

---

# CORRELACION CITOHIISTOLOGICA DE LA EXPRESION DE LA INFECCION POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO EN LESIONES PREMALIGNAS Y MALIGNAS DEL CUELLO UTERINO

---

Sandra Almirón, Susana Navarro, María Alejandra Rojas, Sandra Paola Szczerba  
Dr. María Teresa Martín de Civetta.

Hospital "Juan Ramón Vidal". Servicio de Anatomía Patológica. Corrientes 2003.

## Resumen:

**Objetivo:** Evaluar si la expresión citopática del virus papiloma humano tiene características especiales en los SIL (squamous epithelial lesion) de Bajo Grado y Alto Grado, como así también en Carcinomas Infiltrantes.

**Material y Método:** Se efectuó una revisión de los archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "J. R. Vidal", a cargo de la Dra. Ofelia de Gorodner, donde se consignaron los datos de pacientes portadoras de infección por el virus papiloma humano, discriminando aquellas con lesiones preneoplásicas y cáncer invasivo de cuello correlacionando en cada paciente el informe del estudio citológico y la biopsia. Se consignó entre los datos además, la edad de dichas pacientes.

### Método:

- Se efectuó un listado retrospectivo de un año, desde julio 2002 a julio 2003, de los informes de exámenes de Papanicolaou (PAP) con nombre y edad de las pacientes en los casos en que dichos informes fueran compatibles con infección por el virus papiloma humano.
- Se realizó un listado de biopsias de pacientes con lesiones preneoplásicas y presencia viral y se verificó si las pacientes con cáncer de cuello, presentaron también alteraciones citopáticas ocasionadas por el virus.
- Se verificó aquellas pacientes que tuvieron ambos informes, es decir citológico e histológico.

**Resultados:** Las manifestaciones citopáticas causadas por el HPV se expresaron preferentemente en las lesiones de bajo grado.

En los Carcinomas Epidermoides diagnosticados con ambos métodos, no se observaron lesiones por el virus.

**Conclusiones:** Se constató que en las citologías con SIL de Bajo y Alto Grado se evidenciaron francamente las lesiones citopáticas en mayor proporción que en las biopsias.

En los casos en los cuales existió correlación entre ambos estudios las lesiones causadas por el virus estuvieron en mayor proporción asociadas a SIL de Bajo Grado.

## Abstract:

**Objective:** Evaluate if the expression cytopathic of HPV has especial characters in the SIL (squamous epithelial lesion) below degree and high degree as so too in infiltrate carcinoma.

**Methodology:** Did effect a review of the archives of service of pathological anatomy of J.R. Vidal Hospital charge of the doctor Ofelia of Gorodner, where did assign the datas of cases of carriers patients of infection for HPV, differentiate those with lesion premalignant and invasive cervical cancer. Correlation in each patient the report of study cytologic and biopsy. Did assing between the datas in addition, the age of these patients.

### Methods:

- Did effect a retrospective list of one year since yuly (2002 – 2003) of the reports of PAP with name and ege of the patients in the cases in that soying reports were compatible with infection for HPV .
- Did do a list of biopsy of patients with lessions premalignant and presence viral to check if the patients with cervical cancer to present too alterations cytopathic causing for the virus.
- Did check those patients that hod both reports, cytologic and histolytic.

**Results:** The manifestations cytopathics caused for HPV did express preferently in the lessions of below degue. In the Epidermoide cancer did diagnose, with both methos did not observe lessions for HPV.

**Conclusion:** Did confirm that in cytologys with SIL below and high degue this proved frankly the lessions cytopathics in bigger proportion that in the biopsys.

In the cases in the which did exist correlation, between both estudios, the lessions caused for HPV was in bigger proportion associated to SIL below and high degue.

## INTRODUCCION

El Virus Papiloma Humano (HPV) pertenece a la familia Papovaviridae, cuyo material genético está representado por una doble hebra de DNA circular.

