

Citodiagnóstico

Juana Elena Campanón Logaz
Herminia Casandra Rodiles Martínez
Miriam De La C. Salazar Pérez



Editorial Ciencias Médicas

Citodiagnóstico

Citodiagnóstico

Juana Elena Campanón Logáz

Licenciada en tecnología de la salud

Profesora Instructora

Herminia Casandra Rodiles Martínez

Licenciada en tecnología de la salud

Profesora Auxiliar

Miriam de la Caridad Salazar Pérez

Licenciada en tecnología de la salud

Profesora Instructora



La Habana, 2008

Campanón Logáz, Juana Elena et al.
Citodiagnóstico / Juana Elena Campanón Logáz, Herminia
Casandra Rodiles Martínez, Miriam de la Caridad Salazar Pérez.
La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2008.
[vi], 92 p. il.

Bibliografía p. 91
ISBN: 978-959-212-280-2

QY 95

1. CITODIAGNÓSTICO

- I. Rodiles Martínez, Herminia Casandra
- II. Salazar Pérez Miriam de la Caridad

Edición: Dra. Giselda Peraza Rodríguez
Diseño: Tec. Yisleidy Real Ilufrío
Emplane: Amarelis González La O

© Juana Elena Campanón Logáz, Herminia Casandra Rodiles Martínez,
Miriam de la Caridad Salazar Pérez, 2008
© Sobre la presente edición
Editorial Ciencias Médicas, 2008

Editorial Ciencias Médicas
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Calle 23 # 177 entre N y O. piso 2. Vedado, Plaza
Ciudad de La Habana, CP: 10400, Cuba
Correo Electrónico: ecimed@infomed.sld.cu
Teléfonos: 838 3375 y 832 5338

Contenido

Parte I

Introducción / 1

Capítulo 1

Introducción al citodiagnóstico / 3

- Reseña histórica / 3
- Elementos constituyentes de la célula / 4
- Epitelios que forman el aparato genital femenino / 5
- Citodiagnóstico de la adaptación y muerte celular / 10

Capítulo 2

Citología funcional / 13

- Fisiología sexual femenina / 13
- Toma de muestra funcional / 15
- Índices celulares de evaluación hormonal / 16
- Ciclo menstrual / 18
- Citología de la amenorrea / 21
- Prueba de proliferación de estrógenos / 23

Capítulo 3

Cambios reactivos y reparativos del epitelio escamoso / 25

- Metaplasia / 25
- Proceso de reparación / 26
- Dispositivos intrauterinos / 29

Parte II

Introducción / 33

Capítulo 4

Procesos inflamatorios e infecciosos / 35

- Tracto genital inferior / 35
- Procesos inflamatorios / 36

Capítulo 5

Artefactos y contaminantes en la citología cervicovaginal / 52

- Artefactos / 52
- Contaminante / 53

Capítulo 6

Procesos benignos del cérvix / 56

- Cervicitis folicular / 56
- Cambios inducidos por déficit de ácido fólico / 56
- Pénfigo vulgar / 57
- Malacoplaquia / 57

Parte III

Introducción / 59

Capítulo 7

Criterios citológicos en procesos benignos y malignos / 61

- Alteraciones nucleares y citoplasmáticas / 61

Capítulo 8

Lesiones intraepiteliales cervicales / 68

- Aspecto histológico / 68
- Clasificaciones de las lesiones preneoplásicas / 69
- Lesiones displásicas cervicales / 73

Capítulo 9

Carcinoma epidermoide / 76

- Carcinoma microinvasivo / 77
- Carcinoma infiltrante / 78

Capítulo 10

Adenocarcinoma del cuello uterino / 80

- Adenocarcinoma *in situ* / 80
- Adenocarcinoma infiltrante / 81

Capítulo 11

Citopatología de vulva, vagina y endometrio/ 83

- Citología de la vulva / 83
- Citología de la vagina / 85
- Citología de endometrio / 86

Bibliografía / 91

Parte I

Introducción

En esta primera parte se establecen las bases de conocimientos para la correcta interpretación de la morfología celular, en el diagnóstico de los procesos normales.

La influencia de las hormonas sobre el epitelio vaginal y la técnica de la toma de muestra ha demostrado ser útil para determinar: fecha de ovulación, función placentaria, así como, la evolución y el seguimiento de las respuestas hormonales.

Los cambios reactivos y reparativos que se producen en el epitelio son comprensibles con la base de conocimientos para su valoración mediante conceptos.

Introducción al citodiagnóstico

Capítulo 1

El citodiagnóstico es la ciencia que se ocupa de la interpretación diagnóstica valiéndose de los cambios morfológicos que se aprecian en las células obtenidas del organismo; estas pueden ser procedentes de la descamación, la exfoliación espontánea, o de células obtenidas por medios artificiales de órganos y tejidos que no muestran exfoliación espontánea.

Reseña histórica

En la actualidad, la citohistopatología comprende el estudio de células individuales y de los tejidos, que abarca no solo la estructura, sino también, la función celular. El citodiagnóstico se concibe y practica como una subespecialidad de la anatomía patológica, y su principal ventaja sobre la biopsia es la posibilidad de realizar el muestreo de la lesión de una manera más amplia y reiterada, por lo que permite hacer un seguimiento dinámico de la conducta biológica de las lesiones.

Desde el punto de vista técnico es simple, rápido, poco agresivo y de bajo costo, por lo que permite identificar en poco tiempo la mayor parte de las lesiones, sobre todo, las de carácter tumoral o preneoplásico. Su calidad depende de la manera en que se procede con respecto a la obtención de la muestra, la fijación y el procesamiento de estas, para lo que es imprescindible conocer las características elementales de la estructura y organización celular.

El descubrimiento por Schleiden (1838) y por Schwann (1839) de que la estructura celular es el principio de organización general de todos los organismos vivos, marca el punto de partida de la biología moderna.

Virchow (1821-1902) señaló a la célula como lugar primario donde se origina la función anormal, lo que de este modo da lugar a la enfermedad. Por otra parte, Peters estableció el papel de las alteraciones en procesos bioquímicos específicos.

La célula es la unidad estructural de los tejidos en los seres vivos, y puede, dentro de determinados límites, ser considerada como un ente

autónomo, capaz de realizar muy diversas funciones bajo las ordenes del material genético que cada elemento posee y, con frecuencia, en respuesta a las demandas procedentes de su medio ambiente, del que obtiene productos para su metabolismo. Además de las funciones metabólicas, las células son capaces de reproducirse, de forma tal, que cada célula madre da origen a dos células hijas que conservan sus características.

Para dejar establecido la concepción trascurrieron decenas de años en los que se realizaron distintas investigaciones por prestigiosos científicos; todo esto de manera conjunta con la invención y posteriores modificaciones del microscopio óptico que han permitido los conocimientos actuales sobre la organización microscópica de los seres vivos.

Elementos constituyentes de la célula

La célula está formada por: la membrana celular o plasmática, el protoplasma o citoplasma y el núcleo.

Membrana celular: es la frontera entre el contenido celular y su entorno, separando así el medio intracelular (citoplasma) del extracelular. Desde el punto de vista bioquímico está formada por: proteínas, fosfolípidos, colesterol y algunos polisacáridos.

En la membrana plasmática son importantes las estructuras que representan especializaciones de esta, tales como: microvellosidades, que participan en los fenómenos de absorción y los complejos de unión, que se encuentran, fundamentalmente, entre las células epiteliales para facilitar la asociación intercelular. Entre las funciones de la membrana se destacan:

1. Transporte (pasivo por difusión o activo) de sustancias, tanto hacia el interior como hacia el exterior de la célula.
2. Fenómenos de endocitosis y exocitosis, complementarios a la función de transporte, que muchas veces aparece como respuesta a las acciones defensivas, secretoras y metabólicas.
3. Intervención en la unión y reconocimiento intercelular o de sustancias efectoras mediante receptores de membrana que, a su vez, desencadenan fenómenos de aceptación o de rechazo por parte de la célula.

Citoplasma: es la parte más amplia de la célula, donde se encuentran los orgánulos intracitoplasmáticos (mitocondrias, retículo endoplásmico, aparato de Golgi, ribosomas, centríolos perioxosomas, ribosoma y centrosomas), responsables de gran número de funciones celulares, junto

al fibroesqueleto fibrilar y de soporte, los gránulos de secreción y el citosol o soporte coloide citoplasmático.

Núcleo: es el lugar donde se halla toda la información genética de la célula, la cual dirige la actividad celular. Se observa con gran facilidad en la microscopia fotónica mediante técnicas relativamente sencillas como son la hematoxilina y Papanicolaou (PAP).

Su forma suele ser redonda u oval. Se sitúa, por lo general, en el centro de la célula. El nucléolo y la cromatina se encuentran inmersos dentro del núcleo y se demuestran con técnicas fisicoquímicas rutinarias. La cromatina está compuesta por ácido desoxirribonucleico (ADN) y por proteínas básicas asociadas a este.

Nucléolo: es un corpúsculo redondo o esferoidal con reacción cromática acidofílica, por lo que se tiñe con los colorantes eosinas y *orange G*.

En el nucléolo se sintetiza el ácido ribonucleico (ARN) responsable de la síntesis del ácido ribonucleico ribosómico según las órdenes del núcleo. Esta función se suspende durante la división celular, de ahí que el nucléolo desaparezca durante la fase de mitosis.

En general, el tamaño y el número de los nucléolos de una célula orientan sobre la intensidad de la síntesis proteica que tiene lugar en esta.

Flagelos y cilios: los cilios son prolongaciones móviles que aparecen en la superficie de las células epiteliales. Se ven en las células: respiratorias, endocérvix, trompa de Falopio y otros.

Epitelios que forman el aparato genital femenino

Se pueden encontrar tres tipos de epitelios, los cuales son: el vaginal poliestratificado no queratinizado (escamoso), epitelio endocervical y epitelio endometrial.

Tipos celulares que conforman el epitelio vaginal

Aparecen células de diferentes tipos, las cuales son:

1. Células basales y parabasales: tienen forma redonda o elíptica, de núcleo redondo y citoplasma cianófilo de 15 a 25 μ (Figs. 1.1 y 1.2).
2. Células intermedias: son de mayor tamaño, miden entre 25 y 30 μ , de morfología poligonal, afinidad tintorial cianófila y núcleo central globuloso. Comprende los subtipos: menstrual, gravídico y androgénico (Fig. 1.3).

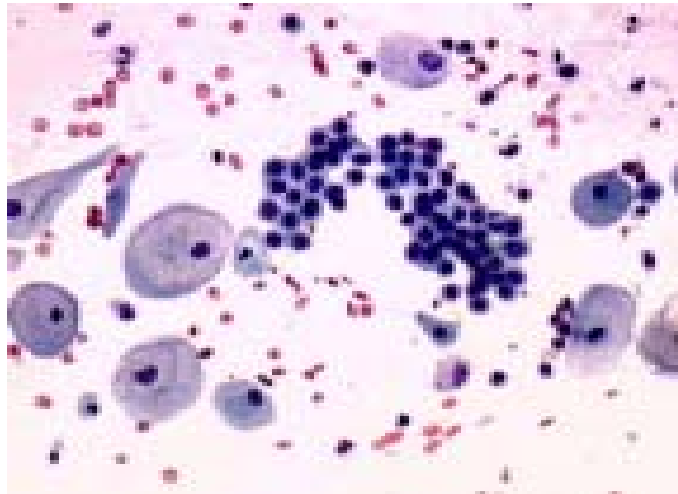


Fig. 1.1. Células basales.

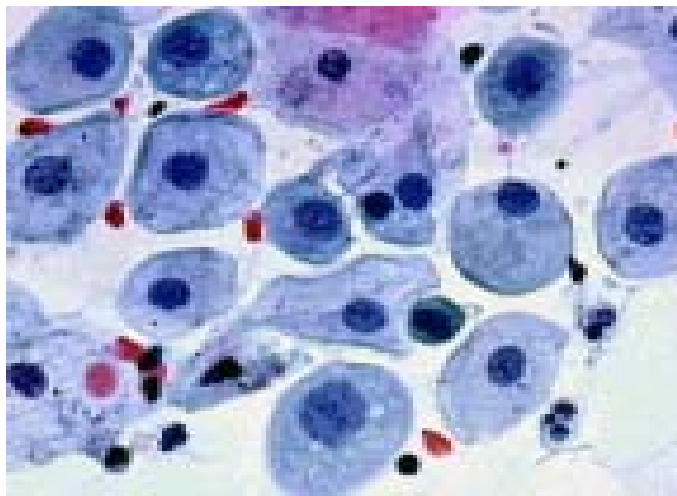


Fig. 1.2. Células parabasales.

3. Células superficiales: son grandes, poligonales, miden entre 35 y 60 μ , tienen bordes lisos o plisados. El citoplasma puede presentar gránulos de queratohialina y su núcleo es pequeño picnótico (Fig. 1.4).

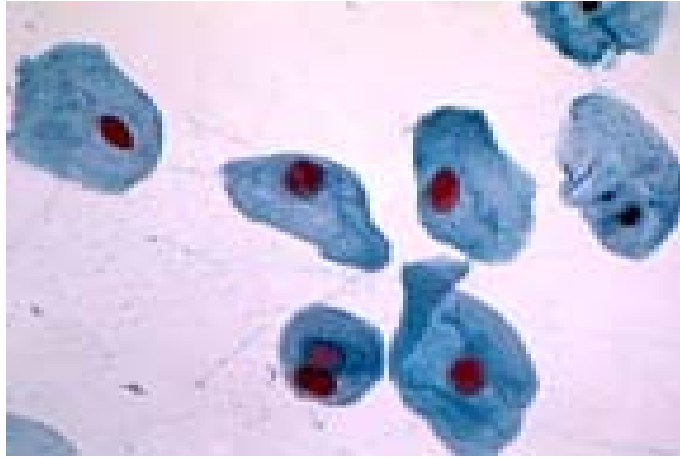


Fig. 1.3. Células intermedias.

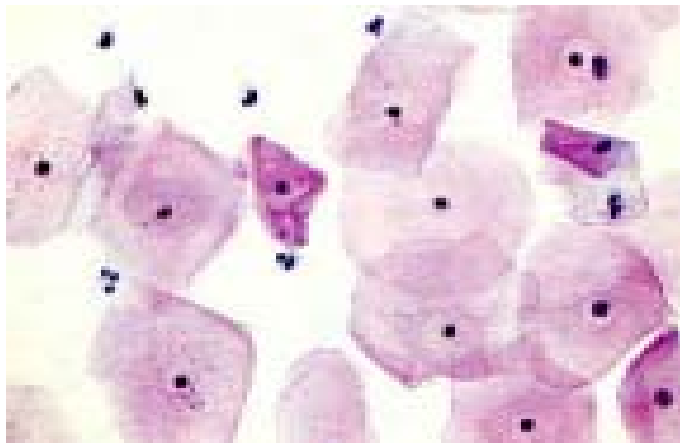


Fig. 1.4. Células superficiales.

Tipos celulares que conforman el epitelio endocervical

El epitelio endocervical está formado por células cilíndricas, de citoplasma claro microvacuolado, núcleo en posición basal y, en ocasiones, presenta cilios. Aparecen células aisladas o en placas, con frecuencia pierden el citoplasma y se observan como núcleos desnudos. Es posible que presenten inclusiones citoplasmáticas o intranucleares (Fig. 1.5).

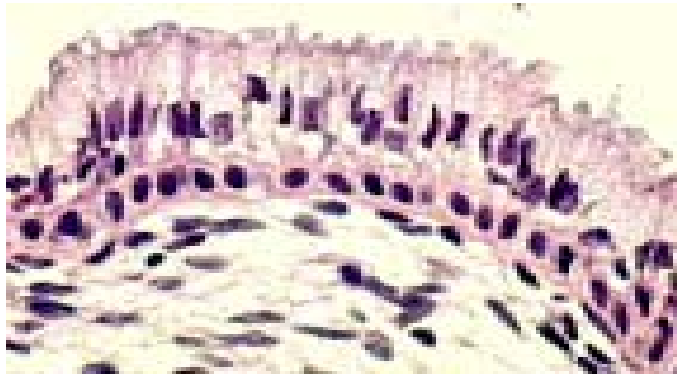


Fig. 1.5. Epitelio endocervical.

Tipos celulares que conforman el epitelio endometrial

Las células en el endometrio aparecen normalmente en la citología vaginal durante los 10 y 12 primeros días del ciclo, se presentan como cúmulo de morfología variable, en general redondeadas, de citoplasma escaso, núcleo redondo u oval y a veces hipercromático (Fig. 1.6).

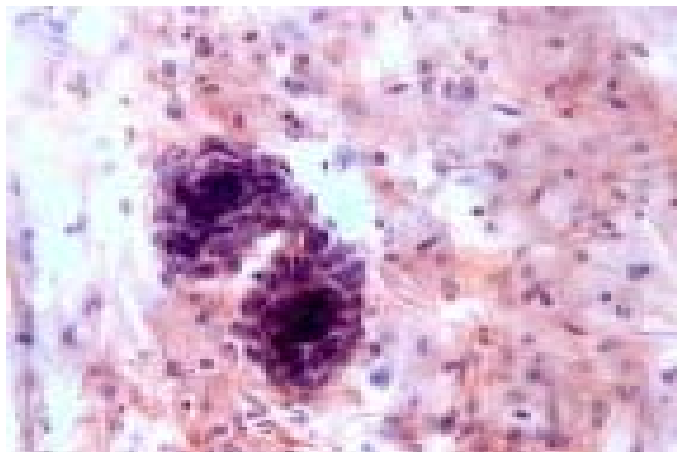


Fig. 1.6. Lámina representativa del epitelio endometrial.

También se pueden observar otros elementos presentes en las extensiones, estos son los siguientes:

1. *Macrófagos*: pueden aparecer en los días menstruales. También es posible encontrar células macrofágicas, a veces multinucleadas en la menopausia y en procesos inflamatorios (Fig. 1.7).

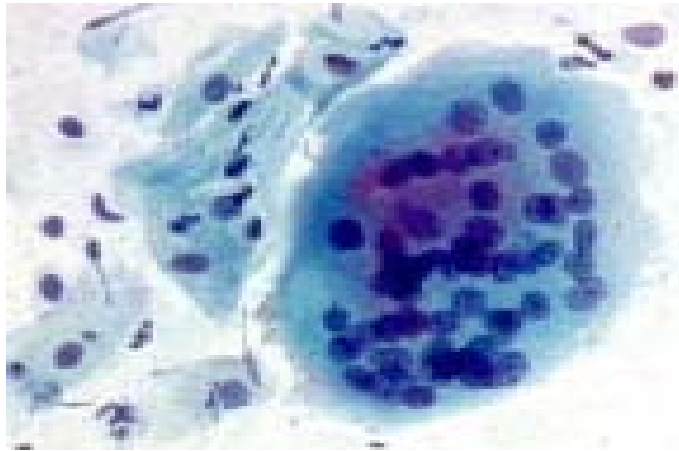


Fig. 1.7. Macrófagos.

2. *Leucocitos*: por lo general polimorfonucleares en cantidad variable, que depende de la fase del ciclo, y muy abundantes en procesos inflamatorios. Su tamaño promedia entre 8 y 12 μ , son de citoplasma granuloso y núcleo poliglobulado.
3. *Linfocitos*: se encuentran en los procesos inflamatorios crónicos, son de forma esférica, tamaño de 5 a 12 μ , citoplasma escaso, basófilo, finamente reticulado. Núcleo redondo, oval o arriñonado.
4. *Histiocitos*: se caracterizan por su gran pleomorfismo, son redondos, ovals y fusiformes; se pueden confundir con células del tipo endometrial y adoptan formas irregulares con núcleo prominente. El citoplasma es escaso y aparece con restos fagocitados en su interior (eritrocitos, leucocitos y restos celulares) (Fig. 1.8).

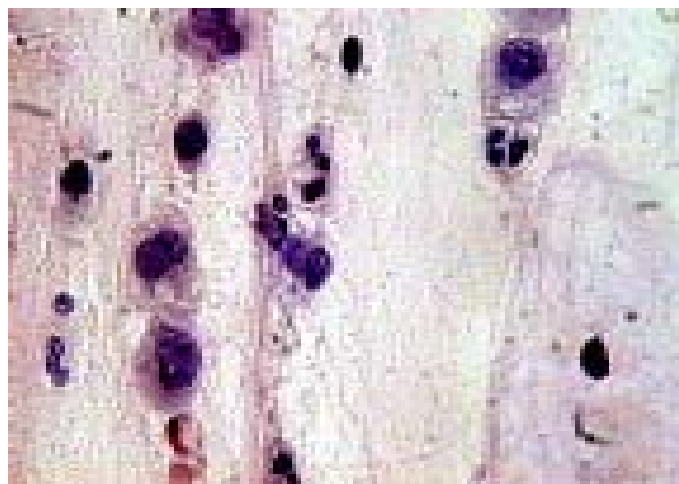


Fig. 1.8. Histiocitos.

5. *Eritrocitos*: promedian entre 7 y 8 μ , colorean en rosado y son normales en el período menstrual.

Citodiagnóstico de la adaptación y muerte celular

Los elementos celulares sometidos a múltiples estímulos medioambientales (físicos, químicos, mecánicos y microbianos) reaccionan ante estos y desarrollan mecanismos difusivos de adaptación, que en primera instancia, se corresponden con cambios funcionales, y aparecen alteraciones morfológicas solo cuando el estímulo patogénico alcanza cierto umbral de excitación.

La mayor parte de estos cambios tienen carácter reversible, es decir, la célula tiende a regresar a su estado normal, si desaparece el estímulo que provocó la adaptación. El fracaso progresivo de la adaptación es responsable de la degeneración y muerte celular, aunque a esta situación se puede llegar de forma directa, en el caso, de que la agresión recibida por la célula sea de suficiente intensidad como para producirle lesión aguda letal.

