

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA

8  
Zey

FRECUENCIA DE INFECCION POR VIRUS DE  
PAPILOMA HUMANO EN ESOFAGO

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A EN  
A N A T O M I A P A T O L O G I C A  
P R E S E N T A:  
DRA. ANA ELVIRA CORTES CARRASCO

DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTINEZ

MEXICO, D. F.

25-8436

1998

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 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.

**AUTORIZACIONES**



HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
PARTAMENTO DE INVESTIGACION

---

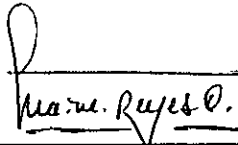
**DR. CARLOS RIVERO LOPEZ**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"



HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
SUBDIRECCION  
DE INVESTIGACION

---

**DRA. MARIA DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS**  
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"



FACULTAD  
DE MEDICINA  
★ FEB. 6 1998 ★  
SECRETARIA DE SERVICIOS  
ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
HUAL

---

**DRA. MA. MAGDALENA REYES CASTRO**  
PROFESORA ENCARGADA DEL CURSO  
DE ESPECIALIZACION EN ANATOMIA PATOLOGICA

QUIEN TIRA UNA PIEDRA AL AIRE,  
SOBRE SU PROPIA CABEZA LA TIRA,  
EL GOLPE A TRAICION DEVUELVE HERIDAS.

QUIEN CAVA UNA FOSA CAERA EN ELLA  
QUIEN TIENDE UNA RED, EN ELLA QUEDARA PRESO

QUIEN HACE EL MAL, LO VERA CAER SOBRE SI MISMO  
SIN SABER DE DONDE LE VIENE

ESCARNIO Y ULTRAJE SON COSA DE ORGULLOSO,  
MAS LA VENGANZA COMO LEON LE ACECHA

CAERAN EN LA RED LOS QUE SE ALEGAN  
DE LA CAIDA DE LOS PIADOSOS,  
EL DOLOR LOS CONSUMIRA ANTES DE SU MUERTE

Ecl 27,25-29.

**ANTECEDENTES:**

El virus del papiloma humano está asociado y se conoce como factor de riesgo en una gran variedad de lesiones benignas, premalignas o malignas en diferentes sitios del cuerpo humano; entre éstas se puede citar a las verrugas vulgares, condiloma acuminado, papilomas laríngeos y conjuntivales, la infección por este virus en el cuello uterino y el carcinoma epidermoide en este mismo sitio (1,4,6).

El virus que producen estas lesiones contiene DNA y en base a la secuencia del DNA han sido identificados hasta la actualidad casi 60 tipos distintos de virus del papiloma humano. Dependiendo del serotipo es la lesión que van a producir en los sitios antes mencionados, por ejemplo: los tipos 6 y 11 están asociados a papilomas laríngeos, conjuntivales y condiloma acuminado y los tipos 16,18,31 y 35 están asociados a carcinoma epidermoide del cuello uterino (3,4,5).

La tipificación de estos virus se ha llevado a cabo por medio de estudios de microscopía electrónica, inmunohistoquímica, hibridización in situ y reacción en cadena de polimerasa (7,8).

Los reportes en la literatura de infección por virus del papiloma humano en esófago son pocos y en la revisión efectuada se mencionan los estudios realizados por Weitzner y Hentel en 1968 y los de la Dra. Winkler realizados en 1985, en el cual recopila 75 casos de biopsias de esófago con positividad por medio de estudios de inmunoperoxidasa en 4 casos, pero sin tipificar el virus (2).

En México se realizan investigaciones acerca de este tema en el Hospital General de la Secretaría de Salud por el Doctor Avissai Alcántara sin tener hasta el momento una casuística de sus resultados; en el presente estudio nos planteamos el problema de saber si existía relación entre la sintomatología

presentada por los pacientes y el hallazgo de infección por virus del papiloma humano en esófago dado que en nuestra población es alta la tasa de morbilidad de esofagitis por reflujo y que creimos importante justificar si existía relación de la misma con el hallazgo de infección por virus del papiloma humano en el esófago de estos pacientes.

