biología molecular, — que hasta 25% de las mujeres asintomáticas son portadoras de fragmentos de DNA de PVH. Con esta técnica se detectan cantidades minúsculas de DNA viral que no puede producir un efecto citopático. Por ello, los frotis citológicos y los cortes histológicos son negativos en estas pacientes. La frecuencia de detección de PVH por frotis citológico en una población no seleccionada se considera de casi 1 a 2%. Parece entonces, que sólo una minoría de las portadoras de PVH se detectan por citología (?).

En un estudio comparativo de colposcopia con citología en un grupo de 150-mujeres positivas para PVH, la citología detectó sólo 15% de los casos. En contraste la colposcopia pudo identificar 70% de casos positivos, por lo que debe concluirse, — que el diagnóstico microscópico de infección por PVH mediante frotis citológico y corte histológico es altamente específico, pero no muy sensible (?).

El diagnóstico de FVH requiere la impresión colposcópica para dirigir la biopsia para el ulterior diagnóstico histológico, especialmente en las infecciones subclínicas. En cérvix la infección subclínica se caracteriza colposcópicamente por una lesión acetoblanquecina o una lesión pequeña como copos de nieve, de bordes irregulares, dentados, angulares, o en forma de pluma, y por la presencia de lesiones satélites que se extienden más allá de la zona de transformación. Las imágenes capilares pueden ser intensas y muchas se confunden con el mosaicismo y la puntuación característicos de NIC 2 y NIC 3. En vagina se pueden encontrar papilas vaginales alargadas, que son lesiones ocultas, a veces apreciables por inspección directa cuidadosa, pero siempre estimadas mejor mediante el colposcopio. Representan proyecciones epiteliales aisladas o acumuladas, cada una con un capilar central. La segunda categoría de afecciones vaginales subclínicas es el epitelio acetoblanco, eventualmente con dibujos vasculares; tales lesiones son por completo invisibles antes del examen colposcópico. Después de aplicar el ácido acético se observa blanqueada una zona nítidamente definida de epitelio vaginal plano. Cualquier imagen vascular que pueda presentarse se distingue por las asas capilares pequeñas de calibre uniforme. El punteado y el mosaicismo son muy frecuentes en la parte alta de la vagina (48).

Los signos colposcópicos menores reflejan disrupción papilomaviral de crecimiento epitelial y maduración. La infección papilomaviral subclínica es vista clásicamente a través del colposcopio como un epitelio de superficie gruesa, blanco-brillante que tiene capilares superficiales verrugosos y se tinte de café o amarillo. La opacidad inducida por ácido acético es una manifestación de tejido alterado debido a 1) hiperplasia celular, un contenido de DNA poliploide, y engrosamiento de la capa parabasal; 2) contenido de DNA poliploide de muchos epitelios estimulados por FVH; 3) distorsión citoplásmica y nuclear dentro de collocitos de capas superiores; y 4) disqueratosis superficial (49). Dado que las diferencias entre infección papilomaviral subclínica y displasia son cuantitativas más que cualitativas, el diagnóstico debería aproximarse como un ejercicio de colocar un caso individual dentro de un espectro de cambio continuo, más que la distinción entre entidades completamente separadas (49).

Pudiera existir discrepancia entre la opinión colposcópica y el resultado histológico; esto puede ser por error del patólogo o por errores del colposcopista. Inconcordancia diagnóstica se reserva para anomalías citológicas no explicadas, lesiones del canal que salen de posibilidad colposcópica y situaciones en las que hay sospecha de invasión oculta (49).

El método de marcación del DNA viral se usa con mayor frecuencia para la identificación del DNA de PVH en preparaciones celulares o tisulares. El DNA celular se extrae de material de biopsia congelado, después de digerir enzimáticamente proteínas y DNA. Con endonucleasas de restricción se fragmentan unos 10 microgramos de DNA y se separan en un gel de agarosa. Se tiñe el gel con bromuro de etidio para observar los fragmentos. El DNA contenido en el gel se desnaturaliza y se transfiere a una membrana o filtro. Para disminuir la unión inespecífica de la sonda marcada al filtro se hace una prehibridación con agentes bloqueadores. Después el DNA de PVH marcado se hibrida con el DNA celular de una sola cadena que se une de manera conveniente al material del filtro. La membrana contiene también DNA de PVH homólogo y heterólogo en concentraciones conocidas como control y para la cuantificación del DNA viral. Después de hibridación durante 12 a 24 horas se lava el filtro. Si se utilizaron sondas con marca isotópica (P32) se expone el filtro para autorradiografía⁽⁷⁾. Los virus se consideran tipos nuevos si tienen menos de 50% de homología de DNA -- respecto a tipos existentes conocidos. Los papilomavirus con más del 50% pero menos del 100% de homología se consideran subtipos⁽¹⁸⁾.

Se ha encontrado un alto nivel de correlación entre la localización histológica de lesiones displásicas en el cérvix y la localización de DNA de PVH en especímenes de biopsia. Los tipos 11, 16 y 18 se han encontrado con relativamente alta frecuencia en displasia de diversos grados⁽¹¹⁾. Varios investigadores han documentado la presencia de los tipos 11 y 16 en lesiones precancerosas del cérvix⁽¹²⁾. Dado que el carcinoma se desarrolla en una proporción de pacientes con displasia, pareciera que otros factores deben intervenir en la transformación maligna⁽¹¹⁾.

Hay evidencia histológica de que la expresión benigna y la producción de un antígeno de cápsida papilomaviral humana decrece establemente cuando el contenido de DNA varía de diploide a poliploide y de éste a aneuploide. Las lesiones poliploides y aneuploides difieren solamente en severidad, y parece que el epitelio poliploide puede ser la forma de transición entre diploide y aneuploide⁽¹³⁾.

