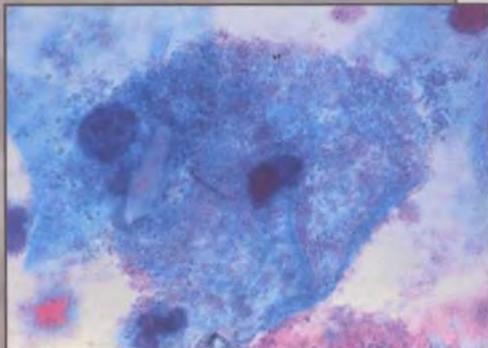
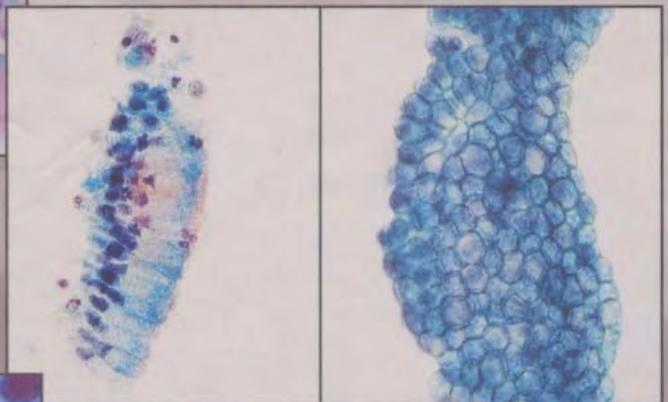
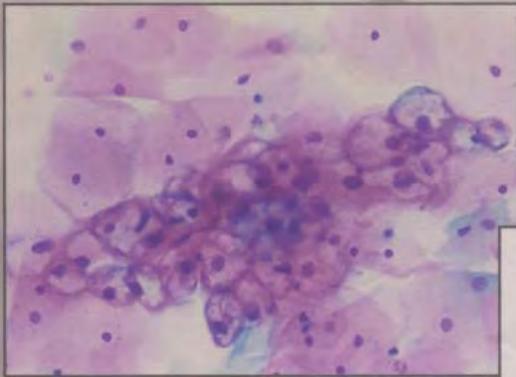


CITOLOGÍA GINECOLÓGICA

DE PAPANICOLAOU A BETHESDA

César Lacruz Pelea

Juliana Fariña González



***CITOLOGÍA
GINECOLÓGICA***

DE PAPANICOLAOU A BETHESDA

AUTORES

CÉSAR LACRUZ PELEA
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

JULIANA FARIÑA GONZÁLEZ
Hospital Clínico Universitario San Carlos (Madrid)

COLABORADORES

JAVIER SÁENZ SANTAMARÍA
Hospital Perpetuo Socorro (Badajoz)

INMACULADA CATALINA FERNÁNDEZ
Hospital Perpetuo Socorro (Badajoz)

JOSÉ ANTONIO LÓPEZ GARCÍA-ASENJO
Hospital Clínico Universitario San Carlos (Madrid)

EDUARDO VILAPLANA VILAPLANA
Hospital Universitario San Juan (Alicante)

JORGE CALVO DE MORA ÁLVAREZ
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

JOSÉ ANTONIO GIMÉNEZ MAS
Hospital Royo Villanova (Zaragoza)

PRESENTACIÓN

El énfasis creciente en la detección precoz del cáncer cervical ha hecho de la citología ginecológica una técnica diagnóstica de primer orden de ámbito mundial. Los principales implicados en la lucha contra esta grave enfermedad, ginecólogos, citopatólogos y citotécnicos, debemos trabajar de forma conjunta y coordinada en orden a incrementar su gran valor preventivo y para ello es primordial la utilización del mismo lenguaje.

Desde su introducción por Papanicolaou y Traut, en la década de los cuarenta, la citología ginecológica ha empleado diferentes sistemas de nomenclatura que frecuentemente han coexistido creando cierta confusión terminológica. Debido a ello, la implantación en la mayoría de países del sistema de nomenclatura Bethesda, en sustitución de las otras clasificaciones, debe considerarse un hecho beneficioso. En este sistema, adoptado en 1988 y recientemente actualizado en 2001, se unifican criterios y se recogen recomendaciones que la experiencia general acumulada aconsejan; asimismo, se contemplan los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical y del diagnóstico citológico.

En la presente obra se exponen las características citológicas -normales y patológicas- del tracto genital femenino, incluidos endometrio y vulva, de acuerdo con el sistema Bethesda actualizado (2001). En todos los capítulos se han incluido las bases clínicas e histológicas necesarias para una correcta comprensión del texto. La obra se completa con dos capítulos: uno, dedicado a la evolución histórica de los diferentes sistemas de nomenclatura, con un cuadro comparativo de equivalencias; y otro, final, donde se repasan las estrategias de calidad y los métodos automatizados de visualización citológica de reciente aparición.

Se ha querido dar también una importancia especial a la iconografía, con la utilización de más de 200 imágenes seleccionadas que comprenden prácticamente la totalidad de posibilidades diagnósticas. Las figuras, con precisos pies explicativos, pueden utilizarse en forma de "Atlas de diagnóstico por imagen" en una primera lectura apresurada, aunque todos aquellos a los que va dirigida la obra (citopatólogos, ginecólogos, residentes de estas especialidades, citotécnicos,...) obtendrán mayor provecho con una lectura más detallada de la misma.

Finalmente, queremos reseñar que a lo largo de toda la obra se ha hecho un gran esfuerzo para actualizar conceptos y resumir la experiencia de muchos años de dedicación a este apasionante aspecto de la lucha contra el cáncer en la mujer que es la citología ginecológica.

PRÓLOGO

Este nuevo libro de César Lacruz y Juliana Fariña González representa una aportación de gran interés para la citología en lengua castellana. Su título, *Citología ginecológica de Papanicolaou a Bethesda*, revela las intenciones de los autores: cubrir todos los aspectos de la citología ginecológica de la manera más completa posible con abundantes ilustraciones que incluso permiten utilizar esta obra como un atlas.

El texto se encuentra dividido en nueve capítulos que abarcan no solamente la citología cervical, sino también la endocervical, la endometrial y la vulvar. Un primer capítulo, escrito por Javier Sáenz Santamaría e Inmaculada Catalina Fernández, repasa los conocimientos de la citología cérvico-vaginal normal. Todos los tipos celulares que se pueden hallar en un extendido son descritos y ampliamente ilustrados. El capítulo termina con una sección dedicada a la citología hormonal.

En el siguiente capítulo, César Lacruz explica y debate las diversas nomenclaturas tanto citológicas como histológicas que han sido utilizadas a través del tiempo, terminando con la más moderna y aceptada actualmente, el Sistema Bethesda 2001.

En los capítulos 3 y 4, César Lacruz describe, discute e ilustra los procesos benignos y las lesiones escamosas intraepiteliales. El capítulo 5, de la pluma de José Antonio López García-Asenjo y Juliana Fariña González, trata las lesiones invasivas escamosas, cerrando así los capítulos que representan el núcleo central del libro y la que, seguramente, será la parte más utilizada por estudiantes y citólogos, tanto por las excelentes fotos, como por las minuciosas y precisas descripciones.

Un atinado capítulo trata de las difíciles lesiones endocervicales, que César Lacruz y Eduardo Vilaplana se esfuerzan en hacer asequibles con textos claros e ilustraciones pertinentes, tanto histológicas como citológicas. Sigue un capítulo muy completo sobre citología endometrial por Jorge Calvo de Mora Álvarez, tema en el que han sobresalido los citólogos españoles. Un capítulo sobre citología vulvar por César Lacruz y Juliana Fariña González combina acertadamente la investigación clínica con la morfología celular.

El último capítulo, escrito por José Antonio Giménez Mas, trata del control de calidad —tema de gran importancia, del que depende en gran medida el éxito de la citología de rastreo— y de las nuevas tecnologías, con énfasis en las técnicas que utilizan dispositivos automáticos, sus ventajas y su problemática.

Cada capítulo contiene una extensa bibliografía y, en su caso, datos clínicos relevantes y recomendaciones que pueden ayudar al clínico en su relación con la enferma.

En resumen, se trata de un libro de gran utilidad práctica que deberá ocupar un lugar privilegiado en todos los laboratorios de citología en el entorno de habla hispana.

Alexander Meisels

A Luis Montalvo, Julio Rodríguez, Ramón Faus, José María Mateu, Miguel de Arcos, Armando Martínez, Ramón Arderiú y a todos los compañeros que nos han dejado y que dedicaron gran parte de su vida profesional a combatir el cáncer ginecológico mediante el método citológico.

SUMARIO

- 1 CITOLOGÍA CÉRVICO-VAGINAL NORMAL
Javier Sáenz Santamaría e Inmaculada Catalina Fernández
- 2 NOMENCLATURA DE LAS LESIONES CERVICALES
César Lacruz Pelea
- 3 CITOLOGÍA DE LOS CAMBIOS CELULARES BENIGNOS
César Lacruz Pelea
- 4 CITOLOGÍA DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS
César Lacruz Pelea
- 5 CITOLOGÍA DE LAS LESIONES INVASIVAS ESCAMOSAS
José Antonio López García-Asenjo y Juliana Fariña González
- 6 CITOLOGÍA ENDOCERVICAL
César Lacruz Pelea y Eduardo Vilaplana Vilaplana
- 7 CITOLOGÍA ENDOMETRIAL
Jorge Calvo de Mora Álvarez
- 8 CITOLOGÍA VULVAR
César Lacruz Pelea y Juliana Fariña González
- 9 CONTROL DE CALIDAD Y NUEVAS TECNOLOGÍAS
José Antonio Giménez Mas



1

CITOLOGÍA CÉRVICO-VAGINAL NORMAL

**Javier Sáenz Santamaría
Inmaculada Catalina Fernández**

Breve recuerdo histológico

Células normales de la citología cérvico-vaginal

Células escamosas

Células superficiales

Células intermedias

Células parabasales

Células basales

Células endocervicales

Células endometriales

Macrófagos o histiocitos

Leucocitos

Diagnóstico hormonal

Índices de valoración hormonal

Patrones hormonales fisiológicos

Citología vaginal de la recién nacida

Citología vaginal de la infancia

Citología vaginal de la pubertad

Citología vaginal del ciclo sexual normal

Citología del embarazo

Citología de la menopausia

Evaluación citohormonal según Bethesda

Bibliografía recomendada



BREVE RECUERDO HISTOLÓGICO

La vagina y el cuello uterino están tapizados por un epitelio plano pavimentoso no queratinizante. La porción endocervical del cérvix está revestido por un epitelio columnar simple mucosecretor. El lugar anatómico de unión entre ambos epitelios, denominado zona de unión escamocolumnar o de transformación, es asiento de constantes cambios proliferativos y de remodelación.

El epitelio escamoso que tapiza exocérvix y vagina está constituido por tres zonas o capas cuyas células comparten similares características citomorfológicas. En la mujer sexualmente madura, se distinguen en el epitelio escamoso de revestimiento una capa basal y parabasal, un estrato intermedio y uno superficial.

La capa más profunda, en la que se presentan constantes cambios de tipo regenerativo, está constituida por células basales que representan la capa germinativa y que a través de su alta actividad mitótica contribuyen al crecimiento e integridad del epitelio. Las células de esta capa revelan núcleos grandes con nucléolos y cromocentros y presentan frecuentes figuras de mitosis.

A medida que las células más profundas maduran hacia la superficie, aumenta el citoplasma y el núcleo se reduce paulatinamente, volviéndose picnótico en las células superficiales. Este proceso de maduración se lleva a cabo en un periodo de cuatro días, periodo que puede verse acortado por la influencia de estrógenos y prolongado por la progesterona, hormona capaz de inhibir la maduración de los estratos intermedios y superficiales del epitelio provocando un aumento de la zona intermedia. Por acción de esta hormona, las células intermedias adquieren la capacidad de acumular glucógeno en su citoplasma. Las células superficiales e intermedias expresan citoqueratinas 1, 4, 5, 6, 13, 14 y 15 del catálogo de Moll mientras que la citoqueratina 19 es expresada por las células más basales.

El epitelio está separado del estroma subyacente por la membrana basal, representada por una banda acidófila que se continúa a lo largo del epitelio endocervical y endometrial. Entre los componentes de la membrana basal se incluye una gran variedad de proteínas complejas como laminina, colágeno tipos IV y V, fibronectina y proteoglicanos.



La mucosa endocervical está revestida por una sola hilera de células cilíndricas mucosecretoras. El núcleo de estas células, localizado cerca de la membrana basal, es ovoide, vesicular, de contornos lisos, con un pequeño nucléolo. La cromatina es finamente reticular o granular. La mucosecreción tiene funciones específicas y está regulada por estrógenos y progesterona, formando un tapón mucoide con efecto barrera que se cristaliza en el periodo ovulatorio para permitir el paso de los espermatozoides.

Las células de reserva no son fácilmente visibles en las secciones histológicas. Estas células se localizan por debajo del epitelio columnar y tienen la capacidad de multiplicarse y diferenciarse produciendo la denominada metaplasia escamosa.

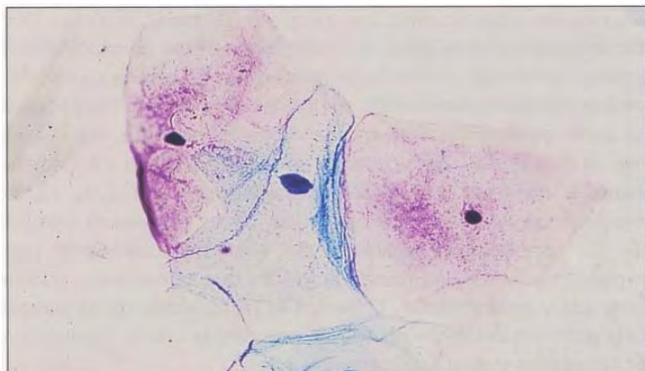
CÉLULAS NORMALES DE LA CITOLOGÍA CÉRVICO-VAGINAL

El tracto genital femenino está tapizado, como ya se ha comentado, por un epitelio escamoso no queratinizado que reviste vulva, vagina y exocérvix, un epitelio cilíndrico simple endocervical y un epitelio endometrial. Durante el ciclo menstrual, el epitelio escamoso de la vagina y el epitelio glandular endometrial se verán sometidos a distintos cambios por influencia de las hormonas esteroideas.

CÉLULAS ESCAMOSAS

En el epitelio escamoso no queratinizado, las células se agrupan formando estratos o capas. Por tanto, en los extendidos citológicos procedentes de su exfoliación se podrán encontrar los distintos representantes celulares que componen el epitelio (**fig. 1**).

Figura 1. Grupo de células escamosas. Células superficiales centrado a una célula intermedia



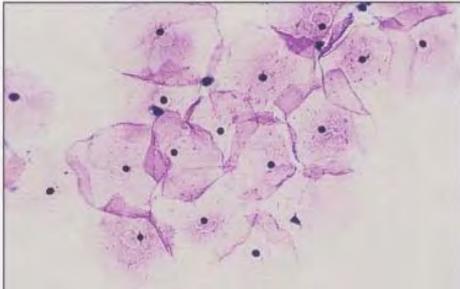


Figura 2. Grupo de células escamosas superficiales, poligonales, con bordes citoplasma definidos.

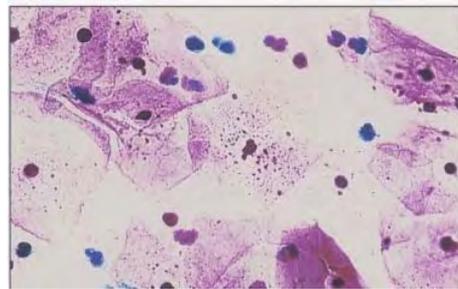


Figura 3. Células escamosas superficiales. Gránulos de queratohialina.

Células superficiales

Se originan de la capa superficial del epitelio escamoso no queratinizado, son las más comunes de la fase preovulatoria y reflejan el mayor grado de madurez.

Las células son grandes (40-60 micras), poligonales, de bordes citoplasmáticos bien definidos e irregulares (**fig. 2**). El citoplasma es translúcido, homogéneo, preferente-mente eosinófilo y ocasionalmente puede mostrar gránulos de queratohialina alrededor del núcleo (**fig. 3**). Los núcleos son pequeños (5-7 micras), centrales y redondos, la mayoría pictóricos. El criterio decisivo para la identificación de la célula superficial es la picnosis (**fig. 4**), independientemente de la tinción del citoplasma (**fig. 5**). Las células superficiales son las observadas durante la madurez sexual cuando el efecto estrogénico es más intenso (fase ovulatoria) y en casos de acción hormonal hiperestrogénica (persistencia del folículo y tumores funcionantes, entre otras causas).

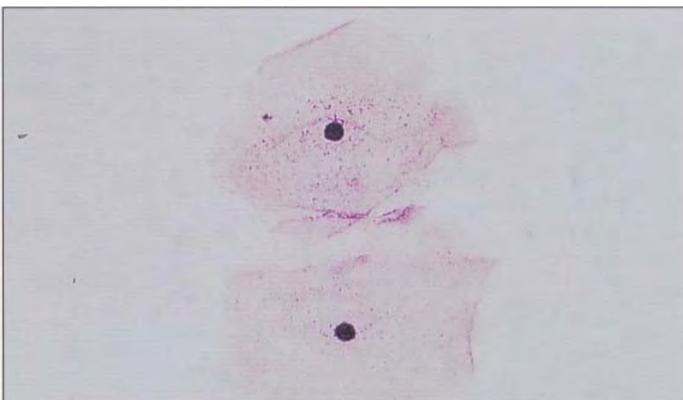


Figura 4. Células superficiales con abundante citoplasma y núcleos picnóticos.



Figura 5. Células superficiales. El criterio de su identificación es la picnosis nuclear, independientemente de la tinción citoplasmática.

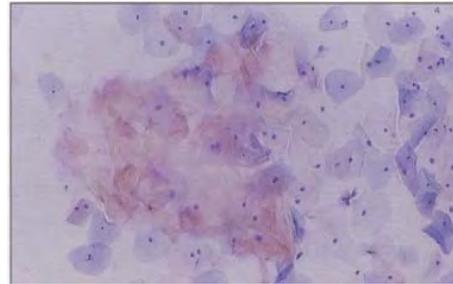


Figura 6. Células escamosas anucleadas entre un grupo de células superficiales normales

Ocasionalmente, las células superficiales pierden el núcleo, transformándose en escamas anucleadas. Estas escamas se presentan plegadas, con citoplasmas amarillentos o anaranjados como consecuencia del alto contenido en citoqueratinas y pueden estar centradas por una zona clara que coincide con la localización de su antiguo núcleo (**fig. 6**). Éste es un hallazgo patológico que indica hipermaduración epitelial y que puede observarse en casos de prolapso uterino.

Células intermedias

Se originan en el estrato medio del epitelio (**fig. 7**) y son las células más frecuentes en la fase postovulatoria. Representa la célula más constante y numerosa en los frotis vaginales.

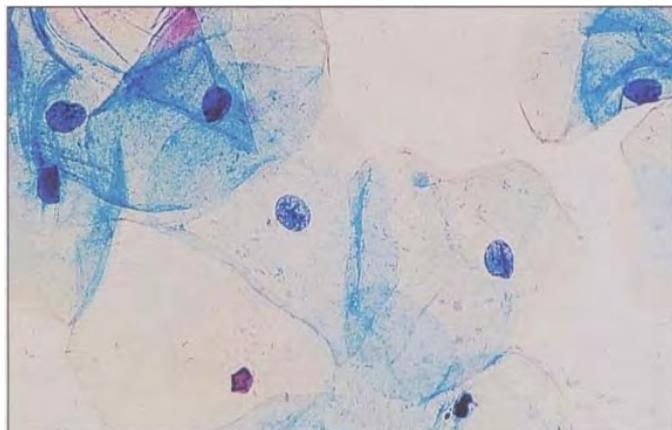


Figura 7. Células intermedias.
Poligonales, cianófilas, con bordes plegados.



Figura 8. Células intermedias de un extendido en fase luteínica mostrando plegaduras y tendencia al agrupamiento.



Son células también grandes (30-50 micras) aunque algo menos que las superficiales, con citoplasma transparente, poligonal y de bordes plegados. La tinción suele ser pálida verde-azulada (cianófila) (**fig. 8**). Los núcleos son redondos u ovales, mayores que los de las células superficiales (9-11 micras), de apariencia vesicular y cromatina fina (**fig. 9**). Ocasionalmente muestran una barra o surco longitudinal y en él puede identificarse la cromatina sexual o corpúsculo de Barr (estructura planoconvexa de aproximadamente 1 micra de diámetro adherida a la cara interna de la membrana nuclear).

Las células intermedias tienden a mostrar citólisis en la fase progestacional por acción de la flora lactobacilar (bacilos de Dóderlein).

El glucógeno contenido en las células intermedias es convertido en ácido láctico por acción de la bacteria vaginal de Dóderlein. Este ácido láctico pro-



Figura 9. Células intermedias. Núcleos vesiculares.