Los objetivos del estudio fueron:

a) Identificar los cambios histológicos producidos por la infección del virus del papiloma humano en esófago y demostrarlo con estudios de inmunohistoquímica utilizando técnica de inmunoperoxidasa con antígenos del virus.

b) Establecer si existe relación entre la sintomatología presentada por los pacientes y el hallazgo de infección viral.

El diseño fue de tipo descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal.

#### MATERIAL Y METODOS

Se revisaron las biopsias recibidas en el Departamento de Patología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" de enero de 1988 a diciembre de 1991. El total de estudios recibidos durante esos 4 años fue de 19821; se seleccionaron todas las biopsias correspondientes a esófago que histológicamente presentaron cambios sugestivos de infección por virus del papiloma humano tomando en cuenta los cambios observados en otros sitios y específicamente en el cuello uterino, estadificados por escala nominal, caracterizados por 1) Coilocitos (halos perinucleares) localizados en las capas intermedias y superficiales, núcleos hiper cromáticos e irregulares, binucleación. 2) Hiperplasia del epitelio, 3) Hiperplasia de células basales; se excluyeron las biopsias que no reunieron la condición anterior y se eliminó el material inadecuado y las biopsias tomadas en más de una ocasión al mismo paciente. Fueron un total de 284 biopsias de esófago de las que se eliminaron y excluyeron 175 por no cumplir con los criterios de selección, quedando 109 biopsias. Las biopsias de esófago fueron fijadas en formol al 10% y procesadas de la manera habitual en el laboratorio del

Departamento de Patología, incluidas en bloques de parafina y teñidas con la tinción de rutina de hematoxilina y eosina, tinción para glucógeno el ácido peryódico de Schiff (PAS); se realizaron cortes en blanco para teñirlos con la técnica de inmunoperoxidasa por el sistema complejo avidina biotina (ABC), con antígenos del virus pertenecientes al grupo 16 y 18, y éste fue designado como positivo por la presencia de precipitado amarillo ocre intracitoplasmático. Se revisó el cuadro clínico de los pacientes, se obtuvo el diagnóstico clínico de los mismos y se analizó el diagnóstico histopatológico.

Los hallazgos clínicos fueron tabulados y correlacionados con la evaluación histológica y de inmunoperoxidasa.



## RESULTADOS

De los 109 casos seleccionados con características histológicas de infección por virus del papiloma humano 49 correspondieron sexo femenino y 60 al masculino; las edades variaron desde los 16 años hasta los 92 años, siendo más frecuentes en la 7a. década de la vida como se puede observar en la tabla I y gráfica 1.

Los hallazgos clínicos son resumidos en la tabla II y gráfica 2 y, como podemos observar, la mayoría de los pacientes acudió por sintomatología ocasionada por esofagitis por reflujo gastroesofágico siendo emitido el diagnóstico en base a los hallazgos endoscópicos y reportándose 2 papilomas.

Desde el punto de vista histopatológico (tabla III y gráfica 3), 23 casos fueron reportados con cambios de infección viral incluyendo los dos casos reportados como papilomas desde el punto de vista endoscópico por los patólogos del Departamento antes de realizarse este estudio. De los 109 casos seleccionados se hizo revisión histológica como se ilustra en la tabla IV y gráfica 4, de los cuales diagnosticamos 48 casos como sugestivos de infección por virus del papiloma humano por presentar hiperplasia epitelial focal con coilocitos pero sin reunir todos los cambios descritos de infección por virus del papiloma humano y diagnosticamos 61 casos como infección por virus del papiloma humano por presentar hiperplasia de células basales, hiperplasia del epitelio de revestimiento, halos perinucleares en las capas intermedias y superficiales, hiperchromatismo nuclear y binucleación que son cambios que caracterizan la infección por virus del papiloma humano, incluyendo 6 casos de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, los cuales mostraron cambios de infección por virus del papiloma humano en zonas adyacentes a la neoplasia.

De los 109 casos estudiados con cambios histológicos de infección por virus del papiloma humano, 88 casos ( 86.74%)

fueron positivos para los antígenos del virus del papiloma humano y 21 casos (19.27%) fueron negativos como puede verse en la tabla V y gráfica 5. La positividad se observó en el citoplasma de las células en las capas superficiales e intermedias, varió de intensidad leve a moderada y los casos con carcinoma fueron intensamente positivos.

