

Células Metaplásicas Inmaduras Atípicas como predictor de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado. A propósito de un caso.

JESÚS GUAITHERO (1), MORELVA TORO DE MÉNDEZ (2)*
Y MERCEDES LÓPEZ DE SÁNCHEZ (2).

(1)Servicio de Ginecología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

(2)Grupo de Investigaciones Citológicas. Cátedra de Citología, Escuela de Bioanálisis. Facultad de Farmacia. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. *tmorelva@ula.ve

RESUMEN

La metaplasia inmadura atípica representa un grupo heterogéneo de lesiones cervicales que incluye desde lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) en pacientes con infección por Virus Papiloma Humano (VPH), hasta condiciones benignas reactivas sin infección viral. Las células metaplásicas inmaduras atípicas (MIA) podrían asociarse a un alto riesgo de progresión a LIEAG y considerarse sospechosas de esta lesión en pacientes portadoras de VPH. Se presenta una paciente de 32 años con epitelio blanco, células metaplásicas atípicas y biopsia posterior con carcinoma in situ-VPH. La MIA y su posible asociación con LIEAG debe tomarse en cuenta durante el análisis citológico de rutina así como en la evaluación clínica y seguimiento. Deben realizarse estudios interdisciplinarios para dilucidar esta asociación en nuestro medio.

ABSTRACT

The atypical immature metaplasia represents a heterogeneous group of cervical lesions that includes from high-degree squamous intraepithelial lesion (HSIL) in patients with human papillomavirus infection (HPV), to benign reactive condition without viral infection. The atypical immature metaplastic cells (AIM) could be associated to a high risk progression to HSIL and be considered suspects of this lesion in patient harboring VPH. We present the case of 32 years patient with white epithelium, atypical metaplastic cells and later biopsy reporting carcinoma in situ-HPV. AIM and their possible association with HSIL should be take into account during the routine cytologic analysis as well as the clinical evaluation and follow-up. Interdisciplinary studies should be carried out to elucidate this association in our community.

PALABRAS CLAVE

Lesión intraepitelial de alto grado, células metaplásicas atípicas, seguimiento.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Morella Guillén Ferraro por la elaboración del abstract.

INTRODUCCIÓN

La metaplasia inmadura atípica (MIA) del cuello uterino representa un tipo de lesión poco definida, debido a que es una entidad difícil de reconocer citológica e histológicamente (Geng y cols, 1999).

Abarca un grupo heterogéneo de alteraciones epiteliales que van desde cambios reparativos/reactivos hasta verdaderas lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, LIEAG (Montes et al, 1999; Mosciki et al, 1999).

La Metaplasia inmadura atípica podría estar asociada a un mayor riesgo de progresión a LIEAG, más que cuando se trata de la presencia de células metaplásicas maduras en el frotis cervicovaginal (Frankel,1998; Stoler, 1999).

Según Sheils y Wilbur (1997), el rango de asociación entre la presencia citológica de MIA y el desarrollo de LIE oscila entre el 10% y 15%, en pacientes sin factores de riesgo para desarrollar neoplasia cervical y con un diagnóstico citológico primario que informa la presencia de atipias.

Cuando se trata de pacientes con infección genital por el Virus Papiloma Humano (VPH), existe mayor posibilidad de que se desarrollen lesiones proliferativas epiteliales con alteraciones marcadas, pudiendo considerarse altamente sospechosas de desarrollo o

presencia de LIEAG o sus precursores (Crum et al,1983; Quillet et al, 1997); por el contrario cuando las pacientes carecen de este antecedente, la presencia de células metaplásicas atípicas representarían más bien cambios celulares benignos reactivos, particularmente en presencia de reacción inflamatoria severa de la zona de transformación (Geng et al, 1999).

Entre las alteraciones morfológicas que caracterizan a las células metaplásicas inmaduras con atipias se mencionan (Kaufman,1996; Patten,1997; Shails y Wilbur,1997; Solomon et al, 1998; Montes et al, 1999; Morin et al, 2000):

- Células aisladas o agrupadas con ligera pérdida de la cohesividad.
- Redondas u ovaladas
- Con citoplasma escaso, denso y anfofílico o cianófilo.
- Pérdida de la relación núcleo/citoplasma.
- Con núcleos agrandados y con tendencia al hiperchromatismo, con ligera irregularidad de la membrana nuclear pero también puede verse lisa.
- Cromatina granular fina bien distribuida o ligeramente irregular.
- Variación en la forma y tamaño nuclear.

