

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1o. DE OCTUBRE
SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

CORRELACION HISTOPATOLOGICA DE INFECCION POR PAPILOMAVIRUS +
HUMANO Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

Investigador:	Guillermo Carrera Franco ++ Médico cirujano y partero
Investigadores Asociados:	Dr. Ernesto Peimbert Puente Dra. María Inéz Serrano Flores
Domicilio del investigador:	Xicotencatl # 70-404 Colonia Coyoacán México, D. F.

+ Trabajo de investigación clínica para obtener el grado de especialista en Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina - - (División de Estudios de Postgrado), Universidad Nacional - Autónoma de México.

++ Médico Residente de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional 1o. de Octubre, ISSSTE. México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

RESUMEN:

Se realizó un estudio prospectivo descriptivo de 75 pacientes que se atendieron en nuestro hospital, con estudio citológico de Papanicolau anormal, a estas pacientes se les sometió a toma de biopsia de cervix uterino después de la aplicación de tinción con solución de lugol (prueba de Shiller). Posteriormente se estudiaron estos tejidos histológicamente y se clasificaron de acuerdo a 7 parámetros de Reid: (proliferación capilar submucosa, hiperplasia de células basales, acantosis, vacuolización citoplasmática, coilocitosis, binucleación, disqueratosis) para catalogarlas como Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) leve, moderada o severa.

El presente estudio tuvo como objetivo el correlacionar las lesiones cervicales (NIC), con la presencia de infección por papiloma virus humano (HPV).

Palabras clave: Papilomavirus humano, neoplasia intraepitelial cervical, biopsia de cervix uterino.

SUMMARY:

A prospective descriptive study was realized with 75 patients attended at our hospital, with a history of abnormal papanicolau - smear, this patients were submit to cervical biopsies, after the application of lugol's solution. (Shiller's test). Then the tissues were studied histologically and were classified with 7 parameters of Reid: (submucosal capillary proliferation, basal cells hyperplasia, acanthosis, koilocytic cytoplasmic vacuolization, koilocytic nuclear change, binucleation, dyskeratosis) to standardize as Neoplasia intraepithelial cervical (NIC) light, moderate or severe.

The objective of this study was correlate the cervical lesions (NIC) with the presence of human papillomavirus infection (HPV).

Key words: Human papillomavirus, neoplasia intraepithelial cervical cervical biopsies.

I N T R O D U C C I O N

Estudios recientes sobre el papilomavirus humano (HPV), sugieren una importante asociación entre este virus y lesiones del tracto genital inferior, como condilomas vulvares, neoplasia intraepitelial cervical y carcinoma cervical invasor. Se mencionan cofactores del medio ambiente para que el HPV produzca lesiones como el tabaquismo por su liberación de nicotina y nicotinidina a través del moco cervical, estados de inmunodepresión ya que la susceptibilidad para cáncer es mayor en pacientes con inmunodeficiencia adquirida o congénita. El riesgo es mayor en pacientes con síndromes que producen inmunidad deficiente de tipo celular que en quienes tienen deficiencia de tipo humoral; también se han descrito como cofactores para NIC la edad del primer coito, paridad y número de parejas sexuales. (1,4,5,10).

Por estudios epidemiológicos se han determinado diferentes tipos de papilomavirus humanos que producen lesiones benignas o malignas en diferentes órganos como piel, laringe, tráquea, bronquios, vulva, región perianal, vagina, cervix. Se conocen más de 50 tipos diferentes de HPV y se calcula que se identifican 10 nuevos virus por año. A las lesiones en vulva y región perianal de tipo condilomatoso se ha encontrado una estrecha relación con HPV de baja oncogenicidad HPV 6 y 11, mientras que las lesiones en cervix NIC e incluso carcinoma invasor se les asocia más frecuentemente con virus altamente oncógenos HPV 16, 18 y 31; esto se ha determinado por medio de estudios de hibridización molecular del DNA del HPV. (1, 7, 9, 16).

