



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

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

**"FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL
NASOANGIOFIBROMA JUVENIL DETERMINADA POR
INMUNOHISTOQUÍMICA"**

TÉSIS:

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO**

PRESENTA:

DR. JORGE REYES CHÁVEZ

ASESOR:

DR GERARDO ARTURO BRAVO ESCOBAR

**Médico Adscrito del Curso de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y
Cuello**

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



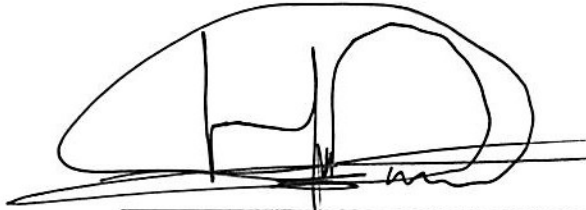
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

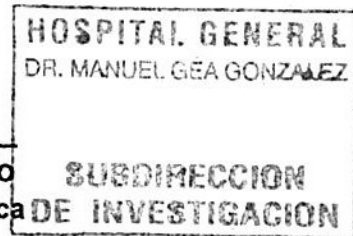
AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. Gerardo Arturo Bravo Escobar
Médico Adscrito del Curso de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello



Dra. Ana Lilia Morales Leyte
Médico Adscrito de la División de Anatomía Patológica

Este trabajo de tesis con número de registro: **19-149-20** presentado por el **Dr. Jorge Reyes Chávez** y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis el **Dr. Gerardo Arturo Bravo Escobar** con fecha Febrero 2022



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. Gerardo Arturo Bravo Escobar
Investigador Principal

**FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL
NASOANGIOFIBROMA JUVENIL DETERMINADA POR
INMUNOHISTOQUÍMICA**

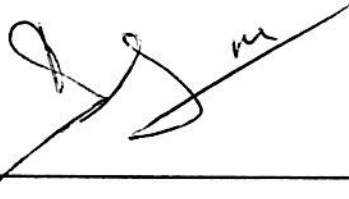
Este trabajo fue realizado en el Hospital General "Dr Manuel Gea González" en la División de Otorrinolaringología bajo la dirección del Dr. Gerardo Arturo Bravo Escobar con el apoyo de la Dra. Ana Lilia Morales Leyte de la División de Anatomía Patológica, así como los adscritos de la división inicial quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.



Dr. Gerardo Arturo Bravo Escobar
Investigador Principal



Dr. Jorge Reyes Chávez
Investigador Asociado Principal



Dra. Ana Lilia Morales Leyte
Investigador Asociado

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente con el corazón a mis padres Rosy y Roberto, que han dado su vida por que logre este proyecto desde el primer día que comenzó la licenciatura en medicina; sin su apoyo, amor y comprensión, nada de esto hubiera sido posible. A mi hermano mayor Alejandro, su esposa Diana, mis sobrinos María Renata, Santiago y María Sofía, mis hermanas María Cristina, Ana María y María Leticia, y toda mi familia incluyendo a mis abuelas, tíos y tías, quienes siempre han estado ahí respaldándome en cada paso que he dado en estos 10 largos años y dándome la inspiración para siempre dar lo mejor de mí.

A mis compañeros y profesores, que, a través de su enorme vocación y cariño, me han enseñado todo lo que saben y sobre todo me han inculcado las ganas de seguir enseñando y aprendiendo. Sin ustedes, esto no hubiera sido posible.

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MATERIALES Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIÓN
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
8. FIGURAS

1.- RESUMEN

Palabras clave: (Nasoangiofibroma juvenil; inmunohistoquímica; virus del papiloma humano)

INTRODUCCIÓN: Los nasoangiofibromas son tumores benignos poco frecuentes y constituyen menos del 1% de todos los tumores de cabeza y cuello. Ocurren exclusivamente en varones jóvenes entre 10 y 25 años de edad¹. Hasta la fecha, la explicación etiológica del nasoangiofibroma juvenil se encuentra como un tema en debate, debido en gran parte a la heterogeneidad de características clínicas como grado de hemorragia, severidad sintomática, progresión y recurrencia tumoral.⁴ En 2016 se propuso la teoría de una probable etiología viral asociado al virus del papiloma humano (VPH) debido al aumento en la incidencia del nasoangiofibroma juvenil en los últimos años, así como de la estrecha relación que tiene el carcinoma de células escamosas de la zona de la cabeza y del cuello con este agente.

