



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**EXPRESION INMUNOHISTOQUÍMICA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
EN PAPILOMAS NAALES INVERTIDOS EN EL PERIODO DE ENERO DE
2014 A DICIEMBRE DE 2018 EN EL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA
GONZÁLEZ.**

TESIS:
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:
DRA. MARTHA LUCERO MIRAFUENTES MERINO

ASESOR:
DR. ELIO GERMAN RECINOS CARRERA
MEDICO ADSCRITO DE LA DIVISIÓN DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



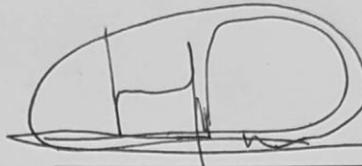
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

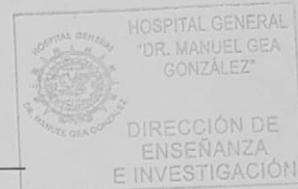
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

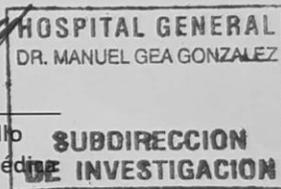
AUTORIZACIONES



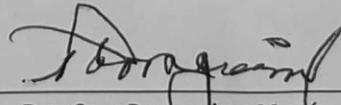
Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. Elio German Recinos Carrera
Asesor de Tesis
Médico adscrito a la división de la división de Anatomía Patológica



Dra. Sara Parraguire Martínez
Jefe de la División de Anatomía Patológica

**“EXPRESION INMUNOHISTOQUIMICA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PAPILOMAS
NASALES INVERTIDOS EN EL PERIODO DE ENERO DE 2014 A DICIEMBRE DE 2018 EN EL
HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZALEZ”**

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Anatomía Patológica bajo la dirección del Dr. Elio German Recinos Carrera.



Dr. Elio German Recinos Carrera
Investigador Principal



Dra. Martha Lucero Mirafuentes Merino
Investigador Asociado Principal

Este trabajo de tesis con número de registro: **01-61-2019** presentado por la ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis **DR. ELIO GERMAN RECINOS CARRERA** con fecha 12 de agosto de 2019 para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. Elio German Recinos Carrera
Médico adscrito de la División de Anatomía
Patológica

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la División de Anatomía Patológica por su apoyo y colaboración para la elaboración de esta investigación que a largo plazo benefician a los pacientes y médicos para el aprendizaje y crecimiento profesional.

Índice

I.	Resumen.....	2
II.	Introducción.....	3
III.	Material y métodos.....	6
IV.	Resultados.....	8
V.	Discusión.....	8
VI.	Conclusiones y recomendaciones.....	9
VII.	Referencias bibliográficas.....	10
VIII.	Figuras y tablas.....	12

I. Resumen

Introducción: Los papilomas invertidos son el subtipo de papiloma nasal más frecuente, representan alrededor del 70% del total de los casos. Son neoplasias epiteliales benignas, pero con comportamiento agresivo, tendencia a la recurrencia y posibilidad de malignización. La etiología de los papilomas nasales invertidos aun es controversial con diversos factores que han sido asociados, entre estos se encuentra la infección por VPH, respecto a este, se han encontrado tasas muy variables de expresión, por lo que es de utilidad realizar estudios en los que se evalúe la infección por VPH en los casos de papilomas nasales invertidos.

Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo que se autorizó y que está en el dictamen CEI-311-2019 con número de registro 01-61-2016. Se seleccionaron los casos con diagnostico histopatológico de papiloma nasal invertido que contaron con bloque de parafina para la realización de inmunohistoquímica para virus del papiloma humano, se realizó estadística descriptiva para la validación de resultados.

Resultados: Se encontraron 41 casos con diagnostico histopatológico de papilomas nasales invertidos. Obtenidos de los archivos de Anatomía Patológica del Hospital General “ Dr. Manuel Gea González”, en el periodo entre 2014 y 2018, cuatro de los cuales fueron excluidos por no contar con bloque de parafina, se realizo inmunohistoquímica a un total de 37 casos, correspondientes a 17 mujeres y 21 hombres. Se revisaron 37 laminillas con control externo adecuado, ninguno de los casos analizados mostro positividad para VPH.

Discusión: En el periodo de análisis se identificaron 41 casos de papilomas nasales invertidos, se realizó inmunohistoquímica a 37 de los casos, en ninguno de los casos se identificó positividad nuclear para la expresión de VPH. La etiología de los papilomas nasales invertidos aun es controversial con diversos factores que han sido asociados, entre estos se encuentra la infección por VPH, respecto a este, se han encontrado tasas muy variables de expresión, por lo que es de utilidad realizar estudios en los que se evalúe la infección por VPH en los casos de papilomas nasales invertidos.

