LESIONES PREMALIGNAS DE CERVIX Y SU RELACIÓN CON VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

*Dr. Danilo Alvarado Q. **

REVISIÓN DE LITERATURA

Siendo el cáncer de cérvix una neoplasia de alta incidencia en Honduras (1), es necesario mantenernos al día en los avances científicos en el tema, razón por la cual he revisado parte del acumulo de literatura que en los últimos 10 años hay sobre estas condiciones, resumiendo lo que en mi opinión, son puntos sobresalientes de interés práctico.

Las lesiones precancerosas de cérvix siguen siendo uno de los tópicos más extensamente estudiados; facilitando por la localización anatómica, la accesibilidad al clínico para la obtención de muestras que no ponen en riesgo la vida de la paciente y la frecuencia con que se observa esta patología.

En el Primer Congreso Internacional de Citología Exfoliativa 1961; el comité para nomenclatura de lesiones histológicas para el cuello uterino, definió al "ca. in situ"; como: "aquellos casos que en ausencia de invasión, muestra un epitelio en el cual no existe diferenciación celular en todo el espesor; este proceso puede extenderse a las glándulas endocervicales sin que ello implique una nueva categoría" (2). Algunos autores reconocen que puede haber un cierto grado de diferenciación en la superficie epitelial. Por supuesto, no todos los autores aceptan este tipo de definición y es así que algunos llaman a este mismo grado de diferenciación celular, displasia. (3).

Para otros investigadores, la presencia de células anaplásicas en el epitelio es suficiente para decir que un proceso canceroso está presente y por lo tanto, tome o no todo el espesor del epitelio, es solo cuestión de semántica.

Para propósitos clínicos y de investigación de patología del cérvix, el término displasia (derivado del griego que significa mal arreglo, mal formado) indica falta de maduración y ordenamiento de las células sin implicar el comportamiento biológico de las lesiones. En 1965 el comité definió: displasia cervical, como los trastornos de diferenciación del epitelio escamoso y de las glándulas endocervicales que no eran carcinoma in situ; y luego se dividió en displasia leve severa y moderada, de acuerdo al espesor del epitelio afectado (2,3). Estas definiciones dieron lugar a que se pensara en dos diferentes grupos de enfermedad, por un lado carcinoma in situ y por otro lado las displasias, con implicaciones diferentes ya que se decía que las displasias podrían regresar a la normalidad y que el carcinoma in situ no tratado terminaba en carcinoma invasor. Estos datos estaban basados en estudios retrospectivos y prospectivos así como en observaciones histológicas que en los últimos años han sido rebatidas. Posteriormente se dijo que el carcinoma in situ y las displasias son componentes de una misma enfermedad por lo que Richart y Colaboradores crearon el término NIC (Neoplasia Intraepitelial Cervical) (4).

Una comparación entre estas dos terminologías se puede ver en el siguiente cuadro: (5)

* Profesor Titular III. UNAH
Departamento de Patología, Facultad de Ciencias
Médicas

CUADRO No. 1

NIC	I	ES EQUIVALENTE A	DISPLASIA LEVE
NIC	II	ES EQUIVALENTE A	DISPLASIA MODERADA
NIC	III	ES EQUIVALENTE A	DISPLASIA SEVERA Y Ca. IN SITU.

Y es así que la NIC se definió como: "un espectro de condiciones que se inicia con alteraciones epiteliales bien diferenciadas, tradicionalmente llamadas displasia mínima y que termina al convertirse en carcinoma microinvasor". La NIC puede o no pasar por todas las etapas. Estos términos fueron basados en datos obtenidos por el microscopio electrónico, espectrofotometría del DINA, estudios citogenéticos, autoradiografías y microscopio de luz, donde se encontró que los cambios de displasia y carcinoma in situ son cualitativamente similares y solo varían en la proporción del epitelio afectado, permaneciendo las alteraciones sin modificación en todo el espectro de la enfermedad (3,4,5).