## DISCUSION

La positividad del presente estudio en 88 casos representa el 80.74%, cifra mayor a lo observado por la Dra. Winkler que obtuvo el 31% de positividad en sus casos estudiados; esto nos indica que la infección por virus del papiloma humano en esófago ocurre produciendo lesiones proliferativas en el epitelio del esófago y que estos antígenos de la infección por virus del papiloma humano pueden ser detectados por la técnica de inmunoperoxidasa al igual que en otros sitios del cuerpo humano.

Se investigó la evidencia de infección por virus del papiloma humano en otros sitios incluyendo verrugas en piel, papilomas laríngeos, nasales, vocales, condiloma acuminado y no hubo evidencia de infección por virus del papiloma humano en otros sitios del cuerpo en los pacientes; la historia sexual de los pacientes no se pudo recabar del expediente.

La etiología de los papilomas del esófago aún no se conoce, aunque se ha sugerido una asociación con irritación crónica, esofagitis, reflujo gastroesofágico y estasis. Las lesiones de infección por virus del papiloma humano en esófago en nuestros pacientes tienen el antecedente común de historia de irritación crónica del esófago caracterizada por reflujo gastroesofágico en 31 pacientes (28.4%), estenosis péptica en 24 pacientes (22.0%). Esta asociación entre irritación crónica o trauma de la mucosa y la expresión macroscópica de infección por virus del papiloma humano para el desarrollo de papilomas se ha notado en otros sitios del cuerpo presentándose como recurrencias postoperatorias de papilomas en la línea de sutura de pacientes traqueostomizados con papilomas laríngeos y en el tracto genital femenino posterior a conización cervical o histerectomía en pacientes con condilomas; otros autores han notado una asociación entre esofagitis péptica y papilomatosis del esófago (13).

Las lesiones que nosotros catalogamos como sugestivas de infección por virus del papiloma humano fueron histológicamente similares al condiloma plano descrito por Meisels (12) en el epitelio del aparato genital femenino caracterizados por hiperplasia epitelial focal con collocitos. Los casos que diagnosticamos como infección por virus del papiloma humano caracterizados por hiperplasia de células basales, hiperplasia del epitelio de revestimiento, halos perinucleares en las capas intermedias y superficiales, hipercromatismo nuclear y binucleación, cambios histológicos de infección por virus del papiloma humano son similares a los condilomas acuminados del epitelio del aparato genital femenino. Recientes estudios han sugerido que la configuración e histología de las lesiones inducidas por virus del papiloma humano están relacionadas al tipo de virus del papiloma humano que causa la infección como lo son los tipos 6 y 11 asociados a papilomas laríngeos, conjuntivales etc. pero aún no se sabe el tipo o tipos que causan la infección por este virus en esófago.

La incidencia de infección por virus del papiloma humano en esófago se desconoce pero con este estudio creemos que la infección por este virus en esófago existe y puede ser sospechada clínicamente en pacientes con sintomatología esofágica crónica y con discretas lesiones papilares del esófago, y que al igual que en cérvix pueden presentarse como lesiones planas; reportes en la literatura de papilomas del esófago estiman una incidencia de 0.01 % a 0.04% basados en datos de autopsia (13).

En cuanto a los 21 casos que histológicamente presentan infección por virus del papiloma humano en las biopsias de esófago y fueron negativos al antígeno viral creemos que esto se debió a que en el Departamento de Patología sólo contamos con los tipos 16 y 18 de virus del papiloma humano usados en lesiones de cérvix y probablemente expresan positividad con otros tipos ya que aún no se ha establecido el tipo de virus del papiloma humano que causa la infección en esófago.

Llama la atención en el presente estudio la intensa positividad en los 6 casos de carcinoma epidermoide en esófago en las áreas adyacentes a la neoplasia con cambios de infección viral, como se ha reportado en la literatura; en un artículo, Syrjanen (14) estudió 60 casos de carcinoma de esófago y encontró 24 casos con cambios de infección por virus del papiloma humano en áreas adyacentes al igual que en nuestros casos, lo que nos hace suponer que, al igual que en cérvix, la infección por virus del papiloma humano en esófago puede ser una lesión precursora de carcinoma en este sitio y he ahí la importancia de diagnosticarla.