Hiperfunción celular

Se conoce como hiperfunción celular, el aumento de la actividad metabólica y funcional de los elementos celulares, sometidos a un proceso de adaptación, y se traduce, por una secuencia algo monótona de cambios morfológicos, entre los que se destacan los siguientes:

1. Signos de activación celular:
 - a) Aumento del volumen celular.
 - b) Aparición de ondulaciones e irregularidades de la membrana delimitante de los núcleos, índice de mayor intercambio de información con el citoplasma.
 - c) Hiper Cromatismo homogéneo.
 - d) Aumento del tamaño y número de nucléolos, notables en células cilíndricas, mesoteliales, musculares y fibroblásticas; sobre todo, en el caso de lesiones cicatriciales de reparación y secundarias a la radiación.
 - e) Mitosis y fenómenos ocasionales de multinucleación.
 - f) Mayor densidad tintorial del citoplasma por aumento y modificación estructural en los orgánulos citoplasmáticos. En la relación núcleo-citoplasma las formas iniciales de activación celular conservan dicha relación, si bien, en formas extremas este parámetro experimenta un

aumento creciente como prueba de la activación nuclear intensa, no se acompaña, en muchas ocasiones de un desarrollo citoplásmico paralelo. Cuando se estabiliza la agresión del entorno sobre las células, el proceso de adaptación desemboca en alguna de las dos situaciones siguientes:

- **Hipertrofia:** es el incremento manifiesto del tamaño celular, a causa de un aumento de la síntesis de elementos estructurales, en respuesta a una mayor demanda funcional.
- **Hiperplasia:** equivale al aumento del número de células de un órgano o tejido, como consecuencia, de una mayor capacidad de división celular. Con frecuencia los fenómenos de hiperplasia obedecen a dos tipos fundamentales de estímulo:
 - De carácter regenerativo: debido a la agresión traumática infecciosa o cualquier agente capaz de provocar la muerte de los elementos que forman el tejido.
 - De tipo hormonal o por actuación excesiva de factores de crecimiento como ocurre en el caso del endometrio.

Las extensiones procedentes de tejidos hiperplásicos muestran signos de activación nuclear y elevada proporción de mitosis.

Hipofunción celular

Es la consecuencia de una menor demanda funcional, o la causa de un fenómeno de regresión que depende de: la pérdida de enervación, disminución de riego sanguíneo, déficit de estimulación endocrina o agotamiento de la respuesta frente a la agresión mantenida.

Lesión irreversible y muerte celular

Sucedee cuando la intensidad de la agresión recibida por una célula supera su capacidad de adaptación inmediata (lesión aguda), o se agota su capacidad de respuesta frente a una agresión mantenida en el tiempo, por lo que se produce un cambio metabólico con repercusiones lesionales, solo visibles, en un principio, mediante microscopia electrónica. La primera interacción reconocible indicativa de que una célula está siendo agredida, sin que se halla podido poner en marcha mecanismos compensadores suficientes que permitan la adaptación, es la aparición de una tumefacción celular conocida, clásicamente, como degeneración vacuolar o turbia.

Degeneración vacuolar o turbia: es un fenómeno, en principio, de carácter reversible, se debe a la pérdida de control sobre el metabolismo del agua intracelular, lo que provoca acumulación con microvacuolización citoplasmática y aumento de volumen celular, acompañado de hipocromatismo nuclear.

Este fenómeno se puede asociar al cúmulo de grasa intracitoplasmática (esteatosis), también dependiente de la alteración metabólica, cuando la lesión progresa hasta alcanzar el punto de retorno, el proceso de acumulación intracelular de agua se invierte, de forma tal, que las células se retraen de manera progresiva, aumenta la relación núcleo-citoplasma, el citoplasma se hace más eosinófilo y suceden cambios nucleares progresivos que culminan en necrosis celular. Las modificaciones nucleares observables son la condensación de la cromatina y aparición de concavidades en la membrana nuclear, que son sucedidas por las alteraciones celulares asociadas a la muerte celular, las cuales son las siguientes:

1. Cariorrexia: es la fragmentación del núcleo con pérdida de la membrana nuclear.
2. Cariólisis: desaparición progresiva del núcleo.
3. Cariopícnosis: retracción nuclear con hipercromasia.

Citología funcional

Capítulo 2

Desde hace más de un siglo, se realizan estudios de la función ovárica por citología, con la finalidad de evaluar la situación hormonal de la paciente. En la actualidad se cuenta con el arsenal tecnológico que permite conocer, en poco tiempo, los valores exactos de las hormonas esteroides en sangre; aun así, la citología funcional ha demostrado ser útil para determinar: la fecha de ovulación, función placentaria, así como, la evolución y el seguimiento de las respuestas hormonales.

Las dificultades que plantea el estudio funcional del ovario (dosificaciones hormonales), por su complejidad, es necesario que para investigar la función ovárica se adopten estudios indirectos de efectores hormonales.

De igual manera, el simple estudio de la temperatura basal, la cristalización del moco cervical y la biopsia del endometrio, es posible determinar de forma adecuada el equilibrio ovárico de la paciente. Un método fácil, cómodo, sencillo, al alcance de cualquier servicio de ginecología, se basa en la interpretación de los cambios celulares que se producen en el epitelio vaginal, con respecto a la proporción de hormonas esteroides presentes en la paciente.

Fisiología sexual femenina

Para mayor comprensión del tema se debe recordar, de forma sintetizada, la fisiología sexual femenina donde la hipófisis y el hipotálamo tienen un papel importante.

Hipófisis: es una glándula de aproximadamente 1 cm de diámetro, situada en la silla turca, en la base del cerebro y unida al hipotálamo por el tallo hipofisario.

Hipotálamo: área muy importante del encéfalo que controla las funciones neurovegetativas y otras involuntarias necesarias para la vida. Está formado por una zona anterior (adenohipófisis) y una posterior (neurohipófisis).

La estimulación de diversas áreas del hipotálamo hace que la adenohipófisis secrete sus hormonas específicas, entre las que se

encuentran tres hormonas gonadotrópicas: hormona estimulante de los folículos, hormona luteinizante de los folículos y hormona luteotrópica, que controlan el crecimiento de las gónadas y actividades reproductoras.

Hormona: sustancia química secretada en los líquidos corporales, por una célula o grupos de células, que ejercen un efecto fisiológico sobre otras células de la economía. Desde el punto de vista químico hay dos tipos básicos de hormonas:

1. Proteínas o derivados de proteínas o aminoácidos.
2. Esteroides (secretados por tejidos provenientes de la zona mesenquimatosa del embrión que incluye: la corteza suprarrenal, ovario y testículos.

El ciclo sexual depende de las hormonas gonadotrópicas secretadas por la adenohipófisis.

El efecto de la hormona estimulante del folículo (FSH) y de la hormona luteinizante (LH) ocurre en los ovarios y en los testículos. La hormona luteotrópica (LTH), además de sus efectos sobre los ovarios, ayuda a estimular la secreción de la leche por las mamas, por lo que con frecuencia recibe el nombre de lactógena o prolactina.

La hormona estimulante del folículo hace que el folículo se desarrolle, crezca y madure hasta el momento en que se rompe y libera el óvulo. La hormona luteinizante es la responsable de la maduración y crecimiento del cuerpo amarillo que secreta, principalmente progesterona, pero produce también estrógenos. Ambas hormonas tienen acción sobre el endometrio.

Efecto estrogénico: es el efecto hormonal que provoca, principalmente, proliferación de células específicas en el cuerpo, y son la causa del crecimiento de los órganos sexuales secundarios en la mujer. Su acción está representada por la presencia de células superficiales picnóticas con tendencia a la eosinofilia y fenómenos que representan los signos de maduración. El frotis se presenta limpio, con células aplanadas, citoplasma amplio en cantidades de hasta 80 % del volumen celular.

De acuerdo con estas respuestas a los estrógenos, los extendidos pueden ser:

1. Eutrófico o normoestrogénico: adecuado estímulo estrogénico.
2. Hipotrófico: avanzada deficiencia de estrógenos, moderada deficiencia de estrógenos o, ligera deficiencia de estrógenos.
3. Hipertrófico o hiperestrinismo: estímulo estrogénico cuantitativamente excesivo.

4. Atrófico: ausencia de todo estímulo estrogénico.
5. Hiperestrinismo: se produce por un estímulo estrogénico cuantitativamente excesivo, o por un estímulo estrogénico algo moderado que persiste mediante un lapso de tiempo, y no es neutralizado por sus antagonistas hormonales naturales como son los andrógenos y la progesterona. La extensión se caracteriza por el aumento de las células superficiales eosinófilas que son la totalidad de la extensión.

La administración de estrógenos, salvo en las embarazadas, producen una maduración importante en el epitelio escamoso. Este efecto es muy llamativo en la infancia y en la menopausia, situaciones en las que, partiendo de un frotis atrófico, se observan índices de cariopignosis y eosinofilia elevada con la administración de este fármaco; aunque en ocasiones la misma dosis puede producir diferentes grados de maduración epitelial en pacientes diferentes.

Toma de muestra funcional

En la muestra, con la que se ha de realizar el diagnóstico hormonal, no se debe encontrar células de tipo glandular ni células metaplásicas, ya que la presencia de estos elementos no corresponde a las caras laterales de la vagina del 1/5 superior de profundidad, donde es mayor la sensibilidad hormonal, lo que impide la correcta interpretación del estudio.

Para realizar la toma de muestra se debe tener en cuenta los mismos principios de la toma de citología orgánica, por lo que se debe precisar en el interrogatorio: fecha de última menstruación, embarazo, menopausia, y si se le ha suministrado tratamiento hormonal, qué tipo se le está administrando, así como, otros datos que ayudan al diagnóstico.

La primera toma se debe realizar del 8vo. al 10mo. día de haber comenzado la menstruación y las siguientes se hacen con un intervalo de 2 a 3 días, hasta la próxima menstruación.

En el caso de pacientes con amenorrea o menopausia, se realizan tomas cada 3 días durante 3 semanas como mínimo.

El material se obtiene del tercio posterior de la pared vaginal, aproximadamente, y no del cuello ni del fondo del saco vaginal. La aparición de células glandulares o metaplásicas, así como, de elementos con cambios inflamatorios, indican que la muestra no corresponde a la cara lateral, lo que impide la correcta evaluación del estudio hormonal.

Se interrumpe el estudio ante la presencia en el frotis de microorganismos que producen alteraciones celulares, y se debe recomendar iniciar el estudio después de realizar tratamiento.

Índices celulares de evaluación hormonal

Aunque en la actualidad no se utilizan en todas las instituciones, estos índices se aplican en la cuantificación de los cambios celulares, así como, la proporción de uno con respecto a otros, y aportan información al ginecólogo de la situación hormonal de la paciente, algunos de estos son:

1. Índice cariopignótico (A).
2. Índice eosinófilo (B).
3. Índice de plegamiento (C).
4. Índice de maduración (E).

Índice cariopignótico (A): porcentaje de células poligonales superficiales con núcleos picnóticos, sin tener en cuenta la coloración del citoplasma.

Índice eosinófilo (B): porcentaje de células superficiales eosinófilas, sin tener en cuenta el aspecto nuclear. La eosinofilia celular se ve sometida a variaciones por múltiples factores, sobre todo por procesos inflamatorios, alteraciones en la tinción, etc.; por lo que este índice presenta una especificidad relativamente baja.

Índice de plegamiento (C): relación entre células maduras dobladas y extendidas, sin tener en cuenta la coloración, ni el aspecto nuclear.

Índice de maduración (E): este índice ideado por Nyklicek (1951) y desarrollado por Forst (1962) establece el porcentaje de los tres tipos de células del epitelio escamoso, células profundas basales y parabasales, intermedias y superficiales. Se expresa con tres cifras consecutivas separadas por barras diagonales que se leen de izquierda a derecha, como se observa a continuación:

A/B/C, donde:

A: corresponde al porcentaje de células basales y parabasales.

B: porcentaje de células intermedias.

C: porcentaje de células superficiales.

Ejemplo: A /B /C
 80 /10 /10

Patrones hormonales fisiológicos

Se refiere a las modificaciones fisiológicas que experimenta el epitelio estratificado, que reviste a la vagina bajo estimulación hormonal a lo largo de la vida de la mujer, y que se pueden observar por medio del estudio de citología.

Citología de la recién nacida: se admite que a causa de los influjos hormonales maternos, a los que se ven sometidos el feto y la recién nacida, reciben en su vagina la acción hormonal, de ahí que, en las extensiones vaginales se observen dicha acción hormonal representada por campos con abundantes células intermedias grandes, con abundante glicógeno y citoplasma eosinófilo, algo parecido a las células naviculares, con contornos no angulosos y pliegues, núcleos de tamaño mediano pocas veces picnóticos, células superficiales eosinófilas y cianófilas y frotis limpio, es decir, una imagen citológica muy similar a la de la madre en el embarazo a término, con un índice de maduración 0/95/5.

Citología de la infancia: a partir de la primera semana de vida extrauterina los extendidos comienzan a experimentar cambios, dejan de ser limpios por: presencia de bacterias y leucocitos, predominio de células profundas del epitelio que semejan los extendidos atróficos, por causa del cese del efecto hormonal transmitido por la madre.

Estas células parabasales no son muy pequeñas, no tienen núcleos picnóticos, ni se observa cariorrexis, como se ve en la mujer menopausia. Presenta un índice de maduración 100/0/0. Toda la infancia transcurre con extensiones de estas características hasta la pubertad.

Citología vaginal de la pubertad: se inicia con los síntomas clínicos del advenimiento de la pubertad, en el cual se producen cambios en el cuadro citológico. Se instaura el desarrollo epitelial y, por tanto, los signos de madurez sexual, por lo que aparecen células de los estratos más altos, células intermedias y después células superficiales, que, en inicio, son cianófilas para después llegar a la eosinofilia.

Es posible observar, antes de la menarquia, extendidos estrogénicos con índice de proyecciones hormonales variables hasta que los ciclos ovulatorios hagan su aparición y entren en la madurez sexual. Índice de maduración entre 0/40/60 y 0/30/70.

Ciclo vaginal de la menopausia: esta etapa se inicia al cese de la actividad cíclica ovárica, y se manifiesta en la clínica con la ausencia de la menstruación.

En la citología vaginal de la mujer posmenopáusica, de acuerdo con su edad, el índice picnótico disminuye de forma progresiva hasta que se observan extensiones atróficas típicas.

Papanicolaou y Shorr (1936) establecieron una clasificación de los frotis en la que tiene su origen la actual clasificación, emitida por la Academia Internacional de Citología, que los divide en los grupos siguientes:

1. Frotis con actividad estrogénica: aparecen células intermedias y superficiales en cantidad variable, las células superficiales suelen ser de menor tamaño con disminución de la tinción eosinófila.
2. Frotis intermedio: está representado en específico por células intermedias cianófilas poligonales o redondas, con tendencia a la agrupación. El fondo del frotis es limpio.
3. Frotis atrófico: disminución importante de las hormonas sexuales, que se traduce, en un déficit de la maduración del epitelio, representado, en exclusivo, por células basales y parabasales, aisladas o formando grupos de aspecto sincitial, núcleos voluminosos con cambios degenerativos, cariorrexis y aspectos sucios del extendido (Fig. 2.1).

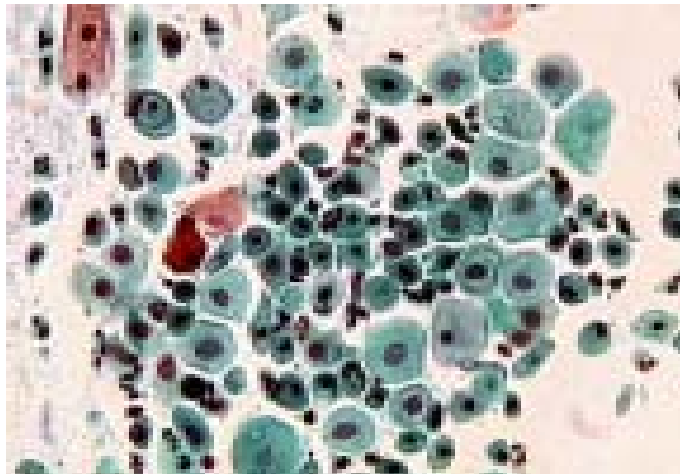


Fig. 2.1. Frotis atrófico.

La corteza suprarrenal, además de estrógenos, puede segregar progestágenos y andrógenos, precisamente en esta época de la menopausia, y como la proporción de esta hormona puede variar de una a otra mujer, se comprende la variación y complejidad de los frotis vaginales después de la menopausia.

Ciclo menstrual

Estas pruebas en la actualidad no se realizan en todas las instituciones, pero son importantes dada su alta eficacia, por lo que deben ser del conocimiento de los futuros tecnólogos.

Ciclo menstrual normal ovulatorio: una vez que han comenzado los ciclos sexuales, se destacan modificaciones citológicas que son clasificadas en fases y se observan, en cada una de estas, imágenes características. Estas fases tan solo se pueden establecer si se realizan estudios seriados en toda la evolución del ciclo menstrual. Solo la comparación de una imagen con la subsiguiente permite realizar el diagnóstico de la ovulación. Es imposible diagnosticar con exactitud a qué día del ciclo corresponde una imagen celular aislada.

El ciclo está dividido en fases o períodos de acuerdo con sus características. Las diversas clasificaciones coinciden con los aspectos generales morfológicos, diferenciándose en la denominación de las diferentes fases que dividen el ciclo menstrual, estableciendo una relación cronológica sobre la base de dos elementos: menstruación-ovulación y tipo de descripción en el ciclo de 28 días de duración. Estas fases son las siguientes:

1. Frotis menstrual: de 5 a 6 primeros días del ciclo. Se caracteriza por:
 - a) Extensión sucia con sangre, moco, histiocitos y células endometriales.
 - b) Difícil reconocimiento de la procedencia de las células desca-madas.
 - c) Índice cariopicnótico que oscila entre 20 y 50 %.
 - d) Células en cúmulo, con signos de regeneración.
 - e) Células endometriales en cúmulo, de tamaño variable y en distintos grados de conservación.
2. Frotis posmenstrual: de 6 a 11 días del ciclo. Se caracteriza por:
 - a) El número de células superficiales aumenta al doble de las células intermedias.
 - b) Células intermedias con pliegues.
 - c) Descamación densa.
 - d) Citoplasma celular bien teñido.
 - e) Índice de picnosis hasta 60 %.
 - f) Extensiones limpias en el transcurso de esta fase.
3. Frotis preovulatorio: de 12 a 13 días del ciclo. Se caracteriza por:
 - a) Descamación celular limitada casi a estrato superficial.
 - b) Extensión limpia.
 - c) Células exentas de dobleces.
 - d) Picnosis entre 40 y 80 %.
 - e) No hay leucocitos ni flora bacteriana.
4. Frotis ovulatorio: de 14 a 15 días del ciclo. Se caracteriza por:
 - a) Mantiene descamación exclusiva de células superficiales que alcanzan, durante esta fase, su mayor tamaño, pero la mitad de estas presentan dobleces en sus bordes (Fig. 2.2).
 - b) Cariopicnosis hasta 90 %.

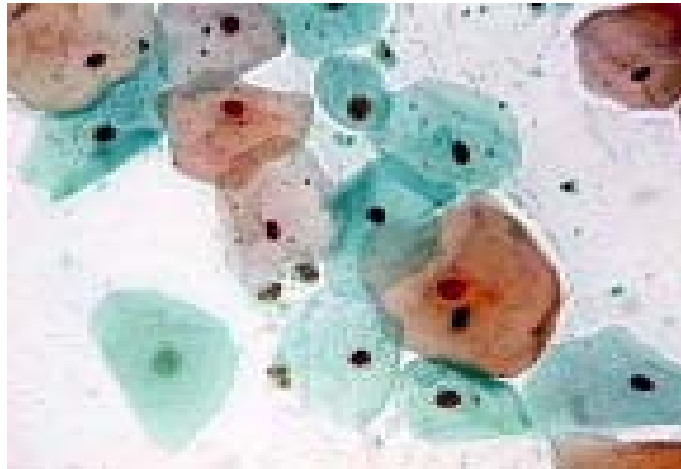


Fig. 2.2. Frotis ovulatorio.

- c) Máximo efecto estrogénico.
 - d) Se pueden observar algunos eritrocitos o hematíes debido a posible hemorragia microscópica, la cual se produce en el intermenstruo y en relación con la ovulación, cuyo origen puede ser folicular o endometrial.
5. Frotis posovulatorio: de 16 a 18 días del ciclo. Se caracteriza por:
- a) Esta fase representa la rotura del folículo con el consiguiente descenso del efecto estrogénico y el inicio de la actuación del cuerpo lúteo.
 - b) Células con tendencia a la descamación, en agrupamiento, algo menores que las células intermedias.
 - c) Cariopcnosis entre 10 y 20 %.
 - d) La eosinofilia disminuye de manera considerable.
 - e) Presencia de leucocitos, moco y flora bacteriana.
6. Frotis premenstrual: de 18 a 28 días del ciclo. Se caracteriza por:
- a) Número de células superficiales igual al de células intermedias. Extensión parecida al frotis posmenstrual, con el citoplasma menos teñido y pueden ser de menor tamaño.
 - b) Agrupación celular densa, aparecen dobladas.
 - c) Frotis sucio.
 - d) Índice eosinófilo por debajo de 30 %.
 - e) Índice de picnosis entre 20 y 22 %.