En el ser humano se han aislado más de 60 genotipos diferentes. Afectan exclusivamente tejidos epiteliales y cada subtipo presenta preferencias por determinados tejidos y sitios anatómicos.<sup>(1)</sup>

Los subtipos asociados preferentemente a lesiones benignas y llamados de bajo riesgo son los siguientes: 6, 11, 30, 34, 40, 41, 42, 43, 44 y 57. Los subtipos asociados con cáncer genital y considerados de alto riesgo son los siguientes: 16, 18, 45 y 56.28 Existe además un grupo de riesgo intermedio constituido por los subtipos: 31, 33, 35, 39, 51, 52, 54<sup>(2)</sup> y 68<sup>(5)</sup>.

En los últimos años han surgido evidencias que vinculan a este virus como agente causal de lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cuello uterino.

Las primeras alteraciones citológicas que se describieron en las citologías cervicovaginales fueron descritas por Ayre en 1949, sin embargo el término de coilocito fue empleado por primera vez por Koss y Durfee siete años más tarde.<sup>(3)</sup>

Actualmente se utiliza una clasificación citopatológica denominada Sistema Bethesda propuesta en 1.988 y ratificada en 1.991, que agrupa las anomalías citológicas en 3 categorías<sup>(4)</sup>:

- Células pavimentosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS).
- Lesiones intraepiteliales pavimentosas de bajo grado (LSIL, sigla del inglés "low grade squamous intraepithelial lesion"), que comprende: la displasia leve tanto como las alteraciones celulares debidas a HPV. Esto se debe a que es imposible para el citólogo distinguir entre éstas lesiones y ambas pueden de igual forma progresar hacia displasia severa.
- Lesiones intraepiteliales pavimentosas de alto grado (HSIL, sigla del inglés "high grade squamous intraepithelial lesion"), esta comprende la displasia moderada, displasia severa y el carcinoma in situ.<sup>(1)</sup>

La infección por HPV en CITOLOGIA tiene tres aspectos característicos: halo coilocítico, disqueratocitos y binucleación. En HISTOLOGIA: el epitelio escamoso presenta hiperplasia (acantosis) y papilomatosis. La maduración y diferenciación citoplasmática está conservada. En algunas células intermedias y superficiales pueden observarse "coilocitos" que son las células patognomónicas.<sup>(2)</sup>

Este trabajo se realiza con el fin de observar la correlación citohistológica existente entre lesiones premalignas y malignas de cérvix en pacientes portadoras de infección por HPV.

Para esto hemos realizado un listado retrospectivo de un año de los informes citológicos (PAP) compatibles con infección por HPV y de las biopsias de pacientes con lesiones preneoplásicas y presencia viral. Se observó además si las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix presentaron alteraciones citopáticas ocasionadas por el virus, correlacionando además los estudios cito e histológico.

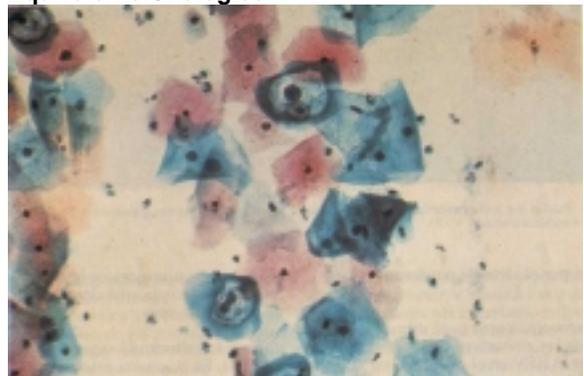
## MATERIAL Y METODOS

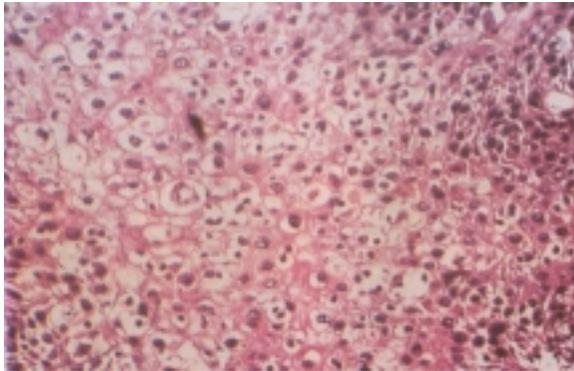
Se revisaron un total de 3.359 informes del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "J.R. Vidal", de los cuales 3.159 corresponden a PAP y 200 a Biopsias realizadas en el periodo de julio 2002 – julio 2003. Se seleccionaron aquellas que tuvieron diagnóstico de infección por HPV y aquellas que tuvieron diagnóstico de Carcinoma Epidermoide.

