

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS CAUSADOS POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LESIONES CERVICALES

Autores: Dra. Kenia, Rodríguez Duarte¹, Dra. Ana Patricia, Díaz Rangel², Dr. Rafael Manuel, Díaz Barroso³

¹Especialista de 1er grado en Histología y Especialista de 1er grado en MGI, Profesora Asistente, Departamento de Ciencias Básicas, FCM "Manuel Fajardo", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Provincia La Habana, Cuba.

²Especialista de 1er grado en Histología, Profesora Asistente, Departamento de Ciencias Básicas, FCM "Manuel Fajardo", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Provincia La Habana, Cuba.

³Especialista de 1er grado en Ginecobstetricia. Profesor Instructor, Departamento de MGI, Policlínico Docente "Vedado", FCM "Manuel Fajardo", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Provincia La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los virus del papiloma humano (VPH) comprenden un grupo de virus que se transmiten, casi exclusivamente por contacto sexual, y cuya infección es la principal causa de la producción del cáncer de cuello de útero. Se ha señalado la correspondencia entre enfermedad por VPH de diferente riesgo y los patrones histopatológicos, en especial en las lesiones de alto riesgo. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de describir las manifestaciones histopatológicas en lesiones cervicales provocadas por VPH. A partir de la búsqueda bibliográfica realizada, se recogió información obtenida de 4 textos y de 18 artículos de revistas impresas y electrónicas. Se caracterizó el VPH como enfermedad y se estableció su

relación con lesiones del cuello uterino, particularizando en los cambios histológicos que se producen a ese nivel.

INTRODUCCIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH) son grupos diversos de virus de ADN pertenecientes a la familia Papillomaviridae y representa una de las infecciones de transmisión sexual más comunes. Se conocen más de 100 tipos virales que en relación a su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico.¹

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) considera que los tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 son carcinógenos para los humanos —tipos de alto riesgo oncológico— y que otros tipos, incluidos el VPH 6 y el 11, son posibles carcinógenos para los humanos —tipos de bajo riesgo oncológico—. Como todos los virus de esta familia, los VPH solo establecen infecciones productivas en el epitelio estratificado de la piel y mucosas de humanos, así como de una variedad de animales.²

Entre treinta y cuarenta tipos de VPH se transmiten normalmente por contacto sexual e infectan la región anogenital. Algunos tipos de VPH transmitidos por contacto sexual pueden producir verrugas genitales. La infección persistente con algunos tipos de VPH transmitidos sexualmente denominados de «alto riesgo» (diferentes de los que causan verrugas) puede evolucionar y producir lesiones precancerosas y cáncer invasivo. La infección con VPH es la causa principal de casi todos los casos de cáncer cervical. En el año 2008, el médico alemán Harald zur Hausen recibió el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de VPH como una causa de cáncer cervical.^{1, 3.}

El cáncer cérvico-uterino (CCU) constituye un problema de salud, en la actualidad es la segunda causa de cáncer ginecológico a nivel mundial. Esta enfermedad presenta una elevada mortalidad en áreas pobres en recursos; a nivel mundial.⁴

En Cuba, el cáncer de cérvix se sitúa entre las cinco primeras neoplasias malignas que afectan a la mujer. Nuestro país exhibe la más baja tasa de mortalidad en América Latina, esto demuestra la efectividad de las acciones preventivas a partir de la instauración, en el año 1968, del Programa de Detección Precoz del Cáncer cérvico-uterino.⁵

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales-NIE-I, II y III) o carcinoma in situ -CIS-, de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido.^{6,7.}

El uso de la materia celular de las células descamadas del cuello del útero para tratar de establecer diagnósticos de lesión se remonta al año 1928, en el cual el patólogo George N. Papanicolaou publica su informe denominado "New Cancer Diagnosis". Es entonces que se origina la primera nomenclatura citológica clasificando el resultado del frotis vaginal en cinco clases diferentes:

- ✓ Clase I: Negativo. Epitelio escamoso normal.
- ✓ Clase II: Inflamatorio. Células con proceso inflamatorio, hiperplasia de células basales agrupadas y bien demarcadas.
- ✓ Clase III: Sospechoso. Células displásicas o atípicas, precancerosas con diferentes grados de diferenciación.
- ✓ Clase IV: Muy sospechoso.
- ✓ Clase V: Positivo. No hay duda de carcinoma.⁸

Richard y colaboradores proponen la nomenclatura conocida como NIC (neoplasia intraepitelial cervical), al llegar a la conclusión que no era posible diferenciar citológicamente la displasia severa y el carcinoma in situ, ya que ambas conllevan un riesgo similar de evolucionar a carcinoma invasor.

Richard propuso clasificar en grados las alteraciones celulares dependiendo del grosor del epitelio que está afectado.

- ✓ NIC I: Displasia leve. Un tercio inferior de la capa celular afectado.

- ✓ NIC II: Displasia Modera
- ✓ NIC III: Displasia severa y Carcinoma in situ. Toda la altura epitelial afectada.⁹

En la ciudad de Bethesda, Maryland, U.S.A., en el año 1988 se estudiaron y analizaron las diferentes nomenclaturas conocidas y tomando en cuenta que el virus del papiloma humano tipo 16 y 18, se asocia a las lesiones del cérvix, se acordó una nueva nomenclatura conocida como "Sistema Bethesda". El Sistema Bethesda considera el condiloma o atipia coilocítica y la displasia leve o NIC I (neoplasia intraepitelial) como equivalentes constituyéndose en lo que se denomina lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG). Las lesiones consideradas como displasia moderada o NIC II, así como las displasias severas y carcinoma in situ o NIC III se constituyen en la denominación lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG).¹⁰

La infección por VPH del cérvix se asocia a cambios celulares característicos del epitelio escamoso conocidos como coilocitosis. La citología es un método sencillo de detección en masa mediante el cual se examina una mezcla de células descamadas del cuello uterino y la vagina previamente teñida con la coloración de Papanicolaou. Permite obtener una muestra de las células del cuello del útero y del fondo de la vagina.⁸

La colposcopia es un procedimiento diagnóstico, que consiste en la visualización directa del cérvix a través de un sistema de ampliación utilizando diferentes grados de magnificación provisto de una fuente de luz.⁸

La biopsia, examen mediante el cual se extrae tejido y se observa al microscopio, es la única alternativa para saber si un área que ha sido detectada como anormal corresponde a una lesión premaligna, a un verdadero cáncer o si se pueden descartar estos diagnósticos.⁸

La nomenclatura y concepto de las lesiones premalignas del epitelio escamoso del cuello uterino han evolucionado en los últimos años a partir de la detección del VPH en las atipias coilocíticas y lesiones displásicas reportadas por Meisels y su grupo, y Purola y Salvia. Entre los progresos relevantes se encuentran las clasificaciones de

Richart y el Sistema Bethesda. Con el desarrollo de la inmunohistoquímica y biología molecular se ha comprendido la patogenia y evolución de estas lesiones y han provocado la incorporación de diversos marcadores moleculares para establecer el diagnóstico histológico y citológico, desde el genoma viral hasta la alteración de proteínas celulares por la infección de VPH (p16) y marcadores de proliferación o maduración celular (Ki-67, p63 y ciclina E).¹¹

La identificación citomorfológica de los cambios típicos celulares es actualmente el método más rápido y económico disponible para detectar la infección por VPH en el tracto genital. En este trabajo se describen ampliamente los criterios histológicos para el diagnóstico de la infección por VPH.

OBJETIVO

Describir las manifestaciones histopatológicas de lesiones cervicales producidas por el virus del papiloma humano.