Histológicamente, los cambios de la NIC están caracterizados por anormalidades citonucleares, pérdida de la orientación y maduración celular así como por aumento de mitosis y mitosis anormales, relacionados con un número anormal de cromosomas, lo que se conoce como aneuploidismo, dato que es característico de todos los carcinomas invasores no dependientes del estímulo endocrino y que no se observa en tumores o condiciones benignas. (4,6,15).

En 1956, Koss introdujo el término coilocitosis para describir a una célula escamosa de tipo intermedio, con un halo claro alrededor del núcleo, núcleos irregulares, indentados, vesiculosos y binucleados. Tomó dos décadas encontrar la explicación de estos hallazgos y el significado de la coilocitosis. Actualmente se sabe que los cambios coilocíticos son el resultado de la infección del V.P.H. (efecto citopático del virus papiloma humano); las células coilocíticas son consideradas como el hallazgo más importante y característico de infección por virus papiloma humano, utilizando los métodos rutinarios de estudio (6,7).

En 1976, Meisels y Colaboradores describieron una lesión con características morfológicas diferentes al condiloma acuminado y el cual llamó condiloma

aplanado, con una variante endofítica o invertida. Esto desencadenó una serie de estudios de lesiones del tracto genital y que actualmente conocemos como condiloma exofítico, condiloma aplanado, condiloma aplanado atípico y condiloma endofítico. Estos condilomas son diferentes morfológicamente del condiloma acuminado pero comparten características citológicas similares (4,6,18).

Colposcópicamente el condiloma exofítico se presenta como un foco blanquecino de epitelio grueso con proyecciones papilares y contornos irregulares, la característica diagnóstica más importante después de ser limpiado con ácido acético es la presencia de un asa capilar regular. En algunas ocasiones sólo se observan pequeños puntos que corresponden a vasos sanguíneos sin las proyecciones, lo cual puede dar lugar a problemas de interpretación, sobre todo en las lesiones muy tempranas. El condiloma aplanado y el endofítico son indistinguibles de la NIC, se localizan en la zona de transformación, son planos, tienen patrón puntiforme o de mosaico, los márgenes no están bien definidos, a veces son múltiples y pueden tener capilares dilatados. Datos estadísticos establecen que el promedio de diagnósticos correctos colposcópicamente es de un 760/o aproximadamente. Este dato es menos certero cuando se trata de lesiones aplanadas. (6).

Las verrugas en el humano se conocen desde tiempos remotos y fueron descritas con el nombre de condilomas. Las verrugas genitales por siglos han sido consideradas como enfermedades de transmisión sexual asociadas a sífilis y gonorrea, especialmente en homosexuales. A pesar de la larga historia de los condilomas, fue hasta 1954 que la transmisión venérea de estas lesiones quedó demostrada en los estudios efectuados en soldados de la guerra de Corea, que tenían estas lesiones y que al regresar a los Estados Unidos infectaron a sus esposas, las que desarrollaron las lesiones cuatro a seis semanas después del contacto sexual. Tomó aproximadamente 2 décadas más para encontrar las partículas virales con microscopio electrónico. Actualmente todo el acumulo de investigación demuestra que las verrugas genitales en el humano son producidas por el V.P.H. de diferentes genotipos. Los papilomas de otras áreas por ejemplo; laríngeo, condiloma gigante de Buski, así como la epidermodisplasia verruciforme, son también inducidas por los V.P.H. (6, 18.). La demostración de las proteínas estructurales del V.P.H. en la NIC y cáncer in situ así como el DNA viral en el cáncer cervical invasivo son

datos que señalan directamente que estas lesiones son producidas por el V.P.H. y que juegan un papel muy importante en la producción del cáncer invasor de células escamosas (7,13).