Tipos de ciclos menstruales

Los ciclos menstruales son de dos tipos como se explican a continuación:

1. Ciclo ovulatorio: existen características morfológicas distintivas de las fases folicular y luteínica.
2. Ciclo anovulatorio: no existen modificaciones de la actividad progestacional en la segunda mitad del ciclo, que sustenten la ovulación al final de la primera mitad de este.
Este proceso, cuando se presenta con frecuencia, puede ser causa de esterilidad, y durante este pueden existir diferentes curvas en las muestras seriadas por los efectos siguientes:
 - a) Folículo que se ha desarrollado poco y posteriormente entró en regresión, por tanto, la producción de estrógenos es pobre.
 - b) Desarrollo incompleto del folículo, aunque presenta mayor actividad que el anterior, ya que, la producción de estrógenos es casi normal, pero el folículo no ha completado su desarrollo.
 - c) Folículo que se desarrolla y madura, lo que demuestra que la producción de estrógenos es normal. Sin embargo, la ovulación no se produce y el folículo entra en involución.
 - d) Folículo que se desarrolla y madura de forma persistente, transformación quística de este.

Citología de la amenorrea

Se define como amenorrea la ausencia de la menstruación. Se consideran fisiológicas las de la gestación, la lactancia y la menopausia.

Causas de la amenorrea

La amenorrea aparece cuando se rompe la interacción fisiológica y se afecta el equilibrio neuroendocrino, cuando no existe el órgano que aporta el estímulo a los receptores, o cuando en los genitales existe una anomalía congénita, por ejemplo: ausencia o atrofia de los elementos mullerianos. También el útero normal puede sufrir procesos traumáticos como son los legrados endometriales profundos con pérdida de las capas funcional y basal, lo cual produce sinequias, por lo que el endometrio no responde a estímulos superiores o lo hace de manera inadecuada. No obstante, existen múltiples alteraciones que se pueden manifestar por amenorrea.

Clasificación de la amenorrea

La amenorrea se puede clasificar en dos grandes grupos: espontánea (aparecen sin causa aparente) e inducida (responde al tratamiento médico o quirúrgico de diferentes tipos).

Las amenorreas espontáneas se dividen en amenorreas primarias y secundarias:

1. Amenorreas primarias: paciente que nunca ha tenido la menstruación, por lo general debido a trastornos endocrinos, genitales y genéticos muy graves, de tal manera, que, algunos de estos pacientes, presentan aspecto femenino con caracteres sexuales secundarios femeninos, pero son varones desde el punto de vista genético.

Ejemplos de amenorreas primarias son los síndromes siguientes:

- a) Síndrome de Turner: estos pacientes presentan baja estatura, vagina con caracteres secundarios de hembra, el útero puede estar presente, pero su aspecto es rudimentario, y las gónadas están reducidas a bandas fibrosas.

El cuadro citológico se caracteriza por un frotis atrófico, idéntico al que se observa en la menopausia avanzada, la cromatina sexual está ausente.

- b) Síndrome de feminización testicular: enfermedad poco frecuente, en la que las pacientes carecen de ovario, estos están remplazados por testículos, por lo general intraabdominales o parcialmente descendidos a la región inguinal.

El cuadro citológico presenta un grado variable de maduración epitelial, que en ocasiones, alcanza valores importantes.

2. Amenorreas secundarias: se corresponden con las pacientes que han tenido períodos menstruales normales y que, en un determinado momento, en ausencia de gestación y con órganos genitales íntegros, presentan ausencia de menstruación.

En este grupo se engloban las amenorreas que se producen por castración debido a radioterapia, así como, las amenorreas que aparecen por alteraciones de la ovulación, como la enfermedad poliquística del ovario o síndrome de Stein-Levanthal.

En la citología el cuadro es mucho menos específico y característico que en las amenorreas primarias, lo que depende de las alteraciones subyacentes, las que oscilan entre un frotis atrófico indistinguible hasta un frotis con actividad estrogénica, con índice de cariopignosis y eosinofilia muy elevada.

En los tumores ováricos, sobre todo los tumores de la granulosa y los derivados de las células de la teca, son capaces de producir sustancias activas parecidas a los estrógenos. El resultado es la presencia de un frotis con intensa actividad estrogénica, con índice de cariopignosis y eosinofilia elevados. Estos frotis adquieren particular importancia cuando aparecen en niñas prepuberales o en pacientes posmenopáusicas.

En casos de insuficiencia hepática, en ocasiones debido a un déficit del metabolismo de los estrógenos por las células hepáticas, se condicionan cuadros hiperestrogénicos en los frotis citológicos.

Por otra parte, los síntomas de polimenorreas, oligomenorreas e hipomenorreas, son al igual que la amenorrea, procesos de orígenes diversos. El estudio funcional, frente a una alteración de este tipo, ya sea en el ritmo y otras características menstruales, se puede solo establecer si la imagen citológica de estas responde a un hipoestrogenismo o un hiperestrogenismo.

El hipoestrogenismo, según Pundel (1952), es la causa más frecuente de los diversos trastornos menstruales y se manifiesta, primero, por una polimenorrea y, al acentuarse el proceso de insuficiencia ovárica, por oligomenorrea. En estos casos, el estudio revela una imagen formada por células cianófilas y eosinófilas intermedias con valores inferiores, a los que se encuentran normalmente.

Prueba de proliferación de estrógenos

Si bien la mayor parte de los frotis no presentan dificultades para su interpretación, algunos de estos debido al aspecto sucio del frotis y a los cambios degenerativos nucleares y citoplasmáticos, muestran problemas de diagnósticos diferenciales con carcinomas.

La administración de estrógenos, en baja dosis y en un espacio corto de tiempo, de forma local (cremas vaginales) o parenteral, permite con el estudio de un nuevo frotis de la paciente entre 3 y 7 días después de su aplicación, evaluar si las células atípicas que suscitaron el problema han desaparecido y son, por lo tanto, imputables a cambios atróficos, o bien persisten y corresponden a una lesión orgánica.

De manera esquemática se puede decir que esta prueba de proliferación de estrógenos produce en los frotis los cambios siguientes:

1. Disminución importante o absoluta de las células profundas.
2. Predominio de células superficiales e intermedias.
3. Frotis con fondo limpio.

Sin embargo, se debe recordar, que la respuesta a la prueba de proliferación de estrógenos varía de una paciente a otra.

Con relación a la acción de la progesterona es característico en el epitelio vaginal el desprendimiento paulatino de células superficiales, a medida que las células intermedias se pliegan y agrupan, intensificándose la basófila y su carga de glucógeno.

El efecto sobre los frotis vaginales, por la administración de progesterona, depende de la situación en que se encuentre el epitelio sobre el que se va a efectuar la estimulación. Así pues, se estimula con progesterona una paciente con un frotis en el que predomina de forma importante las células intermedias, puede que no se produzca variación significativa en este. En caso de un frotis con predominio de células superficiales, la administración de progesterona produce una disminución de los índices cariopignóticos y eosinófilos, y aumenta el número de células intermedias.

Por último, si se administra progesterona en pacientes con frotis de células profundas, se consigue una maduración moderada, con una manifestación citológica en un frotis mixto formado por células profundas y células intermedias en cantidad variable.

Hay que señalar que, en algunos casos, la administración de progesterona no induce ningún tipo de cambio en el grado de maduración epitelial.

Cambios reactivos y reparativos del epitelio escamoso

Capítulo 3

Como resultado de fenómenos que actúa en el epitelio, irritantes persistentes, inflamatorios o no, en un intento por restituir la pérdida de este, el epitelio endocervical se sustituye por epitelio escamoso. Esta sustitución puede afectar solo a pequeñas zonas del cérvix o ser muy extensa.

Metaplasia

Metaplasia es la transformación de un epitelio cilíndrico simple, del endocérnix, en un epitelio escamoso del exocérnix.

En la capa basal de las células cilíndricas del endocérnix, se plantea la existencia de células embrionarias de carácter bipotencial llamadas, células de reserva, estas células estimuladas por ciertos factores como son: traumatismos, infecciones, hormonas, embarazo y otros, proliferan dando lugar a una hiperplasia de las células de reserva en el cual estas se multiplican y crecen por debajo del epitelio cilíndrico continuando el proceso de formación del nuevo epitelio escamoso.

En la estratificación del proceso existe la tendencia a disponerse en estrato o capas, todavía con una capa de células con carácter cilíndrico en la superficie y de manera progresiva la estratificación se acentúa. Las células en vía de diferenciación se semejan poco a poco a las células escamosas medias, y alcanzan la apariencia pavimentosa. Mientras que las células endocervicales que revisten la porción metaplásica colocada en la superficie, se desprenden en el transcurso del proceso (Fig. 3.1).

Desde el punto de vista citológico, este proceso se expresa por la presencia de células de morfología variada (metaplasia inmadura y madura) redondeadas o poligonales, en general de menor tamaño que las células escamosas. Aparecen aisladas o formando grupos celulares con una morfología de empedrado con moldeamiento de células unas con otras. En ocasiones, pueden presentar prolongaciones citoplasmáticas que le proporcionan un aspecto estrellado.

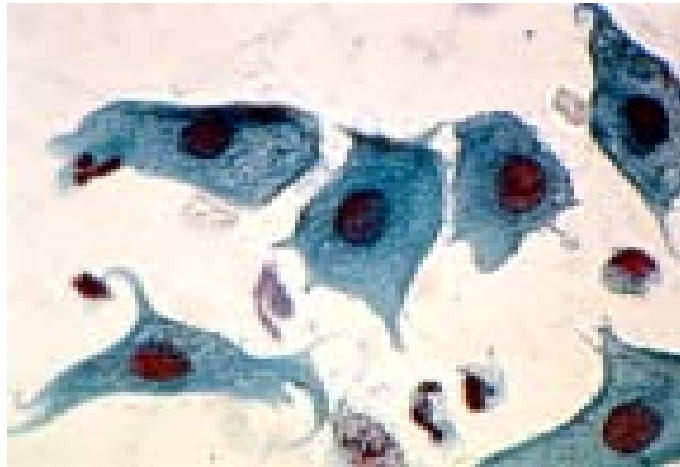


Fig. 3.1. Metaplasia.

Proceso de reparación

Este término se introdujo en especial por Bibbo y Patten (1991), y se refiere a las pacientes en las que, por un heterogéneo grupo de causas como: cirugías previas, tratamientos locales de abrasión, radioterapia y procesos inflamatorios e infecciosos mantenidos, persiste la lesión en ellas.

La reparación consiste en la sustitución de células muertas o lesionadas por células sanas provenientes del parénquima (elementos del órgano que lleva a cabo su función) o del estroma (tejido de sostén de los órganos), por tanto, la reparación es un intento de los tejidos en restablecer la estructura y función.

En dicho proceso intervienen, casi siempre: tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y grado variable de respuesta inflamatoria de los tejidos. La reacción reparadora, que ocurre en el epitelio pavimentoso y glandular, se caracteriza por un agrandamiento nuclear, aunque se acompaña de ligera anisocitosis. Los naceos son de forma pareja, redondos u ovals, cromatina granular fina y distribución uniforme. Los rasgos característicos son los macronucléolos, los eosinófilos simples o a veces múltiples, y citoplasma aumentado de tamaño y mal definido.

Alteraciones de la maduración queratósica

Las alteraciones de la maduración queratósica (hiperqueratosis, paraqueratosis y disqueratosis) forman parte de las lesiones cervicales

distróficas, las cuales son el resultado de trastornos del crecimiento epitelial que pueden ser hipoplásicos e hiperplásicos. Si bien el epitelio cervicovaginal es un epitelio plano poliestratificado (escamosa) no queratinizado, en diferentes circunstancias irritantes, mantenidas en el tiempo, este epitelio sufre un proceso de cornificación.

Hiperqueratosis: desde el punto de vista citológico, se manifiesta por la presencia de células superficiales sin núcleo, de citoplasma eosinófilo, más denso que el de las células superficiales normales (Fig. 3.2). Cuando en los frotis aparecen imágenes de hiperqueratosis, se debe investigar si la toma de muestra fue correcta, o si estas células corresponden a una contaminación de la muestra por piel de la vulva.

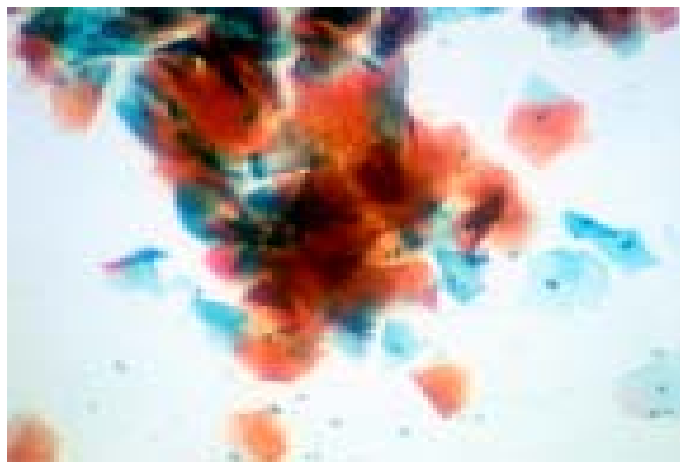


Fig. 3.2. Hiperqueratosis.

Paraqueratosis: es un proceso similar al anterior, aunque en estos casos, no se llegan a producir estratos córneos, sino que, el epitelio desarrolla en su zona más superficial varias capas de células escamosas de pequeño tamaño, queratinizadas, pero que conservan el núcleo.

Desde el punto de vista citológico, se manifiesta por la presencia de células escamosas de pequeño tamaño, de forma redondeada o alargada, con intensa naranjofilia citoplasmática, de bordes bien definidos. La descamación es aislada o en grupos (Fig. 3.3).

Disqueratosis: consiste en la queratinización de una célula aislada, en el espesor del epitelio escamoso, la cual se queratiniza por cuenta propia, mientras que las células vecinas no lo hacen. Este proceso afecta a los estratos basales y parabasales.

Desde el punto de vista citológico, se manifiesta por la presencia de células en forma aislada, redondeadas, muy teñidas de rojo naranja, núcleo algo excéntrico de estructura normal, prepicnótico o picnótico (Fig. 3.4).

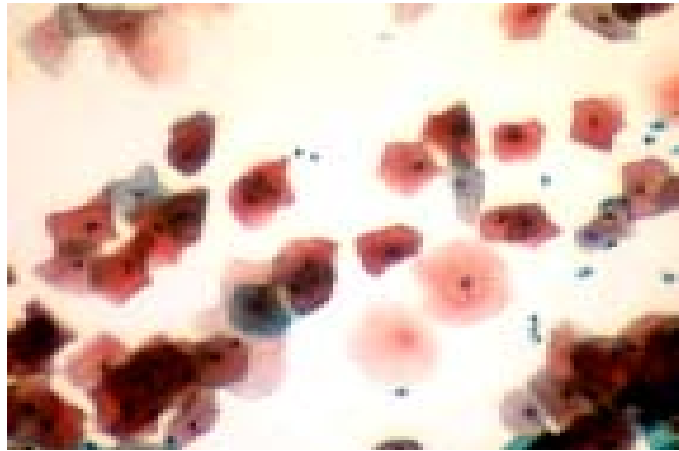


Fig. 3.3. Paraquerosis.



Fig. 3.4. Disqueratosis.

Hiperplasia de células de reservas

Se define como la aparición de una o más capas de células indiferenciadas, por debajo del epitelio cilíndrico. El origen de estas células es controversial, y existen teorías que les imputan un origen a partir de las células escamosas, de las células endocervicales o, incluso, del tejido conjuntivo subyacente al epitelio.

Cuando este fenómeno se produce, en la muestra citológica se identifican células similares a las células metaplásicas, de tamaño más pequeño, que se descaman en grupos, con bordes citoplasmáticos mal definidos y núcleos ovoides o redondeados monomorfos de cromatina fina y con algunos nucléolos pequeños.

Dispositivos intrauterinos

A partir de la década de los 60, comienza una de las etapas más importantes en cuanto al papel que desempeñan los dispositivos intrauterinos (DIU), y que se ha denominado "primera generación de dispositivos lineales e inertes".

Matgulies (1960) utilizó un cuerpo de polietileno en espiral, impregnado en sulfato de bario, que insertó en la cavidad uterina con un tubo en línea, la acción del bario tiene como principal función, la de ser detectado y observado con rayos X. Después, Robinson, Dalkon Shield, Davis y Lezner, y Jack Lippes (1963) idearon mecanismos de las más variadas formas, cuya composición exclusiva es de polietileno, al que añadieron un hilo de nylon como guía, para poder extraerlo con facilidad.

En los años 70, los dispositivos de plásticos presentaron un elevado número de complicaciones, en especial infecciosas, que obligaron a reconsiderar su utilidad.

Zipper, Tatum y Abrahamson (1970) añadieron al plástico, en forma de T, elementos minerales, en especial el cobre, que se enrolla alrededor del mástil del dispositivo en espiral.

Después Konocen y Luukkainen (1970) incluyeron además del plástico y el cobre un elemento de plata, que protege contra la oxidación, a la que está expuesto el cobre, evita el contacto del plástico con la mucosa endometrial y su efecto perdura durante 4 y 5 años.

En la actualidad, el dispositivo intrauterino, es el segundo método anticonceptivo más utilizado en el mundo.

Desde el punto de vista citológico, la pregunta es: ¿cuáles son las alteraciones que produce un cuerpo extraño en el interior de la cavidad uterina, desde el punto de vista hormonal, miordiológico y morfológico? La respuesta es la siguiente:

1. Características hormonales: las extensiones de mujeres portadoras de dispositivo intrauterino, muestran un claro predominio de la acción estrogénica, de mayor o menor intensidad, independiente del día del ciclo en que se efectúa la toma de la muestra.
2. Características microbiológicas: lo más frecuente, es la flora mixta cocobacilar, *Trichomonas*, Monilias y *Actinomyces*, esta última en relación directa con el dispositivo intrauterino, sin que exista ningún caso descrito en la literatura mundial que relacione esta infección vaginal con mujeres que no utilicen dispositivo intrauterino y las excepciones que se describen tienen relación con algún cuerpo extraño asociado (pesarios, etc.).

A partir del uso del dispositivo intrauterino, se experimenta un espectacular ascenso de la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) en mujeres portadoras de este.

Actinomyces es una bacteria anaerobia, no esporulada, grampositiva el tipo *A. israelii* es patógeno para la especie humana.

Existen varios patrones morfológicos:

- a) Conglomerados basófilos con disposición periférica radial.
- b) Forma filamentosa.
- c) Forma de grano de azufre.
- d) Forma en maza.
- e) Disposición en "cola de rata".
- f) Forma difusa.
- g) Forma vacilare "difteroide".

Desde el punto de vista citológico, representan una mancha oscura central, basófila de color azul oscuro, y amorfa, con abundantes filamentos entrecruzados. En la periferia se observan estructuras filamentosas, perpendiculares y radiales al núcleo central, y en ocasiones, se aprecian ramificaciones.

3. Características morfológicas: tanto las células endocervicales, como las endometriales, pueden poseer rasgos hiperplásicos o atípicos, y representan una respuesta inespecífica al cuerpo extraño. Las alteraciones celulares que se pueden observar en las extensiones cervicovaginales se pueden clasificar en:

- a) Alteraciones en estadios iniciales: se refleja casi de manera exclusiva por infiltrado inflamatorio agudo y, de forma ocasional, por histiocitos y células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño.
- b) Alteraciones de aparición tardía: son las de mayor interés y las que plantean mayores problemas diagnósticos, provocan alteraciones celulares tanto en elementos de estirpe pavimentosa, como de estirpe glandular.
 - De tipo pavimentosa: son en las que se observan citomegalia y degeneración nuclear (hipercromasia o picnosis), a veces multinucleación (Fig. 3.5).
 - De tipo columnar: son las que se observan en células endocervicales o glandulares y, sin duda, las que plantean mayores problemas diagnósticos. Se pueden descamar y formar grupos papilares o hacinares, presentan múltiples vacuolas intracitoplasmáticas, constriñendo o reduciendo al núcleo a una fina banda, y dando a la célula un aspecto de "globo de chicle" (Fig. 3.6).

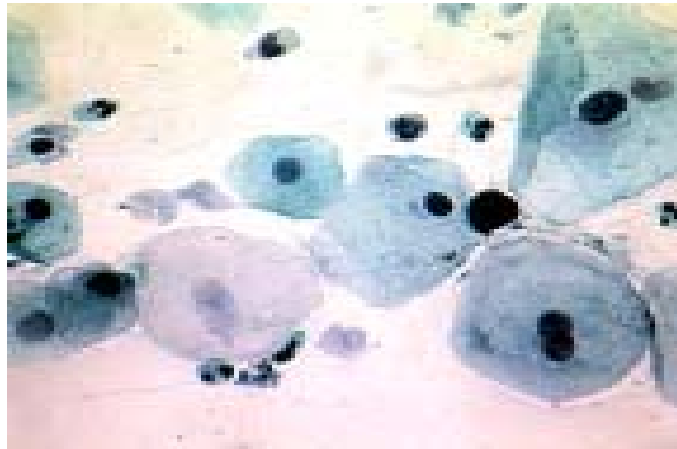


Fig. 3.5. Alteraciones celulares tipo pavimentosa.



Fig. 3.6. Alteraciones celulares tipo columnar.

No obstante, el observador no debe olvidar el hecho de que, el dispositivo intrauterino tampoco elimina la posibilidad de que coexistan células neoplásicas y células irritantes en la extensión, por lo que es importante la diferenciación de células auténticamente atípicas, de células solo activadas por el dispositivo intrauterino.

Existe la confirmación de que, al retirar el dispositivo intrauterino y efectuar nuevas tomas cervicales 2 o 3 meses después, las células teóricamente atípicas desaparecen en su totalidad.

Parte II

Introducción

En esta parte se establecen las bases de conocimientos para la correcta interpretación de la morfología celular en el diagnóstico de procesos normales e inflamatorios producidos por: bacterias, hongos, parásitos y otros procesos benignos que ocasionan alteraciones en el epitelio cervicovaginal. También se tratan alteraciones en el extendido, ocasionadas durante su procesamiento.

Se presentan imágenes no habituales que provocan falsas interpretaciones diagnósticas.

Procesos inflamatorios e infecciosos

Capítulo 4

El aparato genital femenino, al tener una parte importante de sus órganos (vulva, vagina y cérvix uterino) en contacto con el medio externo, presenta, con frecuencia, procesos inflamatorios e infecciosos.