Palabras clave: papiloma nasal invertido; VPH; inmunohistoquímica

II.Introducción

Los papilomas nasales son neoplasias epiteliales benignas que se originan del epitelio respiratorio ciliado que recubre la cavidad nasal y los senos paranasales.

El término papiloma fue empleado por primera vez en 1847 por Kramer para tumores de la mucosa que tienen un aspecto de coliflor. (1) Mientras que los de tipo invertido fueron caracterizados por Ringertz en 1938 quien describió su morfología peculiar que se caracteriza por presentar un crecimiento endofítico de mucosa metaplásica hacia el estroma. (2)

En 1964, la lesión fue referida como “epitelioma papilar”, con los casos que mostraban un patrón de crecimiento invertido vistos como un subtipo pero no como una entidad separada.

En 1971 Hyams en una revisión exhaustiva de 315 casos de los archivos de la AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) clasificó histológicamente los papilomas como invertidos,

fungiformes y de células cilíndricas, describiendo de manera cuidadosa los criterios histológicos para cada uno de estos, que son usados hoy en día. Clasificando estas lesiones que hasta ese punto se habían referido con multitud de distintos nombres como papiloma Schneideriano, papiloma de células transicionales, sinusitis papilar, papiloma de Ewing, papiloma de Ringertz, adenoma papilar, etc.

Desde entonces, la clasificación de los papilomas nasales se ha ido modificando; en la clasificación de Batsakis y Michaels de 1986 se incluían solo el término papiloma (3); en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1991 se incluyeron nuevamente los términos papiloma schneideriano invertido, exofítico y oncocítico; en la última actualización de la OMS de 2017 se omitió de la clasificación el epónimo “Schneideriano”, y se clasificó como papiloma sinonasal con los subtipos invertido, oncocítico y exofítico. (4)

Los papilomas invertidos son los más frecuentes dentro de este grupo, representan alrededor del 70% de los papilomas nasales y aproximadamente del 0.5 al 4% del total de las neoplasias sinonasales. Su incidencia del 0.2-0.6 casos por 100.000 habitantes. Son neoplasias epiteliales benignas, pero con comportamiento agresivo por tendencia a la recurrencia y posibilidad de malignización. Generalmente aparecen como masas exofíticas grandes, polipoides, de color grisáceo con superficie multinodular. (5) La localización más frecuente es en la pared lateral de la nariz o septo nasal. En algunos casos puede presentar extensión extrasinusal. (6)

El papiloma invertido se origina por metaplasia del epitelio columnar ciliado pseudoestratificado a plano estratificado (7). Histológicamente, se caracteriza por engrosamiento del epitelio el cual se invierte hacia el tejido conectivo subyacente, con membrana basal intacta. (8) La atipia celular y las mitosis se observan de manera frecuente,

con focos de carcinoma epidermoide reportados hasta en 10% de papilomas invertidos que son muestreados de manera extensa. (9)

Solo en pocos estudios se habían investigado los posibles factores etiológicos de este tumor. Lehman en 1949 sugirió una etiología venérea debido a la similitud de estas lesiones con los papilomas laríngeos y condilomas venéreos, sugiriendo que se debe sospechar un agente infeccioso.

Kramer y Som. notaron que una gran proporción de sus pacientes tenían una historia de infecciones nasales de larga evolución que podrían predisponer a los pacientes a presentar proliferación del epitelio. (10) Su etiología aun no es del todo conocida. Fue hasta 1980 cuando se investigó la asociación con la infección por virus del papiloma humano (VPH) en papilomas y carcinoma epidermoide laríngeo, además del tracto aerodigestivo.

En un 33.3% de los papilomas nasales y 21.7% de los carcinomas que han sido analizados, han mostrado ser positivos para VPH, los tipos de bajo riesgo 6 y 11 son los más frecuentes en lesiones benignas. Con discrepancias reportadas por varios estudios pueden resultar de razones técnicas, pero también es posible que las lesiones tengan una etiología heterogénea (relacionados y no relacionados a VPH). (11)

El virus del papiloma humano es un virus DNA epiteliotrópico, infecta la epidermis o mucosas de humanos, las secuencias de VPH se integran al ADN celular y juegan un rol pivote en el crecimiento de tumores, se ha mostrado que la infección por VPH está involucrada en la progresión de los papilomas nasales invertidos y confiere un riesgo aumentado de recurrencia y transformación maligna, sin embargo hay gran variabilidad en las tasas de detección de VPH en los diferentes reportes y el rol preciso del VPH en la patogénesis del papiloma nasal invertido es menos comprendido. (11)

Planteamiento del problema.

