

Aspectos citológicos de la infección por papiloma virus humano

Dres.: Teresita Audisio*, Julia Moreno**, Rubén Sambuelli***
y Raúl Armando****

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y CITOPATOLOGIA DE LALCEC
(LIGA ARGENTINA DE LUCHA CONTRA EL CANCER - CORDOBA - ARGENTINA)

CATEDRA DE ANATOMIA PATOLOGICA Y FISIOPATOLOGIA DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD CATOLICA DE CORDOBA
— ARGENTINA —

INTRODUCCION

Las manifestaciones citológicas del condiloma han sido discutidas por largo tiempo; el primero en descubrir las células fue Papanicolau en 1960.

Naib (6) en 1961, muestra las características citológicas de los condilomas acuminados; las células intermedias serían las más alteradas, las cuales presentan cuerpos de inclusión basófila intranucleares, halo perinuclear, vacuolas citoplasmáticas degenerativas, binucleación, picnosis y núcleos excéntricos, cariorrexis, membrana gruesa, relación N/C aumentada y graficó las diferencias celulares entre condiloma, displasia y cáncer.

Según Recher (9), por fuera de la zona clara citoplasmática, hay una zona densa que puede rodear toda la célula o sólo una parte de la misma. El límite entre las dos zonas citoplasmáticas es indistinguible y ligeramente irregular.

En 1967, Girolami (1) define a la atipia koilocítica como una área grande, clara, de citoplasma alrededor del núcleo con un borde externo, denso e irregular y hace la diferencia con el halo perinuclear presentado en la trichomoniasis.

Un poco más detallado en cuanto a los tipos celulares, es el trabajo realizado por Purola y cols. (8), quienes describen en el condiloma acuminado los porcentajes hallados en células disqueratóticas aisladas y en colgajos, células condilomatosas, células koilocíticas y hace mención de hallazgos de otras células anucleares de tipo queratinizantes, paraqueratóticas, gigantes multinucleares, binucleación y cuerpos de inclusión citoplasmática, algunas

-
- * Médica asesora y asistente de LALCEC.
 - ** Encargada del Departamento de Citopatología de LALCEC.
 - *** Profesor Adjunto de Anatomía Patológica y Fisiopatología U.C.C.
 - **** Profesor Adjunto de Anatomía Patológica y Fisiopatología U.C.C.

-veces se observó anofilia en el citoplasma. Estos autores encuentran algunos de los tres tipos de células en el 80% de los casos de las pacientes con condilomas.

La frecuencia de células condilomatosas dadas por Meilsels (3,4) en 1977, fue referida al condiloma acuminado. El encuentra el 1% en todos los extendidos de su laboratorio. Diferencia las alteraciones nucleares en los condilomas, displasia y cáncer.

En el condiloma los núcleos son a menudo degenerados en estado de cariorrexis, en contraste con los CIN que contienen buena preservación nuclear con patrones cromatínicos característicos.

Las alteraciones citológicas de condiloma asociado a CIN 3 y CA invasor, fueron considerados infrecuentes; esto sería explicado por la dificultad de demostrar partículas virales en el condiloma después de los cambios malignos que tienen lugar. Las células más frecuentemente encontradas son las disqueratóticas.

Pilotti y cols. (7) examinaron mujeres con extendidos con células koilocitóticas (HPV); CIN con koilocitosis (HPV + CIN); y CIN asociado con condiloma (HPV y CIN), observaron que el halo perinuclear era raro en los CIN 3, no así en los CIN 1 y CIN 2.

Un moderado grado de alteración nuclear es frecuentemente visto en lesiones condilomatosas pero hay un grupo de condilomas con alteraciones nucleares marcadas que pueden llevar a un diagnóstico erróneo citológico de CIN 3, o semejar CA queratinizante, invasivo, lo cual fue denominado por MEISELS (5) como condiloma atípico.

Esta entidad la observa en el 8.4% de los condilomas y de ellos el 9.1% progresaría a lesión cervical más avanzada. El extendido de estas lesiones no siempre

puede contener células koilocíticas y disqueratóticas.

Se observaron células parabasales con citoplasma anfofílico, núcleo algo irregular, hiperromático a veces picnótica con cromatina densa, a menudo en cariorrexis.

Frecuentemente se observan colgajos con un marcado pleomorfismo, citoplasma eosinófilo y el halo perinuclear puede estar ausente. La binucleación es frecuente.

Estas células se diferencian del CA invasivo queratinizante, por la ausencia del fondo tumoral.

Los núcleos no tienen cromatina definida del CA. La relación N/C permanece dentro de los límites normales.

A este tipo de condiloma se le dio otras denominaciones: CIN 3 koilocitosis (Pilotti). Koilocitosis con anomalía severa (Ghinelli).

CORRELACION CITO HISTOLOGICA

En 136 casos estudiados por Pilotti y cols., con diagnóstico de condiloma, la citología mostró cambios koilocitóticos en el 91% de los casos, el 9% restante mostró además CIN 2 que luego de ser revisadas se reclasificó como koilocitosis.