OBJETIVO: Conocer la frecuencia de positividad del virus del papiloma humano, determinada por inmunohistoquímica, en especímenes histopatológicos de nasoangiofibroma juvenil.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prolectivo, transversal de bloques de parafina de biopsias de pacientes con diagnóstico de nasoangiofibroma juvenil, los cuales se sometieron a estudio de inmunohistoquímica en búsqueda del virus del papiloma humano.

RESULTADOS: Se incluyeron 22 muestras de bloques de parafina de biopsias de pacientes con diagnóstico de nasoangiofibroma juvenil. El 100% de las muestras obtuvieron un resultado de inmunohistoquímica negativo para el virus del papiloma humano.

CONCLUSIÓN: No se encontró positividad para virus del papiloma humano en ninguna de las 22 muestras de nasoangiofibroma juvenil. Con los resultados obtenidos parece quedar descartada la positividad del virus del papiloma humano con el nasoangiofibroma juvenil, y por ende su probable relación; se requeriría realizar pruebas con otras técnicas de biología molecular para corroborar dicho resultado

2.- INTRODUCCIÓN

Los nasoangiofibromas son poco frecuentes y constituyen menos del 1% de todos los tumores de cabeza y cuello. Ocurren exclusivamente en varones jóvenes entre 10 y 25 años de edad. En su patogenia estos tumores surgen de un nido fibrovascular en la pared posterolateral del techo de la cavidad nasal donde se presentan predominantemente e inicialmente como un tumor nasofaríngeo¹.

Los síntomas de presentación comunes son obstrucción nasal unilateral y epistaxis. Presenta infiltración de estructuras adyacentes (por ejemplo, cavidades nasales y senos maxilares, base del cráneo, órbita, región pterigoidea, fosa temporal e infratemporal, y cavidad craneal media) puede causar edema facial, diplopía, proptosis, cefalea, anosmia y dolor. Más de la mitad de los pacientes han tenido síntomas durante un año antes del diagnóstico¹.

La patogenia de esta lesión involucra la expresión de andrógenos (testosterona y receptores de dihidrotestosterona) que inducen el crecimiento de fibroblastos. Las células estromales y endoteliales expresan activación factor de crecimiento transformante $\beta 1$, pero solo las células estromales expresan β -catenina y activan la mutación del gen β -catenina, sugiriendo que las células del estroma pueden ser el componente neoplásico del tumor. La presencia de receptores de estrógenos y progesterona es variable¹. También en la literatura se ha sugerido la presencia del virus del papiloma humano en el nasoangiofibroma y que este aumenta la tasa de proliferación celular en este tumor².

En su histopatología el nasoangiofibroma es una neoplasia bien circunscrita roja que en promedio mide 6 cm, constituida por un estroma vascular colagenizado con abundantes miofibroblastos y numerosos vasos sanguíneos irregulares que carecen de fibras elásticas en su pared¹. Generalmente, el nasoangiofibroma juvenil se encuentra cubierto de epitelio respiratorio en su porción expuesta a la cavidad de nariz y/o senos paranasales.

Hasta la fecha, la explicación etiológica del nasofibrofibroma juvenil se encuentra como un tema en debate, debido en gran parte a la heterogeneidad de características clínicas como grado de hemorragia, severidad sintomática, progresión y recurrencia tumoral.^{3,4} Se han propuesto dos teorías sobre el origen del nasofibrofibroma juvenil, una que propone un origen fibroso y otra un origen vascular, sin embargo, ninguna ha sido comprobada. Por otra parte, algunos estudios han investigado sobre los cambios genéticos y moleculares que acompañan la formación del nasofibrofibroma juvenil.⁴ Mishra et. al propusieron la teoría de una probable etiología viral asociado al virus del papiloma humano (VPH) debido al aumento en la incidencia del nasofibrofibroma juvenil en los últimos años, así como de la estrecha relación que tiene el carcinoma de células escamosas de la zona de la cabeza y del cuello con este agente; por este motivo se estudio en una población de 6 casos en donde se logró identificar el virus en todos.⁵