Se sabe que las lesiones de NIC causadas por HPV pueden persis

tir un periodo variable de tiempo, pueden sufrir regresión, o progresar a una forma más severa de NIC o hasta carcinoma invasor de cervix, esto se ha asociado de acuerdo al número cromosómico de las células, en donde las células diploideas y poliploideas son de naturaleza benigna y por lo tanto pueden sufrir regresión; mientras que las células con número cromosómico aneuploide tienen más peligro de progresar a NIC de mayor grado o a carcinoma. (12, 13)

Estudios más recientes como la reacción en cadena de polimerasa y determinación de anticuerpos contra proteínas E4 y E7 del HPV se han estado efectuando para la detección del virus, con una estrecha relación de aumento de anticuerpos contra E7 con la presencia de HPV 16. (2, 4).

El presente estudio trata de encontrar una asociación etiológica de infecciones por HPV con NIC y cáncer invasor por estudio histopatológico por biopsia tomadas de cervix uterino dirigidas por aplicación de solución de lugol en áreas iodo-negativas en pacientes de nuestro hospital.

MATERIALES Y METODOS:

Estudiamos un grupo de 75 pacientes ginecológicas entre enero-88 y julio 89, con historia de citologías exfoliativas cervicales - anormales, estas pacientes fueron referidas de clínicas o acudieron a consulta ginecológica rutinaria. El grupo de edad osciló entre 18 y 46 años, tenían antecedentes de uno o más partos y con vida sexual activa; se les elaboró historia clínica completa, examen ginecológico, nueva citología exfoliativa de cervix y se les tomó biopsia de cervix uterino después de la aplicación de solución de Lugol (prueba de Shiller) de áreas iodo-negativas. La mayor parte de trastornos provocados por papilomavirus junto con cualquier NIC coexistente dejan de teñirse profundamente cuando se aplica una solución de yodo, porque hay ausencia de glucógeno. Algunas lesiones por infección papilomaviral subclínica que contiene glucógeno muestran respuestas menos definidas, a menudo punteadas o en mosaico.

Las citologías se hicieron de células exfoliadas de cervix y se tomaron de endocervix y ectocervix con un aplicador de algodón, para hacer citología convencional; se diagnosticó infección por HPV cuando se observaron coilocitos o disqueratosis. El diagnóstico fué dado por un citólogo del departamento de citología del hospital.

Las biopsias fueron enviadas al servicio de patología en solución de formol al 10%, donde de acuerdo a los siete parámetros histológicos de Reid (Proliferación capilar submucosa, hiperplasia celular basal, acantosis, vacuolización citoplasmática coilocítica, cambio nuclear coilocítico, binucleación, disqueratosis), se clasificaron.

En este método de evaluación se tomaron en cuenta 7 parámetros

histológicos descritos por Reid y cols. que describen características histológicas típicas de infección por HPV; se calificó cada parámetro en una escala de 0 a 3 puntos: 0 = Ausente, 1 = Dudoso, - - 3 = Definitivamente presente.

Las calificaciones que oscilaron entre 0 y 5 puntos son indicativas de epitelio normal, de 6 a 8 puntos se considera sospechoso y de 9 a 21 puntos indican infección por HPV.

El diagnóstico de NIC 1 se aplica a un epitelio en el que la tercera parte basal es ocupada por células basales indiferenciadas. Arriba de la capa basal la diferenciación celular generalmente está asociada a lesiones histopatológicas por HPV. El diagnóstico de NIC 2 se reserva para epitelio desorganizado arquitectónicamente en donde los dos tercios basales están ocupados por células basales indiferenciadas. El diagnóstico de NIC 3 muestra desorganización arquitectónica completa, compuesta de células anormales completamente in diferenciadas.

Los cortes histológicos se observaron con microscópico convencional de luz.

RESULTADOS:

El estudio histopatológico de las 75 biopsias de cervix uterino tomadas después de la aplicación de solución de lugol en áreas - iodo-negativas se muestran en la siguiente tabla:

NIC I, NIC II, NIC III; (NIC I = displasia leve, NIC II = displasia moderada, NIC III = displasia severa o carcinoma in situ y - en algunos casos carcinoma invasor).

NIC I.- Se refiere al epitelio en el cual el tercio inferior - está ocupado por células basales indiferenciadas con escasas figuras mitóticas y cambios mínimos nucleares.

NIC II.- Se refiere a epitelio desorganizado en su arquitectura donde los dos tercios basales están ocupados por células indiferenciadas.