Tracto genital inferior

La vagina es una estructura tubular que contacta en su borde anterior con la vulva y su extremo posterior con el cérvix, revestida por un epitelio plano poliestratificado no queratinizado, que se asienta sobre el corion conjuntivo y se continúa con las capas musculares. El epitelio está formado por células basales, parabasales, intermedias y superficiales, las cuales están bajo la acción de las hormonas sexuales.

Mecanismo de defensa del tracto genital inferior

En condiciones normales, en la mujer con funcionamiento normal del aparato genital y con el consiguiente estímulo hormonal, se afecta con poca frecuencia. La vagina tiene un mecanismo de defensa muy eficiente que la defiende de infecciones banales, por lo que, para que una infección se produzca, es necesario que se trate de un germen en específico, activo en ese medio, o bien que se halla debilitado el mecanismo de autodefensa. Es decir, como en el caso de las colpitis específicas, debe contar con la especificidad del germen o con una especificidad del terreno.

El factor terreno se representa por la barrera natural que presupone el epitelio poliestratificado y la autodepuración, a cargo de los bacilos de Doberlein; ambos factores, bajo la acción de los estrógenos, propician la maduración epitelial como parte del proceso de maduración del epitelio, influido por los estrógenos.

Sobre el glucógeno depositado en las células actúan varios fermentos (diastasas y maltasas) que desdoblan al glucógeno hasta glucosa sobre la

cual actúan los bacilos que completan la degradación hasta la formación de ácido láctico. En tales condiciones el pH vaginal que resulta, oscila entre 4 y 5.

Los frotis se caracterizan por la presencia de bacilos de Doberlein en cantidad variable (citólisis), que aparecen dispersos o superpuestos sobre las células escamosas, ricas en glucógeno, abundantes núcleos sueltos y restos citoplasmáticos.

A lo largo del ciclo menstrual, la presencia de bacilos es escasa o ausente en la primera fase, mientras que, a partir de la ovulación, aumenta de forma progresiva y es abundante en la fase luteínica.

Procesos inflamatorios

La inflamación es la forma de reacción de los tejidos frente a la agresión de agentes nocivos, la que se caracteriza por modificaciones locales, tisulares y celulares, con un cuadro histológico integrado por tres componentes:

1. Fenómenos degenerativos.
2. Fenómenos exudativos-vasculares.
3. Fenómenos proliferativos.

Su clasificación depende de la duración, tipo predominante de exudado y localización. Se consideran cuatro tipos fundamentales de inflamación: aguda, subaguda, crónica y granulomatosa. Las primeras tres están basadas tanto en la duración de la enfermedad, como en el aspecto de la reacción tisular, y la forma granulomatosa, por su evolución prolongada y la presencia de algunas lesiones características denominadas granulomas.

La inflamación puede ser provocada por determinadas enfermedades como: la tuberculosis, la lepra, la sífilis, sarcoide, hongos patogénicos, etc.

Todas estas formas de inflamación se acompañan de fenómenos defensivos, como los leucocitos, y de forma directa o indirecta por células del sistema retículo endoplasmático (SER). Este puede participar produciendo anticuerpos específicos contra el agente agresor, o por participación activa de los macrófagos o histiocitos en la remoción del agente causal. La fagocitosis es una de las reacciones más importantes de la inflamación.

El aparato genital femenino presenta, con frecuencia, procesos inflamatorios e infecciosos. Desde el punto de vista clínico, se suelen manifestar: prurito, leucorrea, irritación y dolor local.

Estos procesos se producen por diferentes mecanismos, donde el más frecuente es la lesión directa a la mucosa por agentes infecciosos, físico o químico.

La flora vaginal habitual, durante la madurez sexual, mantiene un pH ácido con variaciones cíclicas; existen factores que favorecen la aparición de procesos inflamatorios, como son: los cambios atróficos del epitelio y la alcalinización del medio vaginal, que predisponen a la infección; las enfermedades con cuadro de depresión de la inmunidad o los tratamientos inmunosupresores que causan un efecto similar; y los traumatismos como: el parto, las intervenciones quirúrgicas, dispositivos intrauterinos, etc.

Imagen citológica en el proceso inflamatorio

En el epitelio escamoso la presencia de células inflamatorias, fundamentalmente de leucocitos polimorfonucleares, es el hallazgo más característico de los frotis inflamatorios. No obstante, la presencia de leucocitos polimorfonucleares en el moco endocervical es normal y, por lo tanto, no supone la existencia de un proceso inflamatorio.

Los leucocitos se pueden disponer formando grandes masas que dificultan la observación de las células subyacentes, en ocasiones, rodean de forma total las células escamosas y provocan una estructura moruliforme.

Hay casos en los que el componente inflamatorio es tan intenso que impide la correcta evaluación de los elementos epiteliales.

Las células se modifican, no solo en su morfología particular, sino también, en el aspecto general del frotis. Hay procesos inflamatorios, que por ulceración de los estratos superficiales del epitelio, ponen en contacto directo las células profundas con la superficie, y este hecho se manifiesta por la existencia en los frotis de gran cantidad de células basales y parabasales que recuerdan los frotis atróficos.

En los procesos inflamatorios las células escamosas presentan cambios degenerativos que afectan su núcleo y citoplasma. Los cambios citoplasmáticos más frecuentes son:

1. Alteraciones de la tinción: las células adquieren, en ocasiones, una tinción eosinófila más débil.
2. Tinción anfófila: la misma célula presenta áreas con tinción eosinófila y áreas de tinción cianófila.
3. Halos perinucleares: pequeñas áreas mal definidas de citoplasma alrededor del núcleo.
4. Vacuolización citoplasmática.

Los cambios nucleares en las células inflamatorias son muy variados como se exponen a continuación:

1. Aumento del tamaño nuclear con presencia del nucleolo.
2. Aspecto borroso de la cromatina, donde no es posible reconocer la estructura de esta.
3. Células con núcleo picnótico muy basófilo.
4. Cariorrexis.
5. Cariolisis.
6. Binucleación y multinucleación.

En el epitelio endocervical las células endocervicales, al igual que las escamosas, presentan cambios frente a procesos inflamatorios. Los más frecuentes son: el aumento del tamaño celular, aumento del tamaño nuclear, con conservación del patrón cromatínico que es fino y granular, y que se acompaña de nucleolo.

Cervicovaginitis específica producida por procesos infecciosos

Si bien, el estudio microbiológico es la técnica ideal para la identificación de los microorganismos causales de procesos infecciosos, la citología permite reconocer con una considerable especificidad algunos de estos. Dentro de los microorganismos, que pueden producir procesos infecciosos en el aparato genital femenino, los más frecuentes en Cuba se pueden clasificar en los grupos siguientes:

1. Infección por bacterias.
2. Infección por hongos.
3. Infección por parásitos.
4. Infección por *Chlamydia*.
5. Infección por virus.

Infección por bacterias

Esta infección se produce con mayor frecuencia por diferentes bacilos como el de Doderlein, cocos, *Gardnerella vaginalis* y *Actinomyces*, como se explica a continuación:

1. Lactobacilo (bacilo de Doderlein): es un microorganismo anaerobio grampositivo, que coloniza de forma habitual el tracto genital, capaz de convertir el glicógeno, almacenado en las células escamosas de la vagina, en ácido láctico. Es de morfología muy variable, que oscila

desde bacilos, que es su forma más frecuente, a bastoncillos cortos que se pueden confundir con la flora cocácea, o bacilos encadenados que le confiere un aspecto seudomicelial. Muy activo cuando existe predominio de células intermedias como: en los días premenstruales, durante el embarazo, etc.

El frotis presenta gran cantidad de bacilos, núcleos desnudos de células intermedias y fragmentos de citoplasma, que son denominados frotis citolítico (Fig. 4.1).

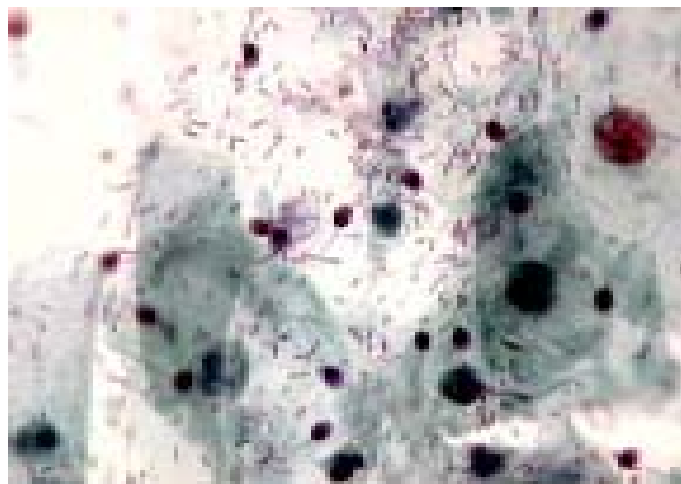


Fig. 4.1. Frotis citológico. Lactobacilo.

2. Cocos (Fig. 4.2): en los frotis vaginales se pueden encontrar gran variedad de cocos grampositivos, los más frecuentes son los estafilococos y los estreptococos. Se caracterizan por presentar una morfología redondeada u oval, y una tinción variable, desde muy basófila a grisácea. Se disponen embadurnando el fondo del frotis, dando aspecto sucio (1), y con frecuencia se sitúan rebasando las células escamosas (2).

Dentro de este grupo se encuentra la *Neisseria gonorrhoeae*, diplococo gramnegativo que se sitúa dentro de la célula, tanto en las células epiteliales, como en los leucocitos polimorfonucleares. Es responsable de la gonorrea, enfermedad de transmisión sexual más frecuente que en la fase aguda, presenta síntomas de uretritis purulenta, tanto en el hombre como en la mujer. Pueden producir secreción purulenta y edema asociado a *Trichomonas*.

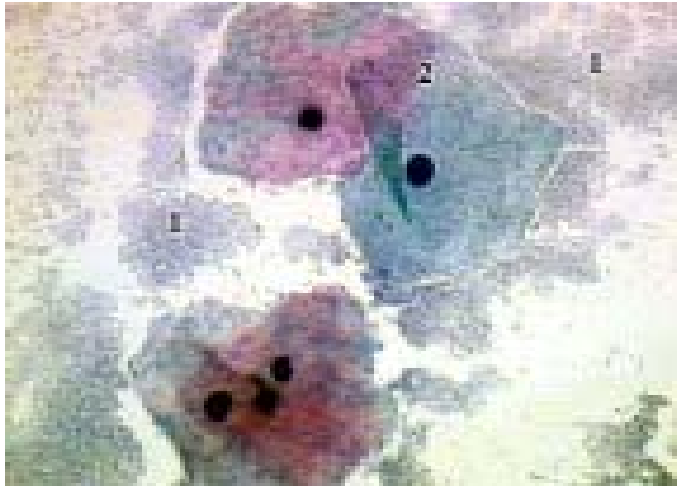


Fig. 4.2. Frotis vaginal donde se observan cocos.

3. *Gardnerella vaginalis* (Fig. 4.3): es un bacilo corto grampositivo o gramnegativo, que se tiñe fuertemente basófilo y tiene tendencia a depositarse rebozando las células escamosas, con un refuerzo en el borde celular dando aspecto característico a las células que se denominan células "cloe" (2). También se puede situar este microorganismo en el fondo del frotis (1), pero a diferencia de los cocos, tiende a embadurnarlo en su totalidad dejando áreas libres. Este germen se asocia, con frecuencia, a *Trichomonas* y, en tal circunstancia, es difícil de reconocer, ya que las células "cloe" son mucho menos frecuentes.

Los síntomas que se pueden presentar son la leucorrea fétida (olor a pescado podrido), que con relativa frecuencia es muy persistente y dispareunia.

4. *Leptothrix* (Fig. 4.4): desde el punto de vista bacteriológico, en este tipo de cervicovaginitis se pueden encontrar dos microorganismos: uno de estos, en forma de lactobacilo, idéntico a *Leptothrix bucali*, y de morfología muy parecida al bacilo de Doderlein y a otros bacilos, por lo que no es posible su identificación con la técnica de Papanicolaou; la otra forma, parecida a *Actinomyces*, se caracteriza, desde el punto de vista morfológico, por la presencia de microorganismos largos, curvos, enmarañados, que dan aspecto de madeja de hilo o cabellos (1), por lo que su identificación es más sencilla. Se suele asociar con *Trichomonas* y parece no tener importancia patógena.

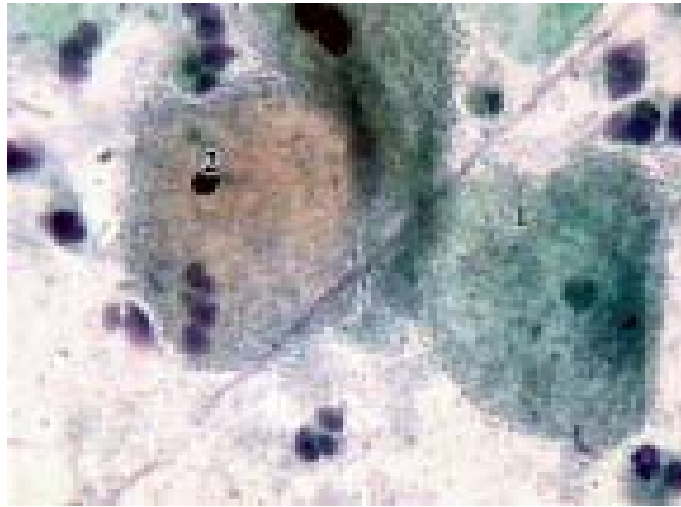


Fig. 4.3. Frotis de infección por *Gardnerella vaginalis*.

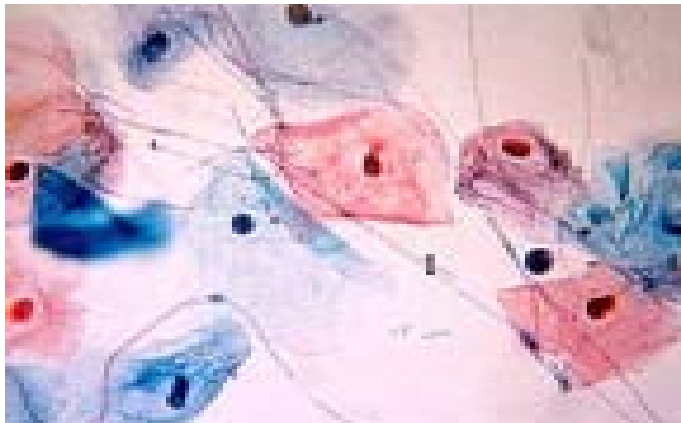


Fig. 4.4. Cervicovaginitis por *Leptothrix*.

Infecciones por hongos

Dentro de las infecciones producidas por hongos se encuentran las siguientes:

1. *Candida albicans* (Fig. 4.5): es el hongo que con más frecuencia infecta al aparato genital femenino. Existen factores predisponentes, como: la diabetes, la gestación y el tratamiento con inmunodepresores. Con relación a los síntomas, el prurito es, a veces, intenso, hay irritación local y gran enrojecimiento vulvovaginal, leucorrea blanca con grumos y de apariencia de leche cortada. El pH vaginal es ácido.



Fig. 4.5. Frotis vaginal de infección por *Candida albicans*.

En los frotis, se puede observar en dos formas: esporas (1) y pseudohifas (2).

Las esporas son estructuras pequeñas, redondeadas u ovoides con frecuencia, rodeadas por un halo claro, que se tiñe de forma variable, desde basófilo hasta una coloración rojiza, son frecuentes fenómenos de gemación.

Las pseudohifas son estructuras alargadas, delgadas y tabicadas que se sitúan aisladas o agrupadas y que presentan una coloración similar a las descritas para las esporas.

Aunque en muchos casos la respuesta inflamatoria es inespecífica, a veces la presencia de fragmentación de los leucocitos polimorfonucleares, como la tendencia al aumento de los núcleos de las células escamosas, así como, la eosinifilia citoplasmática, acompañan a este tipo de infección.

2. *Torulopsis glabrata* (Fig. 4.6): supone menos de 10 % de las infecciones vaginales por hongos. Presenta una morfología similar a *Candida albicans*, ya que presentan características preferenciales con la anterior, tales como, el hecho de que no se acompaña de estructuras meciliales y a que las esporas tienden a agruparse, y aparecen, con frecuencia, situadas dentro de los leucocitos polimorfonucleares.

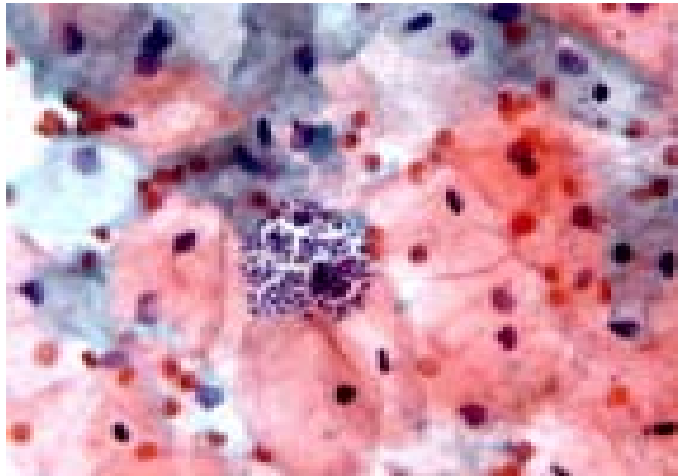


Fig. 4.6. Frotis vaginal de infección por *Torulopsis glabrata*.

Infecciones parasitarias

Como responsable de las infecciones por parásitos se encuentra con mayor frecuencia *Trichomonas vaginalis* (Fig. 4.7). Se suele admitir que el varón es el portador del parásito, y que la transmisión es por vía sexual, a veces es asintomática. La manifestación principal es la leucorrea espumosa de color amarillo verdoso, mal oliente, ardor y dolor vaginal. Se asocia, con frecuencia, a enfermedades venéreas por gonococos y sífilis.



Fig. 4.7. Frotis vaginal de infección por *Trichomonas vaginalis*.

Desde el punto de vista morfológico, el protozoo presenta un diámetro que varía entre 10 y 40 μ , y tiene aspecto de pera, con un polo anterior redondeado y un polo posterior afilado. En el polo anterior presenta cuatro flagelos y una membrana ondulante, que recorre toda la longitud del protozoo, el núcleo es pequeño, ovoide y excéntrico, citoplasma cianófilo (2), con vacuolas degenerativas y pequeñas granulaciones eosinófilas. Se dispone en forma aislada o forman cúmulos alrededor de las células.

El componente inflamatorio suele ser llamativo, con gran cantidad de leucocitos, histiocitos y detritus celulares. Las células escamosas suelen presentar notable seudoeosinofilia, con abundantes halos perinucleares (1).

Infección por Chlamydias

Es un microorganismo intracelular obligado, gramnegativo, que es capaz de producir un importante número de infecciones, tales como: cervicovaginitis, uretritis, tracoma, conjuntivitis, linfogranuloma venéreo, enfermedad inflamatoria pélvica crónica (EPI) y otras.

Este microorganismo tiene un ciclo de reproducción en tres fases, en la que experimenta los cambios morfológicos siguientes:

1. Fase de adherencia o penetración en la célula (penetración del cuerpo elemental): pequeño cuerpo redondeado con una pared celular similar a la bacteria gramnegativa.
2. Fase de transformación del cuerpo elemental: aumenta de tamaño y se transforma en cuerpo reticulado rodeado de una doble membrana.
3. Fase de maduración: etapa en la que en el interior del cuerpo reticulado se originan varios cuerpos elementales hijos, los cuales se separan y reinician el ciclo de infestación a otras células.

Desde el punto de vista citológico se identifica como: diminutos cuerpos de morfología cocoide, rodeados por una zona clara intracitoplasmática. Estos cuerpos se pueden agrupar y formar auténticas vacuolas de bordes bien definidos, que contienen una inclusión central (1) la cual se tiñe de forma eosinófila o basófila (Figs. 4.8 y 4.9).

Las células que se afectan con mayor frecuencia son las células con cambios metaplásicos o las células profundas del epitelio escamoso, aunque también se pueden observar en células endocervicales.

Con frecuencia condiciona un aumento de tamaño del núcleo y multinucleación, que pueden presentar problemas en el diagnóstico diferencial con las displasias.

Se conocen dos tipos de Chlamydias: *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia psittaci*.

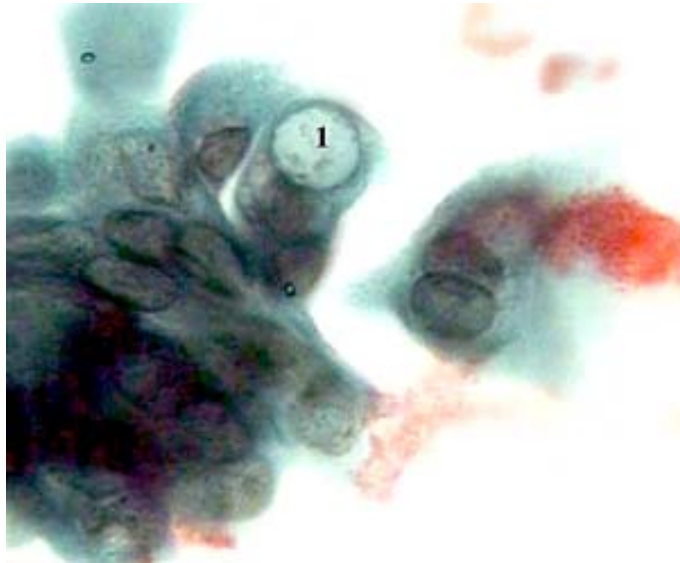


Fig. 4.8. Frotis vaginal de infección por *Chlamydias*.