Los V.P.H. son partículas de 45 a 55 nanómetros, tienen 72 capsómeros y pertenecen al grupo A, tienen un DNA de doble hélice de tipo circular. Hasta la fecha se han descrito 46 genotipos de V.P.H. La clasificación de estos virus se basa en la estructura molecular de DNA y no en sus características antigénicas. A pesar de las múltiples especies de V.P.H. y la diversidad de lesiones que inducen, todos comparten ciertos criterios histológicos idénticos (7,19) como son: 1) Inducen proliferación de las células de la base del epitelio. 2) Estimulan la proliferación de las células parabasales. 3) desencadenan maduración desordenada del epitelio, produciendo lo que se conoce como displasia coilocítica. Las alteraciones inducidas por el V.P.H. se inician en la base del epitelio, aunque tempranamente los virus no son detectados con el microscopio de luz o microscopio electrónico, ya que la replicación del DNA viral ocurre en la célula basal proliferante y las proteínas estructurales de la cápside del virus son detectadas en etapas posteriores de la maduración epitelial. Es por esto que la proliferación de las células de la base se debe a la expresión temprana del material genético viral que produce síntesis de DNA, desencadenando un efecto de proliferación celular.

El mecanismo exacto de inducción no se conoce aún. Después de la proliferación de las células de la capa parabasal, las células comienzan a diferenciarse con cambios de coloración citoplasmática, eosinofílica, indicando la síntesis de queratina. Es en esta etapa cuando ocurre la expresión de un gen viral tardío que induce la síntesis de proteína de la cápside viral, los cuales son detectados empleando el método de inmunoperoxidasa contra las proteínas de la cápside del virus (6). Estudios han demostrado que en la medida que madura el epitelio escamoso, la membrana citoplasmática se vuelve permeable debido al desarrollo de una capa protectora formada de una sustancia denominada involucrina; en esta etapa se conoce como diferenciación terminal, que representa el estadio final de la diferenciación escamosa.

El epitelio escamoso normal de la piel y del tracto genital tiene involucrina comenzando en la capa de células parabasales y va aumentando en concentración hacia las capas superiores. (7)

La involucrina está ausente en la capa basal, lo que sugiere que existe una relación inversa muy estrecha entre la síntesis de DNA viral y la expresión de la involucrina. La determinación citoquímica de la involucrina es un marcador muy útil para diferenciar el epitelio no neoplásico. Hay también una íntima relación entre la involucrina y la expresión de las proteínas de la cápside viral. Si se compara lo que ocurre en las displasias cervicales y la localización de las proteínas del V.P.H. en las diferentes células escamosas diferenciadas, se observa que la distribución de la involucrina es anormal, hallazgo característico de las displasias, donde todo el espesor del epitelio, incluyendo la capa basal es positiva. Esto sugiere que el V.P.H. al infectar la célula produce un desacoplamiento entre la síntesis del DNA normal y la diferenciación celular que se traduce en la expresión de involucrina en todo el espesor del epitelio. La expresión de la involucrina en el epitelio escamoso es el resultado de una infección permisiva de las células escamosas para el V.P.H. Estos hallazgos permiten entender el papel de los diferentes métodos de identificación viral en las etapas evolutivas del proceso infeccioso. (20)

Los métodos utilizados son;

1. Hibridación molecular: detecta el material genético viral.
2. Inmunocitoquímica: Detecta proteínas estructurales en la cápside viral.
3. Microscopía electrónica: detecta partículas virales completas.
4. Cambios coilocíticos: efecto citopático viral.

El DNA viral puede ser encontrado por hibridación molecular aún cuando los otros métodos no demuestran la presencia del virus, lo que ha dado lugar a que células aparentemente normales se les encuentre que tienen contenido de DNA viral y por supuesto, el microscopio electrónico y la inmunocitoquímica son negativas(12). Para que ocurra el ensamblaje del virus es necesario que se produzca la expresión de todos los genes virales. En las células no permisivas, el ensamblaje del virus no ocurre y por lo tanto el gen tardío no se expresa o está reprimido y únicamente se expresa el gen temprano induciendo la proliferación celular (12,21).

Toda la información hasta ahora acumulada apoya que el V.P.H. juega un papel muy importante en las lesiones precancerosas y carcinoma invasor del cérvix, aunque el mecanismo exacto por el cual

son inducidas aún no se conoce. Algunas lesiones premalignas pueden regresar espontáneamente indicando que otros factores o cofactores son necesarios para inducir el cáncer de cérvix, entre los cuales se han sugerido: genéticos, ambientales e inmunológicos. Agentes carcinogénicos, físicos y químicos actuando sobre el papilloma pueden inducir cáncer como ocurre en algunos animales (6).