Sobre 66 casos de biopsias con algún grado de CIN con koilocitosis, o CIN con condiloma, el 27% de los extendidos citológicos observaron un grado menor de CIN, pero al revisarlos reconfirmamos el diagnóstico histológico en 21%, el resto del material se catalogó como inadecuado.

Kirkup (2) no encuentra un alto porcentaje de cambios citológicos al hacer la correlación con el estudio histológico de condiloma. La alteración celular más frecuente que observa es la binucleación y los disqueratocitos.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron los extendidos citológicos de 43 pacientes con diagnóstico histológico de condiloma seleccionado de pacientes que concurren al Departamento de Ginecología y Citopatología de LALCEC en 1986.

Dichos extendidos se colorearon por la técnica de Papanicolaou, los cuales fueron leídos por citólogos de dos centros: LALCEC y Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba.

RESULTADOS

Los resultados de los mismos son transcritos a una ficha que contiene las diferentes alteraciones celulares descritas por los autores detalladas anteriormente.

Para obtener la frecuencia de dichos parámetros, hemos efectuado una graduación mediante score, como lo realiza Reid en su estudio histopatológico de los HPV.

Las modificaciones celulares que consideramos siguiendo a Purola son: células disqueratóticas, células intermedias condilomatosas, células intermedias koilocíticas y binucleación.

Tomando en cuenta como se presentan en forma abundante, escasas o nulas, le damos un valor de 3.1 y 0 respectivamente. Mediante la sumatoria de los mismos obtendremos scores de 0 a 2: negativo para HPV; 1 a 4: levemente sugestivo para HPV (HPVLs); 5 a 10: francamente sugestivo para HPV (HPVFs).

Investigamos además la presencia de CIN, Cáncer, Flora, Metaplasia y otros.

En nuestro material observamos en un mismo extendido células con alteraciones virósicas puras y células con alteraciones

de CIN (HPVs y CIN), como así también alteraciones virósicas y displásicas en una misma célula, (HPVs + CIN).

Los resultados observados en nuestras pacientes en el score 0:2 (4.6%), entre 1 a 4: 35 (81.4%) y entre 5 a 10: 6 (14.6%).

El análisis porcentual de los extendidos con diagnóstico sugestivo de HPV puro y/o + CIN fue el siguiente: 15 (34.0%); de HPVVs: 12 (27.9%); de HPVVs y CIN 1: 9 (20.8%); de HPVVs—Fs y CIN 2; 2 (4.6%); de HPVVs—Fs + CIN 1 y 2: 3 (7.0%); de HPVVs—Fs y CIN 3.

La observación más frecuente en todos los extendidos de nuestras pacientes con HPV fue: 1) escasa binucleación (6.7.4%); 2) escasas células disqueratóticas (58.8%); y 3) escasas células intermedias koilocíticas (48.8%).

No encontramos diferencias entre el grupo HPVVs y el grupo de HPVVs y CIN 1 y 2, con respecto a la frecuencia de las alteraciones celulares.

Se estudió la flora vaginal y la presencia de metaplasia en nuestras pacientes, encontrando 62.8% de bacilos de Doderlein; 34.9% de Gardnerella, 18.6% de flora cocoide u hongos. Fue frecuente el hallazgo de células de metaplasia (46.5%).

CORRELACION CITOISTOLOGICA

Se correlacionaron los scores citológicos e histológicos de nuestro material observando en el score 5 a 8 histológico que corresponde a HPV dudoso; 17 (100.0%) de los extendidos citológicos un score de 1 a 4 (HPVVs).

En el score 9 a 21 histológico altamente positivo para HPV los resultados de los extendidos citológicos fueron los siguientes: 69.2% : score 1 a 4 (HPVVs); 23.1% : score 5 a 19 (HPVVs) 7.7%: score 0 (negativo).

Considerando de suma importancia la correlación histológica y citológica para valorar la eficacia de los dos métodos, es que confrontamos las distintas formas de presentación de los HPV.

Observando en las 15 pacientes con estudios histológicos dudosos o altamente positivos para HPV, la citología fue negativa en una paciente, levemente sugestiva en 11 y levemente sugestiva para HPV y CIN 1 y 2 en 4; lo que significa que la citología mostró mayor lesión en el 26.6% y menor lesión en el 6.6%.

En las 23 pacientes con estudios histológicos dudosos o altamente positivos para HPV más CIN 1 y 2, la citología fue negativa en una paciente, levemente sugestiva para HPV en 4 pacientes y coincidió con la histología en la citología en 5 (21.7%) pacientes.

En las 3 pacientes con estudios histológicos altamente positivos para HPV y CIN 3 de cuello y vagina, la citología mostró escasas células compatibles con CIN 3 (3 a 4 por extendidos), llamando la atención que en dos de ellas, al repetir la forma citológica, a los 30 días no se observaron alteraciones celulares de CIN 3.

En la paciente con resultado histológico de HPV y microcarcinoma, la citología mostró células de CIN 1 y 2 solamente.