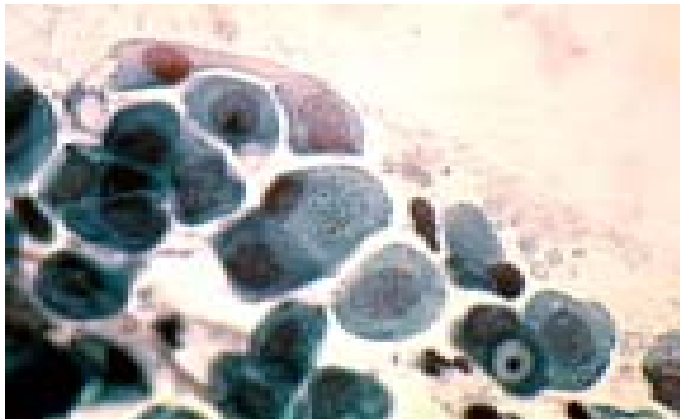


Fig. 4.9. Frotis vaginal de infección por *Chlamydia trachomatis*.

La *Chlamydia trachomatis* provoca, además de la cervicovaginitis, las enfermedades siguientes:

1. Tracoma: enfermedad ocular que sigue una evolución crónica hasta la ceguera, como consecuencia, de un cambio atrófico que afecta la conjuntiva y la córnea. Esta se adquiere por el contacto del ojo con las secreciones purulentas.

2. Conjuntivitis: frecuentes en recién nacidos, adquirida en el paso por el canal del parto durante el nacimiento, por causa de las madres infestadas.
3. Uretritis: enfermedad de transmisión sexual, que ocasiona prurito uretral y escozor al orinar, sus manifestaciones clínicas no se pueden distinguir a las de la gonorrea, por lo que se necesita la aplicación de técnicas de identificación del microorganismo.
4. Linfogranuloma venéreo: enfermedad que comienza con una pequeña erosión evanescente, indolora, pápula o lesión nodular herpetiforme en el pene o la vulva.

La *Chlamydia psittaci* es el agente causal de la neuropatía febril, transmitida al hombre por loros y pájaros que le sirven de reservorio natural. Esta enfermedad no tiene reporte en Cuba.

Teniendo en cuenta la trascendencia clínica que puede tener el diagnóstico de infección por *Chlamydia*, la investigación de este microorganismo por citología se debe considerar de orientación, y se deben realizar pruebas complementarias que confirmen su presencia.

Infección por virus

Estos son agentes patógenos de muy pequeño tamaño, no visibles por la microscopía óptica convencional, infestan las células modificando su metabolismo y biología celular para que se puedan replicar dentro de esta.

Están compuestos por proteína o uno de los dos tipos de ácido nucleico.

Algunas de las modificaciones se traducen en cambios de la morfología celular. Estos cambios son llamados efecto citopático, a veces, con características que permiten conocer al virus responsable, los cuales pueden ser los siguientes:

1. Herpes virus: la procedencia de los herpes virus incluyen más o menos 50 especies virales, de las cuales unas pocas son causa de enfermedades en el hombre. Una clasificación provisional los agrupa en tres subfamilias:
 - a) Herpes virus Alfa: incluye a los virus del herpes simple tipo I y tipo II y al de la varicela zoster.
 - b) Herpes virus Beta: contiene al *Citomegalovirus*.
 - c) Herpes virus Gamma: cuyo representante es el virus de Epstein-Barr.
2. Herpes genital: es una infección frecuente, que puede afectar a la vagina, el cérvix y la vulva, se produce con mayor frecuencia por el tipo II, ya que, el tipo I afecta por lo común a la mucosa oral.

El efecto citopático de ambos, así como, el efecto que produce el virus de la varicela zoster perteneciente al grupo de virus Alfa, es idéntico y se caracterizan por modificar el aspecto del frotis en tres puntos:

- a) Alteraciones que afectan el aspecto general del frotis: aspecto inflamatorio, con infiltración de leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y detritus celulares, con fenómenos de cariorrexis. Se puede asociar a la flora bacteriana.
- b) Alteraciones que afectan a los núcleos (Fig. 4.10): se observa por lo general aumento del tamaño nuclear, con pérdida de la morfología granulorreticular de la cromatina, que adquiere un aspecto borroso y mal definido. En ocasiones, marginación de la cromatina, que se dispone próximo a la membrana nuclear.

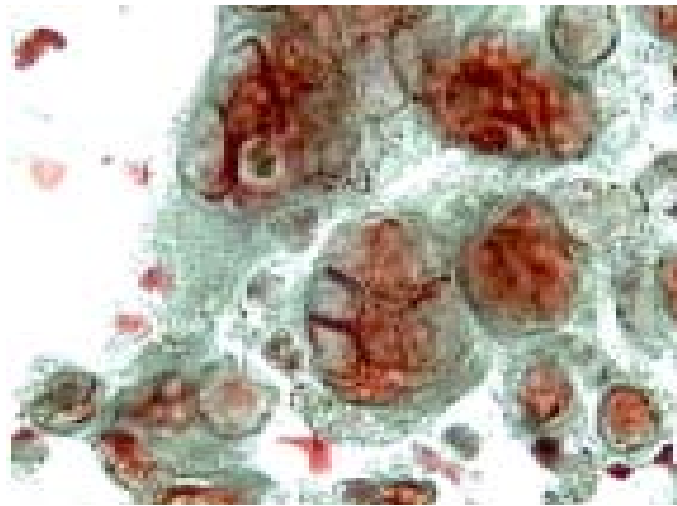


Fig. 4.10. Frotis vaginal de infección por *Chlamydia psittaci*.

Con frecuencia, se identifican células multinucleadas gigantes, con más de 8 a 10 μ , que pueden presentar tamaño y forma variable, pero que muestran la tendencia de ponerse juntos en la porción central de la célula, muy próximo unos a otros, y producir fenómenos de moldeamiento nuclear.

El hallazgo más característico de las alteraciones nucleares es, la aparición de cuerpos de inclusión, que son de dos tipos: el primero corresponde a la fase de multiplicación del virus, este adquiere un aspecto característico como lavado en cristal esmerilado; el otro cuerpo de inclusión consiste, en una acumulación de material eosinófilo, de gran tamaño, que presenta un halo que lo separa de la membrana nuclear.

Para algunos autores este tipo de inclusión es más frecuente en las reinfecciones que la inclusión de cristal esmerilado.

- c) Alteraciones que afectan al citoplasma: estas alteraciones son variables o menos específicas que las descritas en los núcleos, se observa un aumento del tamaño celular, con variaciones tintoriales que oscilan desde la anfofilia a la cianofilia, con presencia de vacuolas degenerativas.

- 3. *Citomegalovirus*: este virus, relacionado también con el herpes virus y el herpes genital, es capaz de producir, a veces, infecciones de evolución letal. La infección por *Citomegalovirus* es frecuente en enfermos inmunodeprimidos.

En las citologías se manifiesta por la presencia de grandes inclusiones intranucleares, basófila o eosinófilas, en general únicos, que ocupan todo el núcleo o deja un pequeño halo alrededor de estas, próximo a la membrana nuclear. Se pueden acompañar de pequeñas inclusiones basófilas intracitoplasmáticas.

- 4. Infecciones por virus del papiloma humano (VPH): no fue hasta finales de los años 70 cuando la atención se concentró en el virus del papiloma, que ya, hasta ese momento, se conocía como agente implicado en la génesis de los condilomas (verrugas genitales).

La tardanza en poder establecer esta vinculación se debe: a la imposibilidad del crecimiento de los virus en cultivo celulares y a la no existencia de un modelo animal adecuado. Con el desarrollo de la tecnología y de la biología molecular, es posible conocer las características de este virus y su relación con el carcinoma.

Los papiloma virus pertenecen a la familia de *Papovavirus*, y son virus pequeños de unos 55 nm de diámetro, formados por doble hebra circular de ácido desoxirribonucleico (ADN) y compuestos por unos 7 900 nucleótidos.

Existen alrededor de 120 tipos de papiloma virus humano (HPV). Según el riesgo que entrañen al alterar el comportamiento celular se clasifican en virus de alto y bajo riesgo:

- a) Alto riesgo: suelen alterar el comportamiento celular hacia la malignidad, ejemplo: tipos: 16; 18; 31; 33; 35; 39; 45; 51; 52; 56; 58; 59; 68; etc.
- b) Bajo riesgo: suelen desaparecer sin progresar a la anormalidad, ejemplo: tipos: 6; 11; 42; 43; 44; 53; 54; etc.

La infección por papiloma virus humano se localiza en: vulva, vagina, cérvix, uretra, pene, vejiga, uréter, ano, cavidad bucal, laringe, tráquea, bronquios, piel, lengua, conjuntiva, cavidad oral, esófago y periné.

En las lesiones del cérvix, así como, en el resto de las lesiones, con diferentes localizaciones, producidas por el papiloma virus humano, ni la clínica ni las pruebas de laboratorios (citología y biopsia), ni la colposcopia, son capaces de dar información sobre el tipo de papiloma virus asociado a cada lesión.

El microscopio electrónico y las técnicas de inmunocitoquímicas detectan la presencia del papiloma virus humano en 50 %. Su detección y tipificación solo es posible por técnicas de biología molecular como son: la hibridación *in situ* o la reacción en cadena a la polimerasa (PCR).

La transmisión se produce por el contacto con las lesiones cervicales, ya sean de alto o bajo riesgo, que presentan cambios morfológicos secundarios a la infección por papiloma virus, este se encuentra virión completo y, por lo tanto, puede ser transmitido a su pareja sexual.

Desde el punto de vista práctico, es preferible considerar todos los casos de infección por papiloma virus como muy peligrosos, y recomendar la realización de colposcopia o biopsia. El tratamiento de todas las lesiones, es decir, la eliminación de estas, disminuye la masa viral, por lo que la paciente se puede defender inmunológicamente del virus restante.

El ciclo vital del papiloma virus está muy ligado a la diferenciación de las células escamosas. La infección, se cree que inicia en las células de mayor capacidad de división mitótica, es decir, en las células basales del epitelio escamoso. Una vez que la infección se produce, el virus puede permanecer sin replicarse, dando lugar a una infección latente, sin cambios morfológicos.

La presencia de las partículas virales en las células escamosas produce un efecto citopático en estas, dando lugar a cambios morfológicos característicos, reconocibles en los frotis; dos de los cuales se pueden considerar característicos de la infección, estos son:

- a) Coilocitos.
- b) Paraqueratosis/disqueratosis.

Coilocitos: el primero en descubrir estas células fue Ayre (1949), quien sospechó que este cambio estaba relacionado con el carcinoma del cérvix, y la denominó "células balonizadas", después Koss en 1956, introdujo la expresión "atipia coilocítica", de la que se derivan los términos coilocitosis y coilocitos, pero no sospechó la posible relación de este cambio con una infección viral.

Meissels y Fortín (1976) fueron capaces de demostrar la causa del coilocito, y ponen de manifiesto, que muchas de las lesiones interpretadas como displasia eran cambios secundarios a la infección por el papiloma

virus humano, observación importante en el campo de la citología exfoliativa ginecológica.

El coilocito es una célula escamosa madura, que se caracteriza por gran cavidad perinuclear, débilmente teñida, translúcida y de bordes muy bien definidos como "cortados a pico" (Fig. 4.11). El citoplasma que rodea la cavidad es denso, de aspecto hialino o cianófilo. El núcleo tiene un aspecto variable, que depende del estado de degeneración celular, la cromatina puede ser normal aunque, con frecuencia, puede aparecer borrosa, en el que no se identifican nucleolos ni cuerpos de inclusión. Los núcleos pueden ser únicos (2), pero es frecuente la binucleación (1), en algunos casos se reconoce multinucleación sin el moldeamiento nuclear, como ocurre en la infección por herpes simple. La fase final de la degeneración celular consiste en la cariorrexis.

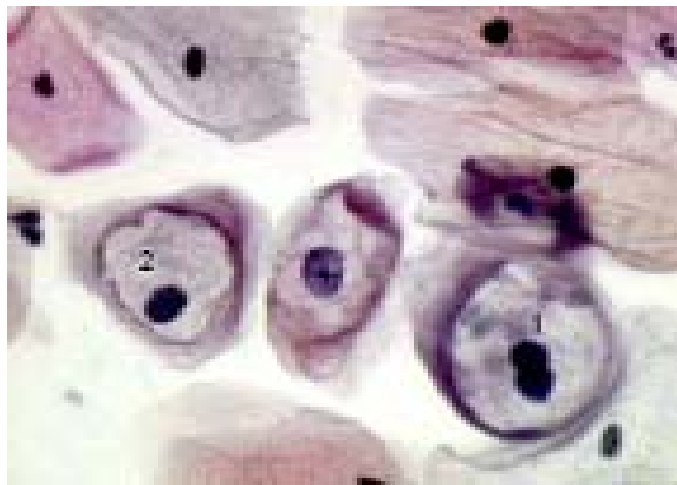


Fig. 4.11. Frotis vaginal de infección por herpes virus.

Aunque la existencia de coilocitos es un hallazgo característico de la infección por el papiloma virus humano, se debe ser muy estricto en cuanto a los criterios que definen esta célula, con respecto a imágenes, por otras infecciones que los sugieran, es decir, la existencia de la gran cavidad perinuclear con bordes "cortados a pico", y las características nucleares expuestas que distinguen la infección por papiloma virus humano es de gran ayuda para la emisión del diagnóstico.

Paraqueratosis/disqueratosis: se trata de una queratinización anómala de las células escamosas del cérvix. Estas se disponen en grupos tridimensionales, aunque se pueden observar aisladas, su citoplasma es muy aranjófilo y denso. Núcleos de forma variable, que presentan las mismas características del coilocito.

Cuando la paraqueratosis se presenta en células aisladas, suele mostrar citoplasma denso de forma redondeada y núcleos picnóticos. Meissels apoya el término de disqueratosis, en contraposición al de paraqueratosis, y se basa en la definición de los dos términos, el primero como queratinización anómala, y el segundo como última fase de maduración de un epitelio escamoso queratinizante.

En este sentido, el término de disqueratosis es más correcto, al indicar una queratinización anómala secundaria a una infección viral. Sin embargo, la existencia de disqueratosis no es sinónimo de infección viral, ya que, procesos irritantes pueden condicionar alteraciones inespecíficas de la queratinización.

Artefactos y contaminantes en la citología cervicovaginal

Capítulo 5

Artefactos

Se entiende por artefactos, a las alteraciones del extendido ocasionadas durante su procesamiento, y los que producen imágenes no habituales y reproducibles en el extendido. Las alteraciones en la morfología celular normal, provocadas por artefactos, dan lugar a falsas interpretaciones, así como, a errores en el diagnóstico, las cuales se clasifican de la forma siguiente:

1. Artefactos producidos por mala extensión (Fig. 5.1):
 - a) Filamentos aislados de cromatina y restos citoplasmáticos, producto del aplastamiento durante la extensión del material.

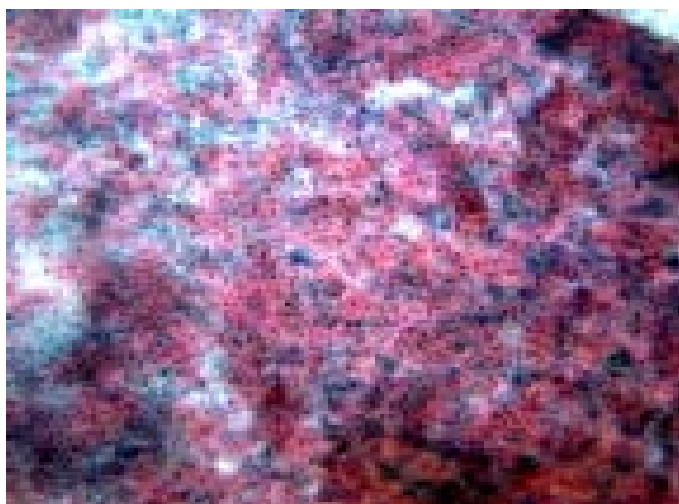


Fig. 5.1. Alteración en el extendido producida por artefacto.

- b) Extensión gruesa compuesta por grandes grupos celulares, con citoplasma situado en el centro de los grupos, que presentan una coloración naranja debida a que en el agrupamiento celular solo penetra el colorante OG 6, con mayor capacidad de penetración que el verde luz del colorante EA 50.

2. Artefacto producido por fijación inadecuada (Fig. 5.2):
 - a) Nebulizador a menos de 15 cm: las extensiones provocan que el gas compacte las células, por lo que el frotis adquiere aspecto reticular, con área central sin células, y en la periferia de la zona de impacto apilamiento de células que dificultan la evaluación.
 - b) Cambios celulares por desecación con degeneración celular, aumento del tamaño nuclear y aspecto borroso de estos.

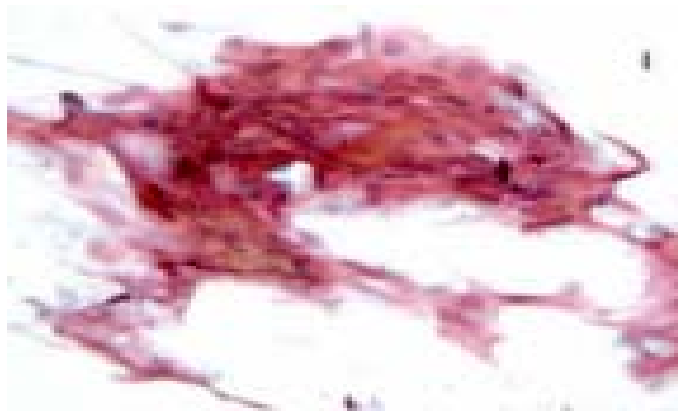


Fig. 5.2. Alteración en el extendido producida por fijación incorrecta.

3. Artefacto producido en la tinción: filtración inadecuada de la hematoxilina, artefacto que consiste en el cúmulo de material granular basófilo, que se sitúa, con mayor frecuencia, en el material mucoso procedente del cérvix uterino.

Contaminantes

Se consideran contaminantes las partículas y organismos que aparecen en las extensiones, ajenas a la población celular y a la flora específica de la región objeto de estudio.

Los contaminantes se pueden clasificar de la forma siguiente:

1. Contaminación por grupos celulares: aparecen cuando las células se desprenden de un frotis y quedan flotando en el líquido fijador o de tinción, por lo que estos se depositan en otro frotis. Este tipo de contaminación puede tener graves consecuencias, ya que, elementos celulares del frotis de una paciente puede llegar a la mesa de diagnóstico sobre el frotis de otro individuo. No obstante, su detección es posible, porque los grupos contaminantes se sitúan en un plano diferente al del material celular original.

2. Contaminación por hongos: estos son capaces de contaminar los frotis cuando durante el procesamiento quedan expuestos al medio ambiente, ejemplos: *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*, etc. Se diferencian de los procesos infecciosos producidos por algunos de estos agentes, en que no existe respuesta inflamatoria, por ende, el hongo contaminante no aparece relacionado con el material celular del frotis.
3. Contaminación por cocos: algunas especies de cocos saprofitos pueden contaminar los frotis, presentando una disposición particular, de cuatro en cuatro, por lo que se denominan tetraedros.
4. Contaminación por polen: los granos de polen son de morfología variable, pero por lo general son redondos, tienen una gruesa cápsula, y una porción central de coloración pardo-anaranjada granular y brillante, por lo que algunos autores los denominan imágenes de “sol naciente”.
5. Contaminación por parásitos: son poco frecuentes, la más habitual es la contaminación por huevos de oxiuros, que aparecen en pacientes que presentan una colonización del tracto digestivo terminal por estos gusanos, además de una higiene poco cuidadosa.
6. Contaminación seminal: en los frotis vaginales, es posible encontrar dos tipos de elementos, los espermatozoides y las células seminales, estas últimas menos frecuentes. Los espermatozoides aparecen con relativa frecuencia y, sobre todo, incluidos en el moco cervical. Presentan una morfología característica, con una cabeza ovoide de pequeño tamaño, en la que se distingue una zona anterior basófila y una zona posterior de coloración más pálida y su correspondiente flagelo (Fig. 5.3).



Fig. 5.3. Contaminación del extendido por espermatozoides.

Las células seminales aparecen con menos frecuencia y tienen un tamaño aproximado a la de un histiocito, el citoplasma es mal conservado, que puede presentar un pigmento pardo de lipofuscina y un núcleo voluminoso de localización excéntrica.

7. Contaminante farmacéutico y cosmético: existe una gran proporción de cremas espermicidas, lubricantes, óvulos vaginales, etc., que por su composición química son capaces de dejar residuos que aparecen en los frotis con diferentes morfologías. En general, se manifiestan como cúmulos regulares de material basófilo o de aspecto parduzco, que dificultan e incluso pueden hacer inútil el estudio de la muestra citológica.

El polvo de talco introducido en los frotis por el personal que realiza las muestras o que las procesa, aparece como un polvo brillante de pequeño tamaño, que cuando se coloca sobre la luz, produce birrefringencia, con estructura de “cruz de malta”.

Procesos benignos del cérvix

Capítulo 6

En este grupo se exponen algunos procesos benignos, que sin ser englobados en ninguno de los estudiados en temas anteriores, inducen alteraciones en el patrón citológico normal.

Cervicitis folicular

Esta enfermedad, también denominada cervicitis linfocitaria, es un tipo específico de inflamación del cérvix. Consiste, en la presencia de abundantes folículos linfoides en el estroma subyacente al epitelio, que cuando se erosiona, puede presentar folículos linfoides en la muestra citológica. En estos folículos se identifica la presencia de linfocitos en diferentes estadios de maduración, relacionados con macrófagos y con cuerpos tingibles intracitoplasmáticos.

Algunos autores plantean que, aproximadamente la mitad de los casos se asocian con *Clamidia* y, aunque también puede aparecer con frotis atrófico se debe establecer el diagnóstico diferencial con los procesos linfoproliferativos.