TRATAMIENTO

Existe una serie de tratamientos para el papilomavirus humano, aunque hasta el momento no existe el ideal. Uno de ellos es el fármaco conocido como 5-fluorouracilo. Este es un medicamento que aplicado tópicamente atraviesa la piel anormal - mucho más que la normal. La principal acción anticancerosa parece ser la inhibición de la síntesis de DNA. También inhibe la síntesis de RNA por competencia con el uracilo dado su parentesco estructural. Además tiene una acción inmunostimulante aparentemente porque las proteínas anormales se integran a membranas y éstas actúan como inmunógenas. Alrededor del 6% es absorbido sistémicamente. Esta fracción es metabolizada en el hígado formando compuestos inactivos y no tóxicos. Utilizado intravaginalmente puede causar erosiones epiteliales con solo una o dos aplicaciones. El principal efecto secundario es la molestia local causada por la quimioinflamación. Los condilomas vaginales refractarios al régimen de una aplicación por semana pueden tratarse con buen resultado mediante cirugía láser o con un régimen más intenso, aplicando dos veces por semana por vía vaginal durante 10 semanas (15). Se ha sugerido que la biopsia exisional del tejido neoplásico seguido por tratamiento tópico de 5-fluorouracilo, seguido mensualmente con 5-fluorouracilo puede ser el mejor tratamiento para la neoplasia intraepitelial de la vagina o neoplasia intraepitelial genital inferior en pacientes inmunosuprimidos (16).

Otro de los recursos terapéuticos actuales es el empleo del láser. Aunque esencialmente todos los condilomas están rodeados por zonas difusas de infección subclínica, con la destrucción de tan sólo las lesiones exofíticas se logrará una remisión estable en 85% de las mujeres. Sin embargo, 15% de las pacientes con infecciones papilomavirales refractario al tratamiento convencional plantean dificultades terapéuticas. Dada la cronicidad de las infecciones por papilomavirus y la facilidad con la cual puede descubrirse DNA viral latente en tejidos vecinos, el mecanismo principal del fracaso terapéutico puede ser la exposición repetida de la zona que cura a un reservorio viral dentro del epitelio "normal". Todavía no se sabe si los compañeros varones no tratados también contribuyen a conservar este reservorio viral (16). Si se selecciona el láser para tratar a una enferma, el fin perseguido ha de ser destruir todas las zonas de infección por PVH que puedan sospecharse colposcópicas. Las pacientes con problemas clínicos difusos han de iniciar un tratamiento de acción con dosis bajas tópicos de 5-fluorouracilo (16).

En 1957 Isaacs y Lindenmann crearon el término interferón para describir - un factor inducible no dializable que protegía a las células eucarióticas contra la infección viral. Se ha comprobado que el interferón es una serie de proteínas. Diferentes tipos celulares pueden producir interferón en respuesta a infección viral y otros factores inductores, como mitógenos, antígenos y ácidos nucleicos⁽¹⁸⁾. Hasta el momento no se dispone de terapéutica antiviral específica para infecciones por FVH. La mayoría de pacientes que responde al tratamiento con interferón para condilomas no lo hace durante las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento; sin embargo, la terapéutica prolongada puede ser necesaria incluso durante años. Por fortuna, los pacientes que responden completamente tienen cifras muy bajas de recaídas (menos de 20%) - pero es necesaria la vigilancia prolongada para confirmar estas observaciones⁽¹⁹⁾.

La podofilina es una resina que se utiliza en preparado al 20-25% en tintura de benzoina. El ingrediente activo, podofilotoxina detiene la mitosis en metafase por inhibición del aparato de huso celular. La podofilina parece producir vasoespasmio local, que pudiera contribuir al efecto terapéutico por necrosis de las verrugas. Debe aplicarse en cantidades pequeñas y lavarse después de 4 a 6 horas. Es tóxico al miocardio, neuronas y riñones si se absorbe en exceso. Por tanto debe usarse con cuidado o no usarse en superficies mucosas como la vagina, donde la absorción es más rápida. Pueden requerirse varias aplicaciones cada 3 a 7 días. Si no hay respuesta satisfactoria después de dos o tres tratamientos se deben emplear otros métodos. La podofilina es teratogena, extremadamente tóxica para el feto y por tanto está contraindicada durante el embarazo⁽²⁰⁾. Se han reportado casos de toxicidad sistémica por aplicación tópica de podofilina; los casos fueron seguidos a las 12 a 24 horas de la aplicación por náusea, vómito, letargia, estupor progresivo, parálisis flácida y coma⁽²¹⁾. También se ha reportado neuropatía periférica severa y muerte intratorácica en una mujer joven a las 32 semanas de gestación por aplicación local en verrugas vulvares⁽²²⁾.

La destrucción con nitrógeno líquido, CO₂ sólido (crioterapia) se realiza de manera conveniente en el consultorio. Es particularmente útil en verrugas escasas o muy queratinizadas, pero puede requerir demasiado tiempo para resultar práctica cuando hay lesiones múltiples. La crioterapia es eficaz e inocua durante el embarazo⁽⁷⁾.

En el embarazo puede existir una masa voluminosa de condilomas que cubra el perineo y occluir vagina y cuello. El peligro de distocia y de hemorragia grave impide el parto vaginal. Si estas lesiones extensas no pueden erradicarse durante el embarazo, se recomienda la operación cesárea. Los condilomas infectados pueden proporcionar un nido para la coriocamniotitis, sobre todo en embarazos complicados con ruptura prematura de membranas. El objetivo terapéutico en el embarazo es reducir al mínimo cualquier inoculación viral potencial, tratando todas las embarazadas con condilomas exofíticos, cualquiera que sea la etapa del embarazo. Las pacientes con lesiones aisladas generalmente responden con aplicaciones de ácido tricloroacético. Sin embargo, será mejor tratar a las mujeres con condilomas extensos o recurrentes mediante supresión con láser de CO2 utilizando energía intensa, un perfil del haz aplanado y una densidad de poder de 1000 a 2000 watts por centímetro cuadrado (15). Se ha reportado la electrocoagulación y curetaje como terapéutica adecuada durante el embarazo (13) aunque en la actualidad con los recursos disponibles, la terapia con láser es más recomendable (12).