¿Cuántos son los casos por inmunohistoquímica de virus del papiloma humano en papiloma nasal invertido en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2018 en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”?

Objetivo

Conocer la inmunohistoquímica de virus del papiloma humano en papiloma nasal invertido en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2018 en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

III. Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo en el que se revisaron las libretas de registro de biopsias, de la División de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, para localizar los casos con diagnóstico de papiloma nasal invertido y buscar el bloque de parafina correspondiente, si hay más de un bloque del caso solo se seleccionará uno.

A cada bloque de parafina, se le realizó inmunohistoquímica para detectar la expresión nuclear de VPH, a través de la utilización del anticuerpo monoclonal anti-human papilomavirus clona K1H8. (para subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51,56 y 58).

Un resultado positivo se definió como la tinción café intensa en por lo menos el núcleo de un queratinocito. Esta definición de tinción positiva ha sido utilizada por otros autores como marcador de infección por VPH. (15)

Un resultado negativo se definió como la ausencia total de tinción en los núcleos de las células epiteliales.

Tamaño de la muestra incluyo todos los casos diagnosticados como papiloma nasal invertido, del hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo comprendido entre 20014 y 2018.

Técnica de inmunoreacción: en portaobjetos previamente con poly L lisina se montan cortes de tejido de 2 a 3 micras, los cuales se secan en forma horizontal, posteriormente se desparafinan a 60 micras y se hidratan a 60 grados centígrados y se hidratan con agua destilada. Se efectúa recuperación antigénica en microondas con solución Buffer a pH 9 por 20 minutos, después se enfría y se enjuaga con agua corriente. Se inhibe la peroxidasa endógena a 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación se enjuaga en agua destilada y se incuba con solución buffer de fosfatos salinos 10 minutos, se procede a enjuagar en tres ocasiones, posteriormente se incuba en cámara húmeda con anticuerpo primario (proteína antihumana VPH de ratón marca DAKO anticuerpo inmunorreactivo para subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51,56 y 58) media hora a temperatura ambiente, se enjuagan las laminillas una por una y se incuban en solución buffer de fosfatos salinos por 10 minutos, se revelan con diaminobencidina por cinco minutos, se observan al microscopio deteniendo la reacción en enjuagado con agua destilada, el siguiente paso consiste en contra teñir con hematoxilina de Harris realizando 5 baños, enjuagar, azular con carbonato de litio y volver a enjuagar, finalmente las laminillas se deshidratan, aclaran y montan en entellan.

IV. Resultados

Se revisaron todos casos con diagnóstico histopatológico de papiloma nasal invertido realizadas en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, durante el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018.

Se encontraron 41 casos que cumplieron con los criterios de inclusión, de estos se excluyeron 4 casos del análisis final por no contar con bloque de parafina, Las características demográficas se detallan en la Tabla 1.

De los 37 casos analizados, 20 (54%) fueron hombres y 17 (46%) mujeres. La media de edad fue de 46.4 años (grafica 1). La mediana de edad fue de 49.5 años (Rango 17- 72 años)]. El resultado de la evaluación de la inmunoexpresión para VPH se expresa en la tabla 2. En la ninguno de los casos se identificó una inmunorreacción positiva para VPH, todas las laminillas contaron con control externo adecuado para la evaluación.

V. Discusión

Los papilomas invertidos son el subtipo de papiloma nasal más frecuente, representan alrededor del 70% del total de los casos. Son neoplasias epiteliales benignas, pero con comportamiento agresivo, tendencia a la recurrencia y posibilidad de malignización. La etiología de los papilomas nasales invertidos aun es controversial con diversos factores que han sido asociados, entre estos se encuentra la infección por VPH, respecto a esta, se han encontrado tasas muy variables de expresión.

La fisiopatología de los papilomas invertidos ha sido debatida ampliamente; sin embargo, sigue siendo mal entendida. En particular el rol del VPH ha sido implicado de manera no consistente en la etiología y progresión de estos tumores hacia carcinoma epidermoide.

(12) La etiología del papiloma invertido aun es controversial, se han encontrado diversos factores involucrados como infecciones virales, factores angiogénicos, ambientales y ocupacionales.