Cambios inducidos por déficit de ácido fólico

El déficit de ácido fólico se puede producir, bien por la dificultad de la absorción de este en el aparato digestivo, o bien por un excesivo consumo, como ocurre en pacientes portadoras de neoplasias en otras localizaciones.

Las alteraciones producidas por este déficit se pueden resumir en:

1. Aumento del tamaño celular, 3 o 4 veces mayor que las células escamosas normales.
2. Aumento del tamaño nuclear con plegaduras en los núcleos.
3. Multinucleación.
4. Vacuolización citoplasmática.

De todos estos, los más característicos son: el aumento del tamaño nuclear y el citoplasmático. El primero puede inducir a error con procesos preneoplásicos, lo que impone, la realización del estudio colposcópico, que confirma la ausencia de la lesión neoplásica. Por otra parte, los cambios celulares a causa del déficit de ácido fólico son reversibles, si se administra el tratamiento correspondiente.

Pénfigo vulgar

Es una enfermedad que afecta, en específico, la piel y las mucosas, se caracteriza por estructuras ampolladas que, cuando abren, liberan elementos celulares con características citológicas peculiares.

El paradigma de las lesiones acantolíticas es el pénfigo vulgar, aunque existen otras enfermedades que evolucionan como acantólisis, dentro de las que se encuentran otros tipos de pénfigo, como: la foleasa eritematosa y vegetante, el pénfigo benigno familiar o enfermedad de Hailey y la enfermedad de Grover.

La citología no permite realizar un claro diagnóstico diferencial entre estas lesiones, y es la biopsia el método habitual de diagnóstico y el único que permite distinguir entre los diferentes tipos de pénfigo.

Para su estudio, el frotis se debe obtener mediante el método de Tzank, es decir, por raspado de la lesión en pacientes no tratados desde hace una semana.

El diagnóstico citológico de pénfigo se debe hacer mediante el estudio de microscopia óptica y con inmunofluorescencia.

Malacoplaquia

Es una enfermedad granulomatosa, poco frecuente. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por la presencia de gran cantidad de histiocitos en la lámina propia, que son nódulos de color amarillento.

Alguno de estos histiocitos contienen cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos de aspecto homogéneo o concéntrico, que se denominan, cuerpos de Michaelis-Gutmann. Estos cuerpos son ácido periódico de Schiff (PAS) y con la técnica de Pers positivos, técnicas que en ocasiones facilitan su identificación.

Parte III

Introducción

Esta parte responde a la necesidad de los estudiantes de contar con una base material de estudio, que les permita estar actualizados respecto a un sistema de conocimientos y habilidades, que lo preparen para realizar la interpretación diagnóstica de las lesiones benignas, premalignas y malignas del cuello uterino, así como, para que desarrollen sus conocimientos en el pesquisaje de las muestras citológicas cervicovaginales.

Criterios citológicos en procesos benignos y malignos

Capítulo 7

En citología, al examinar y evaluar las células en los diferentes procesos, es necesario conocer las alteraciones nucleares y citoplasmáticas, a partir de las cuales se consigna el diagnóstico.

Alteraciones nucleares y citoplasmáticas

Estas alteraciones son las siguientes:

1. Cariomegalia.
2. Anisocariosis.
3. Multinucleación.
4. Hiperchromasia.
5. Macronúcleo.
6. Aberraciones de la cromatina.
7. Mitosis.
8. Vacuolización.
9. Inclusión.
10. Deformaciones celulares.
11. Anisocitosis.
12. Aumento de la relación núcleo/citoplasma.
13. Vacuolización atípica del citoplasma.
14. Queratinización.
15. Formaciones perladas.
16. Picnosis.
17. Vacuolización del núcleo.

Cariomegalia

Es un criterio significativo, consiste en aumento desproporcionado del tamaño o volumen celular, sin agrandamiento del citoplasma, llenan al menos 1/3 del volumen celular. La cariomegalia es más notable en las células que se derivan del epitelio escamoso que las que provienen del

epitelio columnar o cúbica; altera de modo apreciable la relación núcleo/citoplasma de un determinado tipo celular. Se suele observar, a veces, en células benignas, como en las endocervicales y en las procedentes de la pelvis renal.

Anisocariosis

Este criterio se refiere a la variabilidad del tamaño o morfología del núcleo, en células del mismo tipo o del mismo grupo, no así, en células aisladas. Es un criterio importante y de temprana aparición. Los núcleos se caracterizan por irregularidad de sus contornos, bordes lobulados y escotaduras que lo asemejan o dan aspecto de núcleos múltiples.

Multinucleación

Es importante cuando se asocia a la atipia nuclear (Fig. 7.1).

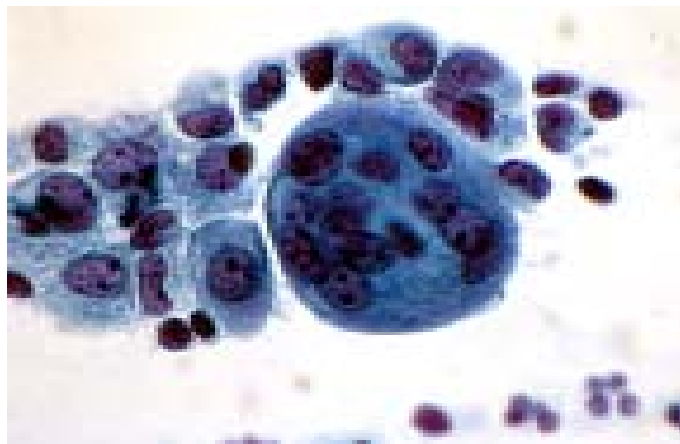


Fig. 7.1. Multinucleación.

Hipercromasia

Puede ser ligera o marcada, se producen cuando los núcleos aparecen muy coloreados, lo que hace difícil reconocer su estructura. La causa es el aumento del contenido de ácido desoxirribonucleico (ADN). Una falsa impresión de hipercromasia (seudohipercromasia), se produce, a veces, por la picnosis, el núcleo oscuro, uniformemente teñido, es usual que indique degeneración. La hipercromasia se manifiesta de modo más típico, en núcleos bien preservados, activos, con aumento del tamaño de la cromatina y pérdida de los finos detalles estructurales.

Macronucléolo

Nucléolo anormal importante, el término se utiliza para designar, tanto el nucléolo verdadero, como a los cromocentros o cariosomas, pues su diferenciación con las técnicas de rutina no es siempre posible. El nucléolo verdadero tiñe de rojo, es un importante cambio nuclear que se observa en células neoplásicas, su hallazgo, en número de uno o varios, en una célula aislada, se debe considerar sospechoso de malignidad, pero es de señalar que no todas las células malignas muestran nucléolos (Fig. 7.2).

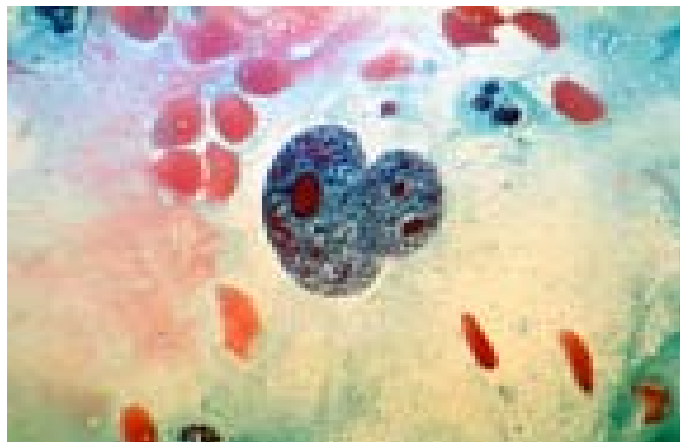


Fig. 7.2. Macronucléolo.

Aberraciones de la cromatina

Es la cromatina distribuida de manera irregular. Son las alteraciones más importantes que se encuentran en la estructura interna del núcleo.

La cromatina se condensa por debajo de la membrana nuclear, confiriéndole un aspecto granular y engrosado. El aspecto más frecuente del núcleo maligno está dado por la masa de cromatina hipercromática (cromocentros de Koller) que producen las diversas alteraciones del dibujo cromatínico.

Mitosis

Es un criterio importante de malignidad cuando las células son anormales; se debe entender por tales, a las que tienen distribución irregular de los cromosomas o fusión de estos, y mitosis con más de dos centriolos y husos. Se observa mitosis tetrapolares y multipolares con dispersión de

cromosomas fuera de las figuras carioquinéticas. Como consecuencia de esta división celular anormal pueden resultar células con un número anormal de cromosomas.

Vacuolización

Puede ser única o múltiple; está formada por estructuras esféricas de tamaño variable; puede rellenar por completo el citoplasma, confiriéndole una apariencia espumosa; el contenido puede ser acuoso, mucoide, etc., o tener material granuloso, como en el caso de las *Clamydias*, o, contener restos de células inflamatorias.

Inclusión

Se trata de elementos citoplasmáticos de diversos grados de estructuración, tales como: gránulos de pigmentos, leucocitos o restos celulares. Es frecuente la inclusión de gránulos, leucocitosis, y restos celulares por histiocitos (Fig. 7.3).

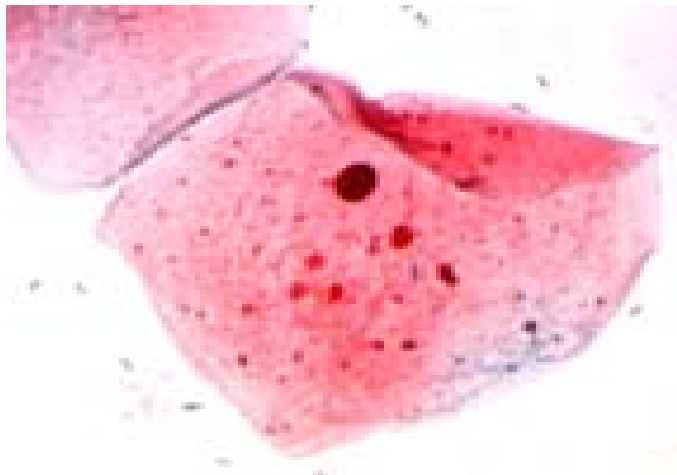


Fig. 7.3. Inclusión.

Deformaciones celulares

Se trata de modificaciones inhabituales del citoplasma, como las células de "renacuajo", en "botella", o fibras fusiformes o acintadas estrechas con uno o dos núcleos hipercromáticos (Fig. 7.4).



Fig. 7.4. Deformaciones celulares.

Anisocitosis

Se refiere a la variabilidad en el tamaño celular, de un mismo tipo y grupo de células. Es consecuencia de la existencia simultánea de células en crecimiento y células degeneradas, las primeras mayores que las segundas.

Aumento de la relación núcleo/citoplasma

Es un criterio muy significativo, se debe al aumento desproporcionado del volumen nuclear.

El índice de la relación núcleo/citoplasma (n/c) se expresa de la forma siguiente:

$$\text{Relación n/c} = \frac{\text{Volumen nuclear}}{\text{Volumen celular} - \text{Volumen nuclear}}$$

Esta fórmula expresa el equilibrio entre el volumen del citoplasma y del núcleo, de modo que, cuando aumenta uno, debe aumentar el otro. El desequilibrio de la relación núcleo/citoplasma, según Rebertis (1970) es un estímulo para la división celular. Por lo general, las células más jóvenes tienen núcleos más voluminosos, aunque la regla no es constante.

Vacuolización atípica del citoplasma

La vacuolización atípica del citoplasma es marcada e intensa en el adenocarcinoma, se presentan como grandes vacuolas desiguales que rechazan el núcleo hacia la periferia y, a veces, contienen leucocitos polimorfonucleares u otros restos celulares, este fenómeno de fagocitosis es más frecuente en el carcinoma endometrial.

Queratinización

Se combina, frecuentemente, con la estratificación; aparecen anucleadas teñidas en rojo o naranja; se observan en lesiones acetoblanquecina del cérvix y del prolapso uterino.

Formaciones perladas

Son formaciones redondeadas, concéntri-camente estratificadas, con núcleos hipercromáticos. Las formaciones perladas se pueden observar también en los frotis con gran número de células superficiales eosinófilas.

Las formaciones perladas "malignas" se componen de células cancerosas que presentan los conocidos criterios de malignidad. Son formaciones pseudoperladas que pueden estar formadas por células columnares altas, adosadas en forma curva, unas sobre otras, se diferencian de las del carcinoma epidermoide por la orientación celular.

Picnosis

Es un núcleo denso, pequeño, con menos de $5\ \mu$ de tamaño, que es definido por Lencioni (1972) del modo siguiente: "los núcleos picnóticos son puntiformes, hipercromáticos, opacos y homogéneos, en los cuales no se puede encontrar ninguna estructura en su interior". Según Koss (1992) es una evidencia absoluta de muerte celular. Se observa tanto en procesos benignos como en malignos (Fig. 7.5).

Vacuolización del núcleo

Es un cambio degenerativo del núcleo, que puede resultar de la irradiación previa o desecación de mala extensión. Junto con la picnosis y la cariorrexis, es otro signo de muerte celular, previa a la fijación (Fig. 7.6).



Fig. 7.5. Picnosis.

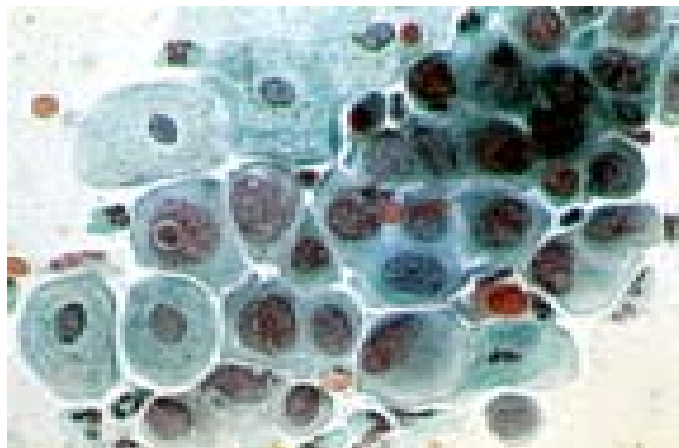


Fig. 7. 6. Vacuolización del núcleo.

Lesiones intraepiteliales cervicales

Capítulo 8

Las lesiones intraepiteliales cervicales fueron descritas como displásicas por Palmer y De Brux (1961), en el Congreso de Citología de Viena, y también son conocidas con las siglas NIC (neoplasia intraepitelial cervical). Estas deben ser consideradas como expresión alterada de la diferenciación celular, por lo que se describen como un grupo de alteraciones o estado del epitelio, que se caracterizan por anomalías de estructura y nucleares aún no malignas.

Los cuadros citológicos de estas lesiones tienen su origen durante la evolución que sigue la célula, de reserva o de reemplazo, después de su multiplicación y superposición.

Los tres factores que determinan el carácter de estas lesiones son: diferenciación, estratificación y maduración.

Las células de reserva destinadas a formar células columnares se pueden desviar multiplicándose y estratificándose, y experimentan diferenciación epidermoide. Este es el origen de la metaplasia, cuyas células diferenciadas en sentido epidermoide dan origen a células parabasales, intermedias y superficiales. Es decir, se ha producido una metaplasia epidermoide completa con: diferenciación, estratificación y maduración.

Pero puede ocurrir durante el proceso, una diferenciación normal, incierta o variable, una estratificación retardada o existir disturbios en la maduración, en tal caso, De Brux (1961) considera la discariosis como el más interesante disturbio de la maduración.

Las lesiones displásicas se localizan en el orificio cervical externo del canal endocervical, durante el proceso de una metaplasia. Se trata de auténticas lesiones precancerosas.

Aspecto histológico

Las neoplasias intraepiteliales cervicales se caracterizan por proliferación y maduración celular anormal con atipia nuclear.

La proliferación comienza en las capas basales y parabasales, con aumento del número de células parabasales inmaduras que se extiende en grado variable hacia las capas intermedias y superficiales. La maduración

anómala se manifiesta como pérdida de la polaridad y desorganización celular. El grado de maduración es inversamente proporcional a la gravedad de la lesión.

La atipia celular es el fenómeno más distintivo de las displasias intraepiteliales cervicales (NIC), y se localiza, en los estratos más bajos en las lesiones de bajo grado, y ocupa, poco a poco, más epitelio en los de alto grado. A la displasia intraepitelial siempre se le da el grado según la extensión de la proliferación de las células basales y parabasales atípicas.

Para cada una de las lesiones displásicas (NIC: I; II y III) son válidas las consideraciones siguientes:

1. La lesión puede progresar hacia un carcinoma infiltrante.
2. La lesión puede permanecer estable, con extensión o no a otras partes del epitelio.
3. La lesión puede progresar, de forma espontánea, o bien después de un tratamiento conservador.

Clasificaciones de las lesiones preneoplásicas

La primera clasificación citológica que se utilizó, en las lesiones preneoplásicas del cérvix, fue la propuesta por Papanicolaou (1928), que en la actualidad solo tiene un interés histórico. Según esta los frotis se dividen en:

- Clase I. Frotis normal.
- Clase II. Cambios benignos (inflamatorios).
- Clase III. Alteraciones celulares de dudosa interpretación. Sugiere células displásicas atípicas con diferentes grados de diferenciación.
- Clase IV. Citología muy sugestiva de malignidad.
- Clase V. Conclusiva de malignidad.

La crítica que mereció esta clasificación fue la de no emplear una terminología equivalente a la que se emplea en anatomía patológica, lo que imposibilita la correlación directa con los hallazgos histopatológicos.

La siguiente clasificación que se utilizó refleja un intento de establecer la correspondencia con las imágenes anatomopatológicas. Así, esta nomenclatura propuesta por Reagan (1953), subdivide las lesiones intraepiteliales en:

1. Displasia leve.
2. Displasia moderada.
3. Displasia severa.
4. Carcinoma *in situ*.

Es decir, los mismos términos empleados por la anatomía patológica.

Tras los conocimientos obtenidos en los últimos años, en lo fundamental el tipo clínico-patológico y en especial de biología molecular, del virus del papiloma humano (HPV), con muy distinta capacidad oncogénica, es un claro ejemplo de la dificultad de mantener la idea de enfermedad única.

El esquema clásico de displasia intraepitelial, no incluye en su espectro a las lesiones con cambios secundarios a la infección por el virus del papiloma humano (HPV), hecho que no se podía mantener con el estado actual de conocimientos. Todo dio lugar a que, en 1988, en la localidad de Meryland, Estados Unidos, se reunieran diferentes sociedades de patólogos y ginecólogos para estudiar y analizar las diferentes nomenclaturas conocidas hasta la fecha, y en vista de, que el papiloma virus humano se asocia como precursor del cáncer cervical y con la enfermedad del tracto genital inferior, acordaran una nueva clasificación que se denominó: Sistema Bethesda, cuyo aporte principal es la propuesta del término lesión intraepitelial escamosa (SIL) (squamous intraepithelial escamosa lesión). La cual la divide en:

1. Lesión intraepitelial escamosa bajo grado.
2. Lesión intraepitelial escamosa alto grado.

Refleja datos morfológicos de las lesiones escamosas preinvasoras y la relación con la infección por el virus del papiloma humano. Establece así, el riesgo oncogénico de las lesiones, y determina la decisión entre: la realización de tratamientos agresivos o conservadores.

El término lesión, en lugar de neoplasia, evita el hecho de suponer que las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado sean verdaderas neoplasias, ya que es posible que muchas de estas presenten infecciones virales con una potencialidad oncogénica nula o mínima.

Un término introducido es ASCUS, que significa "atipias de células escamosas de significado indeterminado" y que se define por el Sistema Bethesda como: alteraciones escamosas que son más marcadas que las atribuibles a cambios reactivos, pero que, desde el punto de vista cuantitativo o cualitativo no encajan en el concepto de neoplasia cervical intraepitelial. Pacientes con este diagnóstico se deben seguir de forma regular con controles clínicos-citológicos.

Los cambios morfológicos pueden afectar, tanto a las células superficiales como a las profundas, así como, a células metaplásicas.

En otras palabras, el término AGUS, que significa "atipia de células glandulares de significado indeterminado" y que se define según el Sistema Bethesda como: alteraciones glandulares de significado incierto, se trata, de células glandulares, endometriales o endocervicales, que

muestran cambios morfológicos de más importancia que los descritos como reactivo, pero que no presentan imágenes concluyentes de malignidad.

Adecuación de la muestra.

Sistema Bethesda

Dada la necesidad de unificar los criterios para calificar una prueba citológica, no útil, para el diagnóstico en los laboratorios de citología, se plantea la clasificación que expone los criterios sobre la adecuación de la muestra para su evaluación.

La nomenclatura para la citología cervicovaginal, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aprobada por el programa en Cuba continúa siendo la misma.

Cuatro elementos constituyen la adecuación de la muestra para la detección de anormalidades del cuello uterino, estos son los siguientes:

1. Identificación de la paciente y la muestra.
2. Información clínica adecuada.
3. Interpretación técnica.
4. Composición celular, células escamosas y elementos de la zona de transformación (células endocervicales o células metaplásicas).

Cuando se tienen en cuenta estos aspectos las muestras se pueden clasificar como:

1. Satisfactoria.
2. Satisfactoria con limitaciones.
3. No satisfactoria (no útil).

Las definiciones y criterios para la adecuación de la muestra son los siguientes:

1. Satisfactorio: indica que la muestra reúne las condiciones siguientes:
 - a) Cumple con todos los requisitos anteriores (1; 2 y 3).
 - b) Composición celular, adecuada:
 - Presencia de células escamosas bien conservadas que ocupan, al menos, 10 % de la superficie del frotis y células de la zona de transformación (células endocervicales o metaplásicas), al menos 2 grupos de células con más de 5 de estas por grupo.
- Esta clasificación se aplica a las muestras, tanto de mujeres premenopáusicas, como posmenopáusicas, excepto, en la situación de la atrofia marcada en las que las células metaplásicas y endocervicales no se pueden distinguir de las células parabasales.