HIPOTESIS

Existe evidencia suficiente para afirmar que la infección por papiloma-
virus humano representa un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones precancero-
sas o cancerosas del cérvix uterino, aunque el mecanismo por el que actúa no se
conoce hasta el momento. Tratándose de un trabajo meramente descriptivo, se intenta
establecer la asociación de infección por papilomavirus humano con las lesiones men-
cionadas en la población estudiada.

OBJETIVOS

1. Conocer el número de casos de papilomavirus humano diagnosticados por examen histopatológico en el Hospital de la Mujer durante un periodo de tres años.

2. Conocer el número de casos de lesiones precancerosas y cancerosas del cérvix uterino a través de examen histopatológico en el mismo lugar y periodo mencionado.

3. Determinar la asociación existente entre la infección por papilomavirus humano con lesiones precancerosas y cancerosas del cérvix uterino.

MATERIAL Y METODOS

Se hizo una revisión de los reportes de examen histopatológico del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud de biopsias de cérvix uterino o pieza quirúrgica en los que se presentaron diagnósticos de infección por papilomavirus humano, displasia o cáncer cervicouterino en el periodo comprendido entre 1986 y 1988. Se analiza la asociación de las lesiones mencionadas.

RESULTADOS

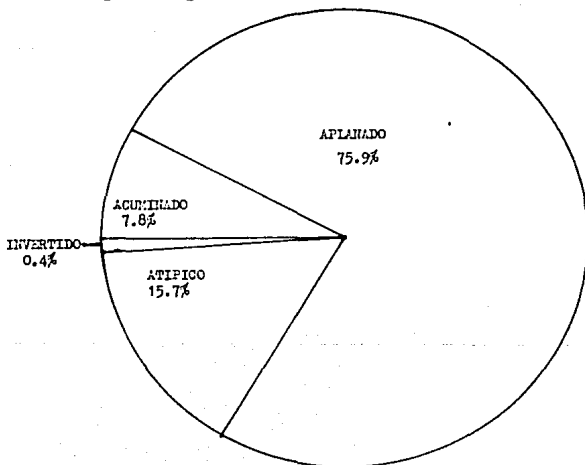
Se revisaron un total de 816 casos en los que se encontró un diagnóstico - histopatológico de condiloma, displasia o cáncer del cérvix uterino a través de - - muestras obtenidas por biopsia o pieza quirúrgica. El diagnóstico clínico que dió origen a la toma de muestra se menciona en la siguiente tabla:

Diagnóstico clínico	Número de casos		
	Biopsia	Cono cervical	Utero
Cáncer cérvico uterino	501	23	80
Displasia (citología)	35	3	2
Carcinoma endometrial	2		2
Cervicitis	40	2	
Miomatosis	19		32
Endometritis	1		
Condiloma	4		1
Pólipo endometrial	1		
Tuberculosis genital	1		
Hiperplasia endometrial	7		4
Tumoración vulvar	2		
Tumor de ovario	2		6
Descenso uterino	5		21
Uretrocele	2		
Absceso pélvico			2
Esterilidad primaria	3		
Pólipo endocervical	5		
Coriocarcinoma	1		
Aborto incompleto	1		
Endometriosis	1		
Perforación uterina			1
Acretismo placentario			1
Embarazo ectópico			2
Placenta previa, óbito			1
TOTAL	633	28	155

El número de casos de condiloma por año y las variantes histológicas se—
 presentan a continuación

Tipo de condiloma	Número de casos			Total
	1986	1987	1988	
Acuminado	12	1	4	17
Aplanado	31	31	102	164
Atípico	14	7	13	34
Invertido	1			1
Total	58	39	119	216

La distribución relativa de los casos referidos anteriormente se representan en la siguiente figura:



La distribución por edades con los diferentes tipos de condilomas de acuerdo al diagnóstico histológico se presentan a continuación

Edad	Número de casos				Total
	Acuminado	Aplanado	Atípico	Invertido	
18-20		4	1		5
21-25	1	13			14
26-30		12	8		20
31-35	3	30	5		38
36-40	6	25	10		41
41-45	5	31	3		39
46-50		19	3		22
51-55		12	1		13
56-60	1	7	1	1	10
61-65		4	2		6
66-70		2			2
71-75		1			1
76-80	1	3			4
84		1			1
TOTAL	17	164	34	1	216

Edad promedio 40,6 años

La frecuencia y el tipo de displasia registrado por año se muestra en la siguiente tabla (*)

Displasia	Número de casos			Total
	1986	1987	1988	
Leve	4	1	5	10
Modorada	11	11	23	45
Total	15	12	28	55

(*) La displasia severa es considerada en el grupo de cáncer cérvico uterino

En la siguiente tabla se muestra la distribución por grupo etáreo de los casos mencionados anteriormente

Edad	Número de casos		Total
	Leve	Modorada	
17-20		1	1
21-25	1	2	3
26-30	2	2	4
31-35		8	8
36-40	1	11	12
41-45	3	7	10
46-50	1	5	6
51-55	1	4	5
56-60		2	2
61-65		1	1
66-70	1	2	3
Total	10	45	55

Edad promedio 41.5 años

Por lo que se refiere a la frecuencia de casos de cáncer del cérvix uterino, se presentan los datos registrados por cada año