VI. Conclusiones y recomendaciones

El objetivo de este estudio fue investigar el número de casos de papilomas nasales invertidos que expresan por inmunohistoquímica infección por virus del papiloma humano. A diferencia de los resultados de este estudio, en la literatura se ha encontrado que hasta un 33.3% de los papilomas nasales invertidos que han sido analizados, han mostrado ser positivos para VPH, los tipos de bajo riesgo 6 y 11 siendo los más frecuentes. En este estudio ninguno de los 37 casos evaluados resulto positivo para la inmunoexpresión de VPH.

La asociación de los papilomas nasales invertidos con la infección por VPH varia en diversos estudios publicados. Las discrepancias reportadas por varios estudios pueden resultar de razones técnicas, pero también es posible que las lesiones tengan una etiología heterogénea (relacionados y no relacionados a VPH). En este estudio no se encontró asociación entre los papilomas nasales invertidos con la inmunoexpresion del virus del papiloma humano.

VI. Referencias bibliograficas.

1. K KRAMER R, SOM MAXL. TRUE PAPILOMA OF THE NASAL CAVITY. JAMA Otolaryngol Neck Surg [Internet]. 1935 Jul 1;22(1):22–43. Available from: <https://doi.org/10.1001/archotol.1935.00640030033003>.
2. Wang M-J, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. World J Otorhinolaryngol - head neck Surg [Internet]. KeAi Publishing; 2016 Dec 21;3(1):54–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29204580>.
3. Ahumada A, Cajade J, Milá de la Roca A, Santos S, Pereira F. Papilomas invertidos nasosinusales: Revisión retrospectiva de 10 años. sporl [Internet]. 4 de Março de 2016 [citado 3 de Maio de 2019];53(4):247-50.
4. Stelow EB, Bishop JA. Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and skull base. Head Neck Pathol. 2017;11:3-15.
5. Perez-Ordoñez B, Thompson L. Benign neoplasms of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. En: Thompson L, Goldblum J, Editores. Head and neck pathology. New York: Churchill Livingston Elsevier; 2006. p. 124-54.
6. de Sousa Fontes A, Sandra Jimenez M, Urdaneta Lafee N, Abreu Duran PA, Quintana Paez LE, de Sousa de Abreu AC. Sinonasal papillomas in a private referral otorhinolaryngology centre: Review of 22 years experience. Acta Otorrinolaringol Esp. Spain; 2017 Sep;68(5):251–61.
7. Weber RS, Shillitoe EJ, Robbins KT, Luna MA, Batsakis JG, Donovan DT, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Inverted Nasal Papillomas. JAMA Otolaryngol Neck Surg [Internet]. 1988 Jan 1;114(1):23–6. Available from: <https://doi.org/10.1001/archotol.1988.01860130027009>.

8. Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2012;123:181-92
9. Salazar Guilarte Jhonder Xavier, Paredes Osado Juan Ramón, Barberá José Mauri, Gras Albert Juan Ramón. Papilomas invertidos nasosinuales: Revisión de 10 años. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [Internet]*. 2011;33(4): 38-141.
10. Cummings CW, Goodman ML. Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol*. 1970;92:445–9
11. Lin H, Lin D, Xiong X-S. Roles of human papillomavirus infection and stathmin in the pathogenesis of sinonasal inverted papilloma. *Head Neck [Internet]*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 Feb 1;38(2):220–4. Available from: <https://doi.org/10.1002/hed.23864>
12. Mohajeri S, Lai C, Purgina B, Almutairi D, Baghai T, Dimitroulakos J, et al. Human papillomavirus: An unlikely etiologic factor in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope [Internet]*. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 Nov 1;128(11):2443–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/lary.27207>
13. Wang MJ, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 3(1):54–58. doi:10.1016/j.wjorl.2016.11.004
14. Dsouza C, Mah-e-Jabeen, Pai P. Human papilloma virus detection by immunohistochemistry on sinonasal papillomas and nasopharyngeal carcinomas: Report on 26 cases. *Arch Med Heal Sci [Internet]*. 2013 Jan 1;1(1):10–4. Available from: <http://www.amhsjournal.org/article.asp?issn=2321-4848>.
15. Wititsuwannakul, J., Klump, V. R., McNiff, J. M., Ko, C. J. Detecting HPV in Cutaneous Lesions Using Anti-HPV Antibody Immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol*. 2013; 35(3): 327–331. doi:10.1097/DAD.0b013e31826a9927.

VII. Figuras y tablas.

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.