NIC III.- Lesiones que muestran desorganización arquitectónica completa, compuesta de células anormales que muestran ausencia o mínima diferenciación con Figuras mitóticas en todo el epitelio.

RELACION DE HPV, NIC Y CARCINOMA INVASOR:

TIPO DE LESION	No. DE PACIENTES	PACIENTES CON HPV
NIC I	13	04 (30.76%)
NIC II	28	15 (53.57%)
NIC III	32	18 (56.25%)
CARCINOMA INVASOR	2	01 (50.00%)
TOTAL	75	38 (50.66%)

De los resultados de este estudio histopatológico como se muestra en la relación anterior nos indica una asociación de lesiones - premalignas y malignas de 50.66% producidas por HPV; siendo estos - resultados menores a los que se reportan en otros países que llegan a ser hasta de 80-90% a las lesiones NIC III, encontrando más frecuentemente asociado HPV 16 a cánceres cervicales tanto escamoso como adenocarcinoma.

Se formaron grupos de pacientes según el grado de lesión cervical encontrando:

NIC I.- Fueron 13 pacientes, 4 con infección por HPV (30.76%), con promedio de edad de 28.5 años, promedio de número de partos de 4.4, edad de primer parto 18.2 años y edad de primer coito de 17 años, de las pacientes con infección por HPV, 2 tenían antecedentes de tabaquismo.

NIC II.- Fueron 28 pacientes, 15 con infección por HPV (53.57%), con promedio de edad de 30.2 años, promedio de número de partos - 3.2, edad del primer parto 20.1 años, promedio de edad de primer coito 15 años, de las 15 pacientes que se diagnosticaron con infección por HPV 5 tenían antecedentes de tabaquismo.

NIC III.- Fueron en total 32 pacientes, a 18 se les diagnosticó infección por HPV (56.25%), promedio de edad 31.4 años, promedio de número de partos 5.4, edad de primer parto 20.3 años, edad de primer coito 16 años, de las 18 pacientes con infección por HPV 7 - tuvieron antecedentes de tabaquismo.

Carcinoma invasor.- Fueron dos pacientes, en una se demostró - infección por HPV (50%), con edad promedio de 35.3 años, con promedio de número de partos de 4, promedio de edad del primer parto -

17.5 años, y edad del primer coito 17 años, la única paciente diagnosticada con infección por HPV tenía antecedentes de tabaquismo.

El cuadro No. 2 que nos muestra la relación de infección por HPV y la edad promedio de las pacientes, encontramos lesiones de mayor grado en pacientes de mayor edad, en pacientes con NIC I la edad promedio fue de 28 años, mientras que para las lesiones NIC III y carcinoma invasor la edad promedio fue de 31 y 35 años respectivamente, esto probablemente se pueda justificar por un retardo en el diagnóstico o por un mal control ginecológico previo.

El cuadro No. 3 nos muestra pacientes con lesiones NIC III, asociado a una mayor paridad (5.4 partos promedio), mientras que en pacientes con NIC I y II fue menor la paridad (4.4 y 3.2 partos promedio).

La relación que encontramos con el tabaquismo fue de las 38 pacientes diagnosticadas con infección de papilomavirus humano 15 (39.5%) tenían antecedentes de fumar dos o más cigarrillos al día.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

D I S C U S I O N:

El cáncer cervicouterino es un problema epidemiológico muy grave y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en -- nuestra población, si tomamos en cuenta las altas tasas de falsas -- negativas en los reportes de citologías cervicales de Papanicolau -- que van desde 5-50%, ya sea por errores en la toma de las muestras, manipulación de las laminillas al transportarlas al laboratorio o -- por fallas en la interpretación, aunado esto a los altos índices de infección por HPV como causa de lesiones premalignas y malignas de cervix uterino reportadas de hasta más de 90% en otros países, se -- deben implementar otros métodos diagnósticos en asociación con la -- citología exfoliativa de cervix como la colposcopia para toma de -- biopsias cervicales dirigidas después de la aplicación de ácido acé -- tico 5%, que produce coloración aceto-blancas de las lesiones cervi -- cales por HPV que a simple vista no se aprecian, complementando este estudio con legrado endocervical. (12, 14, 15).