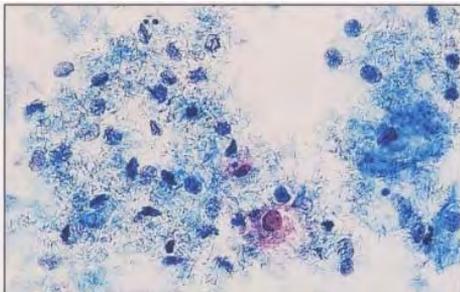


Figura 10. Frotis citolítico. Abundantes bacilos de Döderlein y células intermedias con variable grado de disolución citoplasmática.

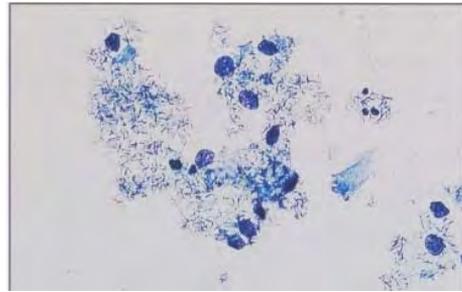


Figura 11. Frotis citolítico. Núcleos "desnudos", restos citoplasmáticos y bacilos de Döderlein.

voca un pH bajo (pH: 4) que servirá de protección contra otras bacterias e infecciones. Para que este efecto se produzca, las células intermedias son destruidas por el bacilo de Döderlein provocando un frotis citolítico. Estos frotis se caracterizan por la presencia de abundantes bacilos de Döderlein y células intermedias, muchas de las cuales sufren un grado variable de disolución de su citoplasma, mostrándose como núcleos desnudos (**figs. 10 y 11**).

Las células naviculares, llamadas así por Papanicolaou por aparentar una característica forma de barca, son variantes de las células intermedias. En un principio se las consideró exclusivas de la gestación. Debido a su alto contenido en glucógeno, los citoplasmas pueden adquirir un color amarillento o verde-azulado pálido con aumento de la densidad periférica. Los núcleos son excéntricos, de aspecto vesicular, aunque en ocasiones pueden exhibir hiperchromatismo o picnosis (**fig. 12**). Generalmente, esta variante de células inter-

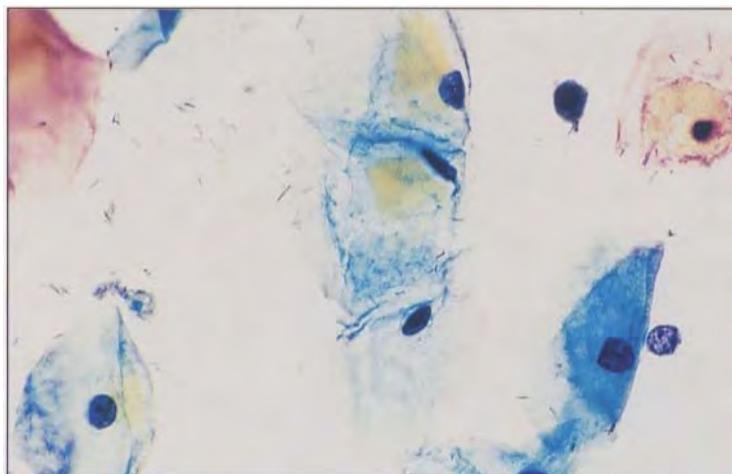


Figura 12. Células intermedias de hábito navicular.



días se disponen en placas constituidas por un número variable de ellas, frecuentemente por encima de diez. La exfoliación de estas células ocurre en ciertas condiciones como el embarazo o la menopausia pero pueden observarse en todas las situaciones en las que se produzca un buen desarrollo del estrato intermedio (fase luteínica del ciclo, quistes luteínicos, bajo nivel de estrógenos, etc.).

Células parabasales

La descamación de células parabasales originadas en el estrato profundo es infrecuente en la mujer normal y aparecen fisiológicamente en los estados atróficos de la infancia y menopausia.

Las células son pequeñas (15-30 micras), poliédricas o elípticas, con citoplasmas cianófilos y bordes celulares muy bien definidos. Los núcleos son redondos u ovales, entre 8-12 micras y suelen ser vitales, es decir, con una cromatina reconocible y uniformemente distribuída (**fig. 13**). En ocasiones, las células parabasales pueden presentar citoplasmas eosinófilos y núcleos pequeños y picnóticos como consecuencia de una rápida maduración provocada por una intensa acción estrogénica o irritativa.

Células basales

Las células basales no aparecen en los frotis a menos que exista una hiperplasia de las mismas. Son las células más pequeñas del epitelio vaginal (14-20 μ). El citoplasma es escaso e intensamente cianófilo con bordes lisos y definidos. El núcleo es central, redondo, relativamente grande e hiper cromático.

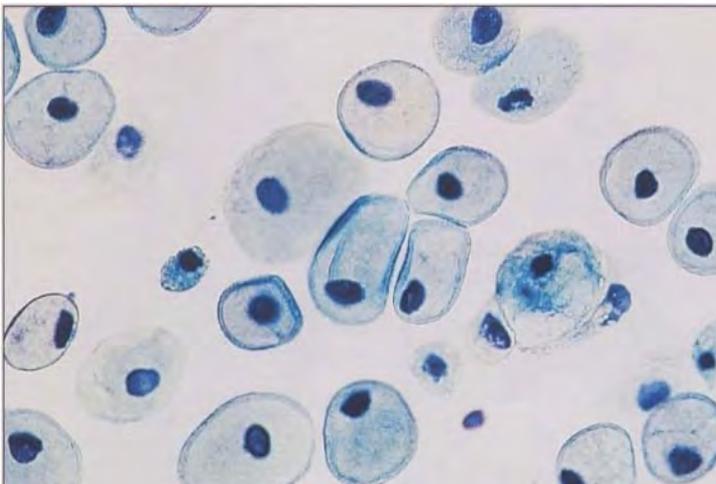
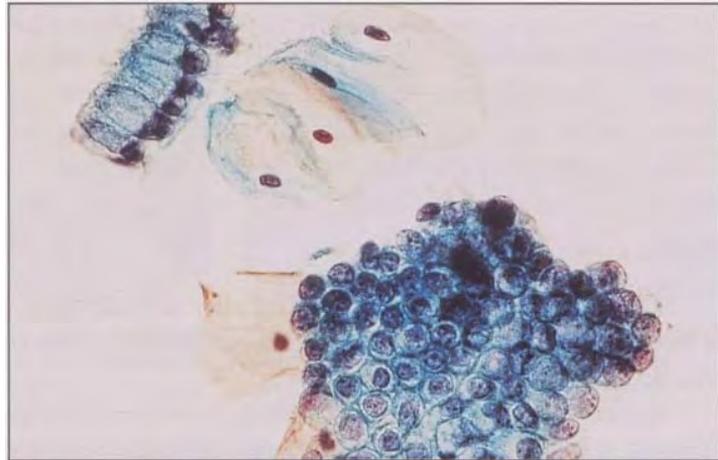


Figura 13. Células parabasales. Elípticas, de menor tamaño que las intermedias, con citoplasmas cianófilos, densos, bordes citoplasmáticos definidos y núcleos vesiculares.



Figura 14. Células endocervicales. Su morfología depende de la perspectiva desde la que se las observe.



CÉLULAS ENDOCERVICALES

En los extendidos, las células del epitelio cilíndrico endocervical pueden disponerse sueltas o formando hileras, empalizadas, grupos acinares o conglomerados. La morfología depende de la perspectiva desde la que se las observe (**fig. 14**). Como consecuencia de su marcada fragilidad citoplasmática, las células endocervicales aparecen frecuentemente como núcleos desnudos.

Habitualmente expresan una morfología columnar o alargada (**fig. 15 A**). Si se observan desde arriba, muestra una forma poligonal o cúbica, adoptando cuando se agrupan una característica disposición en "panal de abeja" (**fig. 15 B**).

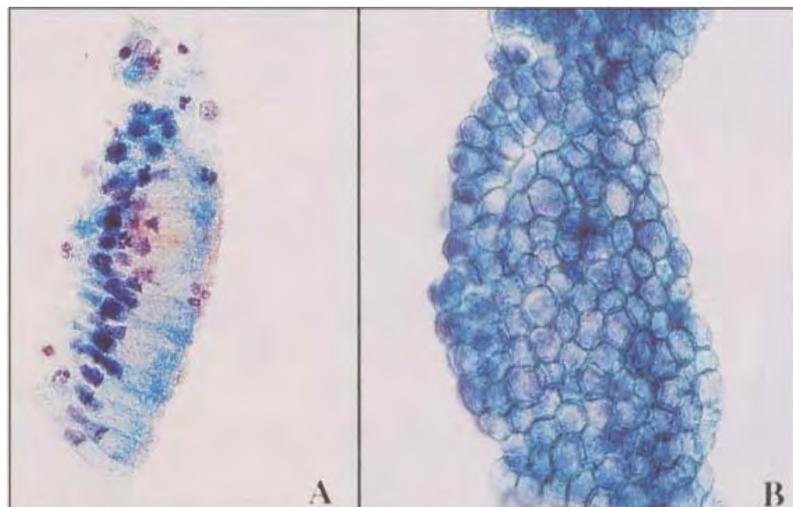


Figura 15. Células endocervicales formando hileras (A) y agrupadas con disposición en "panal de abeja" (B).

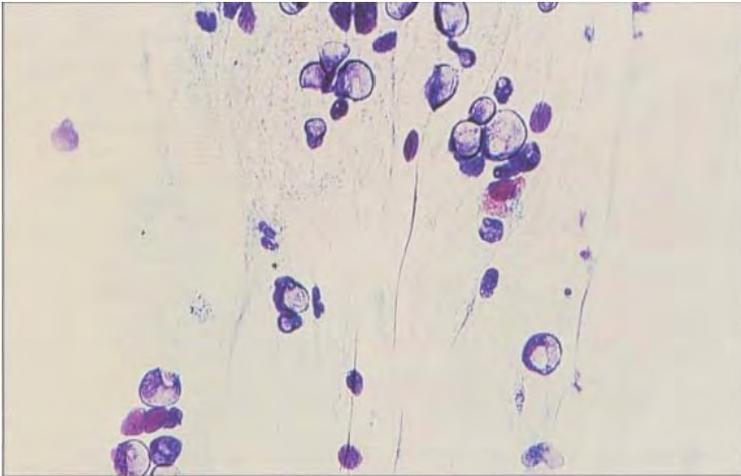


Figura 16. Células endocervicales.
Núcleos desnudos claros, enmarcados por un anillo nuclear condensado ("núcleos lavados").

Los citoplasmas son claros, microvacuolados o están ocupados por una gran vacuola secretora. Ocasionalmente pueden observarse pequeños cilios en el extremo libre de la célula. Los núcleos ocupan una posición excéntrica, son redondos u ovales con una estructura cromatínica regular y frecuentemente exhiben cromocentros, micronucléolos y, en ocasiones, puede identificarse la cromatina sexual y tienen un tamaño similar al de las células intermedias o parabasales. No es raro observar células binucleadas y multinucleadas. Ocasionalmente, coincidiendo con la ovulación, los núcleos desnudos de las células endocervicales revelan una herniación, prominencia o botón nuclear en uno de sus polos (*nipplelike*). Los núcleos desnudos pueden adoptar también una apariencia clara, que impide la identificación de la cromatina, y están enmarcados por un anillo nuclear condensado ("núcleos lavados") (**fig. 16**).

CÉLULAS ENDOMETRIALES

Su aparición ocurre durante o inmediatamente después de la menstruación. Es relativamente frecuente encontrar células endometriales durante los primeros diez días del ciclo; superados estos días, excepto en los casos de mujeres con dispositivos intrauterinos, su aparición se relaciona con patología endometrial, frecuentemente hiperplasias y adenocarcinomas.

Entre los días sexto y décimo, los fragmentos de endometrio menstrual descamado suele adoptar una forma redondeada u oval y un tamaño variable. Estos fragmentos pueden mostrar un núcleo central constituidos por células estromales pequeñas, elongadas, muy agrupadas, y una zona periférica formada por células glandulares que a veces se ordenan concéntricamente alrededor del

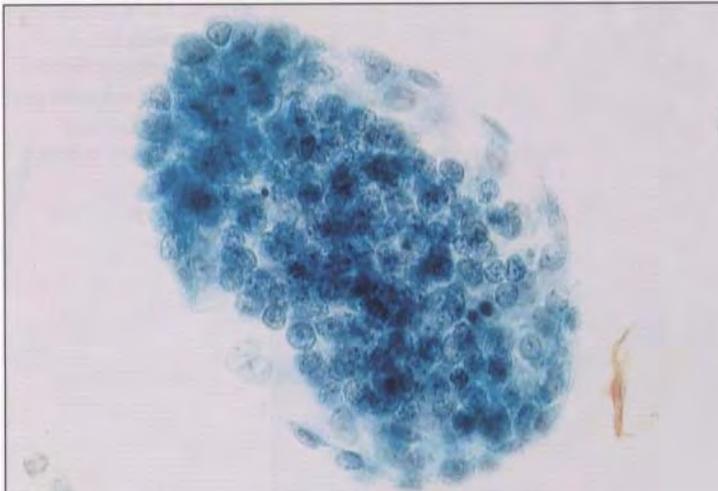


Figura 17. Células endometriales, día 8.º del ciclo ovulatorio. Núcleo central formado por células estromales agrupadas y una zona periférica de células glandulares.

núcleo central de células estromales (**fig. 17**). Otras veces pueden aparecer como grupos de células endometriales glandulares, sin células estromales. Estos grupos son menos compactos y ofrecen la oportunidad de observar individualmente estas células. Suelen adoptar una forma redondeada o ligeramente alargada y frecuentemente revelan vacuolas citoplasmáticas que pueden llegar a desplazar el núcleo hacia la periferia (**fig. 18**). Ocasionalmente, estas vacuolas contienen leucocitos polimorfonucleares. Los núcleos son regulares, redondos u ovales y albergan finos gránulos de cromatina. Su tamaño nunca es mayor a los núcleos de las células escamosas intermedias o parabasales. Eventualmente, las células endometriales se presentan degeneradas, mostrando variaciones en el tamaño nuclear más que en la forma y la cromatina puede estar condensada en la periferia.

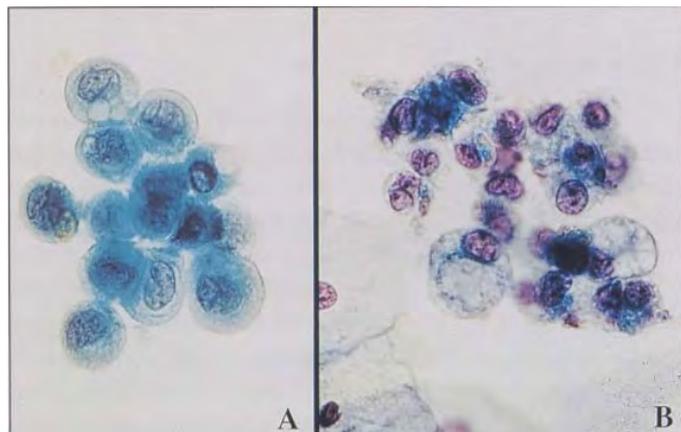


Figura 18. Células endometriales glandulares. Su forma es redondeada (A) con ocasionales vacuolas intracitoplasmáticas (B).

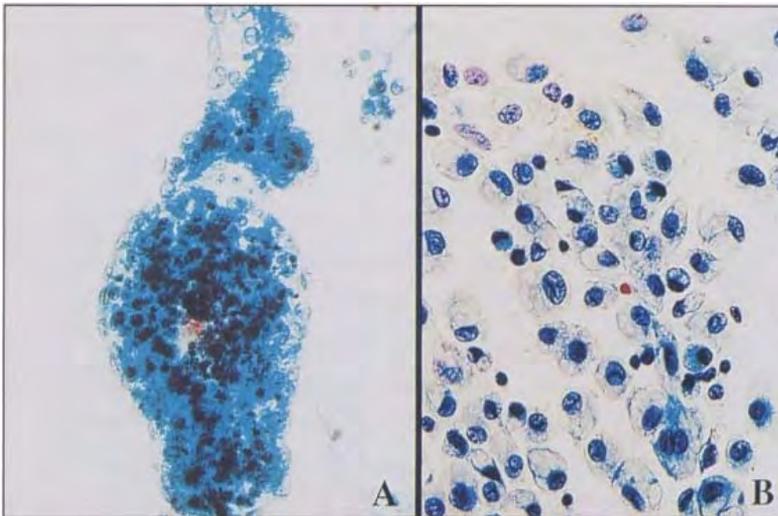


Figura 19. Éxodo. Células endometriales (A) junto a un cortejo de células de hábito histiocítico (B).

Las células estromales que no se acompañan de células glandulares son difíciles de identificar durante los tres o cuatro primeros días del ciclo. Sin embargo, durante el quinto o sexto día, las células endometriales frecuentemente se rodean de pequeños histiocitos, los cuales pueden ser tan numerosos que Papanicolaou los denominó "éxodo" (fig. 19 A). La estrecha relación entre endometrio e histiocitos sugirió a Papanicolaou el probable origen estromal de las células histiocitarias, evidencia apoyada por la propiedad de fagocitosis de las células del estroma endometrial.

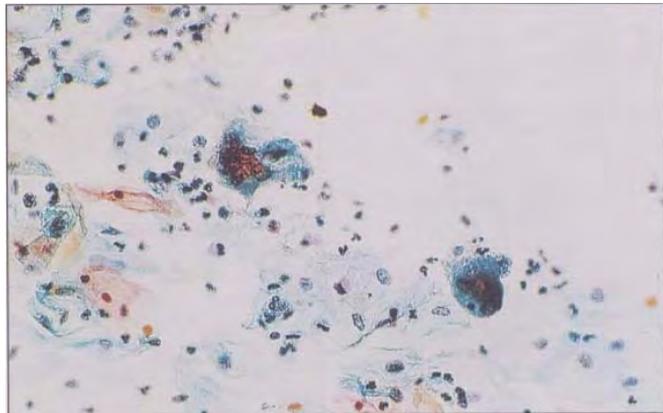
Las células de hábito histiocitario que acompañan a las células endometriales suelen disponerse sueltas o en grupos laxos. Su forma es redondeada u ovalada, con abundante citoplasma microvacuolado, núcleos redondos, habitualmente centrales, cromatina finamente granular y frecuentes cromocentros prominentes (fig. 19 B).

MACRÓFAGOS O HISTIOCITOS

Los histiocitos son huéspedes habituales de los extendidos cervicovaginales. Acompañan a la fase menstrual y principio de la fase folicular. Normalmente no se observan después del día diez del ciclo menstrual a menos que exista erosión del epitelio de revestimiento del tracto genital. Presumiblemente, como ya se ha comentado, estas células se originan en el estroma endometrial y su morfología es muy cambiante como respuesta a las funciones de fagocitosis. Comúnmente, los histiocitos adoptan una forma redondeada u oval con marcadas variaciones en el tamaño. El citoplasma es microvacuolado y puede contener partículas extrañas, pigmento hemático y gotículas de grasa. Con la tinción de



Figura 20. Histiocitos gigantes multinucleados.



Papanicolaou se tiñe débilmente de color verde grisáceo. Los núcleos son ovales o arriñonados, excéntricos, con cromatina finamente granular y membrana nuclear fina pero bien definida. En ocasiones pueden presentarse formando células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño (**fig. 20**).

La presencia de histiocitos y células endometriales en citologías cérvico-vaginales de mujeres postmenopáusicas constituye un marcador de patología endometrial. Sin embargo, la aparición aislada de histiocitos multinucleados en frotis atróficos de la menopausia es relativamente frecuente y no es indicativo de patología endometrial.

LEUCOCITOS

Los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos se observan comúnmente en los frotis cérvicovaginales. El número de leucocitos no siempre se correlaciona con inflamación, se considera más un reflejo del ciclo menstrual. Un frotis con alto nivel estrogénico aparece limpio y, tras la ovulación, el frotis suele acompañarse de una variable cantidad de granulocitos.

Linfocitos y células plasmáticas raramente suelen observarse en frotis normales.

DIAGNÓSTICO HORMONAL

La evaluación hormonal a través de la citología vaginal data de 1847, cuando Pouchet describe por primera vez los cambios en el epitelio vaginal durante el ciclo ovárico. Muchos años más tarde, entre 1922 y 1928, el investigador mexicano Eliseo Ramírez Ulloa publica sus experiencias sobre los cambios celulares



lares relacionados con la función ovárica que se presentan en vulva, vagina y cuello uterino a lo largo del ciclo menstrual. Estas aportaciones se consideran las primeras en el diagnóstico hormonal por medio de la citología. Sin embargo, la citología hormonal no se desarrolla hasta después del establecimiento de la citología cervico-vaginal como método de detección y diagnóstico de la patología cérvicouterina después de los trabajos pioneros de Papanicolaou.