ESTE TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES

Los cambios histológicos producidos por el virus del papiloma humano en esófago son similares a los observados en otros sitios del cuerpo humano específicamente en el cuerpo uterino y, al igual que en cérvix, fueron confirmados por técnicas de inmunoperoxidasa por lo que creemos que la infección por virus del papiloma humano en esófago existe.

No se pudo establecer si existe relación entre la sintomatología presentada por los pacientes y el hallazgo histológico de infección viral porque no se hizo semiología a los pacientes por parte de los colegas que interrogaron a los pacientes y únicamente nos enviaron el diagnóstico endoscópico y ésta no se encuentra en el expediente clínico; sin embargo, la gran mayoría de los pacientes presenta al parecer un cuadro de irritación esofágica crónica como pudimos observar y ésta puede ser condicionada por la infección viral sin poder afirmarlo ya que aún no se ha establecido la etiología de la infección por virus del papiloma humano en esófago.

**TABLA I**

**DISTRIBUCION POR EDAD**

EDAD	NUMERO	%
16-26 años	3	2.7
27-37 años	16	14.7
38-48 años	14	12.8
49-59 años	21	19.2
60-70 años	27	24.7
71-81 años	17	15.5
82-92 años	11	10.0
<b>TOTAL</b>	<b>109</b>	<b>99.6</b>

FUENTE: ARCHIVO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

**TABLA II**

**DIAGNOSTICO ENDOSCOPICO**

DIAGNOSTICO	NUM	%
ESOFAGITIS POR REFLUJO ESOFAGOGASTRICO	31	28.4
ESTENOSIS PEPTICA	24	22.0
PROBABLE CARCINOMA	23	21.1
PROBABLE ESOFAGO DE BARRETT	22	20.1
POLIPO	3	2.7
ULCERA ESOFAGICA	2	1.8
PAPILOMA	2	1.8
DIVERTICULO ESOFAGICO	1	0.9
NEVO ESOFAGICO	1	0.9
T O T A L	109	99.7

FUENTE: ARCHIVO DEPARTAMENTO PATOLOGIA



**TABLA III**

**DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO EMITIDO POR LOS PATOLOGOS DEL DEPARTAMENTO.**

DIAGNOSTICO	NUM	%
ESOFAGITIS AGUDA Y CRONICA INESPECIFICA	34	31.1
ESOFAGO SIN ALTERACIONES	18	16.5
CARCINOMA EPIDERMOIDE	17	15.5
SUGESTIVO DE IVPH	12	11.0
ESOFAGO DE IVPH	9	8.2
COMPATIBLE CON ESOFAGITIS POR REFLUJO	8	7.4
ESOFAGO DE BARRETT	8	7.4
PAPILOMA	2	1.8
NEVO MELANOCITICO INTRAMUCOSO	1	0.9
T O T A L	109	99.8

FUENTE: ARCHIVO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

**TABLA IV**

**DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE REVISION**

DIAGNOSTICO	NUM	%
SUGESTIVO DE INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA	48	44.0
INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	61	55.9
TOTAL	109	99.9