Año	Número de casos
1986	249
1987	189
1988	204
Total	642

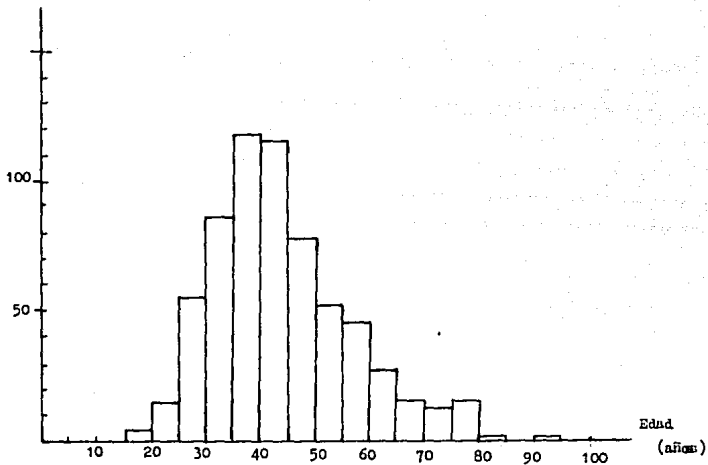
La frecuencia por grupo etáreo de estos casos se muestra a continuación

Edad	Número de casos
19-20	3
21-25	13
26-30	54
31-35	87
36-40	119
41-45	116
46-50	79
51-55	52
56-60	46
61-65	28
66-70	16
71-75	12
76-80	15
82-95	2
Total	642

Edad promedio 44.4 años

Esta frecuencia de cáncer del cérvix uterino por grupo etáreo se muestra también en la gráfica de barras siguiente

Número de
casos



Los casos de condilomas que se asocian a displasia por cada año estudiado se muestran a continuación

Todo tipo de condilomas asociado a	Número de casos			
	1986	1987	1988	Total
Displasia leve	1		5	6
Displasia moderada	6	4	13	23
Total	7	4	18	29

Estos mismos casos se muestran enseguida marcando los tipos de condiloma asociado.

Tipo de condiloma asociado a displasia	Displasia leve	Displasia moderada	Total
Acuminado			
Aplano	6	18	24
Atípico		5	5
Invertido			
Total	6	23	29

La asociación de condiloma y displasia por grupo etáreo se muestra en la tabla siguiente:

Edad	Número de casos
17-20	1
21-25	1
26-30	1
31-35	5
36-40	7
41-45	5
46-50	4
51-55	3
56-60	1
61-65	1
TOTAL	29

Edad promedio 40.9 años

Por lo que se refiere a casos de condiloma asociado a cáncer cérvico-uteri no se registró un número de 68 que, por año estudiado, se distribuyen como sigue

Número de casos			
1986	1987	1988	Total
19	6	43	68

En lo que se refiere a las variantes histológicas del condiloma en relación a los casos mencionados anteriormente, se presentó la siguiente distribución

Condiloma	Número de casos asociados a Ca Cu
Acuminado	6
Aplanado	47
Atípico	14
Invertido	1
Total	68

Estos mismos casos se presentan de acuerdo a la distribución por grupos etáreos a continuación

Edad	Número de casos
17-20	2
21-25	3
26-30	10
31-35	11
36-40	10
41-45	10
46-50	8
51-55	2
56-60	5
61-65	3
66-70	1
71-75	-
76-80	3
Total	68

Edad promedio 41.6 años

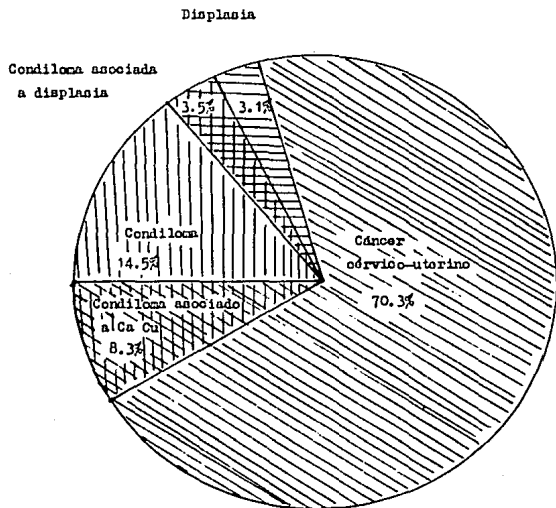
A continuación se presentan los casos de condilomas en sus variantes histológicas y su asociación a displasia y cáncer cérvico-uterino ya presentados anteriormente así como la proporción que existe de asociación a estas lesiones premalignas o malignas con respecto a su número total:

Condiloma	Número de casos asociado a			Total de casos asociados (A)	Total de condilomas (B)	$\frac{(A)}{(B)} \times 100$
	Displasia leve	Displasia moderada	Ca Cu			
Acuminado	-	-	6	6	17	35.2
Aplanado	6	18	47	71	164	43.2
Atípico	-	5	14	19	34	55.8
Invertido	-	-	1	1	1	100

El número de casos de condilomas, solos y asociados a displasia o cáncer cérvico-uterino, displasia únicamente y cáncer solo, así como su proporción relativa en los casos estudiados se muestra a continuación

	Número de casos	Porcentaje
Condilomas solamente	119	14.5
Condiloma asociado a displasia	29	3.5
Displasia solamente	26	3.1
Cáncer cérvico-uterino solo	574	70.3
Condiloma asociado a Ca Cu	68	8.3
Total	816	100

Frecuencia relativa de condiloma, displasia y cáncer cérvico-uterino en la población estudiada



COMENTARIOS

El cérvix uterino es el lugar de asiento de un gran número de padecimientos que se presentan a lo largo de la vida de las mujeres y que se asocian de una u otra forma a su vida sexual o reproductiva y a todos los aspectos que la rodean. Es un hecho reconocido que de las neoplasias que afectan a las mujeres el cáncer cérvico-uterino ha sido por grandes periodos el que se presenta con mayor frecuencia y el que conlleva mayor grado de morbilidad en la República Mexicana. Curiosamente también es uno de los que existe mayor facilidad de detección dado que se trata de un órgano al alcance de los procedimientos diagnósticos no invasivos como la citología exfoliativa que, en consecuencia, es de uso ampliamente difundido en la actualidad.