Con ciertas limitaciones, la citología vaginal establece la situación hormonal y la función ovárica desde la pubertad hasta la menopausia. También puede ser utilizada para estimar la fecha de ovulación, la disfunción ovárica, la función placentaria y la respuesta y seguimiento de un tratamiento hormonal.

La valoración hormonal se basa en las influencias de las hormonas esteroideas sobre el epitelio escamoso de la vagina y, por tanto, sobre las células descamadas.

Sobre el epitelio adulto, los estrógenos tienen una acción trófica de crecimiento y maduración, propiciando extendidos citológicos muy ricos en células superficiales picnóticas, con tendencia a la eosinofilia, alcanzando cotas de hasta el 80%. El frotis es limpio, sin leucocitos ni lactobacilos. La progesterona posee una acción más débil sobre la maduración que los estrógenos, manifestándose en el frotis por la descamación de los estratos intermedios, caracterizados por células cianófilas, aumento de glucógeno intracitoplasmático, tendencia al agrupamiento y a las plegaduras citoplasmáticas, junto con la aparición de las denominadas células naviculares, observadas frecuentemente durante el embarazo.

Para el diagnóstico hormonal, la muestra debe obtenerse en el tercio medio de la pared lateral de la vagina, obteniéndose un frotis limpio y representativo. No se considera adecuada la toma procedente del fondo de saco vaginal, generalmente contaminada, lo que dificulta la interpretación citomorfológica. No deben aparecer células glandulares ni de metaplasia que indican que la toma no pertenece a la cara lateral de la vagina. Para una correcta valoración de la citología hormonal es imprescindible una detallada información clínica: edad, día del ciclo menstrual en que se tomó la muestra, duración del ciclo, tipo menstrual, si existe embarazo o menopausia, administración hormonal y tipo de tratamiento.

El método de tinción más adecuado es el de Papanicolaou, eficaz por sí solo en la valoración citohormonal, o puede acompañarse de otros métodos como el recomendado por Rakoff o el examen con microscopía de contraste de fases.

La evaluación citohormonal es una valiosa herramienta para el manejo de pacientes con patología ginecológica de base endocrina. A pesar de sus limitaciones y del exacto conocimiento actual de los valores de las hormonas esteroideas en sangre, la citología sigue siendo una técnica rápida, de bajo coste y relativamente fiable en la valoración hormonal.



ÍNDICES DE VALORACIÓN HORMONAL

La manera de evaluar la citología hormonal puede realizarse mediante múltiples índices, sin que ninguno tenga un valor absoluto. Existen al menos dos valores específicos: la presencia de células superficiales como resultado de la acción estrogénica y su ausencia como resultado de la ausencia de estímulo de esta hormona. Los índices de valoración hormonal tienen como función informar descriptivamente del hallazgo citológico hormonal, indicando si la imagen es compatible con la historia clínica y la edad de la mujer. Los índices de valoración hormonal habitualmente utilizados son:

- **Índice cariopicnótico**
- **Índice de eosinofilia**
- **Índice de plegamiento**
- **Índice de agrupamiento**
- **Índice de maduración**
- **Valor de maduración**

Índice cariopicnótico (Ferin)

Porcentaje de células poligonales de núcleo picnótico sin tener en cuenta la coloración del citoplasma. Este índice debe realizarse sobre un mínimo de 300 células. Uno de los mayores problemas en su evaluación es la falta de reproducibilidad total entre distintos observadores, con una discrepancia superior al 10%.

Índice de eosinofilia (Lichtwitz)

Porcentaje de células eosinófilas sin tomar en cuenta el aspecto del núcleo. También debe establecerse sobre un mínimo de 300 células. El índice de eosinofilia es el más fácil de evaluar; sin embargo, el índice puede estar artefactado por procesos como la seudo eosinofilia por fijación o tinción inadecuada, influencia vaginal del pH o cambios inflamatorios, por lo que el índice de eosinofilia tiene una especificidad relativamente baja.

Índice de plegamiento (Wied)

Relación existente entre las células maduras dobladas y las extendidas sin tener en cuenta la coloración ni el aspecto nuclear. Un alto índice de plegamiento se relaciona con un bajo índice cariopicnótico y viceversa. El contenido de glucógeno citoplasmático incrementa el plegamiento celular.



Índice de agrupamiento (Wied)

Relación de grupos de más de cuatro células con respecto a las células aisladas o agrupaciones menores. Este índice es siempre paralelo al de plegamiento e indica estímulo progesterónico.

Índice de maduración (Frost)

Porcentaje de células profundas (basales y parabasales), intermedias y superficiales. Se expresa en tres cifras consecutivas de izquierda a derecha, representando el porcentaje de células profundas, intermedias y superficiales respectivamente. El índice de maduración de Frost es el de uso más común. Esencialmente, los patrones hormonales de maduración están constituidos sólo por un tipo o dos de células: a) sólo células parabasales, b) células parabasales o intermedias, c) solamente células intermedias, d) células intermedias y superficiales; y, sólo de manera hipotética, e) solamente células superficiales. Las células superficiales siempre están acompañadas por un porcentaje variable de células intermedias.

Valor de maduración (Meisels)

Se caracteriza por la asignación de un determinado valor numérico a cada tipo de célula (superficial = 1; intermedia = 0,5; parabasal = 0). El porcentaje de cada tipo celular es multiplicado por su correspondiente valor. La suma de todas las cifras expresa el valor de maduración. El valor de maduración fue introducido por Meisels en 1967 y es de interés para el análisis computerizado en citología.

ÍNDICES DE VALORACIÓN HORMONAL EN CITOLOGÍA VAGINAL	
Índice cariopicnótico	Porcentaje de células poligonales de núcleo picnótico sin tener en cuenta la coloración citoplasmática
Índice de eosinofilia	Porcentaje de células eosinófilas sin tener en cuenta el aspecto nuclear
Índice de plegamiento	Relación entre células maduras plegadas y extendidas sin tener en cuenta la coloración citoplásmica ni el aspecto nuclear
Índice de agrupamiento	Relación de grupos de cuatro o más células con respecto a las aisladas o grupos menores
Índice de maduración	Porcentaje de células profundas, intermedias y superficiales en este orden



PATRONES HORMONALES FISIOLÓGICOS

Como es bien conocido, el epitelio de la vagina experimenta una serie de modificaciones fisiológicas en el transcurso de la vida. Estos cambios están sujetos a la edad y a los distintos estadios por los que pasa la mujer. Así podrá objetivarse rasgos citológicos característicos en la recién nacida, infancia, pubertad, madurez fisiológica en sus distintas fases cíclicas, embarazo, puerperio, lactancia y menopausia.

Citología vaginal de la recién nacida

Como consecuencia del paso de las hormonas esteroides maternas al sistema circulatorio de la recién nacida a través de la placenta, el epitelio vaginal revela una maduración intensa, similar a la fase luteínica de la mujer adulta o gestacional, y el índice de maduración se aproxima a 0/95/5.

Citología vaginal de la infancia

Este periodo se inicia con la pérdida de la influencia hormonal materna y termina con la pubertad. En las dos primeras semanas de vida extrauterina, los extendidos comienzan a perder su fondo limpio por la presencia de flora vaginal fisiológica y leucocitos y hacia la tercera semana, coincidiendo con la completa privación hormonal que heredó de la madre, los extendidos revelan un claro predominio de células parabasales, similar al que se puede observar en la menopausia, pero sin núcleos picnóticos ni fenómenos de cariorrexis y con un índice de maduración en torno a 100/0/0. Cuando se aproxima la pubertad, el índice de maduración se desplaza progresivamente hacia el centro.

Citología vaginal de la pubertad

Con la llegada de la pubertad se produce un aumento de los estrógenos circulantes y aparecen signos de madurez citológica representados por células intermedias y, posteriormente, células superficiales en principio cianófilas y finalmente eosinófilas.

Con frecuencia, incluso antes de la menarquía, pueden encontrarse extendidos estrogénicos sin variaciones hormonales hasta la aparición de los ciclos ovulatorios. Este hecho se mantiene incluso durante los primeros ciclos menstruales que son anovulatorios, no observándose cambios cíclicos ni indicios de actividad progestérgica hasta el comienzo de la época de madurez sexual, donde se advierten los característicos cambios cíclicos hormonales.



Citología vaginal del ciclo sexual normal

A partir de la instauración de los ciclos ovulatorios o bifásicos, la primera mitad está regulada por los estrógenos producidos por el folículo ovárico maduro y, durante la segunda mitad, el folículo convertido en cuerpo lúteo producirá progesterona.

La citología vaginal cíclica normal está representada, por tanto, por células superficiales e intermedias, con porcentajes que oscilan entre el 30 y el 70%. Durante la fase ovulatoria, el índice de maduración se sitúa aproximadamente en 0/30/70 y antes de la menstruación, periodo donde los progestágenos alcanzan sus máximas concentraciones, el índice de maduración se sitúa hacia la zona media (0/70/30). Durante la menstruación descienden rápidamente los estrógenos y la progesterona. Con la nueva maduración folicular los estrógenos vuelven a producir un desplazamiento hacia la derecha del índice de maduración.

De manera resumida, los hallazgos citológicos que caracterizan las diferentes fases de un ciclo normal de 28 días pueden esquematizarse de la siguiente manera:

Fase menstrual (día 1 al 6):

Durante los primeros cinco días del ciclo, contados desde el primer día de la menstruación, el frotis es "sucio", conteniendo sangre con restos celulares y células inflamatorias, endometriales y estromales. Las células glandulares endometriales se disponen frecuentemente en grupos compactos, con escaso detalle nuclear (**fig. 21 A**). Las células estromales aparecen en conglomerados y con aspecto similar a histiocitos pequeños (**fig. 21 B**). Las células escamosas

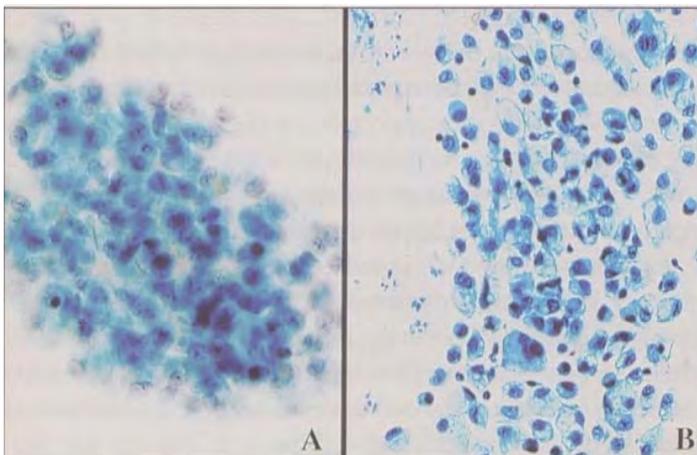


Figura 21. Fase menstrual. Células glandulares endometriales dispuestas en grupos compactos con escaso detalle nuclear (A). Células estromales en conglomerados con aspecto similar a histiocitos pequeños (B).



inicialmente agrupadas, plegadas y degeneradas, comienzan a partir del 4.º-5.º día a mostrarse menos agrupadas y con citoplasmas mejor conservados.

Fase posmenstrual (día 6 al 10):

Durante los días 6 al 10 del ciclo menstrual, el frotis contiene predominantemente células escamosas superficiales y el índice de maduración puede alcanzar el 60%. Entre los días 6 y 8 hay una desaparición gradual de la sangre y se pueden observar grupos compactos de células endometriales y estromales con gran hipercromatismo nuclear (éxodo).

Fase ovulatoria (día 11 al 15):

Los días 11 al 15 comprenden la fase ovulatoria caracterizada por frotis muy limpios, sin leucocitos ni flora bacteriana. Hay un claro predominio de células superficiales con amplios citoplasmas extendidos, acidófilos, con ocasionales gránulos de queratohialina alrededor del núcleo y núcleos picnóticos (**figs. 2, 3, 4**). Las células tienden a disponerse de manera aislada. Estos hallazgos adquieren su máximo desarrollo coincidiendo con la ovulación. En ocasiones se pueden observar hematíes (hemorragia microscópica intermenstrual o signo de Hartman) y cuando se acompaña de un discreto dolor abdominal es sugestivo de ovulación. Justo antes o coincidiendo con la ovulación hay abundante moco que cristaliza en forma de helecho y, ocasionalmente, se puede observar pequeñas prominencias en los núcleos desnudos de las células endocervicales.

Fase luteínica o secretora (día 16 al 28):

La fase secretora comienza alrededor del día 16 del ciclo. En plena fase lútea predominan claramente las células intermedias de citoplasmas cianófilos, densos y plegados, que tienden a disponerse en conglomerados (**figs. 7, 8**). No es raro observar ocasionales células naviculares. Cuando los niveles de progesterona empiezan a disminuir como consecuencia de la degeneración del cuerpo lúteo y comienza la aparición de nuevos folículos en desarrollo, se aprecia una ligera acción estrogénica. Por tanto, en esta fase el índice picnótico desciende hasta cifra del 10% aunque, por lo anteriormente expuesto, antes de la menstruación es frecuente observar una pequeña elevación del índice picnótico y eosinofílico.

Al final del ciclo o fase progestacional final, el frotis alberga células inflamatorias, gran cantidad de lactobacilos y citólisis que hacen difícil visualizar con detalle la celularidad (**fig. 10**).



Citología del embarazo

Durante el primer trimestre del embarazo, las hormonas provienen inicialmente del cuerpo lúteo y después, a principios del 4.º mes, de la placenta (trofoblasto). La moderada actividad estrogénica mantenida durante el primer trimestre disminuye gradualmente por el efecto de la progesterona producida por la placenta.

Durante el primer trimestre, la imagen citológica del embarazo normal prácticamente no varía de la fase secretora del ciclo menstrual o de la imagen citológica secundaria a la administración de progestágenos exógenos.

En general, el frotis del embarazo se caracteriza por el predominio de células intermedias dispuestas en grupos muy compactos y por una cantidad variable de células naviculares. La presencia de células naviculares no siempre es diagnóstica de embarazo ya que pueden encontrarse en ciclos menstruales normales, frotis intermedios de la menopausia y en situaciones que cursan con disminución de estrógenos o aumento de progesterona. Teniendo en cuenta que las células naviculares e intermedias son ricas en glucógeno, y por tanto predispuestas a ser lisadas por los bacilos de Döderlein, es lógico el alto porcentaje (aproximadamente el 30%) de frotis citolíticos durante la fase de estabilización (segundo y tercer trimestre) del embarazo.

Cualquier cambio en la población celular puede indicar un signo de alarma. Así, un incremento en más del 10% del índice cariopictórico o eosinofílico asociado a la desaparición de las células naviculares puede sugerir amenaza de aborto. Sin embargo, en casos de amenaza de aborto o aborto en curso no se han observado cambios específicos en el frotis citológico o se han expresado como extendidos inflamatorios, hemáticos y, eventualmente, con elementos del sincitiotrofoblasto. En cambio, un frotis atrófico durante el embarazo significa una insuficiencia placentaria, provocando una grave repercusión fetal.

Durante el embarazo, las células endocervicales pueden estar aumentadas en número, tamaño y, ocasionalmente, los núcleos pueden ser granulares y prominentes.

Alrededor de 10 días tras el parto, el patrón citológico se caracteriza por la presencia de leucocitos polimorfonucleares e histiocitos, seguido por el predominio de células parabasales redondas u ovals. Los citoplasmas de estas células son cianófilos y contienen abundante glucógeno, los bordes citoplasmáticos están engrosados y los núcleos son grandes, de formas variables, en posición excéntrica y menos densos que los de las parabasales normales (células del post-parto). Después de la segunda semana, las células postparto adquieren la apariencia de células parabasales normales. Estas células derivan de la capa parabasal del epitelio que se hiperplasia durante el embarazo y se exfolia tras



el nacimiento. Aproximadamente un tercio de los casos no muestra estas células y pueden observarse patrones muy distintos incluyendo cambios inflamatorios y reparativos si el cérvix se ha dañado durante el parto.

Durante la lactancia y los meses antes del retorno de la menstruación, el patrón citológico está dominado por las células parabasales. En general, el aspecto cíclico de la citología vaginal se recupera aproximadamente antes del cuarto mes después del parto. Un patrón atrófico pasado este periodo puede ser secundario a alteraciones hormonales del postparto.

Otras células del embarazo

Células deciduales

Las células deciduales pueden identificarse en raras ocasiones, sólo cuando existen cambios deciduales en el cérvix. Las células son grandes, mononucleadas, con abundante citoplasma acidófilo o basófilo y núcleo único, vesicular y voluminoso, albergando nucléolos fácilmente reconocibles. Ocasionalmente, el núcleo puede ser hipercromático cuando proceden de células deciduales degeneradas. Este tipo de células pueden disponerse aisladas o en grupos.

Células trofoblásticas

Las células trofoblásticas de tipo sincitial muy rara vez pueden visualizarse en el frotis de un embarazo normal, pero pueden aparecer en caso de aborto. Las células son grandes, irregulares, acidófilas o basófilas, multinucleadas, con núcleos densos de textura granular. Células de morfología similar pueden observarse en el coriocarcinoma.

Células de Arias-Stella

La reacción de Arias-Stella, caracterizada por exuberantes cambios del epitelio endometrial durante el embarazo o tratamiento contraceptivo hormonal, se ha observado también en el epitelio endocervical. Las células de Arias-Stella son grandes con un único núcleo voluminoso que puede presentar distintas apariencias: vesicular, hipercromático, denso-compacto o con una o varias inclusiones intranucleares (*ver capítulo 3*).

Estas células expresan rasgos atípicos que pueden ser confundidos con células neoplásicas. Por tanto, el diagnóstico de adenocarcinoma durante el embarazo deberá realizarse con extrema precaución.



Células del vérmix caseoso

La citología puede ser relativamente útil en el diagnóstico de la rotura asintomática de la bolsa amniótica. Sin embargo, no hay que olvidar que la citología no es una técnica adecuada para este diagnóstico. En tales circunstancias es posible observar las células escamosas degeneradas de la piel fetal (vérmix caseoso). Las células son anucleadas, poligonales, translúcidas y de color amarillo claro con Papanicolaou y con tinciones especiales, como el sulfato azul de Nilo, expresan una coloración anaranjada que revela los ácidos grasos que contienen. El diagnóstico diferencial debe realizarse con las escamas anucleadas contaminantes de la piel o vulva de la madre.

Citología de la menopausia

Las imágenes citológicas de la menopausia son muy variables. Esta variabilidad depende principalmente de la cantidad de estrógenos secretados por el estroma ovárico y la corteza suprarrenal. El comienzo de la menopausia es gradual y prolongado en el tiempo. La disminución de la actividad estrógena se relaciona con una disminución de las células superficiales y un predominio de células intermedias.

La depresión moderada de la actividad estrogénica produce el agrupamiento de las células intermedias y parabasales grandes (las más externas). Los citoplasmas frecuentemente contienen glucógeno otorgándole una coloración amarillenta, los núcleos son pálidos y pueden aparentar ser relativamente más grandes.

La ausencia de la actividad estrogénica produce un frotis atrófico. Generalmente, los frotis atróficos presentan un fondo sucio con un claro predominio de células parabasales dispuestas aisladamente o en sábanas de tamaños variables (fig. 22).

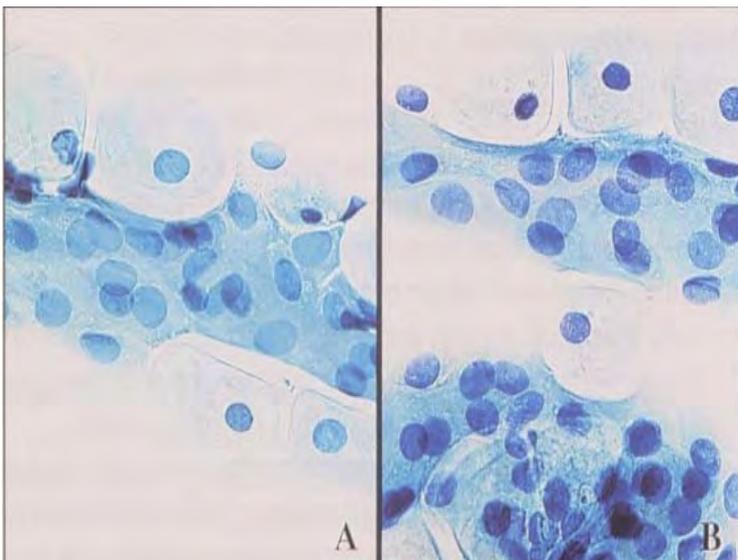


Figura 22. Menopausia. Células parabasales dispuestas aisladamente y en sábanas formando grupos sincitiales (A y B).



Se han descrito durante la menopausia dos principales efectos sobre las células parabasales: uno es el uniforme aumento del tamaño celular con una decoloración grisácea de los núcleos degenerados, el segundo efecto consiste en la aparición de una marcada acidofilia citoplasmática y cariopicnosis (atrofia roja). Los dos cambios celulares pueden aparecer simultáneamente; sin embargo, la aparición de uno u otro efecto por separado es la norma. La denominada atrofia roja se asocia más frecuentemente con vaginitis.