COMENTARIO Y CONCLUSIONES

Las modificaciones celulares que consideramos siguiendo a Purolo son: células disqueratóticas, células intermedias condilomatosas, células intermedias koilocíticas y binucleación. Para la frecuencia de dichas manifestaciones es que ideamos un sistema de score como fue hecho en anatomía patológica siguiendo a Reid. Obtuvimos resultados negativos, levemente sugestivo para HPV (HPVLs) y francamente sugestivo para HPV (HPVFs).

Observamos en nuestras pacientes con diagnóstico histológico de condiloma 4.6% de resultados negativos, 81.4% resultados levemente sugestivos para HPV y 14.0% francamente sugestivos para HPV, mientras que Pilotti encontró cambios koilocíticos en la citología de todas las pacientes con diagnóstico histológico de HPV.

En nuestro material encontramos 34.0% de HPV, en 27.9% de HPV y CIN 1, 20.8% de HPV y CIN 2, 4.6% de HPV + CIN 1 y 2, 7.0% de HPV y CIN 3.

Coincidimos con Purolo en que en un alto porcentaje observamos algunos de los siguientes tipos celulares: células disqueratóticas, células condilomatosas o células koilocíticas.

Concordamos con Kirkup en que los cambios citológicos de las pacientes con HPV se encuentran en un bajo porcentaje.

Este autor observa como alteración celular más frecuente a la binucleación y a los disqueratocitos. La observación más frecuente de los extendidos de nuestros pacientes fue: 1) escasa binucleación (67.4%), escasas células disqueratóticas (55.8%), y escasas células intermedias (48.8%) koilocíticas.

Al estudiar la flora vaginal en este grupo de pacientes fue llamativo el alto porcentaje de bacilos de Doderlein 62.8% y células de metaplasia 46.5%.

Al correlacionar la citología con la histología observamos en 15 pacientes resultados histológicos dudosos o altamente positivos para HPV puros que la citología mostró en 4 pacientes además de las alteraciones celulares para HPV, células de CIN 1 y 2, lo que significa que la citología expresó mayor lesión en el 26.6% de los casos.

En las 23 pacientes con resultados histológicos de HPV + CIN 1 y 2 la citología no demostró CIN en 5 (21.7%) pacientes.

En las 3 pacientes con resultados histológicos de HPV + CIN 3 la citología mostró escasas células compatibles con CIN 3, observando la ausencia de las mismas al repetir la toma citológica a los 30 días en 2 de estas pacientes.

El estudio citológico de una paciente con resultados histológicos de HPV y microcarcinoma mostró solamente células de CIN 1 y 2.

RESUMEN

Se analizan los extendidos cervico vaginales de 43 pacientes con diagnóstico his-

tológico de condiloma cervico-vaginal, que concurren al Departamento de Ginecología y Citopatología de L.A.L.C.E.C. en 1986.

Se comprueba bajo porcentaje de cambios citológicos en estas pacientes siendo más frecuente la binucleación y disqueratosis.

La citología mostró la presencia de CIN en el 26.6% de los casos estudiados por Histología con diagnóstico de HPV puro.

En otro grupo de pacientes con resultados histológicos de HPV + CIN 1 y 2 la citología no demostró CIN en 21.7%, lo que señala la importancia de la correlación de ambos métodos.

BIBLIOGRAFIA

- GIROLAMI, E. "Perinuclear halo versus koilocytotic atypia". *Obstetric and gynecologic* 29: 4, 479-487, 1967
- KIRKUP, W., EVANS, A.S., BROUGHS, A.K.: "Cervical intraepithelial neoplasia and warty atypia: a study of colposcope, histological and cytological characteristics". *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 88, 571-577, 1982
- MEISELS, A., FORTIN, R. "Condylomatous lesions of the cervix and vagina. Cytologic Patterns, *Acta Cytol.* 1976, 20: 505-509.
- MEISELS, A., FORTIN, R., ROY, M., "Condylomatous lesions of the cervix, II Cytologic, Colposcopic and Histopathologic study". *Acta cytologica*, 21: 3, 379, 390, 1977.

- MEISELS, A., et al. "Human papillomavirus infection of the cervix" *Acta Cytologica*, 25: 1, 7-15, 1981.

NAIB, Z., and MASIKAWA, N. "Identification of condyloma acuminata cells in routine vaginal smears". *Obstetric and Gynecology* 18: 6, 735-738, December 1961.

- PILOTTI, S., et al. "Condylomata of the uterine cervix and koilocytosis of cervical intraepithelial neoplasia". *J. Clin., Pathol.* 34: 532-541, 1981 (No. 14).
- PUROLA, E., SAVIA, E. "Cytology of gynecologic condyloma acuminatum". *Acta Cytologica*, 21: 1, 26-31, 1977.
- RECHER, L., SREMBNICK, E., "Histopathologic features of koilocytotic atypia". *Acta citológica*, 21: 1, 377-382, July-August 1981.