Hasta el momento el mecanismo por el que los tejidos pierden el control de limitación de tamaño y diferenciación celular sigue sin reconocerse, pero es un hecho que se inicia en un momento de la reproducción celular y que previo a la expresión tumoral del tejido, hay una serie de cambios que representan un estado de transición entre la arquitectura propia del tejido sano y el desorden celular que se observa en la neoplasia. En el cérvix uterino este estado transicional está dado por la alteración histológica conocida con el nombre de displasia, en los diferentes grados aceptados de acuerdo al nivel de alteración registrado.

Se han involucrado una serie de factores en el desarrollo de esta pérdida de arquitectura histológica como edad, paridad, inicio de vida sexual, número de compañeros sexuales y otros más. La presencia de algunas infecciones como las producidas por virus es otro de estos factores que pudieran explicar la asociación de la mayor parte de ellos y, dada su capacidad de transformar el metabolismo celular desde su expresión genética, pudiera ser éste el responsable del mecanismo iniciador.

Entre los virus que se han involucrado en la probable génesis de lesiones neoplásicas cervicales, o cuando menos representan un factor muy frecuentemente asociado, destacan los papilomavirus, mismos que se han descrito desde hace mucho tiempo, primero por haberse documentado como agentes etiológicos de verrugas o condilomas, presentando pruebas de contagiosidad en un inicio y posteriormente observando -

partículas virales en tejidos al introducirse la microscopía electrónica. Posteriormente el hecho de haber demostrado la presencia de virus en tejidos displásicos o anaplásicos dirigió la atención a su estudio de participación en el desarrollo de las lesiones.

El diagnóstico de condiloma en cérvix uterino se realiza a veces clínicamente, pero en un gran número de casos, dada su presentación subclínica, requiere de métodos indirectos. El cultivo de los virus no se realiza en la actualidad y los métodos utilizados de detección aunque son indirectos, son confiables. La presencia de ácidos nucleicos del virus aún no forma parte de los métodos diagnósticos rutinarios. De esta manera, actualmente la evidencia de la asociación de condiloma con lesiones premalignas o malignas en cérvix uterino es tan importante que prácticamente no hay cabida a dudas. Queda aún por comprobar si existe una relación causa-efecto.

Se ha mencionado ya que en los exámenes citológicos se detecta en 1 a 3% de los casos presencia de condiloma en alguna de sus variedades. La presencia de estos virus en tejidos con displasia o cáncer es variable en los reportes, pero casi siempre constante en todos ellos.

Así, en este estudio se buscó la incidencia de lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino así como la incidencia de condiloma en una muestra de 816 pacientes en las que fue posible realizar un examen histopatológico.

Observando el diagnóstico que motivó la toma de muestra, ya sea biopsia o pieza quirúrgica, resulta evidente que el cáncer cérvico-uterino ocupa el primer lugar (74%), la displasia el cuarto lugar (4.9%) y el condiloma una fracción pequeña en el diagnóstico clínico (0.6%). Sin embargo otros padecimientos en los que el diagnóstico original no contempla ninguno de los tres mencionados como cervicitis (5.14%) o micomatosis (6.25%) ocuparon segundo y tercer lugar en importancia numérica. Es de destacar que en los casos de micomatosis y descenso uterino la mayor parte de los casos diagnosticados se realizaron sobre piezas quirúrgicas completas, no así en los otros padecimientos referidos.

En un buen número de casos restantes el hallazgo histopatológico fue completamente incidental.

El número total de casos de condiloma fué de 216, encontrándose 58, 39 y - 119 respectivamente en los años estudiados. La variante que predominó fué el condiloma aplanado (75.9%), en tanto que el atípico fué el segundo en frecuencia (15.7%) - posteriormente el condiloma acuminado (7.8%) y únicamente se registró un caso de - condiloma invertido (0.4%). Debe recordarse que esta es la distribución en la población estudiada y que no representa la incidencia que se pudiera encontrar al estudiar en una población abierta.

En lo que se refiere a la distribución por edades el número máximo se registró en la edad de 36-40 años con disminución progresiva hacia los límites inferior (18 años) y superior (84 años), lo que puede interpretarse como un riesgo mayor de infección por condiloma en esta población la edad de la cuarta década de vida.

La edad promedio considerando toda la población estudiada en las que se encuentra infección por condiloma fué de 40.6 años.

La frecuencia de casos de displasia fué de 55 en los tres años, registrándose respectivamente 15, 12 y 28 casos en cada año de estudio. En cada uno de ellos - predominó la variante de displasia moderada, sobre la displasia leve (neoplasia intraepitelial cervical II y I, respectivamente).

El número de casos de displasia moderada fué de 81.8%. Los casos registrados de displasia severa (neoplasia intraepitelial III) se consideran como cáncer cérvico-uterino in situ por lo que no se incluyeron en este grupo.

La frecuencia de casos por grupo etáreo marca un máximo también entre los 36 y 40 años con disminución progresiva hacia los límites inferior (17 años) y superior (80 años)

La edad de mayor riesgo para presencia de displasia en la población mencionada ocurre en la cuarta década de la vida.

La edad promedio de estos casos fué de 41.5 años. Aunque no hay una diferencia importante con la edad promedio de la población con condilomas, es un hecho que es mayor.

El número de casos de cáncer cérvico-uterino por grupo de edades marca —
movimiento un máximo entre los 36 y los 40 años de edad con edades límites de 19 a—
ños y 95 años.

La edad promedio en este grupo de pacientes fué de 44.4 años que resultó —
mayor que la edad promedio en el grupo de displasia.

Es de hacer notar que en los tres grupos (condiloma, displasia y cáncer —
cérvico-uterino) la edad de mayor frecuencia fué la misma: 36 a 40 años.