DESARROLLO

La diversidad de imágenes que muestran las alteraciones premalignas del epitelio escamoso del cuello uterino han provocado la aparición de, por lo menos, tres clasificaciones histológicas:

- 1) La clasificación de displasias (Reagan 1953)¹²
- 2) La clasificación de neoplasia intraepitelial cervical o NIC (Richart 1967)⁹
- 3) La clasificación del Sistema Bethesda (1988)¹⁰

La Organización Mundial de la Salud, en su Clasificación Histológica Internacional de Tumores de 1975, incorporó la clasificación de displasias. En su penúltima revisión (1994) aceptó, indistintamente, la nomenclatura de Richart (NIC) y Reagan (displasias); sin embargo, a partir de 2003 se aprobó la clasificación de NIC y la de lesiones intraepiteliales escamosas, según la propuesta del Sistema Bethesda.¹³

La nomenclatura, con base en el grado de alteración (histológica o citológica), tiene elementos pronósticos y de riesgo más útiles en la práctica clínica.¹²

La nomenclatura, por grados, se ha simplificado desde que se establecieron las propuestas del grupo del Sistema Bethesda de la siguiente manera:

1) Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado:

- a) Infección por VPH (condiloma ordinario)
- b) Displasia leve o NIC 1

2) Lesión intraepitelial escamosa de alto grado:

- a) Displasia moderada o NIC 2
- b) Displasia intensa o NIC 3
- c) Carcinoma epidermoide in situ (debe incluirse, también, al condiloma atípico)¹⁰

Las ventajas más simples de esta terminología son:

- a) Evita la discordancia entre diferentes patólogos al definir únicamente dos variables.
- b) Mejor comprensión para clínicos y pacientes.
- c) Mayor utilidad clínica, ya que los médicos deben enfrentarse casi siempre a dos opciones de tratamiento (seguimiento o extirpación conservadora).
- d) Correlación entre los dos grados, el riesgo de progresión y tipos virales.

La clasificación en sólo dos grados es más cercana a la posibilidad real del diagnóstico morfológico y de la terapéutica actual, además de la biología de las lesiones premalignas.¹⁵

La relación entre el virus del papiloma humano y las lesiones premalignas del cuello uterino se estableció en 1976, cuando Meisels, Purola y Savia observaron lesiones planas en la mucosa, con características morfológicas (coilocitosis) semejantes a las de condilomas de los genitales externos, y la demostración subsiguiente del VPH mediante inmunohistoquímica y microscopía electrónica. En la siguiente década, con el progreso de las técnicas de recombinación de ADN in vitro y la identificación del

genoma del VPH fue posible demostrar el genoma viral en la mayor parte de las lesiones escamosas premalignas.¹¹

En la actualidad se acepta el papel importante del VPH en todas las variantes morfológicas de NIC o lesión intraepitelial escamosa, con diferentes patrones de alteración molecular mediante estudios de inmunohistoquímica o genética molecular.¹⁶

Se ha señalado la correspondencia limitada entre enfermedad por VPH de diferente riesgo y los patrones morfológicos, especialmente la LIEBG. No obstante, la buena correspondencia de LIEAG con los VPH de alto riesgo le da un gran valor al diagnóstico morfológico preciso. (Cuadro 1).¹⁷⁻²²

El diagnóstico microscópico consiste en la combinación de diversas alteraciones primarias. Mientras más de estas aparezcan en una lesión, la confiabilidad del diagnóstico será mayor. De igual manera, a mayor intensidad de los cambios, mayor será el grado de la lesión.¹¹

Para realizar el diagnóstico histológico hay alteraciones con mayor peso que otras, señaladas como criterios mayores, pues su sola presencia es suficiente para clasificarlas como lesiones intraepiteliales, aún sin las otras.¹¹ Las alteraciones nucleares tienen mayor significado que la alteración de la estructura (Cuadro 2). Deben tenerse las preparaciones adecuadas, cortes seriados y buena capacitación.¹⁴

Para efectuar el diagnóstico citológico, la combinación de las diferentes alteraciones permite una clasificación confiable. Los cambios señalados en los incisos 1 a 9 constituyen lo que se denomina atipia nuclear o discariosis. Pueden encontrarse con o sin halos perinucleares. Si coexisten con los halos perinucleares (con márgenes delineados) se denomina coilocitosis. (Cuadro 3)¹¹

La manifestación clásica de la infección por VPH en la célula es el coilocito, descrito por primera vez por Koss y Durfee en 1956. Esta célula también ha sido llamada "célula en balón". (Figura 1).