En los frotis atróficos las células endocervicales son muy escasas o están ausentes. Cuando aparecen se muestran de menor tamaño, conservando la configuración columnar. El núcleo, aunque de tamaño normal, puede ser hiper cromático.

Ocasionalmente, en la menopausia tardía, pueden observarse glóbulos redondeados u ovals que se tiñen intensamente de azul oscuro con Papanicolaou (glóbulos azules). En ocasiones el centro de los glóbulos es más denso que la periferia dando la falsa impresión de una célula hiper cromática y, cuando son numerosos, puede ser una potencial fuente de errores diagnósticos al confundir-los con células neoplásicas. Los glóbulos azules tienen un tamaño y una forma muy similar a las células parabasales y pueden corresponder a células muertas, conglomerados de bacterias o acúmulo de moco denso, que se tiñen intensamente con la hematoxilina. Histiocitos ocasionalmente multinucleados pueden estar presentes en frotis atróficos avanzados sin significado patológico.

En un porcentaje en torno al 9% de mujeres menopáusicas se mantienen moderados niveles de actividad estrogénica y, por tanto, una descamación de células superficiales. El hecho de que la ooforectomía no siempre produzca un patrón atrófico apoya el concepto de que la corteza suprarrenal podría ser la responsable de la actividad estrogénica.

En resumen, la expresión citológica de la menopausia es variable y puede revelar:

- Extendidos con actividad estrogénica.
- Extendidos intermedios.
- Extendidos atróficos.

Los *extendidos con actividad estrogénica* se caracterizan por el predominio de células superficiales e intermedias en proporciones variables. Las células superficiales suelen ser de menor tamaño y expresan menor eosinofilia que los extendidos de la madurez sexual. Sin embargo, ocasionalmente los frotis no se distinguen de los de una mujer en edad fértil. El frotis de tipo estrogénico en la posmenopausia tiene una incidencia que oscila entre el 10 y el 25% de los casos según distintos autores.

Los *extendidos intermedios* están constituidos predominantemente por células intermedias cianófilas, poligonales o redondeadas, semejantes a las parabasales, con núcleos vesiculares. Los frotis suelen ser limpios aunque en ocasiones los lactobacilos



pueden llegar a causar una marcada citólisis. Los extendidos de tipo intermedio en la mujer postmenopáusica oscilan entre un 30 y un 60% de los casos.

Los *extendidos atróficos* se caracterizan por una significativa disminución de la maduración epitelial y están constituidos por células predominantemente para-basales. Estas células, como se ha descrito anteriormente, tienen una morfología redondeada, con núcleos voluminosos e hiper cromáticos, alternando con otras células que exhiben evidentes signos de degeneración nuclear, cariorrexis y picnosis. Las células se disponen aisladamente o en grupos sincitiales. Los frotis atróficos frecuentemente se acompañan de abundantes elementos inflamatorios, restos celulares y, ocasionalmente, de flora microbiana patógena. La frecuencia de frotis atrófico en la población postmenopáusica oscila entre el 25 y el 60%.

EVALUACIÓN CITO HORMONAL SEGÚN BETHESDA

Desde que en 1988 un grupo de expertos se reuniera en el Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda, Maryland, para acordar una nomenclatura válida y reproducible de diagnóstico citológico ginecológico, hasta las últimas reuniones durante las cuales se han perfeccionado los criterios para identificar las lesiones y mejorar la reproductibilidad, la evaluación citohormonal ha seguido manteniendo los criterios iniciales. Así, en la evaluación hormonal, según Bethesda, no se utilizan índices, se señala la posibilidad de emitir un diagnóstico hormonal descriptivo y sólo se indica si hay o no compatibilidad con la edad y los datos clínicos, considerándose únicamente las siguientes alternativas diagnósticas:

- a) Patrón hormonal concordante con la edad y la historia de la paciente.
- b) Patrón hormonal no concordante con la edad e historia de la paciente (en estos casos se especificará el motivo de discordancia).
- c) No valorable:
 - Por inflamación intensa.
 - Por material inadecuado.
 - Por insuficiente historia de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alonso de Ruiz P. Citopatología hormonal. En Cáncer cérvico-uterino. Diagnóstico, prevención y control. Editorial Médica Panamericana. México. 2000.
- Benoit J L, Kini SR. Arias-Stella reaction —like changes in endocervical and glandular epithelium in cervical smears during pregnancy and postpartum states— A potential diagnostic pitfall. *Diagn Cytopathol* 14:349. 1996.



- DeMay RM. The Pap smear. *In* DeMay RM (ed). The Art and Science of Cytopathology. Exfoliative Cytology, Vol 1. ASCP Press. Chicago. 1996.
- Jimenez-Ayala M, Vilaplana E, Nogales OF, Nogales FF. Citología ginecológica. Ed Científico Médica. 2.^a edición. Barcelona. 1985.
- Koss LG. The normal female genital tract. Diagnostic cytopathology and its histopathologic bases. 4th edition. Philadelphia. JB Lippincott. 1992.
- Meisels A, Morin C. Hormonal cytology. *In* Cytopathology of the uterus. 2nd edition. ASCP Press. Chicago. 1997.
- Naylor B. The century for cytopathology. *Acta Cytol* 44:709. 2000.
- Schneider V. Cytology in pregnancy. *In* Compendium on Diagnostic Cytology. ed. Edited by GL Wied, M Bibbo, CM Keebler, LG Koss, SF Patten, DL Rosenthal. Tutorial of Cytology. Chicago. 1997.
- Takahashi M. Female genital tract. *In* Color Atlas of Cancer Cytology. 3rd ed. Igaku-Shoin. New York. 2000.
- Wied GL, Bibbo M, Keebler CM. Evaluation of the endocrinologic condition of the female genital tract by exfoliative cytology. *In* Compendium on Diagnostic Cytology. 8th ed. Edited by GL Wied, M Bibbo, CM Keebler, LG Koss, SE Patten, DL Rosenthal. Tutorial of Cytology. Chicago. 1997.
- Wied GL, Bibbo M. Hormonal cytology of the female genital tract. *In* Pathways to Conception. IL. Charles C Thomas. Springfield. 1971.
- Wied GL, Bibbo M. Hormonal cytology. *In* Bibbo M (ed). Comprehensive Cytopathology, 29^d ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1997.
- Wied GL. A history of clinical cytology and outlook for its future. *In* Compendium on Diagnostic Cytology. ed. Edited by GL Wied, M Bibbo, CM Keebler, LG Koss, SF Patten, DL Rosenthal. Tutorial of Cytology. Chicago. 1997.



2

NOMENCLATURA DE LAS LESIONES CERVICALES

César Lacruz Pelea

Concepto precursores

Sistema de displasia-carcinoma in situ (CIS)

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC-CIN)

Lesión intraepitelial escamosa (LIP-SIL)

Sistema Bethesda (2001)

Cuadro comparativo de clasificaciones

Bibliografía recomendada



El problema básico de la comunicación es una elección correcta de las palabras por lo que todo lo concerniente a la nomenclatura de las lesiones cervicales no es un asunto banal. La importancia de este hecho esta perfectamente ejemplificada por la inacabable controversia respecto a los términos que deben ser utilizados para designarlas y que ha originado una amplia y a veces confusa terminología. Por otra parte, si exceptuamos la Clasificación numérica de Papanicolaou en 5 clases o grados progresivos (I, II, III, IV, V), por ser exclusivamente citológica, la nomenclatura de los hallazgos citológicos ha ido siempre estrechamente ligada a la histológica, de manera que, con esta excepción comentada, la evolución histórica de ambas puede abordarse conjuntamente y esquematizarse de la siguiente manera.

CONCEPTOS PRECURSORES

En 1910, Rubin (Nueva York) habla de cáncer incipiente para nominar el concepto de transformación neoplásica confinada al espesor del epitelio. En 1912, Schottländer y Kermauner (Berlín) utilizan el término de carcinoma temprano para designar los cambios que observaban en el epitelio adyacente al carcinoma cervical invasor. Veinte años mas tarde (1932), Broders (Nueva York), basándose en su experiencia en Dermatopatología, emplea el de carcinoma *in situ* (CIS) al describir este cuadro histológico. Otros términos utilizados fueron el de enfermedad de Bowen cervical por Lección (París), también en 1932, y el de carcinoma intraepitelial no invasor por Galvin y Te Linde (Nueva York) en 1933. Pese a esta proliferación de sinónimos, el término acuñado por Broders es el que ha permanecido para designar estas lesiones, caracterizadas por la completa sustitución del epitelio por células anómalas semejantes a las células del carcinoma invasivo. Es de resaltar que, de forma paradójica, en el trabajo



inicial del afortunado Broders no figuraba la localización cervical dentro de los ejemplos de CIS.

SISTEMA DISPLASIA-CARCINOMA *IN SITU* (CIS)

Con la progresiva introducción de la citología y biopsia sistemáticas, se vio con claridad que el espectro de anomalías del epitelio cervical era mucho más amplio, siendo frecuentes otros patrones menos severos que el OS. En 1949, Papanicolaou introduce el término "displasia" en histopatología y "discariosis" en citología para designar a los mismos. Posteriormente, en 1953, Reagan (Cleveland) consagra el término en histopatología cervical al denominar a estas lesiones, menos severas que el CIS, hiperplasias atípicas o displasias, señalando que la mayoría de ellas, dejadas a su evolución, regresan o permanecen inalteradas por mucho tiempo. En 1961, en el Primer Congreso Internacional de Citología celebrado en Viena, se acuerda que los términos para designar citológicamente las tres lesiones cervicales mayores sean: carcinoma invasor, carcinoma *in situ* y displasia. Posteriormente, la lesión displásica fue graduada como leve, moderada, y severa o grave, a las que habría que añadir el OS ya definido. Esta clasificación, utilizada tanto en material histológico como citológico, tuvo dos problemas fundamentales; por un lado, el gran desacuerdo respecto a cuándo una lesión debía ser considerada displasia grave o CIS, y por otro, el que muchos clínicos asumían que el CIS y la displasia eran dos lesiones biológicamente distintas e independientes, con distinto potencial maligno, no requiriendo tratamiento las lesiones displásicas.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC - CIN)

Para solventar estos problemas, Richart (Nueva York), en 1967, propuso el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC-CIN) con tres grados progresivos (1, 2, 3), incluyéndose en el grado 3 la displasia grave y el CIS de la clasificación anterior. La ventaja principal sobre ésta es el reconocimiento de la unidad del proceso patológico, lo cual conlleva una relación con las técnicas terapéuticas. Esta clasificación ha sido considerada bastante adecuada durante más de 20 años y por lo tanto la más utilizada internacionalmente. No obstante, un número creciente de publicaciones señalaron el hecho de la sorprendentemente baja seguridad diagnóstica, tanto en material citológico como histológico, en la parte menos severa del espectro. Se sugirió, por lo tanto, que este sistema de gradación debía ser modificado y sustituido por un sistema binario que segregara los procesos con atipia celular muy discreta de aquéllos con atipia franca.



LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA (LIP-SIL)

Las razones anteriormente expuestas, junto con los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical y en el diagnóstico citológico, motivaron una reunión de representantes de organismos internacionales, científicos y profesionales, en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en Bethesda (Maryland). Fruto de dicha reunión fue un nuevo sistema de nomenclatura para informes citológicos ginecológicos — Sistema o Clasificación de Bethesda— en el que se unificaron criterios y se adoptaron recomendaciones que la experiencia general acumulada aconsejaba. La parte fundamental de esta nueva clasificación fue la elaboración de un sistema binario para catalogar las anormalidades celulares preneoplásicas en el extendido citológico, denominándolas lesiones intraepiteliales escamosas de alto o bajo grado (LIP-SIL). El término "alto grado" incluye el CIN 2 y CIN 3 de la clasificación de Richart, y el término "bajo grado", el CIN 1 y las alteraciones celulares producidas por papilomavirus (PVH). Esta clasificación fue adoptada en 1988, mínimamente modificada en 1991, y actualizada recientemente en 2001.

Es preciso comentar que el Sistema Bethesda, aunque universalmente conocido y ampliamente utilizado, no ha sido adoptado en todos los países. Así, en Inglaterra, se sigue utilizando la nomenclatura BSCC; en los países de habla alemana, el sistema Munich; en Australia, una modificación del propio sistema Bethesda, etc. La Sociedad Española de Citología (SEC), consciente de la necesidad de unificar criterios y considerando que son más las ventajas que aporta que los inconvenientes que suscita, adoptó esta clasificación como su nomenclatura oficial aconsejando su utilización a todos sus miembros.

Aparte de los datos de identificación y de localización de la toma, la Clasificación o Sistema Bethesda (2001) tiene los siguientes apartados:



SISTEMA BETHESDA 2001

CALIDAD DE LA MUESTRA

Satisfactoria para evaluación

- Agregar un "indicador de calidad" (presencia de material de la zona de transformación, flora, etc.).

Insatisfactoria para evaluación

- Muestra rechazada (especificar causa).
- Muestra procesada y examinada pero insatisfactoria por... (especificar causa).

CATEGORÍA GENERAL (OPCIONAL)

Negativa para lesiones intraepiteliales o malignidad

Anomalías celulares epiteliales

Ver diagnósticos descriptivos.

Otros

Ver resultado/interpretación (vg., presencia de células endometriales en una mujer de 40 años).

LECTURA AUTOMATIZADA

En caso de realizar lectura automatizada, especificar instrumento y resultado.

TÉCNICAS AUXILIARES

Breve descripción de las técnicas auxiliares empleadas e informe del resultado de manera que sea fácilmente comprensible por el clínico.

RESULTADO / INTERPRETACIÓN

Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad

Se utiliza esta categoría cuando no hay evidencia de neoplasia, independientemente de si se observan, o no, microorganismos u otros hallazgos no neoplásicos.

Microorganismos

- *Trichomonas vaginalis*.
- Organismos micóticos morfológicamente compatibles con *Candida*.
- Cambio en la flora sugestivo de vaginosis bacteriana.
- Bacterias morfológicamente compatibles con *Actinomyces*.
- Cambios celulares compatibles con virus herpes *simplex*.

Otros hallazgos no neoplásicos (es opcional el informarlos)

- Cambios reactivos celulares asociados con:
 - Inflamación (incluye reparación típica).
 - Radiación.
 - Dispositivo intrauterino (DIU).



- Células glandulares en estado posthisterectomía.
- Atrofia.

Anomalías celulares epiteliales

En células escamosas

- Células escamosas atípicas:
 - De significado indeterminado (ASC-US).
 - No puede excluirse H-SIL (ASC-H).
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL) comprendiendo:
 - Displasia leve/CIN 1.
 - PVH.
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL) comprendiendo:
 - Displasia moderada, severa y CIS/CIN 2 y 3.
 - Con características sugestivas de invasión (si se sospecha invasión).
- Carcinoma epidermoide.

En células glandulares

- Células atípicas:
 - Endocervicales (NOS o especificar en comentarios).
 - Endometriales (NOS o especificar en comentarios).
 - Glandulares (NOS o especificar en comentarios).
- Células atípicas, sugestivas de neoplasia:
 - Endocervicales.
 - Glandulares.
- Adenocarcinoma endocervical *in situ*.
- Adenocarcinoma:
 - Endocervical.
 - Endometrial.
 - Extrauterino.
 - No específico (NOS).

Otras neoplasias malignas (especificar).

Otros

Células endometriales (en mujer mayor de 40 años).

Recomendaciones (opcional)

Las recomendaciones deben ser concisas, redactadas en forma de sugerencias y de acuerdo con las pautas de seguimiento clínico publicadas por las organizaciones profesionales. Pueden incluirse también referencias bibliográficas relevantes.



Como se observa en la clasificación, el apartado "lesión de alto grado" incluye el término de displasia moderada (CIN 2) y los de displasia severa y carcinoma *in situ* (CIN 3), recogándose, de esta forma, la premisa básica sugerida para simplificar el sistema de tres grados propuesto por Richart. Por otra parte, el apartado "lesión de bajo grado" incluye la displasia leve (CIN1) y los cambios celulares asociados a infección por PVH (**ver cuadro**), existiendo sólidos argumentos a favor de esta agrupación, ya que ambas lesiones presentan la misma tasa de progresión y regresión y, también en ambas, los tipos de PVH aislados son similares.

El término "lesión" en lugar de "neoplasia", aunque etimológicamente es poco específico (significa "cualquier daño"), es utilizado para resaltar el potencial biológico incierto del proceso.

Las consideraciones sobre otra de las aportaciones importantes del sistema Bethesda, el término "atipia escamosa indeterminada-ASCUS", se comentarán en el capítulo de lesiones intraepiteliales.

Como se comprueba también en el apartado de "anomalías celulares epiteliales", el término AGUS (células glandulares atípicas de significado indeterminado) de la versión anterior ha sido sustituido en la de 2001 por el de "células glandulares atípicas" solamente, con ello desaparece esta sigla de sonido gutural no demasiado eufónico, lo cual es un motivo de satisfacción, evitándose la confusión con ASC-US.

Por último, es preciso comentar que aparte de la elaboración de este sistema de nomenclatura, la opinión unánime de los expertos reunidos en Bethesda fue indicar que el informe citológico es un acto médico cuyo responsable final es el especialista citopatólogo.

CUADRO COMPARATIVO DE CLASIFICACIONES

DISPLASIA (CIS)	¿HPV?	DISPLASIA LEVE	DISPLASIA MODERADA	DISPLASIA GRAVE	CARCINOMA "IN SITU" CIS
CIN-NIC (Richard)	HPV	CIN-NIC I	CIN-NIC II	CIN-NIC III	
SIL-LIP (Bethesda)	SIL-LIP BAJO GRADO (L(ow)-SIL)		SIL-LIP ALTO GRADO (H(igh)-SIL)		

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Association of directors of anatomic and surgical pathology. Standardization of the surgical report. *Am J Surg Pathol*, 16:84. 1989.
- Broders AC. Carcinoma *in situ* contrasting with benign infiltrating epithelium. *JA-MA*, 99:1670. 1932.



- Editorial committee of acta cytol. The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. *Acta Cytol*, 37:115. 1993.
- Koss LG. Significance of dysplasia. *Clin Obstet Gynecol*, 51:374, 1978
- Koss LG. *Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases*. 4^b edition. JB Lipincott Co. Philadelphia. 1992.
- Kurman RJ, Solomon D. *The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis*. Springer Verlag. New York. 1994.
- Mateu Aragonés JM. *Cáncer de Útero. Diagnóstico precoz del carcinoma cervical y endometrial*. JIMS S.A. Barcelona, 1982.
- National cancer institute workshop. *The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses*. *JAMA*, 262:931. 1989
- Papanicolaou GN. *Atlas of Exfoliative Cytology*. The Commonwealth Found by Harvard University Press. Cambridge, Mass. 1954.
- Papanicolaou GN, Traut HE *The diagnosis value of vaginal smears in carcinoma of the uterus*. *Am J Obst Gynecol*, 42:193. 1941.
- Peluffo M. *Revoluciones conceptuales en patología cervical*. Ascune Hnos. Buenos Aires. 1999.
- Reagan JW, Setdeman IL, Saracusa Y. *The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix*. *Cancer*, 6:224. 1953.
- Richart RM. *A Theory of Cervical Carcinogenesis*. *Ostet and Gynec Surv*, 24:874. 1969
- Richart RM. *Cervical intraepitelial neoplasia*. *Pathol Ann*, 8:301. 1973
- Schenk U, Herbert A, Solomon D, y cok. *Terminology*. IAC Task Force Summary. *Acta Cytol*, 42:5. 1998,
- Solomon D, Davey D, Kurman R, y cols. *The 2001 Bethesda System*. *JAMA*, 287:2114. 2002.



3

CITOLOGÍA DE LOS CAMBIOS CELULARES BENIGNOS

César Lacruz Pelea

Microorganismos

Bacilos de Dóclerlein

Tricomonas (Trichomonas vaginalis)

Organismos micóticos compatibles con Cándida

Bacterias morfológicamente compatibles con Actinomyces

Cambio en la flora vaginal sugestivo de vaginosis bacteriana

Cambios celulares asociados con virus herpes

Procesos infecciosos causados por otros organismos

Leptotrichia buccalis

Cocos

Chlamydia trachomatis

Citomegalovirus

Oxiuros (Enterobius vermicularis)

Cambios celulares asociados a inflamación

Cervicitis crónica folicular (linfocítica)

Reparación típica

Cambios atróficos

Cambios celulares relacionados con terapia (radioterapia, quimioterapia, displasia postradiación, electroterapia, crioterapia y asa de diatermia)

Cambios celulares asociados a DIU

Alteraciones en células glandulares

Alteraciones en células escamosas

Alteraciones celulares de tipo indeterminado

Otros cambios celulares benignos

Hiperqueratosis y paraqueratosis

Alteraciones celulares en el embarazo

Bibliografía recomendada



En este capítulo se describen los hallazgos en el extendido comprendidos en el apartado "negativo para lesión intraepitelial o malignidad" del Sistema Bethesda y que incluye la presencia de microorganismos o cambios celulares no neoplásicos. No es obligatorio el informar la presencia de estos últimos, pero es muy importante el saber identificarlos ya que pueden confundirse con procesos malignos o premalignos.