**FUENTE: ARCHIVO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA**

**TABLA V**

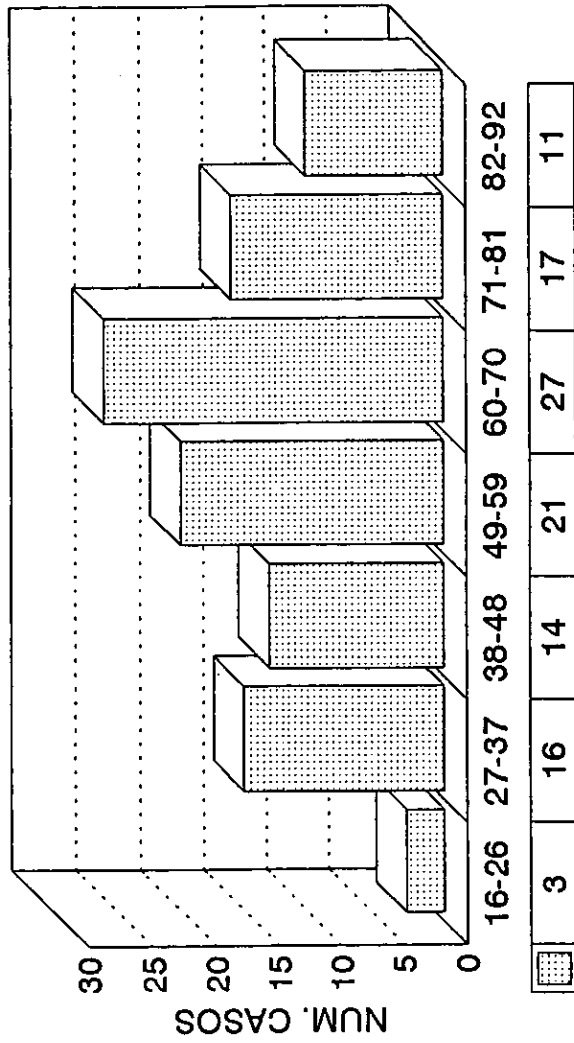
**RELACION INMUNOLOGIA DE LAS BIOPSIAS AL ANTIGENO  
VIRAL (IVPH)**

<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
<b>+</b>	<b>88</b>	<b>80.74</b>
<b>-</b>	<b>21</b>	<b>19.27</b>
<b>TOTAL</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