De la causística recolectada, se obtuvo un total de 293 pacientes en condiciones de ser analizadas.

- 1- En las biopsias y PAP se evaluaron aquellas que tuvieron lesiones por HPV y lesiones pre neoplásicas.
- 2- Se verificó si las pacientes con Cáncer de Cuello Uterino presentaron alteraciones citopáticas ocasionadas por el virus y
- 3- Se seleccionaron aquellas pacientes que tuvieron ambos informes citológico e histológico positivo.

## Equivalente Citológico





Equivalente Histológico

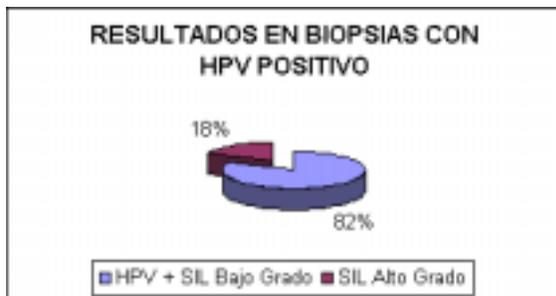
## RESULTADOS

Número de casos con diagnóstico de HPV:  
252

- Por Biopsias : 50
- Por Citología (PAP) : 202

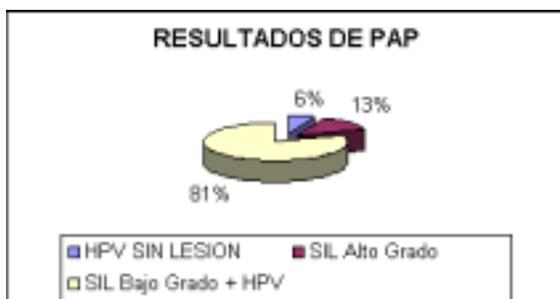
Del total de Biopsias, correspondieron:

- A HPV + SIL de Bajo Grado: 41 (82%)
- A SIL de Alto Grado: 9 (18%)



Del total de Citologías (PAP), correspondieron:

- A HPV sin lesión : 12 (6%)
- A HPV+ SIL de Bajo Grado: 164 (81%)
- A SIL de Alto Grado: 26 (13%)



Del total de pacientes (252) con evidencia de infección por HPV solamente 37 (15%) fueron estudiadas con ambos métodos: citología y biopsia.

Existió correlación de los informes en 13 (35%) casos que correspondieron 9 (69%) a HPV + SIL de Bajo Grado y 4 (31%) a HPV + SIL de Alto Grado.

Del total de pacientes estudiadas (293), 41 casos tuvieron diagnóstico de Carcinoma Epidermoide sin signos citopáticos de infección por HPV.

## DISCUSION

La citología exfoliativa introducida por George Papanicolaou en 1943 ha resultado ser el método de detección precoz de cáncer cervicouterino y sus lesiones precursoras. El examen de PAP es sencillo de procesar, de bajo costo, de alta sensibilidad y especificidad, exento de riesgo y puede ser aplicado a un gran número de mujeres.<sup>(2)(6)</sup>

Las pacientes portadoras de una lesión detectada por citologías deben ser estudiadas mediante colposcopia, para establecer el diagnóstico mediante la toma de biopsias dirigidas a la zona alterada. Incluso las citologías que presentan exclusivamente alteraciones de tipo viral deben ser confirmadas por un estudio histológico, porque un 28% de tales casos esconde lesiones de mayor significación.<sup>(4)</sup>

El efecto citopático viral es bien evidente en la infección, mientras que lo es menos en la neoplasia intraepitelial asociada con infección y está casi por completo ausente en la neoplasia invasiva.<sup>(7)</sup>

Sin embargo varios autores coinciden en que el valor de la citología, en el diagnóstico de la infección por HPV del cuello uterino es inferior a lo que se cree comunmente. La frecuencia de falsos negativos es elevada, con un rango que varía entre 5-30%. Esto se refleja en una serie realizada en el Instituto Nacional de Tumores de Milán donde el diagnóstico citológico de efecto citopático viral por HPV sólo llegó al 64% de los casos, frente al examen histológico de biopsia.