MICROORGANISMOS

Tanto el cérvix uterino como la vagina, por sus especiales características de calor y humedad, pueden albergar una gran variedad de microorganismos que abarcan toda la escala microzoológica incluyendo protozoos, hongos, bacterias y virus. La mayoría se comportan como patógenos produciendo inflamación e infección locales, mientras que otros como el *Lactobacillus* (bacilo de Döderlein) se consideran flora habitual normal. La tinción de Papanicolaou, pese a ser un método citológico y no bacteriológico, permite la visualización de un determinado número de estos gérmenes o de las alteraciones celulares producidas por ellos, lo que ha permitido hacer una clasificación morfológica de infecciones cérvico-vaginales de gran utilidad clínica, ya que se calcula en un 15% la tasa global de este tipo de infecciones entre la población ginecológica. En nuestro medio las más frecuentes son las producidas por flora cocobacilar (vaginosis) y flora micótica, seguida en menor proporción de *trichomonas* y otros gérmenes. En ocasiones, varios de estos microorganismos pueden coincidir ocasionando infecciones mixtas con más de un germen causal. Son frecuentes las asociaciones entre vaginosis cocobacilar, *trichomonas* y hongos. Existen también factores predisponentes para algunos tipos de infecciones, tales como el embarazo y la diabetes para hongos y la presencia de DIU para *Actinomyces*. Concretamente, este último germen sólo se encuentra en mujeres portadoras de DIU u otro cuerpo extraño en el tracto genital. Asimismo, es preciso destacar que el diagnóstico de infección cérvico-vaginal reviste una gran importancia ya que algunos de estos casos, si no son tratados, pueden complicarse con procesos inflamato-

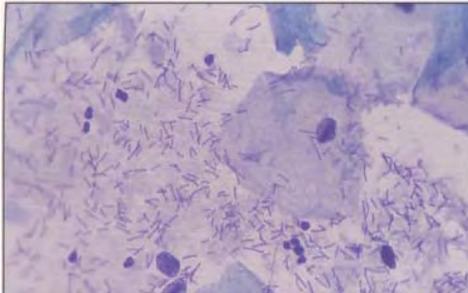


Figura 1. Bacilos de Döderlein. Típica morfología bacilar alargada en forma "palitos o bastones".

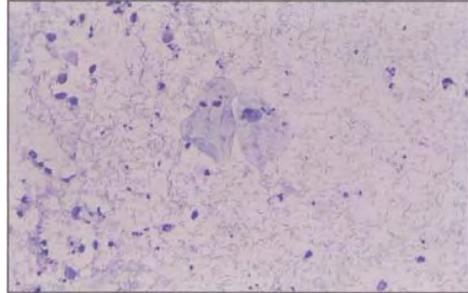


Figura 2. Frotis citolítico. Núcleos desnudos y restos citoplásmicos secundarios a la de acción citolítica de los lactobacilos.

rios ginecológicos severos; tales como endometritis, salpingitis, ooforitis, abscesos tuboováricos o sus secuelas (esterilidad).

BACILOS DE DÓDERLEIN

Los bacilos de Döderlein —nombre del ginecólogo de Leipzig que los describió por primera vez en 1892— constituyen el componente principal de la flora vaginal normal durante el periodo reproductivo y no están incluidos como una categoría específica en la clasificación de Bethesda. Constituyen un grupo heterogéneo de bacilos gram-positivos, la mayoría de los cuales pertenecen a la especie *Lactobacillus acidophilus*, aunque en algunos casos son de tipo *Corynebacterium* con morfología difteroides.

El *Lactobacillus* muestra comúnmente una morfología bacilar alargada, como palitos o bastones (**fig. 1**), aunque pueden observarse formas más cortas o por el contrario muy alargadas (pseudomicelios) por acoplamiento longitudinal de varios de ellos. Se asocian a un pH vaginal ácido, con citólisis de las células intermedias y transformación del glucógeno citoplásmico en ácido láctico. Las células superficiales se muestran, no obstante, resistentes a la acción citolítica bacilar. El predominio de células intermedias (embarazo, segunda mitad del ciclo) pueden favorecer una citólisis exagerada, observándose un extendido de núcleos desnudos, fragmentos citoplásmicos y abundantes bacilos denominado *frotis citolítico* (**fig. 2**).

TRICOMONAS (*TRICHOMONAS VAGINALIS*)

En la mayoría de los países industrializados la incidencia de la tricomoniasis vaginal esta descendiendo, siendo un hecho también conocido que los agentes



espermicidas reducen dicha incidencia. Se asocia con una prevalencia alta de otras enfermedades de transmisión sexual y facilita, asimismo, la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La sensibilidad del método de Papanicolaou para su identificación es del 60-70%. *Trichomona vaginalis* es un protozoo de 15-30 milimicras y morfología piriforme cuando está bien conservado, aunque una vez fijado adopta una forma redondeada u oval. El citoplasma es cianófilo o grisáceo y puede mostrar un fino granulado eosinófilo. El núcleo es pálido y situado excéntricamente adoptando una forma oval alargada. El flagelo, que le permite una gran movilidad en preparaciones húmedas, rara vez se ve en material fijado (**fig. 3**). El aspecto general del frotis es sucio, con abundantes polinucleares y constantes alteraciones celulares consistentes en pseudoeosinofilia, halos perinucleares y un aumento moderado del tamaño nuclear (fig. 4). Cuando las alteraciones observadas son más importantes y se sospecha una lesión intraepitelial, es aconsejable pedir una nueva toma citológica tras tratamiento de la infección.

Desde el punto de vista clínico, esta última se pone de manifiesto por intenso prurito, dispareunia y disuria, junto con la presencia de leucorrea espumosa. Las pacientes pueden ser también portadoras asintomáticas con reservorio en vagina y glándulas periuretrales. En el varón, el organismo puede colonizar próstata y vesículas seminales, habiéndose descrito la presencia del mismo en muestras citológicas de orina.

ORGANISMOS MICÓTICOS COMPATIBLES CON *CANDIDA*

Candida Albicans es el organismo fúngico que más frecuentemente afecta al tracto genital femenino, siendo responsable del 80 al 90% de los episodios de

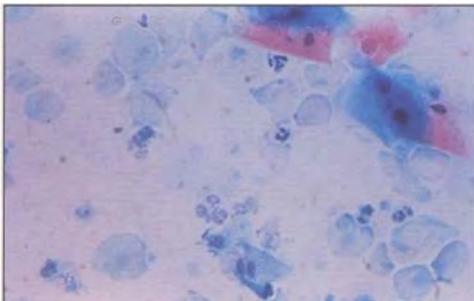


Figura 3. *Trichomonas*. En este caso se observa abundantes organismos con punteado rojizo citoplásmico.

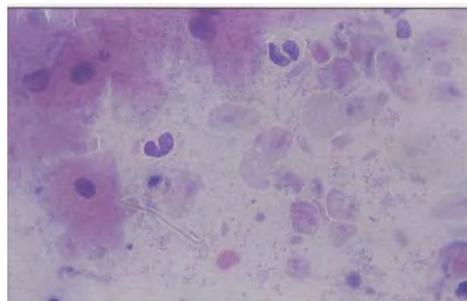


Figura 4. *Trichomonas*. La presencia de un núcleo excéntrico, mal definido y de morfología ovoide, es un dato de gran valor diagnóstico.



Figura 5. *Cándida*. Obsérvese la presencia tanto de pseudohifas como de esporos.

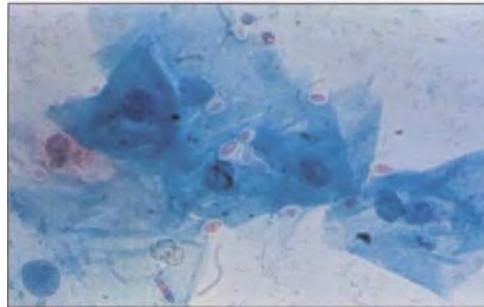
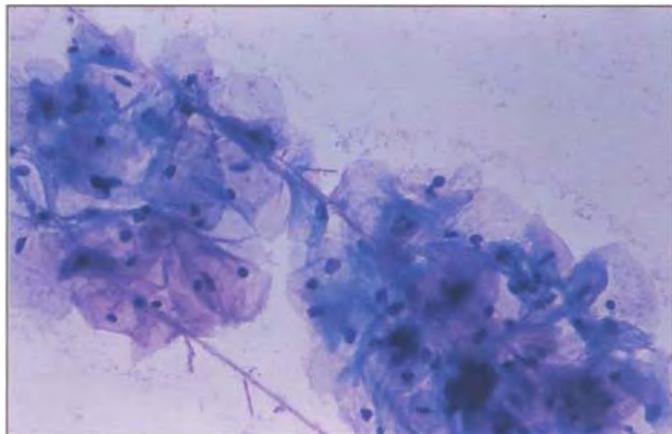


Figura 6. *Cándida*. Los esporos micóticos aparecen rodeados de un característico halo claro.

candidiasis vulvovaginal. Recientemente se detecta un incremento en la frecuencia de otras especies de *cándida*, especialmente *C. Glabrata*. Existen factores predisponentes tales como gestación, diabetes y tratamientos prolongados con antibióticos e inmunosupresores para este tipo de micosis. Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales con niveles elevados de estrógenos tienen también una mayor incidencia. En las extensiones, *Cándida Albicans* aparece en forma de micelios alargados (pseudohifas), mostrando segmentaciones en toda su longitud y/o como esporos redondeados rodeados de un halo claro (figs. 5 y 6). Algunos de estos micelios se asocian a acúmulos de células escamosas que parecen "insertadas" en ellos (fig. 7). El fondo de la extensión es limpio pero con frecuentes polinucleares cuyos núcleos se encuentran sueltos y fragmentados dando un aspecto característico a la misma ya a pequeño aumento. Las células pueden mostrar un grado moderado de agrandamiento y degeneración nuclear junto con halos perinucleares bien manifiestos que suelen inducir a confusión, en personal no experto, con lesiones intraepiteliales de bajo grado. *Cándida* (*Toruplosis*) *Glabrata* puede producir un cuadro inflamatorio de forma similar a *C. Albicans*, siendo difícil su distinción de ésta con el mé-

Figura 7. *Cándida*. Las células escamosas aparecen agrupadas alrededor de dos largos micelios



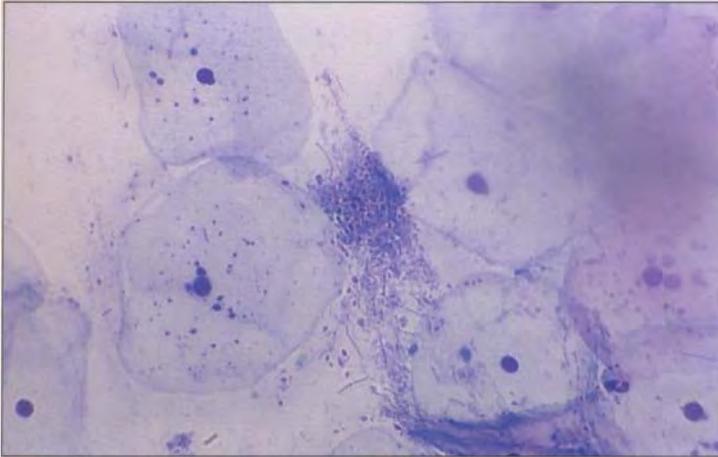


Figura 8. *C. Glabrata*. Esporos de pequeño tamaño agrupados en el centro de la imagen.

todo de Papanicolaou. No obstante, los esporos de *C. Glabrata* son de tamaño más pequeño, con tendencia a la agrupación, y no suelen acompañarse de formas miceliales (**fig. 8**). Esta especie de *candida*, por ser más resistente a los derivados azólicos que *C. Albicans*, puede estar implicada en episodios de candidiasis vulvo-vaginal recurrente.

Las vaginitis micóticas producen por lo general intenso prurito junto con leucorrea espesa blanquecina cuyo aspecto se ha comparado con el de la leche fermentada.

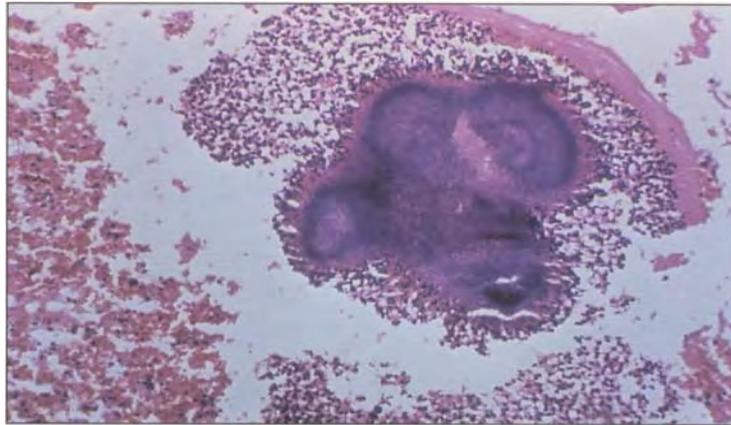
BACTERIAS MORFOLÓGICAMENTE COMPATIBLES CON *ACTINOMYCES*

Los *actinomyces*, pese a lo que su denominación sugiere, son bacterias grampositivas y no hongos. Por lo general no forman parte de la flora habitual del tracto genital femenino produciendo, cuando desarrollan su capacidad infectiva, inflamación crónica supurativa en otras localizaciones tales como las áreas buco-facial, pleuro-pulmonar y teto-abdominal. Así pues, su presencia no habitual en tracto genital femenino es debida a una infección ascendente favorecida por la presencia de un cuerpo extraño. Normalmente el cuerpo extraño es un dispositivo intrauterino (DIU), aunque más rara vez se trata de un pesario o de un tampón olvidado durante un largo periodo de tiempo. Aunque la presencia del organismo representa la mayoría de las veces una simple colonización comensalista, en algunas pacientes son capaces de producir cuadros clínicos severos de inflamación pélvica con invasión tisular (**fig. 9**).

En las extensiones aparecen en forma de acúmulos enmarañados de organismos filamentosos observables a pequeño aumento ("colonias aracniformes",



Figura 9. *Actinomyces*.
Colonia con típica morfología en "grano de azufre" de un absceso tubo-ovárico. En raras ocasiones estos microorganismos provocan invasión tisular con el resultado de graves inflamaciones pélvicas.



"bolas de algodón") (**fig. 10**). El centro de los acúmulos es más denso y opaco, observándose mejor la naturaleza filamentosa del organismo en la periferia (**fig. 11**). En ocasiones, estos acúmulos se asocian a un denso exudado inflamatorio que se dispone en forma de corona alrededor de los mismos ("granos de azufre") (**fig. 12**).

CAMBIO EN LA FLORA VAGINAL SUGESTIVO DE VAGINOSIS BACTERIANA

Esta denominación sustituye a los términos utilizados con anterioridad de vaginitis no específica, vaginitis por *hemophilus* o vaginitis por *gardnerella*, y representa la causa más común de infección vaginal. La vaginosis bacteriana, denominada así porque usualmente no se acompaña de exudado inflamatorio (-itis), representa un cambio complejo en la flora vaginal caracterizado

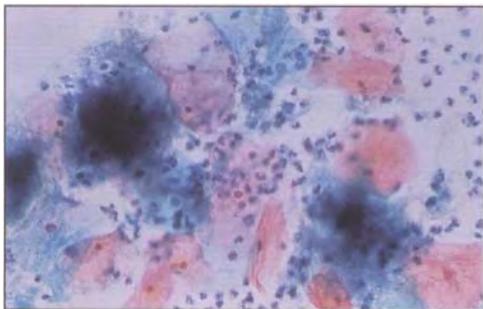


Figura 10. Organismos compatibles con *Actinomyces* en una extensión citológica de una paciente portadora de dispositivo intrauterino.

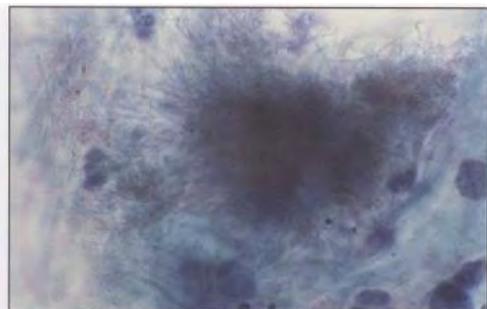
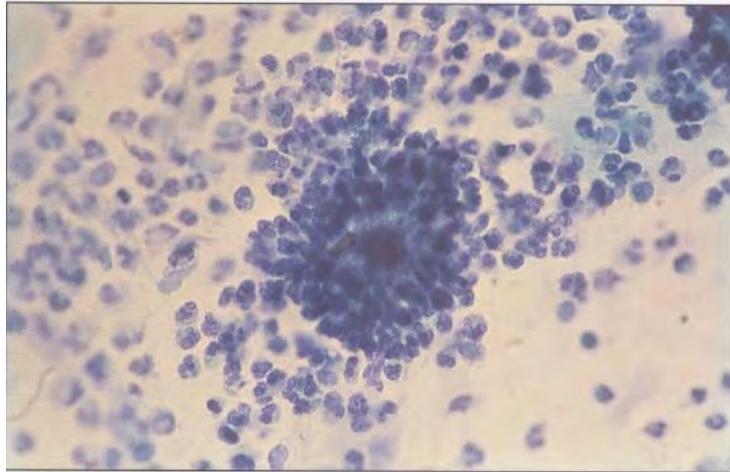


Figura 11. Organismos compatibles con *Actinomyces*. Obsérvese la disposición filamentosa radial en la periferia de la colonia.



Figura 12. Organismos compatibles con *Actinomyces* en una extensión citológica con acusada reacción inflamatoria. La colonia adopta una morfología en "grano de azúfre".



por una reducción en la concentración de *Lactobacillus* y un incremento en la de otros tipos de bacterias anaerobias, estrictas o facultativas. Así pues, tiene una etiología polimicrobiana donde se incluyen *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus* y bacterias gram-negativas del género *Prevotella*, *Porphyromonas* y bacteroides. La naturaleza transmisible de la *vaginosis bacteriana* fue demostrada por Gardner y Dukes en 1955.

En la extensión se observa la ausencia de lactobacilos sustituidos por una película uniforme de pequeños cocobacilos dispuesta sobre el fondo. El hallazgo citológico más característico es la presencia de "células guía" (*clue cells*), que son células escamosas recubiertas o "rebozadas" de dichos cocobacilos. Estas células suelen mostrar emborronamiento de los bordes citoplásmicos y pycnosis nuclear (**fig. 13**).

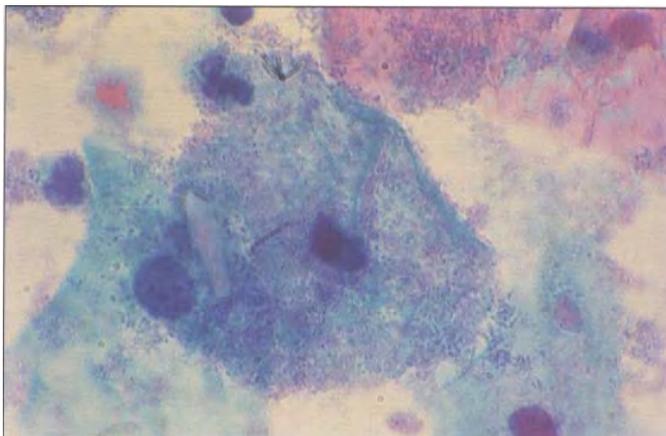
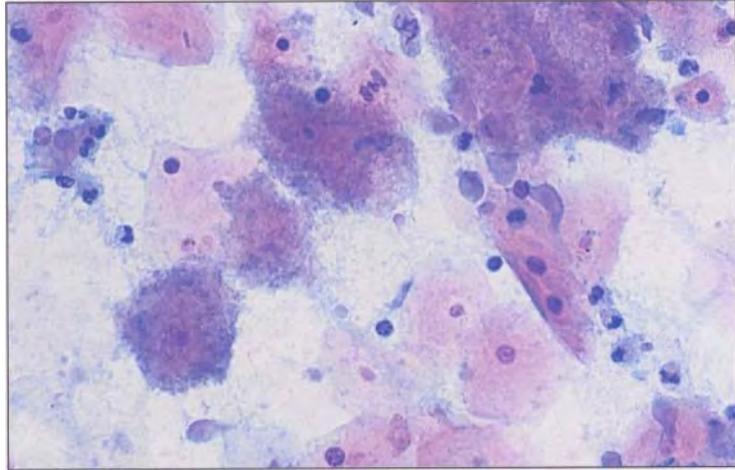


Figura 13. Vaginosis bacteriana. Típica "célula guía" (*clue cell*) recubierta de cocobacilos.



Figura 14. Vaginosis bacteriana y *trichomonas*. Una de las asociaciones microbianas más frecuentes.



En aquellos casos en que a la vaginosis bacteriana se asocian otros tipos de gérmenes como *trichomonas* o *candida*, suele aparecer el exudado inflamatorio propio de estas infecciones (**fig. 14**).