El número total de casos con cáncer cérvico-uterino en los tres años fué —
de 642, distribuidos en 249, 189 y 204 casos por año estudiado.

Analizando los casos de displasia asociados a condiloma, se observa que se
presentaron 6 casos de displasia leve, en tanto que 23 corresponden a displasia me—
derada haciendo un total de 29 casos.

El tipo de condiloma asociado a displasia fué aplanado en 24 casos y atipi—
co en 5. No se presentó ningún caso de condiloma acuminado o invertido.

Se presentó un número máximo de 7 por grupo etáreo (36-40 años) aunque el—
número de casos por grupo de edades fué pequeño.

La edad promedio correspondió a 41.2 años, mayor si se compara con el gru—
po de condiloma solo (40.6 años), acorde con una publicación previa de que la edad —
de pacientes con condiloma es menor que las pacientes con asociación de condiloma y—
displasia.

El condiloma se asoció a cáncer cérvico-uterino en un total de 68 casos, —
con una distribución por año de 19, 6 y 43 respectivamente. En cuanto al tipo de va—
riedad de condiloma en este grupo fué de 6 casos de condiloma acuminado, 47 de con—
diloma acuminado, 14 de condiloma atípico y el único caso de condiloma invertido re—
gistrado.

La distribución por edades indica una frecuencia muy parecida entre los 26
y los 45 años (11 en el grupo de 31-35 años; 10 en el resto). Disminuye progresivam—
ente hacia las edades extremas (19 y 95 años).

La edad promedio correspondió a 41.6 años siendo mayor que la del grupo de—
condiloma asociado a displasia.

El número de casos de condiloma acuminado asociado a displasia o cáncer cérvico-uterino fué de 6 (aunque no hubo casos asociados a displasia). Considerando que el número total de casos de condiloma acuminado fué de 17, la asociación de este tipo con lesiones malignas fué de 35.2%, porcentaje mayor que el reportado en otras revisiones.

El tipo de condiloma que predominó en número, asociado a displasia o cáncer, fué el aplanado, en número de 71 que, comparado con el total de este tipo de condiloma que fué de 164 casos, corresponde a 43.2%.

El condiloma atípico se presentó en 34 casos, 5 de los cuales se asociaron a displasia moderada y 14 a cáncer cérvico-uterino, lo que significa un total de 19 casos con asociación a lesión premaligna o maligna correspondiendo a 55.8%, siendo este dato mayor que el correspondiente a los otros dos tipos mencionados.

El único caso de condiloma invertido concurrió con cáncer cérvico-uterino por lo que no es representativo el porcentaje de asociación en virtud de tratarse de un caso aislado.

Si se elimina el único caso de condiloma invertido, la variante del condiloma con mayor riesgo de asociación a premalignidad o malignidad es en orden de creciente atípico, aplanado y, finalmente, acuminado.

De la población total de 816 casos, 11 14.5% (119 casos) correspondieron a condilomas solos en cualquiera de sus variedades; en el 3.5% (29 casos) se presentó asociación a displasia. En el 3.1% (26 casos) se presentó displasia sola. Cáncer cérvico-uterino en 574 casos (70.3%); condiloma asociado a cáncer cérvico-uterino en el 8.3% (68 casos).

De esto se desprende que de la población estudiada, el grupo mayor fué el que corresponde a cáncer cérvico-uterino; otros dos grupos son el de displasia sola y otro más el de condiloma solo. Otros dos grupos formados por la asociación de condiloma a displasia o a cáncer cérvico-uterino. Del número total de lesiones con displasia o cáncer, el 13.9% de los casos se asocia a condiloma. Por el contrario, del total de casos de condiloma, el 44.9% se asocia a displasia o cáncer.

RESUMEN

El papilomavirus humano pertenece al grupo papovavirus. Este contiene a varios virus pequeños, que contienen DNA, resistentes al éter, que parecen similares a la microscopía electrónica. El nombre del grupo se obtuvo tomando las dos primeras letras de los nombres de los virus en el orden en que se descubrieron: papiloma, polioma y vacuolante.

Hay tipos específicos de papilomavirus en anfibios, reptiles, peces, aves y mamíferos. En general cada tipo es específico de especie, un tipo de epitelio y una localización anatómica. En el humano, se reconocen cuando menos 56 tipos diferentes y con el tiempo se van identificando más. Un virus se clasifica de tipo específico si tiene menos de 50% de hibridación cruzada con los demás en un análisis de DNA. Se enumeran en el orden de su descubrimiento. Si contienen más del 50% pero menos del 100% con otro tipo, se clasifican como subtipos.

No hay datos suficientes para determinar la verdadera incidencia de infección por papilomavirus humano en la población abierta, aunque el condiloma es una de las enfermedades virales de transmisión sexual que se diagnostica con mayor frecuencia. Esto se complica más porque la incidencia reportada está en función del procedimiento diagnóstico utilizado. Hay reportes en los que se han encontrado desde 1% hasta otros en los que se menciona 28%. Cuando se hacen estudios con datos de neoplasia intraepitelial cervical, la prevalencia se ha reportado hasta de 91%.

Dado que no existe una prueba diagnóstica ideal, se sabe poco de la prevalencia de la infección subclínica. El examen citológico cervical sistemático por sí solo es inadecuado para diagnosticar infección cervical por papilomavirus humano. Esto se ejemplifica con el descubrimiento de DNA de papilomavirus humano en 10.5% de mujeres con examen citológico y colposcópico normal.

Se ha demostrado que en verrugas genitales se encuentran casi siempre los tipos 6 y 11, en tanto que los tipos 16 y 18 se relacionan con casi 70% de los casos de cáncer cérvico-uterino. Más del 90% de las muestras tumorales contienen genomas del papilomavirus si se incluyen los tipos 31, 33, 35 ó 39. Algunos estudios indican que la prevalencia de las infecciones genitales con papilomavirus relacionadas con el cáncer es al menos de 10-30%.