Aún cuando las alteraciones morfológicas observadas en este tipo celular son variadas, el grado de atipia es considerado insuficiente para realizar diagnóstico de Lesión Intraepitelial Escamosa, debiendo realizarse una distinción dentro de lo posible, si se trata de alteraciones asociadas a un proceso reactivo exuberante ó si en efecto podría tratarse de una LIE (Kurman y Solomon,1994; Lachman y Cavallo-Calvanese, 1998; Solomon et al, 1998).

Para contribuir en el esclarecimiento del significado clínico y biológico del diagnóstico citológico de MIA del cuello uterino en nuestro medio, presentamos el siguiente caso reporte.

MATERIALES Y MÉTODO

Se trata de una paciente de 32 años de edad, nuligesta quien consulta en mayo de 1998 por presentar "prurito vulvar y flujo". No refiere antecedentes familiares ni personales; entre los antecedentes ginecológicos mencionó menarquia a los 11 años, primera relación sexual 17 años, 4 compañeros sexuales y uso de ACO por 2 años.

A la colposcopia mostró zona de transformación atípica y Shiller normocaptante y el informe citológico de la muestra VCE tomada con espátula de Ayre y cytobrush, reportó cambios celulares reactivos / infección. El diagnóstico clínico fue vulvovaginitis micótica y se indicó tratamiento.

Las evaluaciones clínicas de control fueron normales hasta julio de 1999, cuando la colposcopia reveló epitelio blanco en comisura izquierda y el informe citológico fue el siguiente: "En la muestra examinada se observaron células Metaplásicas en diferentes grados de maduración, unas con núcleos aumentados de tamaño y cromatina de distribución ligeramente irregular y otras con binucleación e hiperchromatismo ligero así como halos perinucleares rígidos (Figuras 1 y 2). Escamosas con megalocitosis, geometrismo nuclear y gránulos gruesos de queratohialina; endocervicales sin atipias. Reacción inflamatoria moderada, flora bacteriana mixta". Esta descripción del frotis coincide con la categorización general: Anormalidades en Células Metaplásicas / Atipias de Origen a Determinar.

Se decidió tomar biopsia punch, la cual informó posteriormente: *carcinoma in situ-NIC 3 más infección por VPH.*



FIGURA 1. Células metaplásicas inmaduras con atipias de origen a determinar: núcleos aumentados de tamaño, binucleación (flecha), hiperchromatismo nuclear ligero. 400X. Coloración de Papanicolaou.

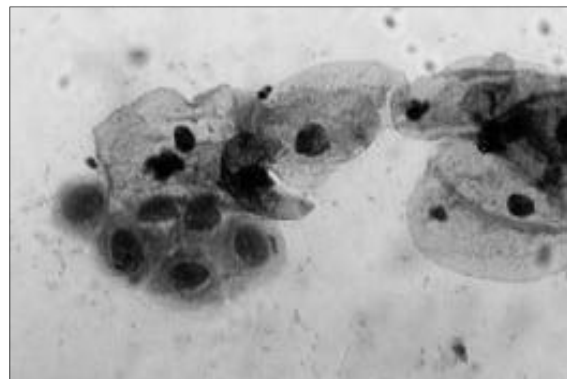


FIGURA 2. Células metaplásicas inmaduras con atipias de origen a determinar: hiperchromatismo nuclear ligero, halos perinucleares rígidos y núcleos aumentados de tamaño. 400X. Coloración de Papanicolaou.

DISCUSIÓN

La metaplasia inmadura atípica representa a un grupo heterogéneo de lesiones cervicales que incluye desde LIEAG en pacientes con infección por VPH, hasta condiciones benignas reactivas sin infección viral (Geng et al,1999).

Existen evidencias de que en pacientes con diagnóstico citológico de atipias indeterminadas en células metaplásicas, podría desarrollarse o estar presente una lesión preinvasiva de alto grado (Stoler,1999; Montes et al,1999), lo cual coincide con el caso que presentamos.

A pesar de estas evidencias, la MIA puede ser sospechosa pero no concluyente de LIE; es por ello que se hace necesario realizar el diagnóstico diferencial con un proceso reactivo benigno, sobre todo en presencia de inflamación (Quillet et al, 1997; Geng et al,1999).