Clínicamente la infección puede pasar desapercibida o producir un cuadro caracterizado por leucorrea de olor fétido característico.

CAMBIOS CELULARES ASOCIADOS CON VIRUS HERPES

El virus *herpes simplex* se transmite de forma venérea y afecta a las zonas genital y perianal produciendo lesiones vesiculosas y dolorosas con tendencia a la ulceración de la piel y las mucosas genitales. En esta localización, alrededor

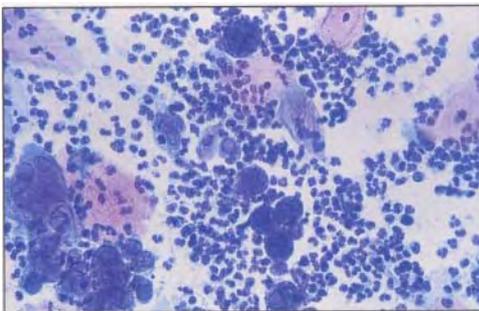


Figura 15. Numerosas células multinucleadas con efecto citopático por herpes virus. Obsérvese el aspecto esmerilado nuclear y el denso exudado inflamatorio.

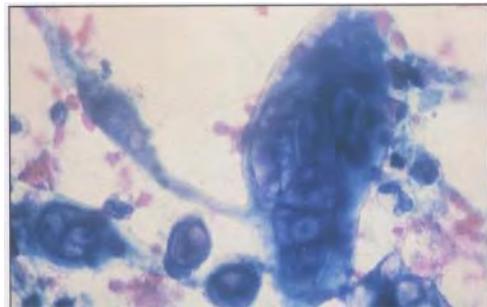
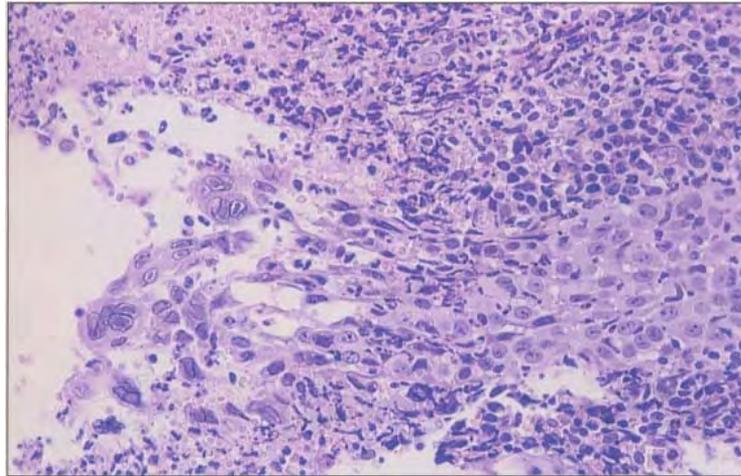


Figura 16. En este caso, puede observarse como en varios núcleos aparecen inclusiones intranucleares eosinófilas típicas de la infección herpética.



Figura 17. Corte histológico de una lesión herpética cervical. Las células epiteliales en la superficie de la lesión muestran voluminosas inclusiones intranucleares.



del 80% de los casos son producidos por el serotipo 2 (HVS-2), mientras que el serotipo 1 (HVS-1) es el responsable del 20% restante.

Las alteraciones citológicas diagnósticas consisten en cambios nucleares con dos patrones: aspecto gelatinoso o en "cristal esmerilado" con refuerzo de la membrana nuclear por marginación de la cromatina; o inclusiones eosinófilas intranucleares rodeadas de halo claro. Estos cambios nucleares son diagnósticos tanto en células mononucleadas como en las típicas multinucleadas que no siempre se ven (*figs. 15 y 16*). En fase aguda, el exudado inflamatorio de predominio polinuclear es muy intenso. A estas alteraciones celulares descritas pueden asociarse otras de carácter inespecífico, de tipo reparativo, originadas por la regeneración epitelial de la ulceración (*fig. 17*) y que es preciso no confundir con lesiones intraepiteliales.

PROCESOS INFECCIOSOS CAUSADOS POR OTROS ORGANISMOS

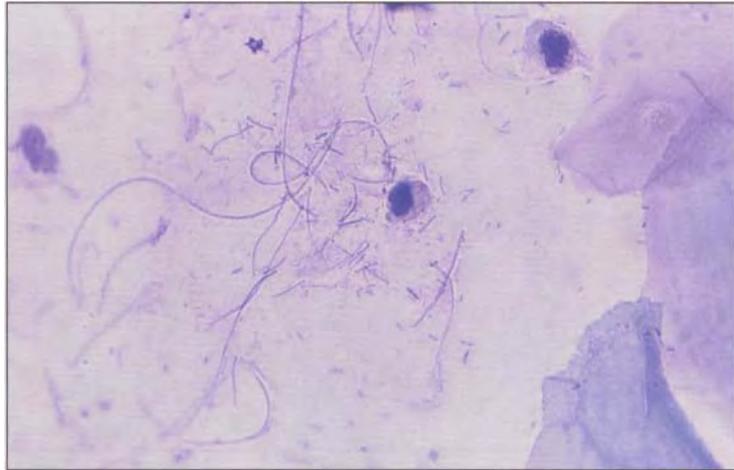
Una amplia variedad de organismos que no se incluyen dentro de una categoría específica en la clasificación de Bethesda pueden ser también identificados en extensiones cérvico-vaginales, aunque su escasa frecuencia o la poca fiabilidad de su diagnóstico morfológico no han justificado su inclusión. A continuación se comentan los más importantes:

Leptotrichia buccalis

Inicialmente denominada *leptothrix vaginalis* —Patocka y Reymes, 1947-, *leptotri-*



Figura 18. *Leptotrichia*.
Características estructura
filamentosas alargadas.



cavidad oral e intestino y sólo ocasionalmente de vagina. Con la tinción de Papanicolaou se observa como estructuras filamentosas largas y finas semejantes a pelos (**fig. 18**). Cuando son muy abundantes, aparecen agrupadas adoptando el aspecto de "madejas" o "mechones de cabello". *L. Buccalis*, por sí misma, rara vez produce inflamación, pero suele ser una flora que con cierta frecuencia se asocia a *trichomonas* u hongos observándose entonces una reacción inflamatoria intensa.

Cocos

Varios tipos de cocos gram positivos (estafilococos, estreptococos...) pueden producir vaginitis inespecíficas con la tinción de Papanicolaou. Su tipificación exige técnicas mas específicas de tinción o cultivos bacteriológicos. En citología, se observan extensiones inflamatorias de fondo sucio y grisáceo por la presencia de "nubes" de bacterias de pequeño tamaño y morfología redonda u oval. A diferencia de la vaginosis bacteriana, el exudado inflamatorio y las alteraciones celulares asociadas suelen ser intensos (**fig. 19**).

Chlamydia trachomatis

Son microorganismos gram-negativos que, de forma similar a las bacterias, poseen ADN y ARN propios aunque su carencia de sistemas enzimáticos los con-vierte en parásitos energéticos intracelulares. Los serotipos D, E, F, G, H, I y K están implicados en el gran grupo de infecciones genitourinarias de transmisión sexual que incluyen vulvovaginitis, cervicitis, uretritis y enfermedad inflamatoria pélvica.

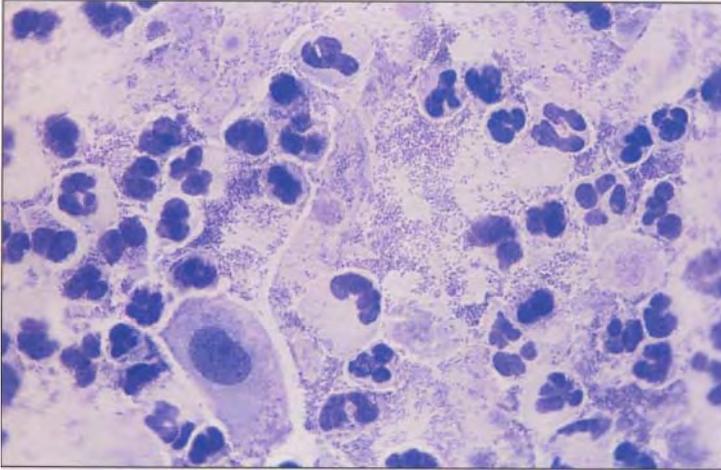


Figura 19. Cocos. Acúmulos de flora cocácea junto con un denso exudado inflamatorio de polinucleares.

Debido a la pobre correlación entre la identificación citológica y su confirmación por otras técnicas diagnósticas, la citología no debe ser considerada un método adecuado ni seguro para la identificación de *Chlamydia trachomatis*, razón por la cual no está incluida en la clasificación de Bethesda.

Los cambios morfológicos celulares asociados a esta infección se deben a las alteraciones producidas por su ciclo intracelular obligado y suelen agruparse en tres estadios. En general, las células afectadas son de tipo metaplásico y endocervical. En el estadio I, muestran un aspecto poroso del citoplasma sobre el que se dispone un granulado "cocoide" difuso (cuerpos elementales) (**fig. 20**). En el estadio II, al granulado cocoide se une la presencia de uno o más cuerpos de inclusión citoplásmicos de 1 a 2 micrómetros de

Figura 20. Células metaplásicas con aspecto poroso del citoplasma y cuerpos cocoides en una paciente en la que se aisló *Chlamydia* mediante cultivo del exudado cervical.

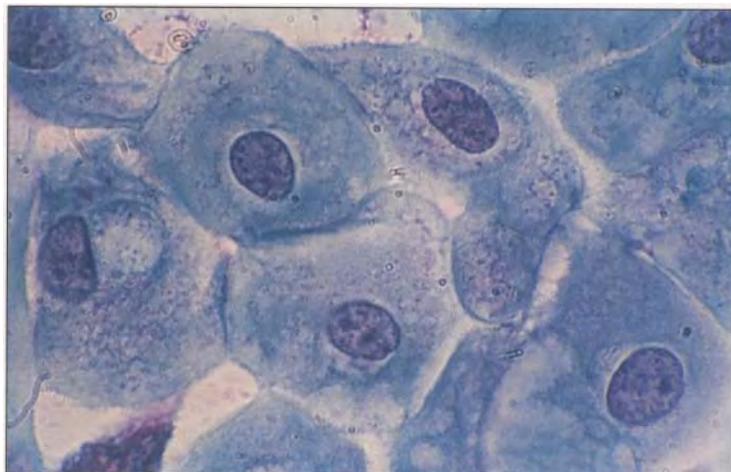
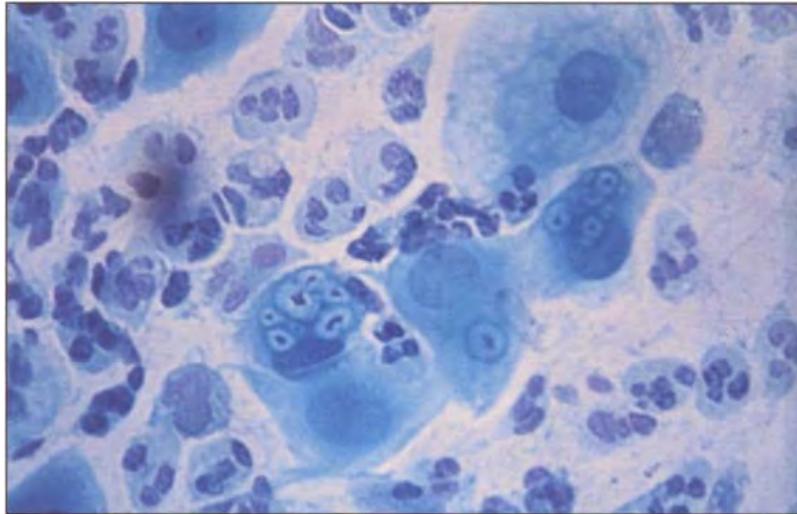




Figura 21. Cuerpos de inclusión citoplásmicos en células metaplásicas sugestivos de infección por *Chlamydia*.



región paranuclear dentro de vacuolas fagocíticas (cuerpos reticulados). En el estadio III, o final, se observan cuerpos de inclusión múltiples, cianófilos y bien definidos, rodeados de una vacuola clara que frecuentemente muestra amoldamiento con las vecinas (cuerpos agregados) (**fig. 21**). Es necesario insistir en el hecho de que el valor diagnóstico de estos cambios morfológicos es limitado, confundiendo las células infectadas por *Chlamydia* con células de metaplasia inmadura y de reparación, por lo que en la actualidad los métodos de elección para su identificación son el cultivo tisular y las técnicas de inmunotinción y enzimáticas.

Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN del grupo herpes que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos. La infección del tracto genital femenino suele pasar de forma asintomática.

En las extensiones celulares pueden identificarse las alteraciones citopáticas características preferentemente en la toma de endocervix ya que son las células glandulares endocervicales las infectadas. El cambio celular diagnóstico consiste en la presencia de una inclusión intranuclear voluminosa, redonda u oval, mucho más grande que la asociada a herpesvirus, rodeada de un fino halo claro (fig. 22).

Oxiuros (Enterobius vermicularis)

El oxiuro (*enterobius vermicularis*) es un gusano redondo, de talla pequeña, que vive sobre la mucosa del intestino grueso. Este parásito cosmopolita está

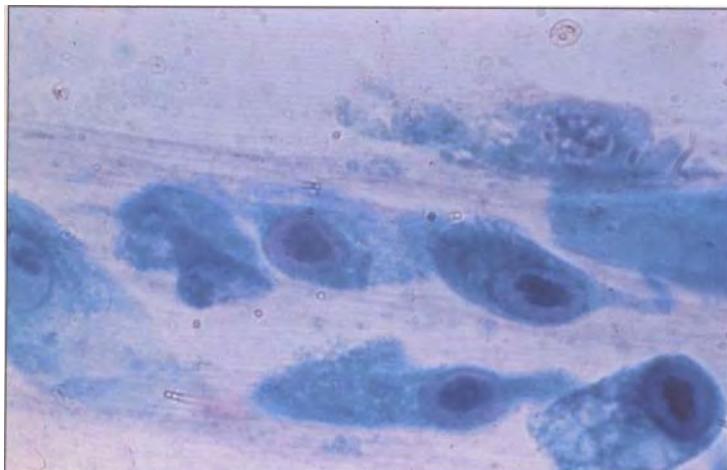


Figura 22. Citomegalovirus. Células endocervicales mostrando típicas inclusiones intranucleares rodeadas de un halo claro. Estas inclusiones son mucho más grandes que las asociadas a herpes virus.

extendido entre la población escolar, donde se dan altas tasas de incidencia, pudiendo afectar también a los adultos con falta de higiene. La hembra grávida alcanza al atardecer la ampolla rectal y, franqueando activamente el esfínter anal, se fija a los pliegues radiales de los márgenes del ano depositando sus huevos y produciendo el típico e intenso prurito vespertino. En ocasiones, esta puesta alcanza también la región vulvar y vaginal produciendo vulvovaginitis edematosas y purulentas.

En el extendido, y sobre un contexto inflamatorio, se identifican los característicos huevos alargados, de 50-60 micras, asimétricos y con el embrión en su interior (**fig. 23**).

Figura 23. Huevos de *Enterobius vermicularis* con las larvas en su interior en una citología vaginal.





CAMBIOS CELULARES ASOCIADOS A INFLAMACIÓN

En adición a la identificación de microorganismos o de las alteraciones celulares específicas causadas por éstos, existen otros cambios, no específicos, asociados a inflamación cérvico-vaginal y que afectan tanto a células escamosas como columnares endocervicales. Estos cambios consisten en agrandamiento nuclear con ligero hiper cromatismo, ocasionales bi y multinucleaciones, y alteraciones degenerativas del tipo cariorrexis-cariopicnosis. En adición a estos cambios nucleares se observan también alteraciones citoplásmicas, en forma de halos perinucleares, que deben ser distinguidos de las cavidades citoplásmicas de la infección por PVH, así como alteraciones en la cromaticidad con pseudo eosinofilia y policromatofilia (**fig. 24**). Estos cambios celulares se acompañan, por lo general, de un exudado inflamatorio con predominio polinuclear, aunque un cierto grado de exudado leucocitario fisiológico en el moco cervical es frecuente en la segunda fase del ciclo (**fig. 25**).

Es preciso indicar también que este tipo de extendido inflamatorio, con las correspondientes alteraciones celulares, puede ser de origen no microbiano en respuesta a agentes etiológicos muy variados (**ver cuadro**), por lo que la presencia de cambios celulares asociados a inflamación no implican necesariamente un origen infeccioso.

VAGINITIS NO INFECCIOSAS	
<ul style="list-style-type: none">• Química o por otros irritantes• Traumática• Alérgica• Atrófica	<ul style="list-style-type: none">• Puerperal• Erosiva (liquen plano)• Idiopática

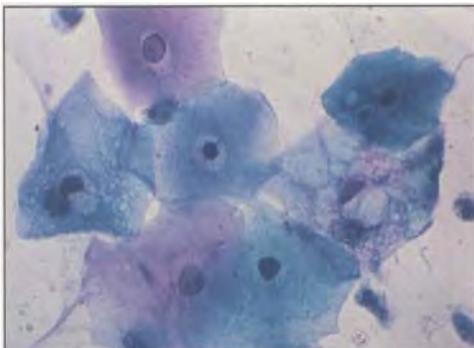


Figura 24. Células escamosas con halos perinucleares marcados y otras alteraciones citoplásmicas propias de un proceso inflamatorio intenso.

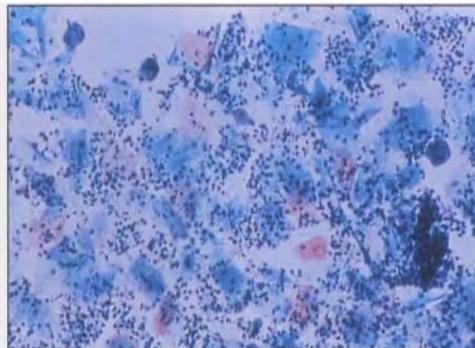


Figura 25. Extendido inflamatorio con un abundante exudado polinuclear entre las células escamosas.



CERVICITIS CRÓNICA FOLICULAR (LINFOCÍTICA)

Las cervicitis de larga evolución pueden acompañarse de un denso infiltrado inflamatorio crónico con formación de centros germinales. Este cuadro histológico, denominado cervicitis crónica folicular o linfocítica, se caracteriza en el extendido celular por la presencia de abundantes linfocitos maduros, células linfoides centrofoliculares y macrófagos con partículas fagocitadas. La cervicitis crónica folicular suele observarse en cuellos atróficos y se ha descrito también su asociación a infección por *Chlamydia* y Citomegalovirus (CMV). Conviene tener en cuenta este cuadro citológico para evitar errores diagnósticos con linfomas o carcinomas indiferenciados (**fig. 26**).

REPARACIÓN TÍPICA

Este tipo de cambio, característico de las células epiteliales, ocurre como resultado de una lesión del epitelio de revestimiento y la posterior necesidad de su reparación o regeneración, por lo que puede afectar tanto al epitelio escamoso como al glandular (**fig. 27**). Morfológicamente, comprende cualquiera de los cambios descritos en el apartado de alteraciones celulares asociadas con inflamación, pero con agrupación de las células en placas planas en las que se mantiene la polaridad nuclear. Estos acúmulos celulares son de aspecto sincitial, con núcleos agrandados y nucléolos prominentes. La cromatina, a diferencia de las lesiones intraepiteliales, permanece finamente granular y uniformemente distribuida. La membrana nuclear tampoco muestra irregularidades, observándose lisa. En el seno de las placas celulares pueden identificarse imágenes de

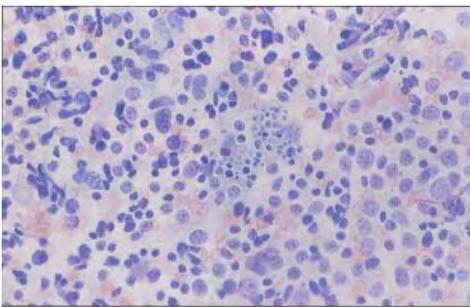


Figura 26. Cervicitis crónica folicular. Se observan numerosas células linfoides junto con dos macrófagos con restos fagocitados citoplásmicos en el centro de la imagen.

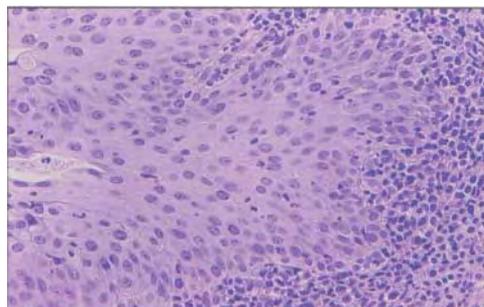


Figura 27. Corte histológico de un proceso reparativo cervical. El epitelio, en este caso, adopta un aspecto sincitial con migración de polinucleares a su través.