Aunque la mayor parte de los datos son por examen retrospectivo, se han comenzado estudios prospectivos. Uno de ellos indica que aproximadamente 5-9% de las mujeres con condiloma desarrollan displasia en un periodo de 2 a 3 años.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

La manifestación clínica de papilomavirus humano puede ser muy evidente o tener un nivel subclínico. Los reportes de detección del condiloma acuminado son muy antiguos. Estas lesiones se reconocen fácilmente como proliferaciones epiteliales - papilares, a menudo con asas vasculares irregulares por debajo del epitelio superficial translúcido. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, dispersas o confluentes. En cérvix los condilomas acuminados suelen descubrirse dentro de la zona de transformación cervical, pero también afectan el epitelio escamoso original. Es una aceptación general que la mayor parte de la infección cervical con papilomavirus humano es subclínica y resulta visible sólo después de la aplicación de ácido acético. Existe infección también en vulva, vagina, vías respiratorias, pero.

El diagnóstico histológico de infección por papilomavirus humano suele basarse en la presencia de coilocitos y señales de disqueratosis. El coilocito es una célula escamosa de tipo superficial o intermedio, eventualmente aumentada de volumen. Puede contener un núcleo, aunque muchas veces es binucleada. La cromatina nuclear es densa. Los núcleos están rodeados por una área clara irregular de volumen variable, desde un pequeño halo hasta un gran espacio vacío que ocupa la mayor parte del volumen del citoplasma.

El procedimiento de obtención puede ser el frotis citológico, que se hace rutinariamente como procedimiento de detección periódico. Se puede obtener la muestra por biopsia, siendo preferible la obtención por observación colposcópica. Otro procedimiento diagnóstico se basa en identificación de ácido nucleico viral con sondas, aunque de uso limitado por la complejidad que implica.

No existe un tratamiento ideal para tratar la infección por papilomavirus humano; de ahí que en la actualidad existe una serie de procedimientos cada uno con ventajas y desventajas, por lo que se debe individualizar el tratamiento. Entre estos procedimientos se puede mencionar la aplicación tópica de 5-fluorouracilo, cirugía con láser, aplicación de interferón, aplicación tópica de podofilina y la crioterapia.

En el estudio realizado se hizo una revisión de los reportes de examen histopatológicos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud de biopsias de cérvix o piezas quirúrgicas (útero) en los que se estableció el diagnóstico de infección por papilomavirus humano, displasia o cáncer cérvico-uterino, en el período comprendido entre 1936 y 1988.

Se encontraron 816 casos en el periodo mencionado de los que el diagnóstico clínico predominante fue cáncer cérvico-uterino (74%) previo al estudio histopatológico. El diagnóstico de displasia se había realizado en el 4.9% de los casos y condiloma como diagnóstico en sólo el 0.6%.

El diagnóstico histopatológico reportó 78.6% de casos con cáncer cérvico-uterino, 6.7% de casos de displasia y 26.4% de casos de condiloma. La aparente discordancia en los porcentajes radica en el hecho de que un buen número de casos de condiloma concurren con displasia o cáncer (11.8%).

El grupo de edad en el que se presentó con mayor frecuencia tanto condiloma como displasia y cáncer cérvico-uterino coincidió en los tres casos el de 36 a 40 años. La edad promedio en el grupo de condiloma fue de 40.6 años, el de displasia 41.5 años y el de cáncer cérvico-uterino de 44.4 años.

De los casos de condiloma diagnosticados, el 13.4% se encontraron asociados a displasia y en 31.4% se asociaron a cáncer cérvico-uterino, encontrando un total de asociación con lesión displásica o cancerosa de 44.9%.

CONCLUSIONES

El cáncer cérvico-uterino continúa siendo un padecimiento con alta morbi-mortalidad en la República Mexicana. Se reconoce actualmente que provia a su manifestación clínica se presenta la alteración en su arquitectura histológica conocida como displasia. Se acepta también que una serie de factores pueden estar involucrados en su desarrollo tales como edad mayor de 40 años, inicio de vida sexual temprana, multiparidad, promiscuidad e infecciones crónicas como las virales. La infección por papilomavirus humano destaca por la frecuente asociación encontrada y reportada en diversos estudios. Desde su reconocimiento como productor de enfermedad benigna, posteriormente su identificación microscópica; más tarde identificado por pruebas inmunológicas. Actualmente reconocido por pruebas de hibridación de ácidos nucleicos, es un consenso general que esta virus se asocia a lesiones precancerosas y cancerosas del cérvix uterino. Esta asociación está basada en métodos diagnósticos cada vez más precisos.

Las conclusiones que se desprenden de este trabajo son las siguientes:

1. La frecuencia de condiloma en la población estudiada es alta (26,3%) - siendo la mayor parte de presentación subclínica, dado que el diagnóstico antes del examen histológico fué de solamente 0,6%.
2. El grupo de edad en el que se presentó con mayor frecuencia tanto la infección por condiloma como displasia o cáncer cérvico-uterino fué el mismo, de 36- a 40 años.
3. La edad promedio de las paciente con condiloma es de 40,6 años, en tanto que asociado a displasia es de 41,2 años y asociado a cáncer cérvico-uterino es de 41,6 años, lo que podría ser sugerente de incremento en la edad en relación con la probable progresión de la infección.
4. Las pacientes con infección por condiloma tienen un riesgo elevado - - (44,9%) de asociación a displasia o cáncer cérvico-uterino.
5. De las variantes histopatológicas de condiloma, eliminando el invertido que fué un solo caso, el de mayor riesgo de asociación con displasia o cáncer en orden creciente es acuminado (35%), aplanado (43%) y atípico (55%).