**FUENTE: ARCHIVO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA**

GRAFICA 1

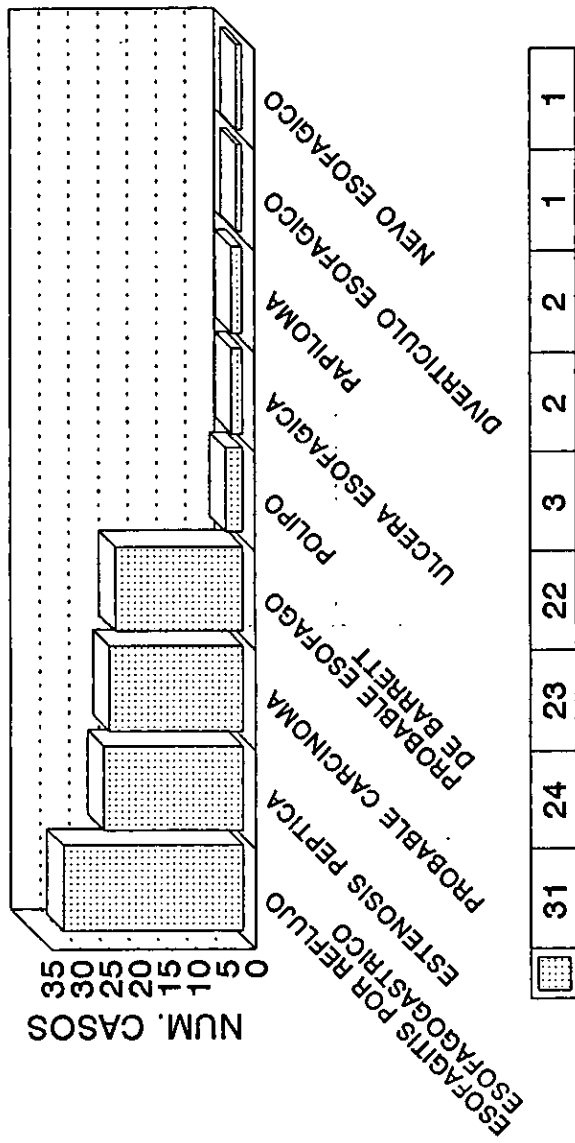
# DISTRIBUCION POR EDAD



FUENTE: ARCHIVO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

GRAFICA 2

# DIAGNOSTICO ENDOSCOPICO

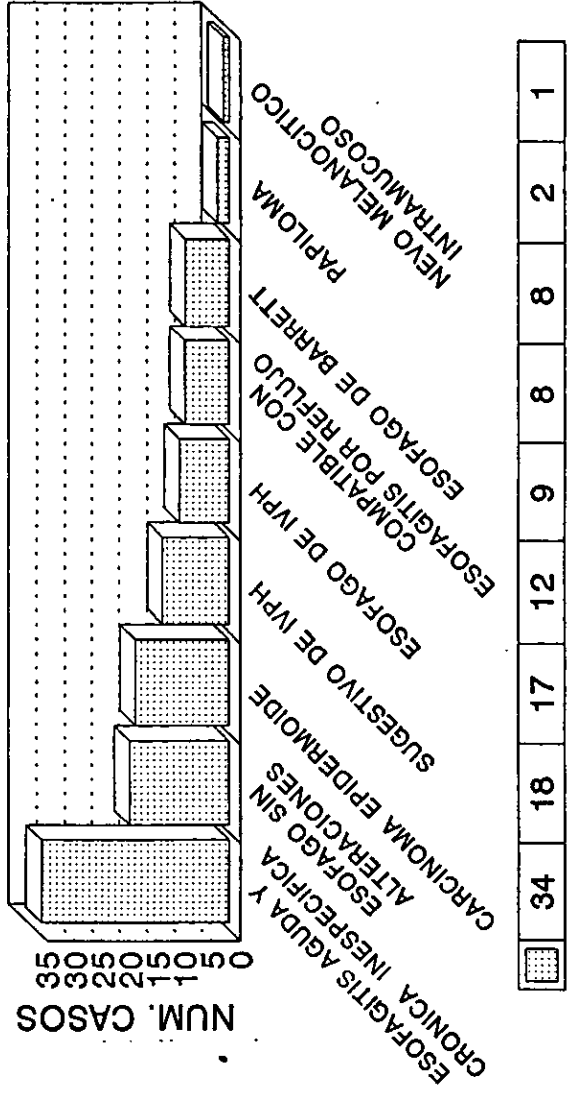


DIAGNOSTICO

FUENTE: ARCHIVO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

GRAFICA 3

# DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO EMITIDO POR LOS PATOLOGOS DEL DEPARTAMENTO

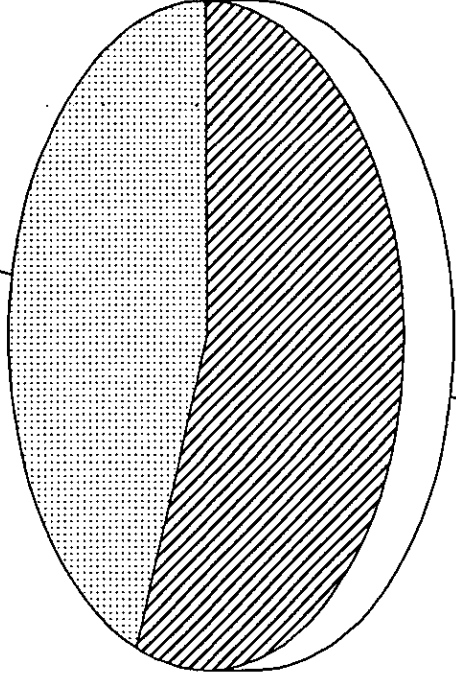


FUENTE: ARCHIVO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

GRAFICA 4  
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE REVISION

SUGESTIVO DE INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA

44%  
48



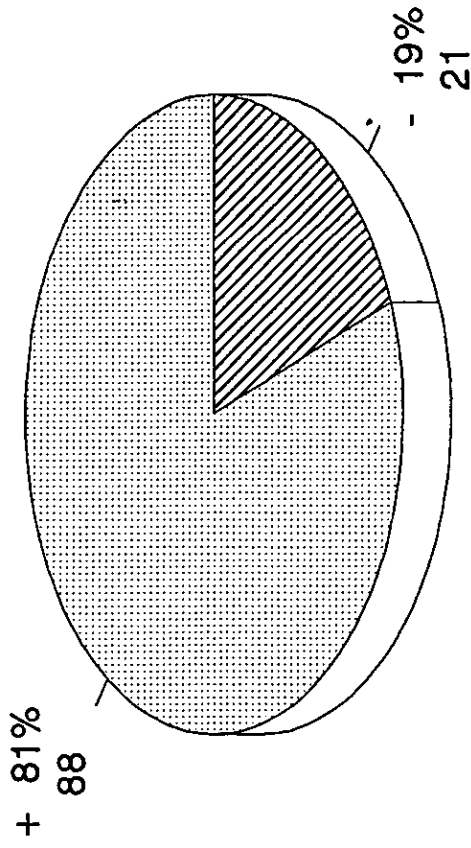
56%

61 INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

FUENTE: ARCHIVO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

GRAFICA 5  
REACCION INMUNOLOGICA DE LAS BIOPSIAS AL ANTIGENO  
VIRAL (IVPH)