El coilocito es una célula epitelial escamosa, más comúnmente superficial e intermedia, aunque también puede verse en células parabasales y metaplásicas. Esta célula presenta cambios típicos tanto en el núcleo como en su citoplasma, pierde los bordes angulados usuales de la célula escamosa superficial y su forma tiende a ser redondeada y ovoide. El citoplasma muestra una condensación periférica que le da un aspecto en "asa de alambre", es opaco, denso y de aspecto céreo, acidofílico o de color rojo naranja brillante. Además, se observa una gran cavidad o halo con un margen muy bien definido, de forma oval o ligeramente festoneado. El núcleo de la célula se localiza de manera excéntrica, lo que lo convierte en un halo paranuclear, no perinuclear. Ocasionalmente puede encontrarse material fagocitado dentro del espacio coilocítico.¹¹

Los cambios nucleares atípicos se deben observar siempre en las células infectadas y consisten en hipercromatismo y picnosis, o migración de la cromatina con aclaramiento anormal del núcleo. También puede verse agrandado, con cromatina finamente granular y regularmente distribuida o con cambios degenerativos produciendo en efecto borroso del núcleo en este caso la membrana nuclear puede ser totalmente inaparente. Su forma puede ser redondeada u oval, aunque frecuentemente es irregular. La membrana nuclear es claramente visible, laxa u ondeada, o puede verse plegada y encogida, lo que da una apariencia en "uva pasa" al núcleo. El nucléolo generalmente está ausente o es muy poco notorio. La binucleación es extremadamente común y a veces es pronunciada.¹⁴

Desde el punto de vista diagnóstico el coilocito es un excelente indicador de la infección por VPH. Es altamente específico casi 90% pero poco sensible para su detección 60%. Es de notar que aproximadamente un tercio de los casos de infección por VPH puede pasarse por alto si el diagnóstico se hace solo con base en el hallazgo de coilocito, y esta es la causa de que hayan aparecido reportes en la literatura con tasas de detección muy bajas.¹³

Si se considera que en la mayor parte de las lesiones premalignas del cuello uterino, cualquiera que sea su grado o cantidad de coilocitos, se ha demostrado por técnicas de biología molecular el genoma del VPH, entonces el diagnóstico preciso será la

identificación del agente causal (VPH) mediante técnicas moleculares específicas. Cuando hay coilocitos irrefutables, el diagnóstico es confiable mediante citología o biopsia; sin embargo, la ausencia de coilocitos no excluye la infección viral, como en las displasias intensas o NIC de alto grado.¹²

La coilocitosis no se enlistan como alteración primaria, ya que es una combinación de halos perinucleares con atipia nuclear. Es una alteración secundaria, característica de infección por VPH. Puede observarse o no en cualquier de grado de lesión intraepitelial. Cuando coexiste, indudablemente significa una lesión premaligna y debe graduarse.^{11,13.}

CONCLUSIONES

- Los criterios que caracterizan a la LIEBG y la LIEAG están bien definidos lo que permite que esta clasificación en dos grados sea más cercana a la posibilidad real del diagnóstico morfológico.
- Existe buena correspondencia de la LIEAG con los VPH de alto riesgo lo que le otorga gran valor al diagnóstico morfológico.
- La manifestación histológica clásica de la infección por VPH es el coilocito.
- Desde el punto de vista diagnóstico el coilocito es un excelente indicador de la infección por VPH, sin embargo, la ausencia de coilocitos no excluye la infección viral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2008;127 (8):930-4. PubMed PMID 12873163.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Infección genital por VPH. [Internet]. Oct 2008. [citado 25 Ene 2010]: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.philly.com/mld/inquirer/living/health/16798039.htm>.
3. Goldstein MA, Goodman A, del Carmen MG, Wilbur DC. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2009. A 23-year-old woman with an abnormal papanicolaou smear. *N. Engl. J. Med*. Mar 2009;360 (13):1337-44. PubMed PMID19321871.
4. Kahn JA. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N. Engl. J. Med*. Jul 2009;361 (3):271-8. PubMed PMID 19605832.
5. Lewis MJ. Organización Panamericana de la Salud. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington; 2004.p. 2-9.
6. Richart RM: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10: 748-84.
7. Richart RM: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 131-3.
8. León Cruz G, Bosques Diego OJ. Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2005;31(1).
9. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin. Obstet Gynecol* 1967; 10:748-84.
10. Solomon D, Nayar R. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. 2nd ed. New York: Springer, 2004.
11. De la Torre Rendón FE. Lesión premaligna escamosa del cuello uterino, un enfoque actualizado. *Patología* 2008;46(4):332-42.
12. Reagan JW, Hamonic MJ. The cellular pathology in carcinoma in situ: A cytohistopathological correlation. *Cancer* 1956; 8:385-402.
13. Tavassoli FA, Devilee P. *Tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press, 2003.
14. Meisels A, Roy M, Fortier M, Morin C, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: the atypical condyloma. *Acta Cytol* 1981;7-16.