El sistema inmunológico juega un papel importante en el desarrollo de las lesiones inducidas por el V.P.H., los estudios serológicos indican que los niveles de anticuerpos IgG permanecen elevados varios meses después de la infección, pero no protegen contra la reinfección. La inmunidad de tipo celular juega un papel importante en la regresión de las verrugas basado en los siguientes datos:

1. Demostración de infiltrado inflamatorio crónico en la base de las verrugas que están involucionando.
2. Aumento de frecuencia de verrugas en pacientes con deficiencia inmunológica y procesos neoplásicos.
3. Demostraciones de lesiones inducidas por V.P.H. No. 5 en pacientes inmunológicamente suprimidos con trasplantes renales.
4. Otros agentes pueden actuar en el área genital como co-carcinogénicos: Clamydía, Herpes simplex, Tricomonas, etc.

Para entender el papel que puede jugar el V.P.H. en las lesiones pre-malignas y malignas del cérvix, es necesario revisar la epidemiología, biología y patogenia de las lesiones producidas por V.P.H. a la luz de los descubrimientos recientes.

En base a lo que ahora conocemos de la biología de estas infecciones se ha visto que la displasia leve (NIC I) regresa a la normalidad, en cambio la displasia moderada, severa y carcinoma in situ (NIC II, III) permanecen inalterables o progresan. El comportamiento de la lesión temprana no puede ser predecida en forma particular utilizando únicamente los estudios citológicos o histológicos. Hasta ahora todos los estudios realizados en las lesiones pre-malignas del cérvix han adolecido de limitaciones o provocado interpretaciones erróneas de hallazgos, por ejemplo: estudios de diferentes grupos de pacientes, selección de pacientes, variaciones de la interpretación histológica y alteraciones del curso natural de la enfermedad como resultado de

biopsias, o procedimientos que pueden resultar terapéuticos, por lo tanto, el comportamiento biológico de la displasia sigue siendo muy oscuro.(7)

Se ha intentado aplicar otros estudios utilizando el contenido de DNA o hibridación molecular para predecir el comportamiento de estas lesiones; habiéndose encontrado que las células con displasia leve, (NIC I), son diploides opoliploides y tienden a regresar espontáneamente; rara vez persisten o evolucionan a formas más graves, en cambio la displasia moderada, severa y carcinoma in situ (NIC II, III) son aneuploides, los cuales tienen tendencia a persistir o progresar convirtiéndose en formas infiltrativas de carcinoma del cuello uterino. La displasia leve puede regresar por acción del sistema inmunológico, mecanismo por ahora desconocido. Los estudios epidemiológicos de las lesiones preinvasoras, microinvasor e invasora indican que está relacionada a enfermedades sexuales transmitidas. La incidencia de displasia aumenta progresivamente entre los 15 y 34 años y disminuye después rápidamente. Existen factores predisponentes ampliamente conocidos como por ejemplo: edad temprana de la primera relación sexual, múltiples compañeros sexuales, frecuencia del coito, edad temprana del primer embarazo, número de embarazos, estado socioeconómico bajo, pobre higiene, raza, tabaquismo y enfermedades venéreas asociadas. En algunos estudios se ha dicho que el cáncer de cérvix está relacionado con el agente sexualmente transmitido al encontrarse que las mujeres monogámicas que tienen cáncer de cérvix, están frecuentemente asociadas a maridos promiscuos (poligámicos) (6)