En caso de cambios atróficos marcados, la ausencia de componente endocervical/zona de transformación que no se puede identificar, no afecta la categoría de adecuación de la muestra.

2. Satisfactorio con limitaciones: son las pruebas en las que, si bien se puede realizar un diagnóstico, este está limitado por:

- a) Carece de información clínica de la paciente.
- b) Características de la muestra que incluye: sangre en partes densas, inflamación, áreas gruesas, mala fijación, artefacto de aire, contaminación, etc., que comprometen la interpretación en más de 50 % y menos de 75 % de las células que no se pueden valorar al microscopio.
- c) Ausencia de componente endocervical/zona de transformación. Un informe de satisfactorio para la evaluación, pero limitado por la ausencia de componente endocervical/zona de transformación, no es necesario que se repita la muestra.

Los factores de la paciente tales como: localización de la zona de transformación, edad, embarazos y terapia anterior, pueden limitar la habilidad para obtener la muestra endocervical.

3. Insatisfactorio (no útil): cuando los frotis no son aptos para el diagnóstico. Las ausencias son:

- a) Falta de identificación de la paciente o los requisitos de la solicitud.
- b) Daños en la muestra que impidan su procesamiento, ejemplo: rotura.
- c) Dificultad para interpretar la muestra de aproximadamente 75 % o más de las células epiteliales.

La denominación insatisfactoria, indica que la muestra no es confiable para detectar lesiones en el epitelio cervical. Sin embargo, cualquier anormalidad epitelial es de suma importancia y se debe informar sin tener en cuenta lo apropiado de la muestra.

Si se observan células anormales, nunca se debe catalogar como insatisfactoria. Tales casos se deben considerar satisfactorios o satisfactorios pero limitados y explicar las causas.

Con el argumento de los criterios antes mencionados, una minoría sostiene la observación, de que, las muestras que contienen células anormales se deben considerar de manera automática "satisfactorio".

No es necesario reflejar en el diagnóstico citológico final estas tres categorías. El documento es para conocimiento del tecnólogo en el momento de interpretar un frotis citológico.

Lesiones displásicas cervicales

Son lesiones localizadas en el orificio cervical externo del canal endocervical, que se producen en la evolución de una metaplasia. Se trata, de auténticas lesiones precancerosas.

Estas lesiones fueron descritas como displásicas, conocidas por las siglas NIC (neoplasia intraepitelial cervical), y se deben considerar como una expresión alterada de la diferenciación.

Citología de las displasias cervicales

La intensidad de las alteraciones nucleares, la relación núcleo/citoplasma y las características celulares permiten clasificar la lesión como: displasia leve, moderada y severa; y carcinoma *in situ*.

Cuando se afecta el orden y se pierde de forma gradual el control de las funciones básicas celulares, tales como, la división y la diferenciación, se produce la transformación displásica. Las células entonces retienen su capacidad mitótica, pero no se diferencian de manera adecuada conforme asciende en el epitelio, por lo que dicha proliferación es desordenada. Si estas alteraciones continúan progresando las células cada vez se diferencian menos, perdiendo entonces, sus características escamosas hasta que todo el espesor del epitelio esté formado por células indiferenciadas atípicas de morfología basaloide (carcinoma *in situ*).

Las muestras displásicas son siempre inflamatorias, con numerosos polimorfonucleares entremezclados con elementos inflamatorios como lo son los histiocitos.

En cuanto a la célula displásica su reconocimiento se basa especialmente en su núcleo, que es más voluminoso que su homólogo de una célula normal. Existe aumento de la relación núcleo/citoplasma, se tiñe muy intenso, esta noción de hipercromatismo es una constante en todas las lesiones y se debe al aumento del contenido de ácido desoxirribonucleico (ADN), con frecuencia motivado por proceso de poliploidía, cromatina distribuida de forma homogénea en el interior de un núcleo, carente de espacios vacíos de manera óptima.

El citoplasma del núcleo displásico está localizado dentro de una masa citoplásmica correspondiente a las características de las células basales, parabasales, intermedias o superficiales, lo cual orienta el grado de displasia.

Displasia leve (NIC I) (SIL bajo grado): se identifican células semejantes a las escamosas superficiales que se disponen, sueltas o en placas, de citoplasma amplio, claro, traslúcido, con bordes bien definidos. Los núcleos muestran una cromatina finamente granular de distribución

homogénea y algo hipercromáticos, se encuentran de forma discreta aumentado de tamaño, ocupando menos de la tercera parte del área total de la célula (Fig. 8.1).

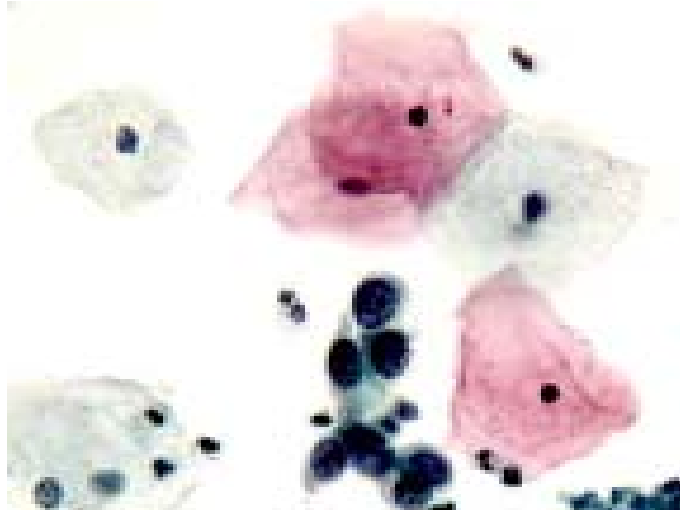


Fig. 8.3. Neoplasia intraepitelial (NIC III).

Displasia moderada (NIC II) (SIL alto grado): junto a imágenes de displasia leve, se observa atipia citológica en células intermedias y parabasales altas. Existe un evidente aumento de la relación núcleo/citoplasma, debido no solo al aumento del tamaño nuclear, que representa entre la tercera parte y la mitad de la superficie celular, sino a la disminución del citoplasma, que es basófilo, aunque en ocasiones, puede ser eosinófilo. Los núcleos son algo hipercromáticos, redondeados u ovales, aunque en ocasiones pueden ser fusiformes o irregulares, con cromatina de distribución homogénea (Fig. 8.2).

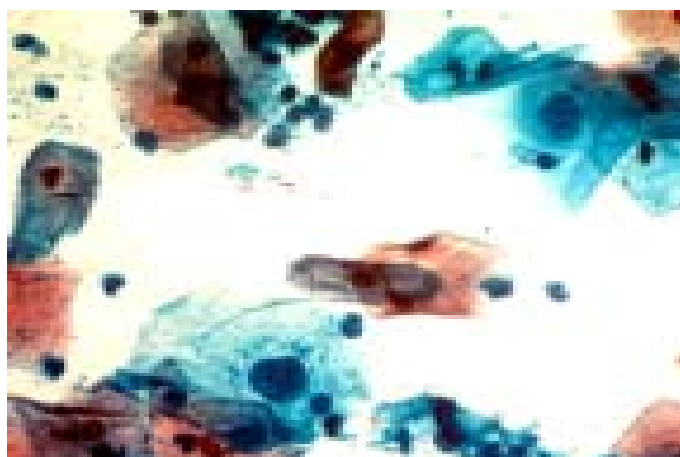


Fig. 8.1. Displasia leve (NIC I).

Neoplasia intraepitelial cervical (displasia severa) NIC III : se identifican células de aspecto parabasal de formas muy variables, pueden ser redondas, ovales, fusiformes o irregulares. Se disponen en forma aislada o en grupos sincitiales de bordes mal definidos. En general, los citoplasmas son pequeños y forman un discreto anillo alrededor del núcleo. La relación núcleo/citoplasma se encuentra aumentada, con unos núcleos que alcanzan al menos dos terceras partes de la superficie celular. Son hipercromáticos y de forma irregular. La cromatina es tosca, granular y de distribución no homogénea (Fig. 8.3).

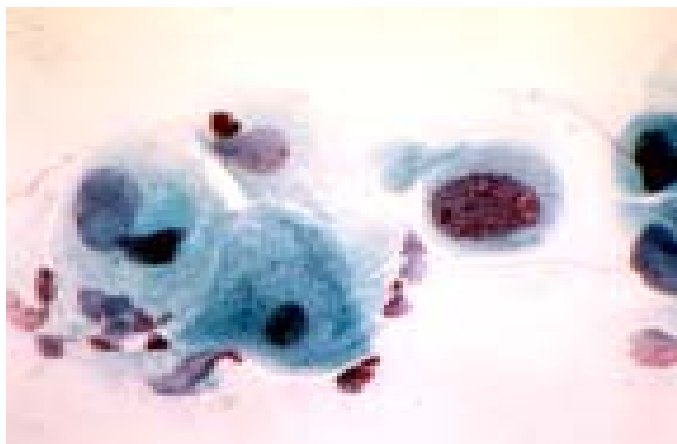


Fig. 8.2. Displasia moderada (NIC II).

Carcinoma in situ: es el carcinoma del epitelio plano ectocervical, que no ha traspasado la frontera basal, por lo tanto, todas las alteraciones se encuentran circunscritas al espesor del epitelio.

Histológicamente se observa formado por una cinta epitelial que no sobresale del espesor del epitelio plano pavimentoso, con células embrionarias atípicas perfectamente alineadas a nivel de la membrana basal.

En el cuadro citológico se observan células pequeñas (basales y parabasales) de citoplasma escaso cianófilo, pálido, núcleos hipercromáticos, de cromatina densamente granular, grueso, tosca. Se disponen por lo general de forma lineal o en fila india, en la dirección en que se hace la extensión del material cuando se obtiene la muestra. Fondo del frotis limpio. No hay diátesis tumoral.

Carcinoma epidermoide

Capítulo 9

Es curioso observar que los carcinomas epidermoides no se inician a partir del epitelio escamoso estratificado exocervical, sino, en el epitelio glandular endocervical situado en el orificio externo del canal endocervical, que es la zona de transformación entre el epitelio endocervical y el epitelio malpighiano del exocérnix.

La probabilidad de cualquier displasia de progresar a carcinoma infiltrante varía, lo que depende, en cierta medida, del grado de displasia. Así, es lógico pensar, que la probabilidad es mayor en las lesiones de alto grado y menor en las lesiones de bajo grado. La presencia de un virus de tipo agresivo no parece ser suficiente para que lesiones intraepiteliales de bajo grado progresen a lesiones de alto grado, o incluso, a carcinomas. Esto es, por el hecho de que solo un porcentaje de los pacientes con lesiones de bajo grado y virus agresivo desarrollan carcinomas.

Se llega a esta conclusión por el largo período necesario para desarrollar un carcinoma en lesiones intraepiteliales, así como, el hecho de que se han detectado virus agresivos en parejas sexuales, sin relación con la existencia de carcinomas. Por todo esto, no solo la presencia del virus papiloma humano (HPV) parece ser determinante en el desarrollo del carcinoma, sino que existen otros cofactores implicados en la génesis de este, como son:

1. Sustancias carcinógenas, como el tabaco.
2. Infecciones microbiológicas y virales coexistentes.
3. Hormonas: al respecto, se plantean, que algunos anticonceptivos orales son un factor de riesgo en el desarrollo del cáncer.
4. Estado inmunológico del paciente, ya que la inmunodeficiencia desempeña importante papel en la patogenia de la infección por el virus del papiloma humano y la evolución hacia las neoplasias.
5. Activación de los oncógenos.
6. Déficit en la dieta, sobre todo en lo que respecta a la vitamina A y sus precursores.
7. Exposición a radiaciones.
8. Otros factores, como la inflamación y la irritación crónica del epitelio, dentro de las menos importantes.

El carcinoma epidermoide infiltrante del cérvix uterino consiste en el estadio final de la transformación neoplásica del epitelio escamoso. Es la segunda neoplasia más frecuente en la mujer, y supone 70 % de los tumores malignos del cérvix. Puede aparecer alrededor de los 17 años y más de 70 años de edad, aunque la edad media es de 50 años.

Desde el punto de vista clínico, cuando son de pequeño tamaño por lo general son asintomáticos, y solo se detectan mediante la combinación de citología, colposcopia y biopsia. Cuando se desarrollan, son capaces de producir sintomatología y, de esta, el hallazgo más característico es la hemorragia vaginal: poscoital y posmenopáusia, que se puede manifestar como leucorrea en "agua de lavado de carne".

Se reconocen tres tipos histológicos, estos son:

1. Carcinoma epidermoide de células grandes, no queratinizantes.
2. Carcinoma epidermoide de células queratinizantes.
3. Carcinoma de células pequeñas.

El interés de esta clasificación es en específico pronóstico, siendo el carcinoma de células grandes no queratinizante el más favorable, y el carcinoma de células pequeñas el de peor comportamiento. No obstante, el pronóstico real de un caso se establece con la ayuda de factores que afecten parte o la totalidad de la vagina, así como, que infiltre estructuras vecinas como son la vejiga, recto, etc.

Carcinoma microinvasivo

Se considera microinvasivo, en los casos en que el tumor ya no está limitado al epitelio, sino que ha infiltrado el corion, pero en una pequeña proporción. El diagnóstico de carcinoma microinvasivo es histológico, y depende, de la extensión de la infiltración en el estroma.

El examen citólogo no puede reconocer el grado de infiltración mediante el estudio del frotis. Por esto, el diagnóstico de carcinoma microinvasivo no se puede hacer mediante citología.

Sin embargo, es importante detectar la presencia de cambios celulares que sugieran invasión del estroma, en un frotis que muestra una lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Estos cambios son:

1. Aumento en la variabilidad del tamaño celular.
2. Queratinización citoplasmática.
3. Presencia de nucléolo.
4. Disposición pseudosincitial de los grupos celulares.

En estos casos, el diagnóstico citológico debe sugerir que, junto a la lesión intraepitelial, existe la posibilidad de una invasión del estroma.

Carcinoma infiltrante

En el diagnóstico citológico del carcinoma infiltrante, en un pequeño porcentaje de casos, ya sea por la localización en el canal endocervical o porque no sea evidente en la clínica, la muestra citológica puede servir para establecer un diagnóstico inicial, pero puede ser más difícil de establecer que el diagnóstico del carcinoma *in situ*. Esto se debe a la existencia de necrosis, sangre y detritus celulares que pueden ocultar la presencia de las escasas células tumorales que, por otra parte, se pueden encontrar muy degeneradas.

No es posible el diagnóstico citológico de los tres tipos de carcinomas infiltrantes en la mayor parte de los casos; sin embargo, desde el punto de vista didáctico se establecen varios criterios diferenciales, los cuales se explican a continuación:

1. Carcinoma infiltrante queratinizante: se identifican células escamosas queratinizadas, que muestran formas atípicas (en fibra, en "renacuajo", etc.), los núcleos suelen ser grandes, irregulares, rara vez se identifica nucléolo. Las células tumorales se disponen aisladas, aunque pueden formar grupos de tamaño variable (Fig. 9.1).

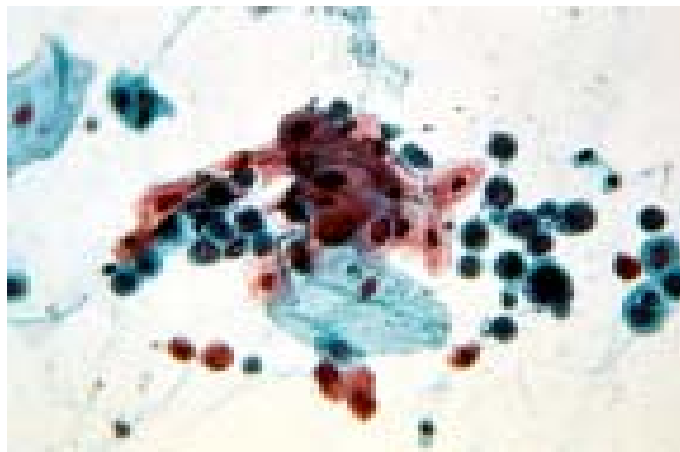


Fig. 9.1. Carcinoma infiltrante queratinizante.

2. Carcinoma epidermoide infiltrante no queratinizante a células grandes: los grupos de células tumorales son grandes, de citoplasma basófilo, con aumento claro de la relación núcleo/citoplasma. Los núcleos aumentados de tamaño presentan una intensa anisocitosis (Fig. 9.2).

La membrana nuclear es irregular y está engrosada debido a la presencia de marginación cromatinica. La cromatina es granular y tosca, con bandas gruesas y espacios claros paracromatínicos (3). Se pueden identificar macronucléolos (2). Las células se disponen en grupos y tienden a amontonarse (1), aunque también se pueden observar células malignas aisladas.

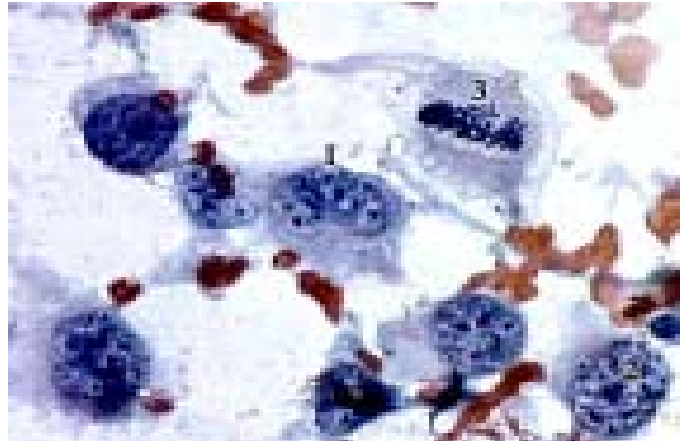


Fig. 9.2. Carcinoma epidermoide infiltrante no queratinizante a células grandes.

3. Carcinoma epidermoide infiltrante no queratinizante a células pequeñas las células se disponen sueltas (1) o en grupos (2). Son de pequeño tamaño y de forma redondeada, con escaso citoplasma basófilo y alta relación núcleo/citoplasma. El núcleo es hipercromático sin nucléolo (Fig. 9.3).

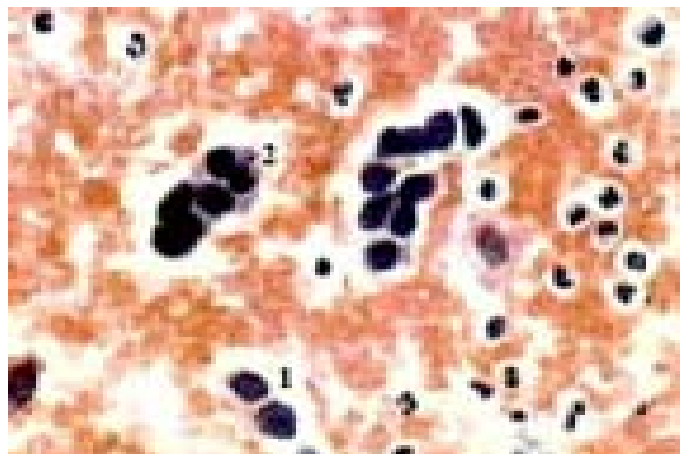


Fig. 9.3. Carcinoma epidermoide infiltrante no queratinizante a células pequeñas.

Adenocarcinoma del cuello uterino

Capítulo 10

La incidencia del carcinoma de cérvix corresponde a 15 % de todas las neoplasias cervicales.

Casi un tercio de los casos se asocia a una lesión escamosa, lo que significa un aproximado de 75 % en los casos de adenocarcinoma *in situ*. Se puede identificar gran variedad de tipos de adenocarcinoma en el endocérnix, pero el adenocarcinoma bien diferenciado con secreción de moco es el más frecuente, otros son: el endometriode, el intestinal, el de células claras, el seroso, el carcinoma adenoide quístico, etc.

Para aunar estos conceptos, se ha propuesto el término de neoplasia intraepitelial glandular. La citología cervicovaginal no ha sido tan útil en la identificación de lesiones glandulares como lo es en la identificación de lesiones escamosas.

La dificultad para la detección de lesiones glandulares, quizás estriba, en la topografía de estas en el canal endocervical, o en las criptas glandulares. Además, es cierto que las atipias de las células glandulares pueden ser muy difíciles de interpretar. No fue hasta los años 80 que las lesiones precursoras del adenocarcinoma, como la displasia glandular y el adenocarcinoma *in situ*, se describieron en citología.

Al igual que ocurría en el epitelio escamoso, el adenocarcinoma del cérvix puede estar bien circunscrito al epitelio, sin infiltrar el estroma, lo que se denomina adenocarcinoma *in situ* (AIS), o infiltrar el tejido conjuntivo subyacente, formando un adenocarcinoma infiltrante. Estas dos circunstancias presentan aspectos diferentes en citología.

Adenocarcinoma *in situ*

En el estudio citológico (Fig. 10.1) se puede encontrar un fondo inflamatorio en dos tercios de los casos, y un fondo limpio, en el tercio restante. Se identifican placas con abundante celularidad, formadas por células glandulares, en cuyos bordes se puede ver pseudoestratificación y amontonamiento nuclear (plumaje). En ocasiones se pueden identificar pequeños nidos glandulares, estructura rocetoide (1), con núcleos pseudoestratificados periféricos y citoplasma orientados hacia la luz glan-

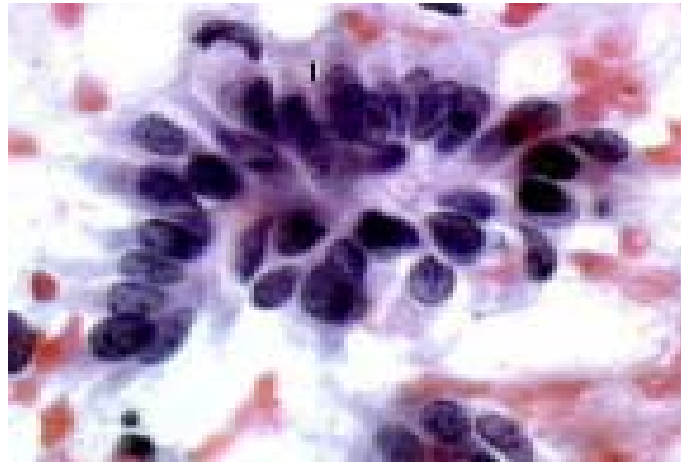


Fig. 10.1. Adenocarcinoma *in situ*.

dular, inmersos en estas placas o sueltos por los frotis.