En los últimos años se ha estudiado en una forma muy detallada nuevas técnicas para el diagnóstico de infección por HPV, siendo el Dr. Lutz Gissman uno de los investigadores más sobresalientes en -- este sentido, diseñando técnicas de hibridización molecular para la detección del DNA del HPV en lesiones producidas por el virus (Vi--ra-pap); también se han diseñado otras técnicas que determinan en -- una forma muy específica el DNA del tipo de HPV que está produciendo la lesión 16/18 y 31 para lesiones potencialmente malignas 6 6 y 11 para lesiones benignas, por lo tanto determinando el grado de on -- cogenicidad del virus (Vira-type).

Con estas técnicas de hibridización molecular se han reportado hasta 97% de especificidad para el diagnóstico de NIC por HPV, in--

cluso carcinoma invasor. (1, 3, 4, 6).

El criterio histopatológico aplicado a nuestro estudio no es muy específico por lo que resulta difícil aplicarlo como rutina para el diagnóstico de NIC causado por infección de HPV ya que se reportan un número considerable de estudios falsos negativos citológicos e histopatológicos. Cabe la posibilidad de que las lesiones reportadas como normales pudiesen presentar infección por HPV si se aplica alguno de los métodos diagnósticos mencionados para su detección. (8, 11).

CONCLUSIONES:

Existe una asociación importante entre lesiones premalignas y malignas de cervix uterino causadas por HPV. Aunque nuestro estudio reporta un 50% de asociación de NIC con infecciones por HPV existen reportes que lo asocian en más de 90%.

Se deben implementar nuevas técnicas como la colposcopia con biopsia dirigida y legrado endocervical, hibridización molecular del DNA del HPV como auxiliares en las citologías exfoliativas de cervix para diagnosticar con mayor precisión las lesiones causadas por HPV.

Todas las lesiones precancerosas de la neoplasia intraepitelial cervical se deben de tratar por cualquier método de ablación (criocirugía, electrodiatermocoagulación, o laserterapia) debido a que lesiones de menor grado se pueden asociar a HPV altamente oncógenos (virus tipo 16, 18, 31), existiendo progresión hasta de un 14% a una lesión precancerosa de grado mayor o hasta carcinoma invasor.

Clinicos, citólogos, patólogos biólogos moleculares, deben de trabajar en forma conjunta para el diagnóstico temprano de estas lesiones.

CRITERIO DE EVALUACION HISTOLOGICA (REID Y COLS.)

	AUSENTE 0 Puntos	DUDOSO 1 Punto	PRESENTE 3 Puntos
Asas capilares Intraepiteliales	Escasas, confinadas a la mitad inferior del epitelio	Ocasionalmente en las capas superficiales	Asas capilares prominentes en la mitad superior del epitelio
Hiperplasia de células basales	Una sola hilera de células cúbicas	2 a 4 hileras de células basales	Más de 4 hileras o hiper-cromatismo celular basal
Acantosis	Células parabasales limitadas al tercio inferior	Engrosamiento parabasal moderado 1/3 a 2/3	Marcado engrosamiento (más de 2/3) o hiper celularidad
Vacuolización citoplasmática coilocítica	Células de la capa intermedia uniformes claras y ordenadas horizontalmente (patrón en tejido de canasta)	Focos de células no aplanadas con vacuolas globulares	Células redondas con vacuolización irregular, más de 10% de células con halo perinuclear
Cambios nucleares coilocíticos	Núcleo pequeño ovoide con pignosis hacia la superficie epitelial	Retraso de la maduración en la superficie epitelial	Marginación y apilamiento de la cromatina, colapso del núcleo.
Binucleación	No hay	Rara	Prominente (más de 2 células en 2 campos)
Disqueratosis	No hay	Rara	Prominente (más de 2 células en 2 campos)

RELACION DE HPV, NIC Y CARCINOMA INVASOR

TIPO DE LESION	No. DE PACIENTES	PACIENTES CON HPV
NIC I	13	04 (30.76%)
NIC II	28	15 (53.57%)
NIC III	32	18 (56.25%)
Carcinoma invasor	02	01 (50.00%)
Total	75	38 (50.66%)

Cuadro 1

RELACION DE PACIENTES CON NIC, SEGUN LA EDAD Y EDAD DEL
PRIMER PARTO

LESION	EDAD (Promedio)	EDAD 1o PARTO (promedio)
NIC I	28.50 años	18.20 años
NIC II	30.25 años	20.10 años
NIC III	31.40 años	20.30 años
Carcinoma invasor	35.30 años	17.50 años