De esto se desprende la necesidad de realizar procedimientos diagnósticos - cada vez más precisos, especialmente en pacientes con factores de riesgo para infección por papilomavirus humano; iniciando con citología cérvico vaginal; seguida, si es preciso, por biopsia dirigida por colposcopia y, de ser posible, identificación del tipo viral por hibridación con ácidos nucleicos para detección y seguimiento de los resultados del tratamiento que a corto plazo deberá dar como resultado disminución de la morbimortalidad que existe actualmente.

BIBLIOGRAFIA

1. Alcántara, A. Condiloma del cérvix uterino y su asociación con carcinoma. Estudio de 40 casos. *Patología (Méx.)*; 1982; 20:257-270.
2. Baird, P. Serological evidence for the association of papillomavirus and cervical neoplasia. *The Lancet*. 1983; July 2: 17-18
3. Beaudenon, S. A novel type of human papillomavirus associated with genital neoplasias. *Nature*. 1986; 321: 246-248
4. Bender, H. New concepts of condyloma acuminata in children. *Arch. Dermatol.* -- 1986; 122: 1121-1124
5. Binder, M. The changing concepts of condyloma. A retrospective study of colposcopically directed cervical biopsies. *AM. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151: 213-219
6. Brocchi, R. The role of human papillomaviruses in the pathogenesis and histologic classification of precancerous lesions of the cervix. *Human Pathology*. 1986; 17(6): 552-559
7. *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas. Infección genital por papilomavirus humano.* 1989. Ed. Interamericana
8. *Clinicas Ginecológicas y Obstétricas. Temas Actuales. Enfermedades de Transmisión Sexual 1989.* Vol. 3 Ed. Interamericana
9. Cox, V. Human papillomavirus type 16 homologous DNA in normal human ectocervix - *The Lancet* 1986; July 19: 157-158
10. Chamberlain, M. Toxic effect of podophyllum application in pregnancy. *Br. Med. J* 1972; 12 August: 391-392
11. Eron, I. Interferon therapy for condylomata acuminata. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1059-1064
12. Ferenczy. Treating genital condyloma during pregnancy with the carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 9-12
13. Gall, S. Interferon for the therapy of condyloma acuminatum *Am J Obstet Gynecol*-1985; 153(2): 157-163
14. Garry, R. Relationship between cervical condylomata, pregnancy and subclinical papillomavirus infection. *J Reprod Med* 1985; 30(5):393-399

15. Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. Papilomavirus humanos 1987. Vol 2 - Ed. Interamericana
16. Grubb, G. Human papillomavirus and cervical neoplasia: epidemiological considerations. *Int J Epidemiol.* 1986; 15(1):1-7
18. Kadish, A. Human papillomaviruses of different types in precancerous lesions of the uterine cervix: histologic, immunocytochemical and ultrastructural studies. *Hum. Pathol.* 1986; 17:384-392
19. Levine, R. Cervical papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a study of male sexual partners. *Obstet Gynecol* 1984; 64:16
20. Meisels, A. Condylomatous lesions of the cervix II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytologica* 1977; 21(3) :379-389
21. Mitchell, H. Prospective evaluation of risk of cervical cancer after cytological evidence of human papillomavirus infection. *The Lancet.* 1986; March 15:573-575
22. Mounts, P. Association of human papillomavirus subtype and clinical course in respiratory papillomatosis. *Laryngoscopic* 1984; 94: 28-33
23. Mounts, P. Viral etiology of juvenile and adult onset squamous papilloma of the larynx *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:5425-5429
24. Furola, E. Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta Cytologica* 1977; - 21(1); 26-31
25. Quick, C. Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. *Ann Otol* - 1980; 89:467-471
26. Reid, R. Genital warts and cervical cancer I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer* 1982;50:377
17. Jarrta, E. Microbiología Médica Ed. El Manual Moderno 11a. Edición 1985
27. Reid, R. Genital warts and cervical cancer III Subclinical papillomaviral infection and cervical neoplasia are linked by a spectrum of continuous morphologic and biologic change. *Cancer.* 1984;53:943-953
28. Reid, R. Genital warts and cervical cancer IV A colposcopic index for differentiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia - *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:815-823

- 29 Reid, R. Genital warts and cervical cancer V. The tissue basis of colposcopic - change. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 149:293-303
30. Reid, R. Genital warts and cervical cancer VI. The relationship between aneuploid and polyploid cervical lesions. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:189-199
31. Reid R. Genital warts and cervical cancer VII An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high grade intraepithelial neoplasia. *Am. J Obstet Gynecol* 1985; 153:611-618
- 32 Reid, R. Noncondylomatous cervical wart virus infection. *Obstet Gynecol* 1980 - 55(4): 476-482
33. Reid, R. Sexually transmitted papillomaviral infections I The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different types viral. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:212-222
- 34 Rozemberg, S. Subclinical papilloma viral infection of male genitalia. *Urology.* - 1985; 26(6):554-557
35. Rowson, K. Human papova (wart) virus. *Bacteriol Rev* 1967; 31:110-131
36. Sadlacek, T. Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 494-496
37. Shah, K. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenil oncot respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 795-799
38. Sillman, F. 5-fluorouracil chemosurgery for intraepithelial neoplasia of the lower genital tract. *Obstet Gynecol* 1981; 58:356-360
39. Sillman, F. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: - 300-308
40. Slater, G. Podophyllin poisoning. Systemic toxicity following cutaneous application. *Obstet Gynecol* 1978; 52(1):94-96
41. Winkler, B. Koilocytotic lesions of the cervix. *Cancer* 1984; 53: 1081-1087
42. Yee, C. Presence and expression of human papillomavirus sequences in human cervical carcinoma cell lines. *Am J Pathol* 1985; 119:361-366
43. Young, R. The treatment of large condylomata acuminata complicating pregnancy. - *Obstet Gynecol* 1973; 41(1):65-73