El virus del papiloma humano es un DNA virus de cadena doble que constituye el género Papilomavirus de la familia *Papilomaviridae*. Estos virus son especies altamente específicas y únicamente infecta humanos. Existen alrededor de 200 tipos de virus del papiloma humano, que a su vez se pueden subdividir en categorías cutáneas o mucosas de acuerdo a su tropismo tisular.⁶ Es la enfermedad de transmisión sexual más común en los Estados Unidos. La biología de estos virus ha sido estudiada extensamente y su vínculo con neoplasias malignas se ha establecido claramente, específicamente con cánceres que involucran el área anogenital, y aquellos que involucran la cabeza y el cuello. El rol de las infecciones por virus del papiloma humano en la etiología de estos tipos de cánceres es apoyada por estudios que han observado la presencia de DNA del virus del papiloma humano en las lesiones precancerígenas y los cánceres invasivos anogenitales y orofaríngeos, la expresión de los oncogenes virales E6 y E7 en los tejidos, los cuales tienen propiedades transformativas al interactuar con las proteínas celulares reguladoras del crecimiento del huésped.^{7,8}

La inmunohistoquímica es una técnica que permite localizar moléculas en los tejidos mediante el empleo de anticuerpos (proteínas del tipo inmunoglobulina G). La técnica, por la gran especificidad y alta afinidad que tienen los anticuerpos para reconocer moléculas y unirse a ellas, permite detectar cantidades ínfimas de moléculas presentes en el tejido. Permite visualización de antígenos presentes en los tejidos mediante la aplicación secuencial de un anticuerpo dirigido contra un antígeno específico (anticuerpo primario), y un anticuerpo secundario que hará contacto directo con el primario mediante un complejo enzimático y un sustrato cromógeno, capaces de lograr una activación enzimática a nivel de este último que finalmente producirá una reacción visible en el lugar donde está presente el antígeno.⁹

Los tumores orofaríngeos se han relacionado directamente con la presencia del virus del papiloma humano a través de estudios de inmunohistoquímica para p16, un supresor tumoral, el cual es sumamente sensible para estos tumores al sobreexpresarse en carcinomas asociados a virus del papiloma humano.¹⁰ Así mismo, el carcinoma cervicouterino está relacionado de la misma manera con el virus del papiloma humano, en donde se usa de igual manera estudios de inmunohistoquímica para la evaluación de p16/Ki-67, que son oncoproteínas del virus del papiloma humano y que actualmente tienen un valor predictivo positivo alto.¹¹

En inmunohistoquímica, el anticuerpo monoclonal de ratón del virus del papiloma humano clon K1H8, que reacciona con un epítipo lineal interno no conformacional de una proteína de la cápside principal del VPH-1, se expresa ampliamente entre los diferentes subtipos de virus del papiloma humano, es otro método en el cual se puede detectar la presencia o ausencia de los diferentes subtipos de virus del papiloma humano.¹²

3.- MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prolectivo, transversal de bloques de parafina de biopsias en el departamento de anatomía patológica de pacientes con diagnóstico de nasoangiofibroma juvenil operados en el Hospital General Dr. Manuel Gea González de enero 2009 a diciembre 2018, los cuales se sometieron a estudio de inmunohistoquímica en búsqueda del virus del papiloma humano.

Se seleccionaron de las libretas de registro de biopsias de la División de Anatomía Patológica los casos con diagnóstico de nasoangiofibroma juvenil, se obtuvieron los bloques y laminillas de los casos seleccionados las cuales se analizaron con microscopio a fin de seleccionar el bloque de parafina en donde se realizaría la inmunohistoquímica. Las muestras histopatológicas se sometieron al anticuerpo monoclonar de ratón del virus del papiloma humano clon K1H8 y al finalizar se evaluaron al microscopio las laminillas para observar la reacción de inmunohistoquímica.