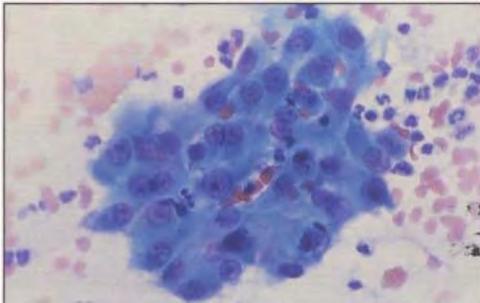


Figura 28. Acumulo laxo celular procedente de un proceso reparativo epitelial en una toma cervical. Obsérvese los núcleos voluminosos con nucleólos prominentes.

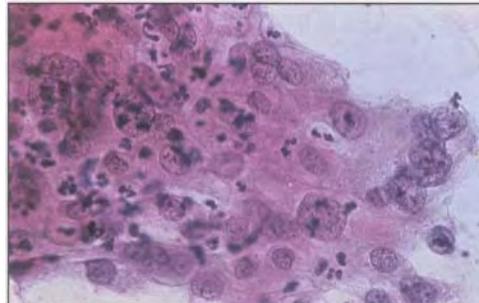


Figura 29. Cambios celulares típicos de proceso reparativo epitelial. Obsérvese el aspecto sincitial del grupo celular y la presencia de frecuentes nucleólos prominentes.

mitosis que morfológicamente son normales (**figs. 28 y 29**). Estos datos citológicos suelen ser suficientes para distinguir un proceso reparativo de lesiones intraepiteliales y del carcinoma no queratinizante de células grandes, de los cuales hay que diferenciarlo.

CAMBIOS ATRÓFICOS

La falta de acción trófica de las hormonas femeninas sobre el epitelio escamoso, cervical y vaginal, se caracteriza por la aparición de placas de células para-basales y basales de aspecto inmaduro, con aumento generalizado del volumen nuclear, pero sin hiperchromatismo evidente. Junto con este hallazgo puede observarse autólisis citoplásmica, con aparición de núcleos desnudos, y

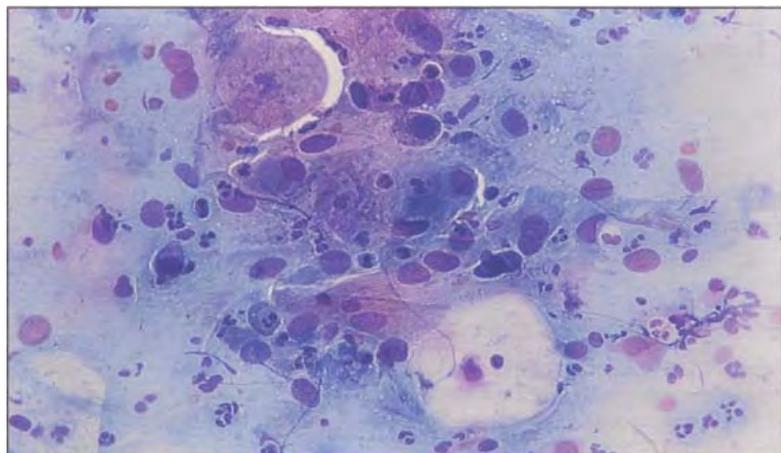


Figura 30. Vaginitis atrófica con signos de autólisis citoplásmica

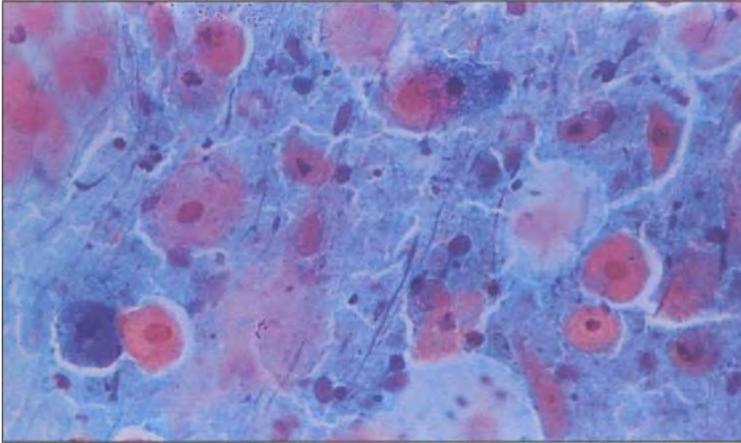


Figura 31. Vaginitis atrófica con presencia de células disqueratósicas.

presencia de células parabasales orangófilas de origen disqueratótico con núcleos picnóticos. A estos cambios celulares suele asociarse la presencia de un fondo sucio, con material granular basófilo, y la de células inflamatorias incluidos histiocitos mono y multinucleados (**figs. 30 y 31**).

CAMBIOS CELULARES RELACIONADOS CON RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

Los cambios reactivos celulares asociados con *radioterapia* y *agentes quimioterápicos* son muy similares, observándose alteraciones tanto citoplásmicas como nucleares. Las primeras consisten en un marcado aumento del tamaño celular sin aumento sustancial de la relación N/C (citomegalia), la presencia de formas anormales monstruosas (células bizarras) y fenómenos de vacuolización y/o policromatofilia citoplásmica. Por su parte, el núcleo muestra aumento de tamaño asociado a cambios degenerativos (palidez o aclaramiento de la cromatina y vacuolización). También puede observarse bi o multinucleación y nucléolos prominentes si coexiste con un proceso reparativo (**figs. 32 y 33**). Estos cambios suelen desaparecer a las pocas semanas de aplicado el tratamiento aunque en algunos casos pueden persistir durante meses. Por su parte, las células tumorales deben desaparecer dentro de las 4-8 semanas después de finalizada la terapia. El hallazgo de células tumorales sin evidencia de efecto de radiación, por encima de este periodo de tiempo, hay que interpretarlo como persistencia neoplásica. Como se ha comentado, algún grado de agrandamiento nuclear e hiperchromatismo, junto con policromatofilia citoplásmica pueden persistir un tiempo

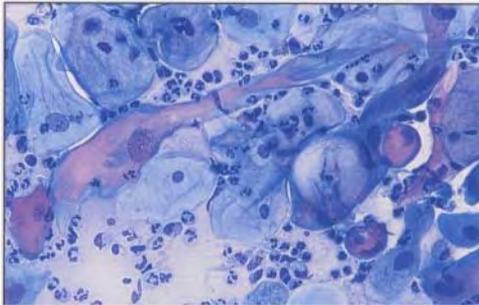


Figura 32. Cambios celulares postradiación. Formas celulares abigarradas y pleomórficas con vacuolización y policromatofilia citoplásmicas.

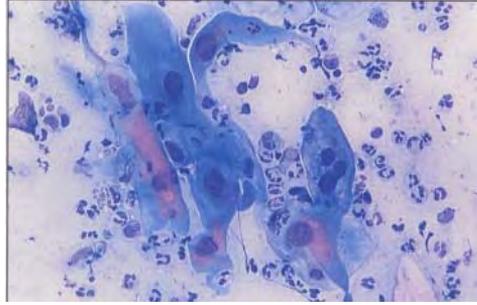


Figura 33. Cambios celulares postradiación. Agrandamientos nucleares junto con bi y multinucleación.

longado. Estos cambios deben ser distinguidos de recurrencias o aparición de lesiones nuevas, tales como la *displasia postradiación*. Estas lesiones son idénticas a lesiones intraepiteliales escamosas y por tanto presentan las alteraciones en la cromatina y en la relación núcleo/citoplásmica propias de ellas.

La *electroterapia*, la *crioterapia* y la *escisión con asa de diatermia* producen también cambios reactivos y degenerativos celulares, incluyendo agrandamiento nuclear e hiper cromasía, que pueden ser confundidos con lesiones intraepiteliales. Debido a esto, debe recomendarse que no se realicen estudios citológicos dentro de los dos primeros meses después de la aplicación de estas terapias, un tiempo suficiente para que dichos cambios regresen.

CAMBIOS CELULARES ASOCIADOS A DIU

Es un hecho conocido que la utilización prolongada de DIU se asocia a menudo con exfoliación de células atípicas. Estas células se observan con cierta frecuencia en las tomas citológicas y pueden causar dificultades considerables a la hora de su interpretación, confundiéndose con células malignas procedentes de neoplasias y de lesiones preneoplásicas. Las alteraciones son producidas por contacto directo de las células con el cuerpo del DIU o el hilo-guía, o por cambios reparativos o regenerativos secundarios a inflamación o infección producidas por la presencia del DIU. Se pueden dividir de forma esquemática en tres grupos.

Alteraciones en células glandulares

Consisten en la presencia de pequeños acúmulos de células glandulares, habitualmente entre 5 y 15 células, sobre un fondo limpio (**fig. 34**). El citoplasma

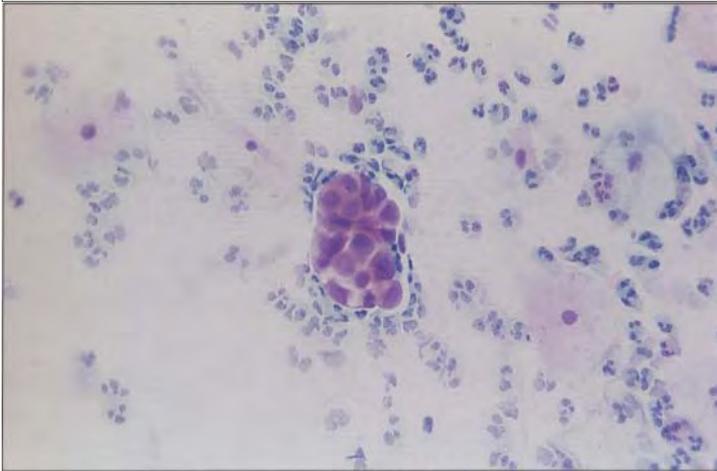


Figura 34. Atipia glandular por dispositivo intrauterino. Pequeño grupo de epitelio glandular con vacuolización y agrandamiento nuclear. Estas alteraciones pueden semejar un adenocarcinoma.

es de tamaño variable y con frecuente vacuolización que puede llegar a desplazar el núcleo (células en "anillo de sello"). En algunos casos, el acúmulo de moco es tan intenso que los grupos adoptan un aspecto insuflado, como "globos de chicle" (**fig. 35**). El origen de estos grupos puede ser endocérvix o endometrio.

En otras ocasiones, las alteraciones son de tipo metaplásico inmaduro con numerosas vacuolas citoplásmicas que dan a la célula un aspecto espumoso (**fig. 36**).

Alteraciones en células escamosas

Dentro de este apartado deben incluirse células escamosas de tipo metaplásico maduro con formas caudadas (**fig. 37**) y células de aspecto pseudocoilocítico por la presencia de grandes halos claros citoplásmicos.

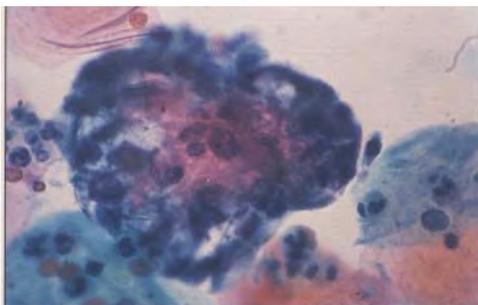


Figura 35. Atipia glandular por dispositivo intrauterino. En algunos casos, como puede verse, el acúmulo de moco da al grupo un aspecto hinchado o globoide

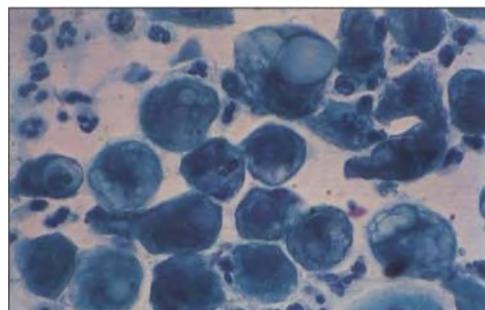
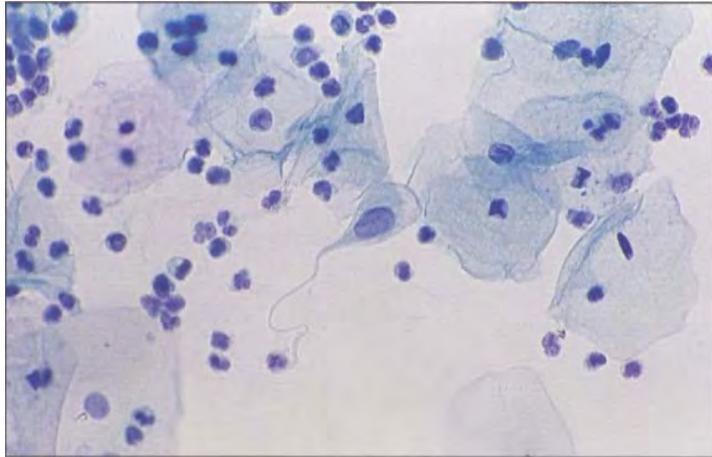


Figura 36. La presencia de un dispositivo intrauterino se asocia en ocasiones con la aparición de células de metaplasia inmadura con citoplasmas multivacuolados de aspecto espu-



Figura 37. Atipia escamosa por dispositivo intrauterino. Célula escamosa de tipo metaplásico con larga prolongación citoplásmica que le da un aspecto "en cometa".



Alteraciones celulares de tipo indeterminado

Estas alteraciones se caracterizan por una marcada desproporción en la relación núcleo/citoplasma, con núcleos voluminosos, en ocasiones dobles o múltiples, y escaso citoplasma de bordes muy netos, como recortados. Las más características son las de tipo "carcinoma *in situ*" y las de aspecto bizarro con formas caprichosas ("en espejo de mano") (fig. 38).

El diagnóstico diferencial de estas alteraciones dependerá obviamente del grupo al que pertenezcan, debiendo realizarse con el adenocarcinoma en el primer caso, con lesiones preneoplásicas y neoplásicas escamosas en el segundo y con los CIS y los sarcomas

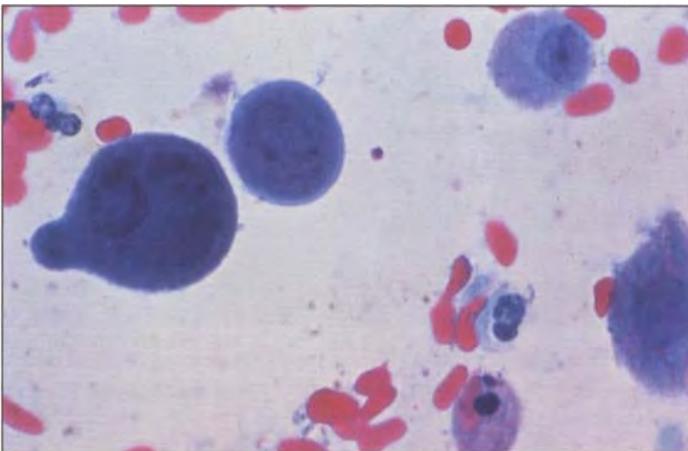


Figura 38. Atipia celular por dispositivo intrauterino. La presencia de células aisladas con morfología abigarrada —"en espejo de mano"— o sugestivas de lesión intraepitelial de alto grado pueden ser un efecto del dispositivo intrauterino. En esta imagen se observa ejemplos de ambas.



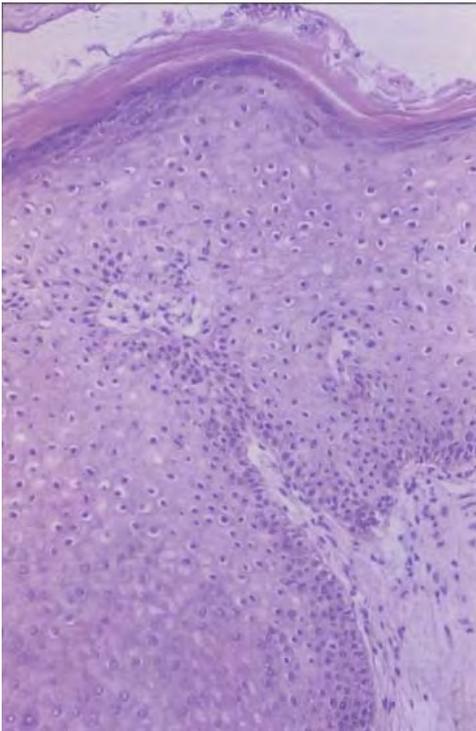
en el tercero. Para distinguirlas de estos procesos, aparte del dato clínico de utilización de DIU, es útil saber que aparecen en un número muy escaso de células y que pueden coexistir, en un mismo extendido, tipos de alteraciones pertenecientes a cualquiera de estos tres grupos. Por otra parte, la cromatina en todos ellos suele mostrar un aspecto borroso y degenerativo, diferente del observado en las lesiones malignas o premalignas.

OTROS CAMBIOS CELULARES BENIGNOS

HIPERQUERATOSIS Y PARAQUERATOSIS

Aunque estos términos no se incluyen en la clasificación de Bethesda, su utilización está ampliamente extendida para describir cambios proliferativos epiteliales considerados de naturaleza benigna. Su aparición en la extensión celular significa una hipermaduración de la mucosa cervical ya que ésta, normalmente, contiene ni capa granulosa ni capa córnea queratinizada. No obstante, en respuesta a factores irritativos crónicos, el proceso madurativo epitelial puede acelerarse y exacerbarse desarrollando estos cambios hipertróficos (**figs. 39 y 40**) que en colposcopia se muestran como áreas leucoplásicas.

El diagnóstico citológico de hiperqueratosis se realiza por la identificación de escamas celulares anucleadas, orangó-



noFigura 39. Hiperqueratosis cervical en corte histológico. Obsérvese una gruesa capa hiperqueratósica sobre la granulosa.

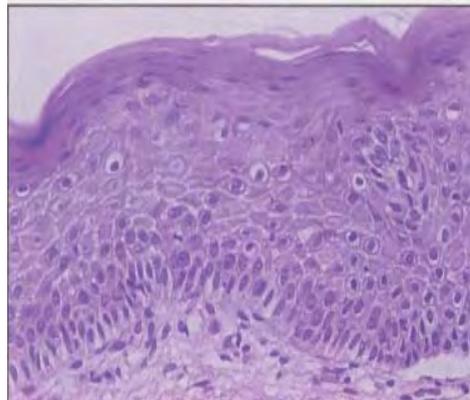


Figura 40. Paraqueratosis cervical en corte histológico con presencia de células superficiales queratinizadas y con núcleo.

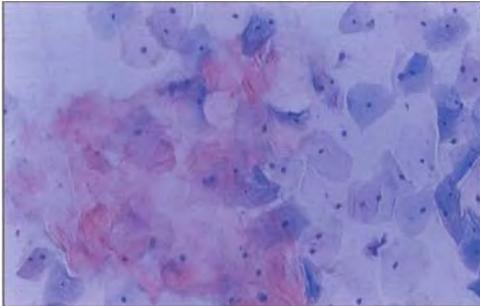


Figura 41. Evidencia de hiperqueratosis por la presencia de escamas córneas en la extensión citológica cervical.



Figura 42. Grupo compacto de células paraqueratósicas de núcleos picnóticos junto con células intermedias normales.

gófilas por su alto contenido en queratina (**fig. 41**). Para asegurar el diagnóstico es necesario descartar la contaminación con material vulvar.

La paraqueratosis, que es un proceso similar, puede darse de forma aislada o coincidir con hiperqueratosis, caracterizándose por la presencia de placas laminares de células escamosas queratinizadas de pequeño tamaño y núcleo picnótico (**fig. 42**). Estas células, agrupadas y sin alteraciones nucleares manifiestas, no deben ser confundidas con las células disqueratósicas de núcleo atípico asociadas a la infección por PVH.

ALTERACIONES CELULARES EN EL EMBARAZO

Los cambios celulares que pueden ocurrir asociados a embarazo son, como se ha comentado en el primer capítulo, la transformación decidual de las células estromales y la *atipia de Arias-Stella* que afecta al epitelio glandular. Tanto uno como otro cambio ocurren fundamentalmente en el endometrio y por lo tanto con pocas probabilidades de que aparezcan en una triple toma, pero pueden también afectar al cérvix siendo más fácil en este caso su presencia en extensiones rutinarias.

Las *células deciduales* son grandes, poligonales, de abundante citoplasma y núcleo también grande con nucléolo prominente. Suelen descamar en forma de placas compactas (**figs. 43 y 44**). Este tipo de asociación celular, la ausencia de hiperchromatismo y la presencia de nucléolos, son suficientes para distinguirlas de las lesiones intraepiteliales. Su distinción con el epitelio reparativo puede ser más difícil pero carece de significación clínica.

La *reacción o atipia de Arias-Stella endocervical* se caracteriza por la presencia de células columnares atípicas de gran tamaño, con núcleos irregulares, grandes e hiperchromáticos, pudiendo confundirse fácilmente con adenocarcinoma. La

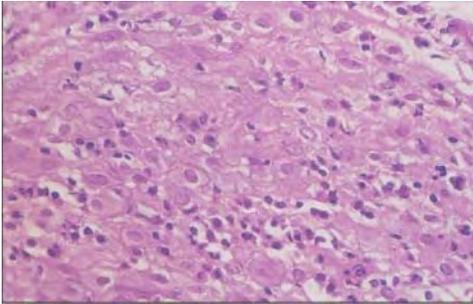


Figura 43. Decidualización de las células estromales del cérvix durante el embarazo en corte histológico.