Cuadro No. 2

RELACION DE PACIENTES CON NIC SEGUN PARIDAD

LESION	No. DE PARTOS (Promedio)
NIC I	4.4
NIC II	3.2
NIC III	5.4
Carcinoma invasor	4.0

Cuadro No. 3

RELACION DE PACIENTES CON NIC POR HPV Y TABAQUISMO

LESION	No. DE PACIENTES CON HPV	TABAQUISMO
NIC I	4	2 (50.00%)
NIC II	15	5 (33.33%)
NIC III	18	7 (38.88%)
Carcinoma invasor	1	1 (100 %)
TOTAL	38	15 (39.47%)

Cuadro No. 4

B I B L I O G R A F I A :

- 1.- Crum CP, Richart M, Gissmann L. Human papillomavirus type 16 - and early cervical neoplasia. *N Engl J Med*, Vol 310 No. 14 - - 880-883, April 1984
- 2.- Friis K, Johansen P. Prevalence of condylomatous atypia and - human papillomavirus antigen in cervical biopsies. *Acta Obst - Gynecol Scand*, Vol 66 111-115, January 1987
- 3.- Fujii T, Crum CP, Winkler B, Richart M. Human papillomavirus - infection and cervical intraepithelial neoplasia histopatology and DNA content. *Obst Gynecol*, Vol 63 No. 1 1233-1242, January 1984
- 4.- Gissmann L, Schneider A, Sawada E. Human papillomaviruses in - women with a history of anormal papanicolau smears and their - male partners. *Obst Gynecol*, Vol 69 No. 4 554-562, April 1987
- 5.- Joki T, Oikawa T, Tase T. Immunohistochemical demonstration of papillomavirus antigen in cervical dysplasia and vulvar condy- loma. *Obst Gynecol*, Vol 22 97-101, January 1986
- 6.- Kaufman R, Borstein J, Gordon A. Detection of papillomavirus - DNA in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Onco- logy*, Vol 27 340-349, March 1987
- 7.- Lancaster W, Jenson B, Castellano C. Human papillomavirus - - deoxyribonucleic acid in cervical carcinoma from primary and - metastatic sites. *Am J Obst Gynecol*, Vol 154 115-119 January- 1986
- 8.- Morris B, Gatter C, Pulford K. Cervical wart virus infection - intraepithelial neoplasia and carcinoma. *British J Obst Gyne- col* Vol 90 No. 11 1069-1081, November 1983
- 9.- Reid R, Jenson B, Greenberg M. Sexually trasmitted papillomavi- ral infections 1: The anatomic distribution and pathologic gra- de of neoplastic lesions associed with different viral types. - *Am J Obst Gynecol*, Vol 156 No. 1 212-222, January 1987

- 10.- Reid R, Stanhope R, Herschman R. Genital warts and cervical cancer I: Evidence of an association between subclinic papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer*, Vol 50 No.2 377-387 July 1982
- 11.- Reid R. Genital warts and cervical cancer II: Is human papillomavirus infection the trigger to cervical carcinogenesis? - *Gynecol Oncol*, Vol 15 239-252, January 1983
- 12.- Reid R, Crum CP, Herschman R. Genital warts and cervical cancer III: Subclinical papillomaviral infection and cervical neoplasia are linked by a spectrum of a continuous morphologic and biologic change. *Cancer*, Vol 53 No. 4 943-953, February - 1984
- 13.- Reid R, Crum CP, Herschman R. Genital warts and cervical cancer VI: The relationship between aneuploid and polyploid cervical lesions. *Am J Obst Gynecol*, Vol 150 No. 2 189-199, September 1984
- 14.- Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer VII: An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obst Gynecol*, Vol 153 No. 6 611-618, November-1985
- 15.- Singer A, Malke G, McCance J. Genital warts virus infections: Nuisance or potentially lethal?. *British medical journal*, Vol. 288 735-737, March 1984
- 16.- Wagner D, Ikenberg, Gissmann L. Identification of human papillomavirus in cervical swabs by deoxyribonucleic acid in situ hybridization. *Obst Gynecol*. Vol 65 No. 6 767-772, December - 1984