---



FUENTE: ARCHIVO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Reid Z.R, Genital and Cervical Cancer. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. Cancer 1982 50:377-387.
2. Winkler B. Human papillomavirus infection of the esophagus. A clinicopathologic study with demonstration of papillomavirus antigen by the immunoperoxidase technique. Cancer 1985; 55: 144-155.
3. Alcántara y Vázquez A. Estudio inmunohistoquímico de antígeno del condiloma humano y carcinoembrionario en el cuello uterino con infección por virus del papiloma humano y con neoplasia. Rev. Inves. Clin. (Mex). 1985; 37: 291-296.
4. Brescia R. J. The role of human papillomavirus in the pathogenesis and histologic classification of precancerous lesions of the cervix. Human Pathol 1986; 17: 552-559.
5. Mc. Donnell P. J. Detection of human papillomavirus type 6/11 DNA in conjunctival papillomas by in situ hybridization with radioactive probes. Human Pathol 1987; 18:1115-1119.
6. Jonathan A. Garlick. Human papillomavirus infection of the oral mucosa. Am.J. Dermatopathology 1991; 13: 386-395.
7. G. Della Torre. HPV DNA in intraepithelial neoplasia and carcinoma of the vulva and penis. Diagnostic Molecular Pathology 1992; 1: 25-30.
8. G.J. Nuovo. Histological distribution of polymerase chain reaction amplified human papillomavirus 6 and 11 in penile lesions. Am. J. Surg. Pathol 1992; 16: 169-275.

9. Robert A. Ambros. Current Concepts in the relations of human papillomavirus infection to the pathogenesis and classification of precancerous squamous lesions of the uterine cervix. Seminars in Diagnostic Pathology 1990; 7: 158-172.

10. Hale M.J. Association between human papillomavirus and carcinoma of the oesophagus and immunohistochemical study. Afr. Med. J. 1989. Oct. 7,776(7); 329-330.

11. Williamson Al. The detection of human papillomavirus in esophageal lesions. Anticancer Res. 1991 Jan- Feb 11(1); 263-265.

12. Meisels A. Human papillomavirus infection of the uterine cervix. Am. J. Gynecol Pathol 1982, 1: 75-94.

13. Neitzner S. Hantel W. Squamous papilloma of the esophagus: case report and review of the literature. Am J. Gastroenterol 1968; 50:391-396.

14. Syrjanen K J. Histological changes identical to those of condylomatous lesions found in esophageal squamous cell carcinomas. Arch Geschwelstforsch 1982.

SIETE VECES HE DESPRECIADO A MI ALMA

LA PRIMERA VEZ, CUANDO LA VI DESFALLECIENTE,  
Y DEBIA LLEGAR A LAS ALTURAS.

LA SEGUNDA VEZ,  
CUANDO LA VI BAILANDO DELANTE DE UN INVALIDO.

LA TERCERA VEZ,  
CUANDO LE DIERON A ELEGIR ENTRE LO ARDUO Y LO FACIL,  
Y ESCOGIO LO FACIL.

LA CUARTA VEZ,  
CUANDO COMETIO UNA FALTA,  
Y SE CONSOLO PENSANDO QUE LOS DEMAS TAMBIEN COMETEN  
FALTAS.

LA QUINTA VEZ,  
CUANDO SE ABSTUVO POR DEBILIDAD,  
Y ATRIBUYO SU PRESCINDENCIA A FORTALEZA.

LA SEXTA VEZ,  
CUANDO DESPRECIO UN ROSTRO FEO,  
SIN SABER QUE ERA UNA DE SUS PROPIAS MASCARAS.

Y LA SEPTIMA VEZ,  
CUANDO ENTONO UN CANTO DE ALABANZAS A SI MISMA,  
Y LO CONSIDERO UNA VIRTUD.

GIBRAN JALIL GIBRAN