Por lo tanto la normalidad de un frotis cérvicovaginal no descarta la presencia de infección por HPV.<sup>(1)</sup>

El diagnóstico histopatológico también posee limitaciones, por una parte no es posible diferenciar subtipos genómicos de HPV y además en las áreas con transformación neoplásica pierde los caracteres morfológicos de infección productiva viral, aunque el ADN viral sigue presente.<sup>(1)</sup>

En base a los resultados obtenidos mediante nuestro trabajo coincidimos con los demás autores en que la citología exfoliativa constituye un método eficaz para la detección de lesiones precursoras de cáncer de cérvix ya que evidenció

francamente las lesiones citopáticas en las citologías con SIL de bajo y alto grado.

Coincidimos además en que las manifestaciones morfológicas del virus no son evidentes cito e histológicamente en lesiones malignas del cuello uterino.

Actualmente se intenta con el screening citológico detectar las lesiones mas iniciales producidas por el HPV, con la finalidad de realizar en caso de que sea necesario una biopsia diagnóstica y confirmar la presencia y tipificación del HPV mediante técnicas de Biología Molecular.<sup>(3)</sup>  
Y<sup>(8)</sup>

#### **CONCLUSIONES:**

- Se constató que en las citologías con SIL de Bajo y Alto Grado se evidenciaron francamente las lesiones citopáticas en mayor proporción que en las biopsias.
- De los Carcinomas Infiltrantes diagnosticados tanto citológicamente e histológicamente en ningún caso se evidenció lesiones por HPV.
- Las manifestaciones citopáticas se expresan preferentemente en las lesiones de bajo grado.
- El porcentaje de realización en la misma paciente de ambos métodos diagnósticos fue sorprendentemente bajo.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1- De Palo G, Stefanon B, Pilotti S. Infección por el virus del papiloma humano. En: De Palo Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana. 1996, 135-175.
- 2- Pérez Sánchez A. Lesiones Precursoras del Carcinoma Escamoso de Cuello Uterino. Ginecología 2ª Edición. Mediterráneo. 1995; 261-271
- 3- Reguera M, San Miguel P, Gómez C y col. Correlación Diagnóstica entre las Displasias de Cérvis y Detección por PCR del Papiloma Virus Humano. CONGANAT. 2001. [Fecha de acceso 15 de marzo de 2002]. URL disponible en: <http://conganat.uninet.edu/COMUNICACION-E/026/>
- 4- De Palo, Remolatti G, Mossetti C. La Transformación Anormal. De Palo Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana. 1996, 175-200.
- 5- Astori G, Beltrame A, Pipan C y col. PCR-RFLP- Detected Human Papilloma Virus Infection in Group of Senegalese Women Attending an STD Clinic and Identification of a New HPV-68 Subtype. Intervirology 1999, 42:221-227.
- 6- Braicovich S, Lastra A, Natta L y col. Prevención del cáncer cervical. S.O.G.B.A. Vol.30 1999-Nº 161. 14-17.
- 7- Barata A, Pochettino H, Lázaro J y col. Correlación anatomoclínica de lesiones de HPV en el tracto genital inferior y en el complejo aréola –pezón. S.O.G.B.A. 1999 Vol. 30 Nº 161 129-130.
- 8- Hatch D, Kenneth MD, Schneider A, y col. An evaluation of human papillomavirus testing for intermediate- and high-risk types as triage before colposcopy. Am J obstet Gynecol 1995. Vol.172 Nº 4 (Parte 1) 1150-1157