4.- RESULTADO

Se incluyeron 22 muestras que se sometieron a estudio de inmunohistoquímica de los cuales el 100% eran hombres con un rango de edad que oscilo entre los 14 y 59 años con una media de 22.2 años.

El 100% de las muestras sometidas a reacción de inmunohistoquímica arrojaron un resultado negativo para el virus del papiloma humano.

5.- DISCUSIÓN

Nuestro estudio recabó 22 muestras de bloques de parafina con diagnóstico de nasoangiofibroma juvenil a las cuales se les aplicó inmunohistoquímica para

detectar la positividad del virus del papiloma humano. Las 22 muestras arrojaron un resultado negativo, descartando a través de éste estudio la probable relación que pudiera existir entre el virus y este tumor benigno de nariz y senos paranasales.

Es importante recalcar que el estudio de Mishra et. al publicado en 2016, abordó sus muestras a través de 3 estudios incluyendo extracción de ADN y proteína C reactiva, inmunofluorescencia y Western blot, en donde a sus 6 muestras (100%) de nasoangiofibroma juvenil, resultaron positivas para el virus del papiloma humano. No descartamos la posibilidad de que los resultados mostrados por el estudio de Mishra continúen como una base para seguir investigando la probable presencia de este virus en el nasoangiofibroma juvenil.

No existe en la literatura otro estudio que hable respecto a la positividad del virus del papiloma humano en el nasoangiofibroma juvenil, sin embargo, consideramos que es pertinente realizar nuevamente esta búsqueda a través de otros estudios moleculares para aumentar la confiabilidad de nuestros resultados.

Existen limitaciones en nuestro estudio que incluye que no se realizaron otros estudios moleculares para corroborar nuestros resultados.

6.- CONCLUSIÓN

No hay evidencia de positividad a través de estudio de inmunohistoquímica en nasoangiofibroma juvenil para virus de papiloma humano, sin embargo, se pueden realizar otros estudios moleculares para continuar esta investigación y corroborar nuestros resultados.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gnepp R. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. 2ed. Philadelphia. Saunders Elsevier. 2009.

2. Li W, Ni Y, Lu H, Hu L. Current Perspectives on the Origin Theory of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *Discov Med* 2019; 27(150):245-254.
3. Milner D. *Diagnostic pathology: Infectious diseases*. Philadelphia. Elsevier. 2015.
4. Coutinho-Camillo C, Brentani M, Negal M. Genetic Alteration In Juvenile Nasopharyngeal Angiofibromas. *Head Neck* 2008; 10.1002:390-400.
5. Pandey P, Mishra A, Mani A, Verma V, et. all. Current Molecular Profile Of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: First Comprehensive Study From India. *Laryngoscope* 2016; 00:1-7
6. Tilston P. Anal human papillomavirus and anal cancer. *J Clin Pathol* 1997; 50:625.
7. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11:1048.
8. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:709.
9. Salazar-Gallegos M, Peña Jimenez A. Vera Gaspar D. Marcadores inmunohistoquímicos para virus de papiloma humano. Revisión sistemática. *Rev Sanid Milit Mex* 2013; 67(5) Sep-Oct: 205-213.
10. Pannone G, Rodolico V, Santoro A, et al. Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization. *Infect Agent Cancer*. 2012;7:4. Epub 2012 Feb 29.
11. Fujii T, Saito M, Hasegawa T, et al. Performance of p16INK4a/Ki-67 immunocytochemistry for identifying CIN2+ in atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion specimens: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Int J Clin Oncol* 2015; 20:134.

12. Iwasaki T, Sata T, Sugase M, Sato Y, Kurata T, Suzuki K, Ohmoto H, Iwamoto S, Matsukara T. Detection of capsid antigen of human papillomavirus (HPV) in benign lesions of female genital tract using the anti-HPV monoclonal antibody. *J Pathol* 1992; 168:293.