Características demográficas	
Edad	Media: 46.4 años
	Mediana:49.5 años
Sexo	Femenino: 17 Casos
	Masculino: 20 casos

Grafica 1. Casos evaluados por genero

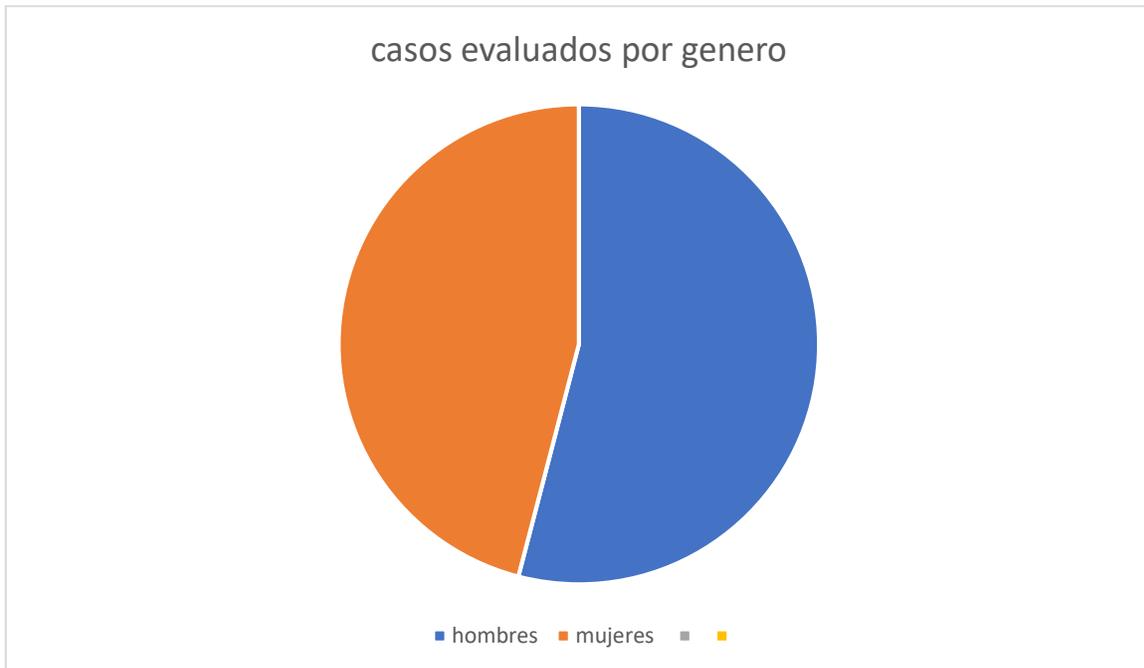


Tabla 2.

No de Caso	Diagnostico	Edad (años)	Sexo		Expresión VPH	
			M	F	Positivo	Negativo
1	Papiloma nasal invertido	50	X			x
2	Papiloma nasal invertido	56		X		X
3	Papiloma nasal invertido	53		X		X
4	Papiloma nasal invertido	25	X			2
5	Papiloma nasal invertido	47		X		X
6	Papiloma nasal invertido	57		X		X
7	Papiloma nasal invertido	72	X			X
8	Papiloma nasal invertido	17	X			X
9	Papiloma nasal invertido	17	X			X

10	Papiloma nasal invertido	42		X		X
11	Papiloma nasal invertido	40	X			X
12	Papiloma nasal invertido	57		X		X
13	Papiloma nasal invertido	22		X		X
14	Papiloma nasal invertido	53	X			X
15	Papiloma nasal invertido	65	X			X
16	Papiloma nasal invertido	56	X			X
17	Papiloma nasal invertido	58	X			X
18	Papiloma nasal invertido	59	X			X
19	Papiloma nasal invertido	49	X			X
20	Papiloma nasal invertido	55	X			X
21	Papiloma nasal invertido	33		X		X

22	Papiloma nasal invertido	33		X		X
23	Papiloma nasal invertido	57		X		X
24	Papiloma nasal invertido	65	X			X
25	Papiloma nasal invertido	18		X		X
26	Papiloma nasal invertido	48		X		X
27	Papiloma nasal invertido	57	X			X
28	Papiloma nasal invertido	49		X		X
29	Papiloma nasal invertido	22		X		X
30	Papiloma nasal invertido	32	X			X
31	Papiloma nasal invertido	31		X		X
32	Papiloma nasal invertido	69	X			X
33	Papiloma nasal invertido	40	X			X

34	Papiloma nasal invertido	69	X			X
35	Papiloma nasal invertido	19	X			X
36	Papiloma nasal invertido	70		X		X
37	Papiloma nasal invertido	60	X			X