El manejo clínico de la pacientes con células epiteliales atípicas es controversial para el especialista; Kurman et al (1994) publicaron una serie de lineamientos que sirven de guía en la conducta a seguir cuando se trata de citologías con atipias, dependiendo de la características clínicas de la paciente y de las circunstancias en que se realiza el diagnóstico.

Estos lineamientos se resumen a continuación: cuando el diagnóstico de atipias es a favor reactivo, se tratará adecuadamente la infección y se repite el estudio citológico el cabo de 2 ó 3 meses, posteriormente se seguirá el protocolo de pesquisa de rutina. Si persisten las atipias celulares, la paciente deberá referirse a colposcopia.

Cuando el diagnóstico de atipias es en células metaplásicas inmaduras y a favor LIE, la paciente será referida inmediatamente a colposcopia y si presenta lesión, tomar biopsia dirigida. El seguimiento dependerá de las características clínicas de la paciente.

CONCLUSIONES

1. Las pacientes jóvenes sexualmente activas con diagnóstico citológico de MIA podrían considerarse de mayor riesgo a presentar LIEAG y requieren de una evaluación clínica inmediata donde se realice evaluación colposcópica e histopatológica para descartar lesión neoplásica.
2. Se deben realizar investigaciones interdisciplinarias para dilucidar en nuestro medio la asociación/progresión de epitelio metaplásico atípico con lesiones clínicamente significativas.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda tomar en cuenta la posible asociación entre la MIA y la LIEAG, tanto en el análisis citológico de rutina como en la evaluación clínica y seguimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alameda Quillet, F., Conangla Morta, M., Cañas, A., Castellanos, E., Carreras, R. 1997. **Cytologic atypia. Clinical significance and follow-up recommendations.** Act Cytol., 41(2): 504-506.
- Crum, Ch., Egawa, K., Shi Fu, Y., Lancaster, W., Barron, B., Levine, R., Fenoglio, C., Richart, R. 1983. **Atypical immature metaplasia (IAM). A subset of human papillomavirus infection of the cervix.** Cancer, 51:2214-2219.
- Frankel, K. 1998. **ASCUS Diagnoses.** Act Cytol., 42(2): 271.
- Geng, L., Connolly, D., Isacson, Ch., Ronnett, B., Cho, K. 1999. **Atypical Immature Metaplasia (IAM) of the cervix: Is it related to high-grade squamous intraepithelial lesion (HGSIL)?** Human Pathol., 30(3): 345-451.
- Kaufman, R. 1996. **ASCUS and LGSIL diagnostic criteria and management.** Am J Obstet Gynecol., 175(4): 1120-8.
- Kurman, R., Henson, D., Herbst A., Noller, K., Shiffman, M. 1994. **Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology.** Jama, 271(23): 1866-1869.
- Lachman, M., Cavallo-Calvanese, Ch. 1998. **Qualification of atypical squamous cells of undetermined significance in an independent laboratory: Is it useful or significant?.** Am J Obstet Gynecol, 179(2):421-429.
- Montes, M., Cibas, E., DiNisco, S., Lee, K. 1999. **Cytologic characteristics of abnormal cells in prior "normal" cervical/vaginal Papanicolaou smears from women with a high grade squamous intraepithelial lesion.** Cancer Cytopathol., 87(2):56-59.
- Morin, C., Bairatti, I., Bouchard, C., Fortier, M., Roy, M., Moore, L., Meisels, A. 2000. **Cytologic predictors of cervical intraepithelial neoplasia in woman with an ASCUS Pap smear.** Act Cytol., 44(4): 576-586.
- Patten, S. 1997. **Compendium on diagnostic cytology.** Chicago, Illinois, USA. 8° edition. P. 1-417.
- Pearlstone, A., Grigsby, P., Mutch, D. 1992. **High rates of atypical cervical cytology occurrence and clinical significance.** Obstet Gynecol., 80(2):191-5.

Sheils, I., Wilbur, D. 1997. ASCUS. **Stratification of the risk of association with, or progression to, squamous intraepithelial lesions based on morphologic subcategorization.** Act Cytol., 41(4): 1065-1072.

Solomon, D., Frable, W., Vooijs, P., Wilbur, D. 1998. **ASCUS Y AGUS. Criteria IAC Task Force Summary.** Act Cytol., 42(1): 16-24.

Stoler, M. 1999. **Does every little cell count? Don't "Ascus".** Cancer Cytopathol., 87(2): 45-47.