15. Nucci M, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Adv Anat Pathol* 2007; 14:1-10.
16. Martínez Escoriza JC. Lesiones precursoras del cáncer ginecológico: cérvix. *Prog Obstet Gynecol* 2007; 50 (Supl 1): 57-64.
17. Ishikawa M, Fujii T, Saito M, Nindl I, et al. Overexpression of p16 INK4A as an indicator for human papillomavirus oncogenic activity in cervical squamous neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:347-53.
18. Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnosis: an ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007; 127:805-15.
19. Fu YS. Pathology of the uterine cervix, vagina, and vulva. *Major Problems in Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2002.p.345-57.
20. Trejo O, Hurtado H, de la Torre FE, Ojeda J, Tamariz E, López JL. Atlas de Patología Cervical. México; 1999.p.58-60.
21. Staten PL, Hines JF, Kost ER. A descriptive evaluation with follow-up of the clinical significance of atypical immature squamous metaplasia of the cervix. *J Lower Genital Tract Dis* 2000; 4:30-33.
22. Ma L, Fisk JM, Zhang RR, Ulukus EC, et al. Eosinophilic dysplasia of the cervix: a newly recognized variant of cervical squamous intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1474-84.

ANEXOS

Cuadro 1: Patrones morfológicos diferenciales de las lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino de diferentes grados.

Tipo de lesión	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LEBG)	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LEAG)
Características	Habitualmente hay coilocitosis	Puede haber coilocitosis, comúnmente asociada con atipia intensa y pleomorfismo nuclear
	Proliferación de células basales (hasta 30% del espesor del epitelio).	Proliferación de células inmaduras atípicas (30 a 100% del espesor del epitelio)
	Actividad mitótica, comúnmente restringida a la capa basal.	Actividad mitótica aumentada y con figuras por arriba de la capa basal.
	La atipia predomina en las capas medias y superficiales del epitelio	Atipia moderada a intensa en todo el espesor del epitelio, incluida la capa basal que se encuentra desorganizada.
	Poca o nula atipia de células basales	Mitosis atípicas
	Puede haber grados variables de papilomatosis, paraqueratosis, queratosis o engrosamiento del epitelio, o extensión hacia las glándulas endocervicales	

Cuadro 2. Criterios de clasificación de las alteraciones histológicas generales de las lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino.

Criterios mayores	Criterios menores
Anisoneuclosis	Mitosis por arriba del estrato basal
Pleomorfismo nuclear	Mitosis anormales
Heterocromasia	Proliferación de células basales
	Engrosamiento epitelial (acantosis)
	Papilomatosis
	Paraqueratosis

Cuadro 3. Alteraciones citológicas generales de las lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino.

	Nucleares	Citoplasmáticas
Alteraciones	Macronucleosis	Halos perinucleares
	Hendiduras y lobulaciones	
	Contorno angulado	
	Irregularidad del contorno nuclear	
	Hipercromatismo	
	Gránulos gruesos de cromatina	
	Engrosamiento de la membrana nuclear	
	Anisonucleosis	
	Heterocromasia	