La atipia coilocítica ha sido observada en el 70o/o de los casos clasificados como displasia moderada, más aún, las características citológicas de la displasia moderada son similares o iguales a las del condiloma aplanado atípico y al condiloma acuminado de la vulva, lesiones bien conocidas inducidas por V.P.H. Las partículas virales de V.P.H. han sido encontradas en las displasias cervicales por microscopía electrónica, por inmunoperoxidasa contra los antígenos de la capsida del V.P.H. y por hibridación molecular del DNA. Con estos métodos 80 - 90o/o de todas las displasias tienen secuencias de DNA viral de V.P.H. La hibridación molecular de DNA ha revelado además que las displasias pueden tener diferentes secuencias de DNA de V.P.H. sólo algunos V.P.H. sin embargo, se han encontrado relacionados con carcinoma escamoso invasivo. Así los grupos de V.P.H. 6 y 11 se asocian

a displasia leve, muy rara vez a lesiones invasivas, en cambio los tipos 16, 18 y 31 son los virus que más frecuentemente están en las displasias severas y carcinoma invasivo (10, 11, 15), esto indica que el potencial oncológico de las displasias depende del genotipo viral involucrado en la lesión. Se ha encontrado que algunas displasias pueden tener más de un virus papilloma humano, por ejemplo: una displasia leve puede tener; además de los virus 6 y 11 cuyo potencial carcinogénico es bajo, prácticamente nulo; otros genotipos con alto riesgo de transformación maligna tales como tipos 16,18, 31. Desde el punto de vista práctico esto se traduce de la siguiente manera, los virus de alto riesgo producen anaplasia, aumento de mitosis, hiperchromatismo, pleomorfismo que no se observa en las infecciones por virus de bajo riesgo. (17)

Se ha demostrado recientemente que la secuencia de DNA viral está integrado al genoma de la célula huésped y está presente en el cáncer cervical y vulvar. (13)

En las lesiones agresivas los antígenos estructurales del V.P.H. no son encontrados, lo que indica que la transformación maligna elimina o suprime los genes tardíos que codifican para la síntesis de las proteínas capsidares del virus, por lo cual no son ensamblados virus completos. El papel que puede jugar el V.P.H. en el origen de estas lesiones ha introducido una nueva dimensión al reconocer que las lesiones celulares en el condiloma acuminado y en las displasias leves son idénticas y al descubrirse el condiloma aplanado de cérvix y condiloma aplanado atípico que citológicamente corresponden o se asocian con displasias de alto grado de riesgo, como son las displasias moderadas, severas y carcinoma in situ (NIC II y III). Los cambios morfológicos inducidos por la infección del V.P.H. lleva implícito en el término que es una infección de origen viral, fundamentalmente benigna y diferente de la displasia verdadera, sin embargo, en el futuro puede probarse que displasia, carcinoma y la infección por V.P.H. son una misma condición. Actualmente existe un dilema dado por los siguientes hechos:

- 1.- Está claro que muchas lesiones intraepiteliales son de origen viral, demostrado por las técnicas actuales, encontrándose el DNA viral en el 80-90% de todas las lesiones premalignas así como en el cáncer invasor del cérvix.
2. El alto riesgo de transformación cancerosa que existe con los V.P.H. No. 16,18 y 31 los cuales también se encuentran en lo que tradicionalmente hemos conocido como displasia leve, moderada, severa, carcinoma in situ y carcinoma invasor.
3. No es posible distinguir los cambios celulares neoplásicos de aquellos inducidos por la proliferación de V.P.H. y su efecto citopático, si es que son diferentes.
4. No es posible decir con certeza, analizando los estudios morfológicos celulares, si ha ocurrido invasión hasta que ha habido ruptura de la membrana basal.

Basado en este dilema se ha propuesto que mientras no exista una definición precisa del papel de estos virus en el cáncer del cuello uterino se mantenga la terminología actual, pudiendo usarse simultáneamente displasia y NIC,

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES.

Debido a que en muchos centros de investigación las displasias (NIC) son consideradas como lesiones equivalentes al condiloma aplanado atípico, los tratamientos generalmente van dirigidos a destruir o quitar toda la lesión si es posible, hacer como cuando la lesión no puede ser vista, reseca en su totalidad o son consideradas como lesiones de alto riesgo por sus características celulares.