Parece claro que el diagnóstico citológico del adenocarcinoma *in situ*, se basa en criterios arquitectónicos y no en la atipia que se identifica en las células. En el diagnóstico del adenocarcinoma *in situ*, se deben tener en cuenta todas las lesiones, tanto inflamatorias como degenerativas, necróticas o de reparación, que pueden plantear problemas en el diagnóstico diferencial.

Adenocarcinoma infiltrante

Este tumor presenta diferentes grados de diferenciación, con un espectro que va, desde el adenocarcinoma bien diferenciado al adenocarcinoma poco diferenciado. En el caso del adenocarcinoma muy bien diferenciado, la citología se puede superponer a la descrita para el adenocarcinoma *in situ*. En casos menos diferenciados, las células forman grupos tridimensionales, formado por células grandes con citoplasma amplio y con frecuencia vacuoladas.

En ocasiones, se puede identificar cierta polaridad nuclear visible, sobre todo, en zonas periféricas de los grupos. Si bien, los criterios que indican infiltración, como la presencia de diátesis tumoral y macronucléolos, pueden estar presentes, también pueden estar ausentes en caso de adenocarcinoma bien diferenciado (Fig. 10.2).

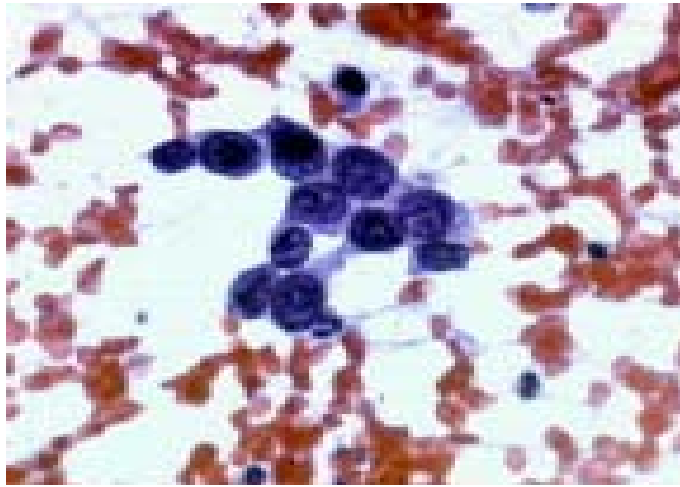


Fig. 10.2. Adenocarcinoma infiltrante endocervical.

Citopatología de vulva, vagina y endometrio

Capítulo 11

El estudio de las células de la vulva, vagina y endometrio es de gran importancia para determinar, de forma oportuna, el grado de lesión y de esta forma realizar tratamiento en los casos en que esta exista.

Citología de la vulva

La citología de la vulva tiene interés muy inferior a la del cérvix, ya que, en esta localización, muy pocas veces el estudio citológico pone de manifiesto la existencia de lesiones neoplásicas no sospechosas en la clínica. Sin embargo, la citología puede aportar información en numerosas patologías inflamatorias y neoplásicas de esta localización.

Técnicas de obtención del material

Se basa en el raspado de la lesión para obtener material celular que se deposita en los portaobjetos. Cuando presenta una gruesa capa de queratina, es necesario realizar un raspado vigoroso, para liberar dicha capa y obtener material de la zona más profunda. Cuando la lesión que se ha de estudiar es ulcerada, basta con suave raspado de esta, incluso con realizar una impronta del portaobjeto sobre la propia úlcera y, de esta forma, obtener un material adecuado para el estudio citológico.

Citología normal

La citología normal de la vulva está representada por una mezcla, en proporciones variables, de células escamosas superficiales y células enucleadas.

Cuando la muestra corresponde a los labios mayores, predominan las escamas enucleadas, mientras la que se obtiene de los labios menores, recuerda más a una muestra vaginal, por el predominio de células con núcleo. Si no existe ningún proceso morboso, la muestra presenta un fondo limpio y las células inflamatorias son muy poco frecuentes.

Citología en procesos inflamatorios e infecciosos

Existe gran proporción de infecciones y procesos inflamatorios que pueden afectar a la vulva, muchos de los cuales, al igual que la localización cervicovaginal, requieren el estudio microbiológico para la identificación exacta del agente causal. No obstante, ya se comentó en capítulos anteriores, como la citología es capaz de aportar información significativa de estos procesos, los cuales son:

1. Infecciones virales como el herpes, *Papilomavirus*, *Citomegalovirus* o *Molluscum*: son posibles de reconocer mediante la identificación del efecto citopático que producen los virus en las células epiteliales. También la vulva se puede ver afectada en el proceso de infecciones virales sistémicas como el sarampión y la varicela.
2. Micosis por *Candida* o *Torula*: con una morfología citológica idéntica a las de otras localizaciones. Esto también ocurre con la infección por parásitos, como la *Trichomoniasis*, en la que se pueden afectar de forma simultánea la vagina y la vulva.
3. Enfermedades sistémicas, como la enfermedad de Crohn, la malacoplaquia o el pénfigo vulgar, pueden presentar también una afectación de localización en la vulva.
4. Distrofias vulvares o neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN): son gran número de dermatosis, como el liquen escleroso y el atrófico, entre otros. Desde el punto de vista citológico, el interés reside en la identificación, en estas lesiones, de cambios displásicos en las células del epitelio escamoso, ya que estas diferentes dermatosis en la actualidad no se pueden diagnosticar por citología. Sin embargo, el hecho de que gran proporción de estos casos se acompañen de hiperqueratosis, que en la citología se manifiesta de manera exclusiva en forma de escamas enucleadas, así como, el hecho de que en este contexto es difícil de interpretar el significado de que aparezcan en la muestra citológica, células escamosas con alteraciones morfológicas de "displasia", lleva a concluir, que la citología en las distrofias de la vulva aporta datos poco significativos y que su correcto diagnóstico se debe realizar mediante el estudio anatomopatológico, lo que coincide con el criterio de muchos otros autores.
5. Tumores malignos de la vulva: los tumores malignos de la vulva suelen afectar a pacientes adultas, añosas, y suponen 5 % de todos los tumores malignos del tracto genital femenino, seguido del carcinoma epidermoide *in situ*, y con una incidencia mucho menor que: el adenocarcinoma, el melanoma, las metástasis y los sarcomas.

6. Carcinoma epidermoide: es el más frecuente de la vulva, y puede afectar a los labios mayores, menores y el clítoris. La citología de estas lesiones puede no presentar características específicas. Al igual que ocurre en el cérvix, se ha puesto de manifiesto la presencia de papiloma virus con mayor frecuencia del tipo 16 y del tipo 6 y 11, en la variedad verrugosa de estos carcinomas.
7. Carcinoma *in situ* o enfermedad de Bowen: al igual que ocurre en el cérvix, en el que se reconocen tres diferentes grados de neoplasias intraepiteliales, en la vulva es posible realizar esta misma clasificación, denominando a las lesiones neoplásicas vulvares intraepiteliales (VIN I; VIN II y VIN III).
Desde el punto de vista citológico se observan células escamosas de morfología poligonal de mediano o pequeño tamaño, con núcleos voluminosos y cromatina grumosa hipercromática, que se disponen en grupos aislados y en placas poco cohesivas. Se suelen acompañar de fenómenos de hiperqueratosis y paraqueratosis, de manera que, en ocasiones, pueden recordar a los carcinomas *in situ* queratinizantes del cérvix.
8. Carcinoma epidermoide infiltrante: afecta con preferencia a pacientes añosas. Desde el punto de vista anatomopatológico se puede clasificar en:
 - a) Queratinizante.
 - b) No queratinizante de células pequeñas.
 - c) No queratinizantes de células grandes.

El aspecto citológico es superponible a sus contrapartidas en otras localizaciones, como el cérvix o el pulmón.

Citología de la vagina

El mayor interés de la citología vaginal es, la evaluación de la respuesta hormonal de las pacientes mediante el estudio citológico. No obstante, algunas lesiones neoplásicas y preneoplásicas pueden afectar primero a la vagina y, por lo tanto, se pueden identificar en las muestras citológicas rutinarias.

Técnica de obtención del material

Es importante que la muestra se obtenga, de tal forma, que el observador tenga la certeza de que no presenta contaminación por material cervical.

Citología en procesos inflamatorios e infecciosos de la vagina

La vagina se puede afectar por gran número de procesos inflamatorios e infecciosos, estos son los siguientes:

1. Tumores malignos de la vagina: tienen una escasa incidencia y suponen entre 1 y 2 % de todos los tumores malignos del tracto genital femenino.
 - a) Neoplasia vaginal intraepitelial: desde el punto de vista histológico y citológico, las lesiones son superponibles a las descritas en el cérvix y, según el Sistema Bethesda, la denominación del VIN I; VIN II y VIN III se ha sustituido por el de lesión intraepitelial escamosa (SIL) de bajo grado y alto grado, al igual que la localización cervical.
 - b) Carcinoma epidermoide: representa 90 % de los tumores malignos primarios de la vagina. Para considerar primario un carcinoma epidermoide de vagina, se debe demostrar la ausencia de tumor en la vulva y el cérvix.

Desde el punto de vista citológico, el más frecuente es el carcinoma epidermoide de células grandes, mientras que la variedad de células pequeñas es muy poco frecuente.
 - c) Adenocarcinoma: es una variedad de neoplasia poco frecuente. En la citología aparecen grupos de células grandes, de tamaño uniforme y núcleos muy voluminosos, con hiperchromatismo, irregularidades en la membrana nuclear y presencia de macronúcleo.

Citología de endometrio

La citología de endometrio es la más difícil de interpretar dentro del área de citología ginecológica. Es necesario tener buen conocimiento de la citología normal del endometrio, para poder diagnosticar las lesiones premalignas y el carcinoma de este. El estudio citológico se puede realizar mediante la obtención directa de un frotis (toma endometrial directa) o por interpretación de las células endometriales que aparecen en la citología cervicovaginal (indirecta).

La toma endocervical directa se obtiene por diferentes métodos que realizan un cepillado o barrido de la cavidad endometrial. No requiere anestesia general y las complicaciones son poco frecuentes. La toma se debe hacer en condiciones muy estériles. Este procedimiento no se puede aplicar, en general, a programas de pesquiasaje de cáncer de endometrio

y su utilización se recomienda en específico a mujeres con riesgo elevado de presentar carcinoma de endometrio, o aquellas en las que se sospeche especialmente en la clínica, por un sangrado anómalo, la posible existencia de una lesión endometrial, así como, en pacientes posmenopáusicas.

También se debe practicar una toma directa en pacientes que presenten anomalías del epitelio glandular en frotis cervicovaginales, para la búsqueda de lesiones endometriales.

Tipos de toma de muestra

Se han descrito numerosos dispositivos para obtener material de endometrio con resultados variables, que dependen de la técnica en sí y de la habilidad de la persona que las realiza, estos son los siguientes:

1. Aspirado endometrial: se trata de una cánula de plástico o metal con una jeringa para la aspiración. El material se extiende sobre un portaobjetos.
2. Lavado de la cavidad endometrial: consiste en introducir suero salino en la cavidad endometrial, que lava o barre la superficie del endometrio y que después se aspira. Se procede, entonces, al centrifugado del líquido.
3. *Jet-Wash*: se trata de una irrigación continua de líquido, que lava la cavidad endometrial y que se aspira con presión negativa. El material se centrifuga para su posterior extensión. Otros autores recomiendan el empleo de filtros (*millipore* o *nucleopore*).
4. Cepillado endometrial: consiste en un cepillo rotatorio que raspa la cavidad uterina. El material que se recoge se extiende de manera directa sobre el portaobjetos.
Parece ser, que esta técnica es la que recoge más y mejor el material, con buen estado de conservación, y la que tiene menor proporción de materiales inadecuados.
5. Muestra de recogida directa: la distribución y la cantidad del material de una muestra, dependen, de la técnica de la toma. Por lo general se pueden obtener fragmentos macroscópicos, e incluso, se pueden introducir en parafina. En esta, la contaminación de células endocervicales es muy frecuente. Son iguales a las que se obtienen en la toma endocervical.

Citología normal del endometrio

Las células epiteliales del endometrio normal son de tres tipos:

1. Células secretoras.
2. Células ciliadas.
3. Células intercalares.

Se encuentran en proporción variable, dependiendo del estadio del ciclo y del estado funcional del endometrio.

Según la disposición, las células tienen aspecto: redondo, oval, cuboides o columnar.

Durante la fase proliferativa, las células no ciliadas o secretoras son de pequeño tamaño, con escaso citoplasma; el núcleo es redondo y oval, con cromatina fina y uno o dos cromocentros. En la fase secretora, estas células adquieren mayor tamaño, con aumento del citoplasma en el que se pueden ver pequeñas vacuolas. El núcleo puede estar rechazado en un extremo de la célula. Al final de la fase secretora, el núcleo presenta signos de degeneración y aparece indentado.

Las células ciliadas son prismáticas y, como su nombre lo indica, poseen cilios, bien visibles en ocasiones, que se encuentran en el borde libre de la célula. El núcleo es central y granular y se distinguen dos o tres macrocentros.

Las células intercalares es posible que correspondan a células secretoras no granulares.

Las células del estroma son de tres tipos: superficiales, profundas y granulares.

Las superficiales son de pequeños tamaño en la fase proliferativa y aumentan a medida que avanza el ciclo; acumulan glucógeno en el citoplasma y se hacen poligonales hasta tener un aspecto epitelióide, con citoplasma espumoso en la fase luteínica.

Las células del estroma profundo son pequeñas y alargadas, e incluso, estrelladas. El núcleo es, en proporción, relativamente grande. En apariencia no cambian a lo largo del ciclo, ni bajo la influencia hormonal.

Las células granulares tienen una morfología variable. El citoplasma está finamente vacuolado y con pequeños gránulos. El núcleo es reniforme, con cromatina granular y, a veces, con macrocentros visibles.

Hiperplasia de endometrio

Para facilitar su descripción, se dividen en típica y atípica.

Existen dos grandes problemas en cuanto a la diferenciación citológica de este tipo de lesión endometrial. Por una parte, las lesiones típicas son difíciles de diferenciar del endometrio normal; por otra, las hiperplasias atípicas pueden ser superponibles, desde el punto de vista citológico, a las alteraciones que se observan en el adenocarcinoma bien diferenciado de endometrio.

En la hiperplasia típica, la cantidad de material que se obtiene en las tomas es semejante o algo más abundante que en el endometrio normal,

por lo tanto, lo que se evalúa son los cambios celulares. Las células endometriales están aumentadas globalmente de tamaño nuclear, ligeramente hiper cromáticos, con cromatina en gránulos gruesos, bien distribuida y, algunas veces, se observan nucléolos. El citoplasma es homogéneo y está bien delimitado.

En la hiperplasia atípica, se desprenden abundantes células de gran tamaño, en forma de laminillas, o como cúmulos tridimensionales de células con amontonamiento nuclear. Las laminillas de células no presentan límites regulares, y con frecuencia hay pérdida de cohesión de las placas. Los núcleos son hiper cromáticos, con anisocariosis, más o menos pronunciada. La cromatina en grumos gruesos tiene una distribución algo irregular y se observan cromocentros y nucléolo. El citoplasma es algo abundante, a veces con vacuolas. A medida que aumenta la gravedad histológica, aumenta la disgregación celular, la anisocitosis y anisocariosis. En casos de intensa atipia, la diferenciación con el adenocarcinoma puede resultar imposible.

Adenocarcinoma de endometrio

Los adenocarcinomas de endometrio son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas, y se desarrollan con frecuencia a partir de los cambios proliferativos, que se hacen de forma progresiva más intensos, hasta terminar desarrollando un carcinoma. Estos tumores están influidos por otros factores hormonodependientes.

Hay otro grupo, menos frecuente, de tumores que no se desarrollan por medio de cambios proliferativos y que no son hormonodependientes, o lo son más débilmente, que dan lugar a tumores menos diferenciados y a otros tipos histológicos.

Es evidente que el tipo de células que se desprendan va a depender del tipo histológico de adenocarcinoma.

El hallazgo citológico más habitual corresponde a una diátesis hemorrágica con fibrina y abundantes detritos celulares y polimorfonucleares. Con frecuencia existe material necrótico (Fig. 11.1). En la toma directa, los grupos celulares suelen ser muy abundantes. Se pueden presentar en forma de laminillas, o como estructuras papilares o glandulares (Fig. 11.2), siendo lo más llamativo en los grupos celulares, la superposición. El tamaño de las células es mayor que en los casos de hiperplasia. Hay pérdida de la relación núcleo/citoplasma a favor del núcleo, que presenta cromatina en grumos de distribución muy irregular, reforzamiento, irregularidad de la membrana nuclear, un solo o varios nucléolos, que pueden estar en situación excéntrica. El citoplasma en cantidad variable, puede contener vacuolas y, a veces, hay fagocitosis de polimorfonucleares. Se pueden observar mitosis típicas y atípicas (Fig. 11.2).

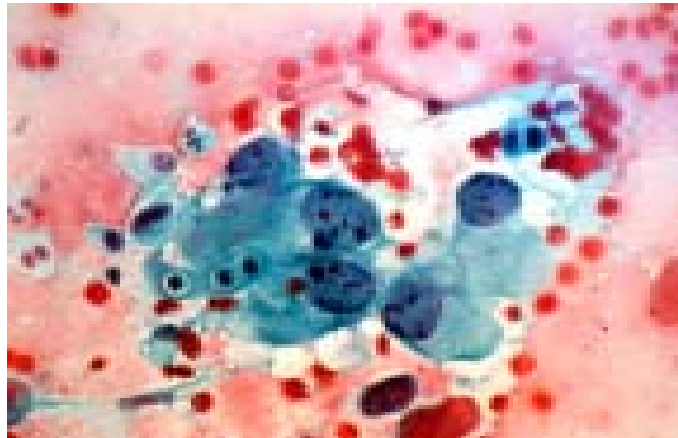


Fig. 11.1. Adenocarcinoma de endometrio. Se observan diátesis hemorrágica con abundantes detritos celulares y polimorfonucleares, así como, material necrótico.

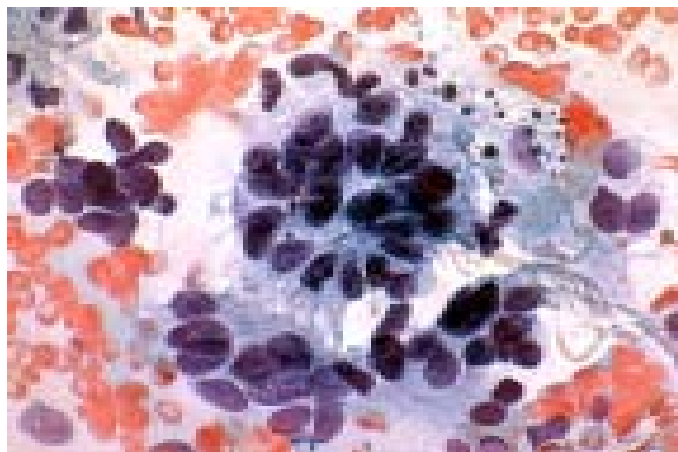


Fig. 11.2. Adenocarcinoma de endometrio.

Diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de cuello

Aunque el tipo de célula depende de la diferenciación histológica, en general, en el adenocarcinoma de cuello las células son de mayor tamaño con relación a las del carcinoma de endometrio. Las células del adenocarcinoma de cuello se desprenden en laminillas más regulares, presentan buena diferenciación, tendencia a la forma cúbica o columnar, núcleos muy grandes con macronúcleolos y la cromatina más granular

Bibliografía

- Benenson, A. S. (1985): *Control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. Ed. Científico Técnica, La Habana.
- Guyton, A. C. (1971): *Tratado de Fisiología Médica*. Editorial Pueblo y Educación, La Habana, pp. 1186-1195.
- Colectivo de autores (1982): *Texto para la formación de técnicos de citohistopatología*. Tomo 2, La Habana, pp. 157-158.
- Hidalgo Abud, F. (2001): *Manual de detección precoz del cáncer cervicouterino*, Editorial Ciencias Médicas, La Habana.
- Botella Llusia, J. y J.A. Clavero Núñez (1983): *Tratado de Ginecología*. Mecanismo de defensa del trato genital inferior, tomo III.1. Ed. Científico Técnica, La Habana, pp. 503-504.
- Víger, J. M. y R. García del Moral (1998): *Laboratorio y atlas de citología*, Editorial McGraw-Hill, Interamericana de España, pp. 37-41; 65-83.
- Villafuerte Valiente, J. R. (1989): *Agentes biológicos. Folleto complementario*. Ed. Editorial Pueblo y Educación, pp. 51-70.
- Lesione, L. J. (1972): *Progresos en Citología exfoliativa y endocrina*, Argentina, pp. 9-10.
- Maillet, M. (2000): *Manual para el diagnóstico citológico del cáncer cérvico uterino*, Francia.
- Rigol, O. (1988): *Temas de Obstetricia y Ginecología*. Ed. Científico Técnica, La Habana, tomo III, pp. 27-28; 64-65.
- García, R. (1970): *Alteraciones núcleo citoplasma, folleto complementario*, Editorial Ciencias Médicas, La Habana.
- Takahashi. M. (1982): *Atlas color. Citología del cáncer*. 2da. edición, Editorial Científico Técnica, La Habana, pp. 74; 161.