El papel del Patólogo es el de transmitir al clínico una información que pueda ser usada en una forma racional para beneficio del paciente, estableciendo, si los cambios de condiloma aplanado tienen o no atipia que pudieran indicar una posible regresión o progresión de la lesión.

El Patólogo debe formular su diagnóstico en criterios citológicos e histológicos bien fundamentados, ya que de esto dependerá la conducta que el clínico tome para el tratamiento de las lesiones. (19,20)

Deben considerarse entre los diagnósticos diferenciales las siguientes condiciones: metaplasia escamosa, metaplasia escamosa inmadura, hiperplasia de células basales, atrofia epitelial y carcinoma microinvasor.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- C. Bueso, J. Castillo. Cáncer en Honduras, Tesis 1982 Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Facultad de Ciencias Médicas, Tegucigalpa.
- 2.- L. G. Koss. Diagnostic Cytology 3 ed. 1979 Lippincott, Philadelphia P: 285.
- 3.- G.L. Weid, L.G. Koss, J.W. Reagan. Compendium of Diagnostic Cytology, 1981, Tutorials of Cytology, University of Chicago, Chicago, P: 99-142.
- 4.- A. Blaustein. Pathology of the Female Genital Tract. 1977 Springer Verlag, New York, P: 146.
- 5.- Nelson J.H. et al. Dysplasia, carcinoma in situ and early invasive cervical carcinoma. CA - A Cancer Journal for Clinicians 1984, 34 (6):306 - 325.
- 6.- Syrjanen K. Human Papilloma Virus (HPV) of female genital tract and their associations with intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. Path. Annual 1986, 21: 55-89.
- 7.- Brescia R.M.D. et al The role of HPV in the pathogenesis and histologic classification of precancerous lesions of the cervix. Human Path. 1986,17: 552-558.
- 8.- Brown L.J.R., Wells M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: A Premalignant lesión. J. Clin. Path. 1986, 39: 22-28.
- 9.- Kurman J.R. et al. Papilloma Virus infection of the cervix, II. Am. J. Surg. Path. 1983, 7: 39-52.
- 10.- Fujii T. et al. Human Papilloma Virus infection and cervical intraepithelial neoplasia. Histopathology and DNA content. Obst. Gin. 1984,63: 99-104.
- 11.- Crum C.P. I. Kemberg H., Richart R.M., Gisman L. Human Papilloma Virus 16 and early cervical neoplasia. New Engl. J. Med, 1984, 310: 88-0-883.
- 12.- Ferenczy A., Mitao M.D., Silberteín S.J., Crom Cj\ Latent Papilloma Virus and recurrent genital wart. New Engl. J. Med. 1985, 313: 784-788.
- 13.- MacNab J., Walkinshaw S.A., Cordiner J.W. Clements J.B. Human Papilloma Virus in Clinically and histologically normal tissue of patients with genital cáncer. New Engl. J. Med 1986, 315: 1052-1058.
- 14.- Meisels A. et al. Human Papilloma Virus infection of the cervix Acta Cytol. 1981, 25:7-22.
- 15.- Campion M.J., Curick J., McCance D.J., Singer A. Progresive potential of mild cervical atypia. Prospective cytological, co,oscopic and virological study. Lancet 1986, 2:237-240.
- 16.- Lorincz A. et al. Correlation of cellular atypia and Human Papilloma Virus DNA sequences in exfoliated cells of the uterine cervix. Obst. Gyn. 1986, 68: 508-512.
- 17.- Winkler B. et al. Koilocytic lesión of cervix, Cáncer 1984,53: 1081-1084.
- 18.- Okagaki T. Female genital tumors associated with. Human Papilloma Virus infection and the concept of genital neoplasm Papilloma Virus Syndrome. Path. Annual. 1984,19: 31-59.
- 19.- Norris H.J. Seminar in Surgical Pathology, 1986 University of Texas, Dallas, P: 1-5.
- 20.- Kempson R. Seminar in Surgical Pathology, 1986 University of Texas, Dallas, P: 21-27.
- 21.- Pilot C.H. Oncogens and human neoplasia. Clinics in Lab. Med. 1986, 6: 167-179.