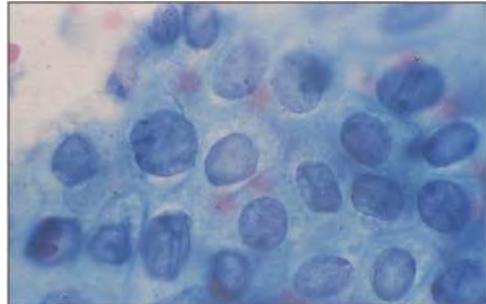


Figura 44. Placa de células deciduales poligonales y de núcleos amplios en extensión citológica.

ma. La morfología "en raqueta" de algunas células, el escaso número de éstas y el dato semiológico de embarazo pueden ayudar a su distinción (figs. 45 y 46).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bibbo M. Comprehensive cytopathology. WB Saunders. Philadelphia. 1991
Bonfiglio TA, Erozan YS. Gynecologic Cytopathology. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1997.
Coleman D, Evans DMD. Biopsy Pathology and Cytology of the cervix. Chapman and Hall Ltd. London. 1988.
Fernandez-Cid A, López-Marín L. Citopatología Ginecológica y Mamaria. Salvat Editores. Barcelona. 1984.
Geirsson G, Woodworth R, Patten S y cols. Epithelial repair and regeneration in the uterine cervix. An analysis of the cells. Acta Cytol, 21:371. 1977.

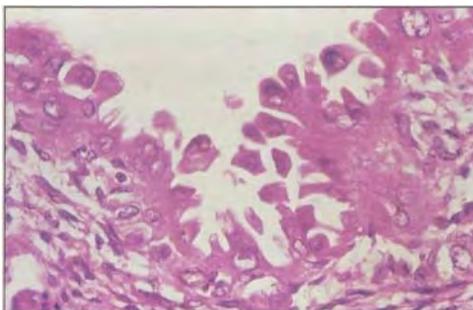


Figura 45. Atipia de Arias-Stella endocervical. Las células prismáticas propias del epitelio endocervical aparecen transformadas mostrando citomegalia, morfología "en raqueta" y núcleos voluminosos.

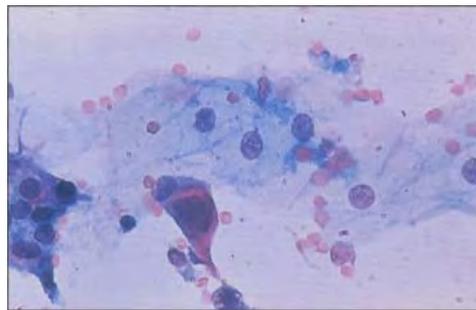


Figura 46. Atipia de Arias-Stella endocervical en extensión celular. Típica célula transformada con morfología "en raqueta" que, en escaso número, aparecen entre células intermedias de aspecto normal.



- Gupta PK. Intrauterine contraceptive device: vaginal cytology, pathologic changes and their clinical implications. *Acta cytol*, 26:571. 1982.
- Gupta PK, Lee EF, Erozan YS, y cols. Cytologic investigations in Chlamydia infection. *Acta Cytol*, 23:315. 1979.
- Keebler CM, Somrak TM. The manual of cytotechnology. ASCP Press. Chicago. 1993.
- Koss LG. Diagnostic cytology and its histologic basis. Lippincott. Philadelphia. 1992.
- Lacruz C, Rodríguez J. Diagnóstico citológico de *Chlamydia*s con el método de Papanicolaou. *Patología*, 15:243. 1982.
- Lacruz C, Rodríguez J. Infección por *Actinomyces*. En: Jiménez M, Vilaplana E, Nogales F, Nogales F (eds). *Citopatología ginecológica*. 2.^a Edición. ECM. Barcelona. 1985.
- Lacruz C, Rodríguez J, Carrasco MC. Atipia de Arias-Stella endocervical. Un caso de presentación citológica. *Citología*, 6:193. 1984
- Lacruz C, Rodríguez J, De Agustin P, Sopeña A. Actinomicosis tubo-ovárica asociada a la utilización de DIU. *Citología*, 9:119. 1987.
- Laverty CR, Russel P, Black J, y cols. Adenovirus infection of the cervix. *Acta Cytol*, 21:114. 1977.
- Meisels A, Morin C. Cytopathology of the uterus. 2nd edition. ASCP Press. Chicago. 1997.
- NG ABP, Reagan JW, Lindner E. The cellular manifestations of primary and recurrent herpes genitalis. *Acta Cytol*, 14: 124. 1970.
- Patten SF. Diagnostic cytology of the uterine cervix. S Karger. New York. 1978.
- Roberts TH, NG APB. Chronic lymphocytic cervicitis: cytologic and histopathologic manifestations. *Acta Cytol*, 19:235. 1975.
- Sancristóbal A, Demundi A. *Enterobius vermicularis* larvae in vaginal smears. *Acta Cytol*, 20:190. 1976.
- Schneider V. Arias-Stella reaction of the endocervix: frequency and topographic location. *Acta Cytol*, 25:224. 1981.
- Siapco BJ, Kaplan BJ, Bernstein GS, y cols. Cytodiagnosis of *Candida* organisms in cervical smears. *Acta Cytol*, 30:477. 1986.
- Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med*, 337:1896. 1997.
- Viguer JM, García R. Laboratorio y atlas de citología. Interamericana-McGraw-Hill. Madrid. 1995.



4

CITOLOGÍA DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS

César Lacruz Pelea

Lesiones intraepiteliales escamosas (LIP/SIL)

Características clínicas e histológicas

Características clínicas e histológicas de la infección por PVH

Características citológicas

Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIP-BG/L-SIL)

Cambios de CIN1/displasia leve

Cambios asociados a PVH

Célula coilocítica

Célula disqueratósica

Alteraciones nucleares

Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIP-AG/H-SIL)

Diagnóstico diferencial citológico de la LIP

Atipia escamosa

De significado indeterminado (ASC-US)

No puede excluirse LIP-AG/H-SIL (ASC-H)

Control de estas alteraciones citológicas

Consideraciones terapéuticas

Bibliografía recomendada



El trabajo pionero de Papanicolaou y Traut sobre el examen citológico de las células exfoliadas del cérvix uterino ha sido ampliamente reconocido y valorado por su potencial preventivo al detectar casos de cáncer y, lo que es más importante, sus precursores, por lo que ha llegado a formar parte de la práctica médica rutinaria. No obstante, al igual que el resto de los métodos de escrutinio masivo (*screening*), el llamado "Test de Papanicolaou" no es un método infalible. Su fallo a la hora de detectar todos los casos de cáncer, fue ampliamente aireado a finales de la década de los 80 y esta información, mal interpretada por la prensa paramédica sensacionalista, llevó a muchas mujeres a la idea errónea de que la citología cervical falla a la hora de detectar esta seria enfermedad. Es preciso por ello insistir en que el examen citológico cervical se acompaña de una reducción marcada de las muertes por cáncer de esta localización, fundamentalmente por la identificación de las lesiones intraepiteliales que le preceden. Esto se ha demostrado en todos aquellos países en los que la prueba se realiza de forma sistemática y prolongada (programas o campañas nacionales) ya que no debe compararse la sensibilidad de una citología aislada con la sensibilidad de un programa de cribado citológico. Sólo después de tres citologías repetidas, valorables y negativas puede asegurarse la ausencia de neoplasia. Por otra parte la posibilidad de falsos negativos, que disminuyen la sensibilidad de la técnica, ha ido decreciendo con la adopción de una serie de mejoras en el método de obtención del material (cepillos o espátulas endocervicales, medio líquido, ...), en la regulación de los laboratorios (controles de calidad) y en la actualización de la terminología (sistema Bethesda). En el futuro las extensiones citológicas podrán ser examinadas por sofisticados sistemas automatizados, aunque hasta la fecha ninguno de estos complejos procedimientos, ya en el mercado, ha sustituido al sistema convencional de lectura, permitiendo, en el mejor de los casos, descartar únicamente una cuarta parte de los extendidos (*ver capítulo 9*). Así pues, el núcleo fundamental de la lucha contra el cáncer cervical sigue siendo su detección precoz a través del reconocimiento citológico de las lesiones intraepiteliales que le preceden. Éste cribado debe ser realizado por el personal sanitario capacitado para ello bajo la supervisión del citopatólogo. Con posterioridad, las pacientes seleccionadas de esta forma deberán ser remitidas a colposcopia/biopsia para su exacto diagnóstico.



LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS (LIP/SIL)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS

La localización preferente de este tipo de lesiones es el límite escamo-columnar o zona de transformación, llegando, según Koss, a ser del 90% en este área. Este hecho resalta la importancia de una buena toma endocervical —que obtenga material celular representativo de la zona— objetivable por la presencia de células endocervicales y/o metaplásicas en la extensión. El dato, de acuerdo con el sistema Bethesda, debe ser reflejado en el informe citológico siendo indicativo de la calidad de la toma. Clásicamente, la edad media de detección de estas lesiones ha sido los 34-35 años, siendo de 40 para el CIS considerado de forma aislada. Es decir, con un intervalo de 5-6 años entre unas y otras, que viene dado por el tiempo necesario para que el potencial oncológico de la lesión se desarrolle. No obstante, la tendencia actual es al descenso en la edad de presentación, debido a que la incorporación sexual de la mujer se hace en edades cada vez más tempranas, y al acortamiento del periodo de intervalo entre lesiones de bajo y alto grado. Así, no es infrecuente la existencia de casos especialmente agresivos, de rápida evolución, en edades cada vez más tempranas y no exclusivamente en pacientes inmunodeprimidas. Debido a esto, sería recomendable que los controles citológicos comenzaran en pacientes más jóvenes, la edad vendría marcada por el inicio de las relaciones sexuales o, a lo sumo, dos o tres años después si se quieren tener controlados también estos casos.

Los criterios histológicos para reconocer una lesión escamosa intraepitelial son de forma esquemática los siguientes:

- Sustitución del epitelio normal por células atípicas mostrando un grado variable de diferenciación y con alteraciones nucleares consistentes en: agrandamiento (cariomegalia), irregularidades de la forma y tamaño (pleomorfismo-anisonucleosis) y aumento de la cromaticidad (hipercromatismo).
- Crecimiento desorganizado con pérdida de la polaridad celular.
- Alteraciones de la actividad mitótica que ya no permanece confinada a la capa basal observándose divisiones celulares en otros estratos.

Estos cambios pueden encontrarse afectando a un epitelio escamoso de diferentes tipos: maduro, metaplásico, atrófico y con cambios por PVH, lo que explica la amplia variedad de patrones morfológicos que presentan y complican su diagnóstico. Por otra parte, si afectan sólo al tercio inferior, se habla de CIN 1 o CIN-I o displasia leve; CIN 2 o CIN-II o displasia moderada, si afectan a no más de las dos terceras partes; y

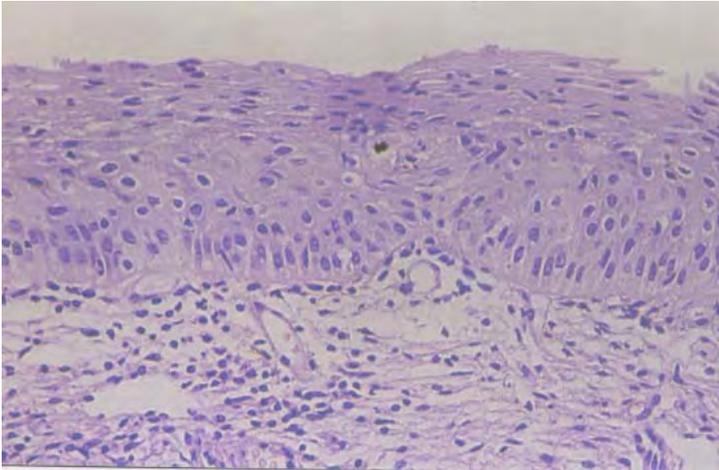


Figura 1. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial de bajo grado (CIN 1) con pérdida de la polaridad celular y ligera atipia nuclear.

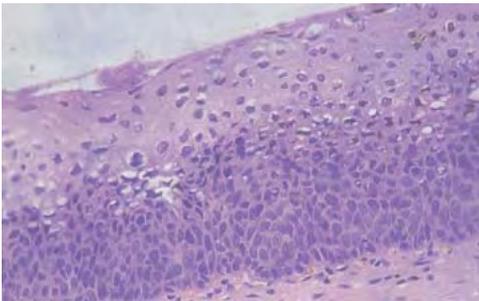


Figura 2. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial de alto grado (CIN 2). Se observa que las alteraciones se extienden hasta estratos intermedios.

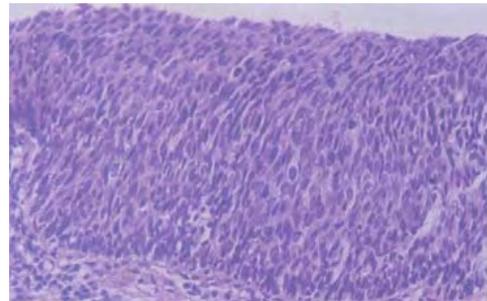


Figura 3. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial de alto grado (CIN 3) con pérdida de la polaridad e hiperplasia y atipias celulares que abarcan todo el espesor epitelial.

CIN 1(I) o displasia leve; CIN 2 (II) o displasia moderada, si afectan a no más de las dos terceras partes; y CIN 3 (III) o displasia severa/CIS, si la afectación es superior a estos dos tercios o abarca a todo el espesor del epitelio (**figs. 1, 2 y 3**). Aunque la clasificación de Bethesda fue creada para informes citológicos, existe una tendencia creciente a su utilización en material biópsico, denominándose lesión de bajo grado al CIN 1 y lesión de alto grado al CIN 2/CIN 3. Es decir, lo mismo que en citopatología. Por lo que atañe a esta última, es conveniente saber que aunque la anormalidad nuclear (atipia) es más aparente en estratos basales, ésta se extiende a través del epitelio hasta alcanzar los estratos superficiales incluso en los casos de bajo grado. Por este motivo en las células superficiales exfoliadas se pueden identificar dichas alteraciones incluso en estos últimos casos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR PVH

Los papilomavirus (PV) son virus DNA de la familia PAPOVA, designada así al combinar las primeras letras de cada uno de sus géneros mayores (PApilomavirus, POliomavirus y virus VAcuolizante de los simios). Todos los PV son virus pequeños que se replican en el núcleo de las células susceptibles (epiteliales), siendo patógenos para diferentes especies de mamíferos en los que producen tumoraciones que usualmente regresan de forma espontánea. En la especie humana, los PV (PVH) producen una gran variedad de proliferaciones neoplásicas cutáneo-mucosas tales como las verrugas vulgares, las verrugas planas, los papilomas plantares, los papilomas laríngeos, la epidermodisplasia verruciforme, etc. Dentro de estas lesiones producidas por PVH se encuentra el condiloma de cérvix y vagina según demostraron Meisels y Fortin en 1976. Estos condilomas o "verrugas genitales" son transmitidos de forma venérea, ocurren generalmente en adultos jóvenes de ambos sexos y se asocian con hábitos promiscuos. Su importancia capital dentro de la patología cervical viene dada por su papel protagonista en la carcinogénesis de esta localización, habiéndose detectado la presencia de PVH tanto en lesiones precancerosas como en carcinomas invasivos.

En la actualidad se han identificado más de cien tipos distintos de PVH, aunque la lista sigue aumentando, que se numeran correlativamente según un acuerdo internacional si difieren entre sí en al menos el 50% de la secuencia de sus nucleótidos. Todos ellos se dividen en cuatro grupos según su especialización: los que afectan preferentemente a piel y producen verrugas y otras lesiones generalmente benignas; los que afectan preferentemente a las mucosas genitales produciendo los condilomas, las lesiones intraepiteliales y los carcinomas; los que indistintamente afectan tanto a piel como mucosas; y los productores de la epidermodisplasia verruciforme o lesión premaligna cutánea. Dentro de los más de cuarenta tipos de PVH que afectan a las mucosas genitales, se distinguen otros dos grandes grupos: los que se han encontrado preferentemente en lesiones benignas y sólo ocasionalmente en carcinomas, considerados de bajo riesgo oncogénico, y los que se encuentran preferentemente en los carcinomas y las lesiones intraepiteliales severas, que son considerados de alto riesgo oncogénico. Existe un tercer grupo que se considera de riesgo intermedio, aunque la tendencia creciente es incluirlos dentro de los de alto riesgo formando un único grupo (**ver cuadro**).

Todos ellos tienen una cápsula icosaédrica, con un diámetro variable entre 44 y 55 nanomicras, compuesta de 72 capsómeros y con dos proteínas estructurales principales de 76.000 y 54.000 daltons respectivamente. Dentro de la cápsula se encuentra el ADN que está constituido por una doble hebra circular de 5×10^6 daltons y que comprende 7.900 pares de bases. Este genoma está dividido en zonas de lectura abiertas (*Open Reading*



TIPOS DE PVH QUE AFECTAN A LAS MUCOSAS GENITALES
SEGÚN SU RIESGO ONCOGÉNICO

Riesgo bajo: 2, 3, **6**, 10, **11**, 13, 32, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 70 y 74.

Riesgo intermedio: **31**, **33**, 35, 39, 51, 52, 53, 58, 59, 66, 68, 73 y 82.

Riesgo alto: **16**, **18**, 45, 46 y 56.

(Los más frecuentes en negrita)

Frames: ORF), con capacidad para codificar proteínas, y región no codificadora (*Long Control Region*: LCR) que contiene las secuencias necesarias para regular la expresión de las primeras. En estas zonas de lectura (ORF) se encuentran los genes encargados de la codificación de las proteínas virales que, dependiendo de cuándo se *expresan*, se dividen en precoces o E (*early*), responsables de las funciones reguladoras virales (E₁, E₂, E₄, E₅, E₆, E₇) y tardías o L (*late*), responsables de la codificación de las dos proteínas estructurales de la cápsula (L₁, L₂); en total ocho *genes*. Una descripción detallada de las funciones de cada uno de ellos va más allá de nuestro propósito en esta obra pero, brevemente, en orden a comprender la importancia del virus en la carcinogénesis cervical, diremos que los genes E₆ y E₇, codifican proteínas que son capaces de inducir proliferación y transformación en la célula infectada, siendo los únicos que se conservan y expresan en todas las patologías cervicales asociadas a PVH.

Por lo que atañe a esta carcinogénesis, en lesiones benignas el ADN viral existe en forma de plásmidos extracromosómicos, la mayoría como moléculas circulares monoméricas. Por el contrario, en lesiones malignas, el ADN viral se encuentra en forma de moléculas circulares multiméricas, a veces con deleciones, o integrado en los cromosomas de la célula infectada. Estas deleciones e integraciones del ADN viral lo alteran frecuentemente en la región E₁-E₂, donde se codifica la transcripción de proteínas reguladoras de los otros genes. Se piensa que la pérdida de estas proteínas reguladoras es la base para la liberación del potencial de proliferación y transformación de los oncogenes E₆ y E₇ lo que induce un incremento de la capacidad de división celular originándose una proliferación ya sin control. Estas lesiones hiperproliferativas, así originadas, tienen un riesgo mucho mayor para la adquisición de errores genéticos adicionales (clastogénesis), bien por la influencia de agentes mutágenos externos o bien por predisposición constitucional, lo que finalmente concurriría en el desarrollo de un fenotipo celular plenamente maligno. La capacidad de inmortalizar queratinocitos no es igual para todos los tipos virales. Se ha comprobado que los cultivos celulares pueden mantenerse indefinidamente cuando están transfectados por oncogenes de los tipos 16, 18, 31 y 33, pero no con los genes correspondientes de los tipos 6 y 11, de ahí el diferente potencial oncogénico de unos y otros.



De esta forma, son sólo 5 tipos de PVH - 16, 18, 31, 33 y 45— los considerados responsables de la mayoría de casos de cáncer cervical, aunque con capacidad oncogénica segura se reconocen también los tipos 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, y, probable los tipos 26, 53 y 66 (**ver cuadro anterior**).

Los diferentes aspectos clínico-histológicos de la infección genital por PVH están íntimamente ligados al ciclo vital del virus, iniciándose con su transmisión venérea alcanzando la mucosa genital. Una vez producido el contagio, el virus puede permanecer en fase latente, en la que sólo se descubre por técnicas de diagnóstico molecular sin que haya anomalías clínicas, citológicas o histológicas; o puede iniciar su réplica originando los típicos efectos citopáticos y los cambios histológicos reconocibles por citología y biopsia, con un intervalo contacto-lesión de tres semanas a ocho meses (media de tres meses). En este estadio, el virus comienza su replicación aprovechando la diferenciación propia del epitelio. De esta forma y paralelamente a la maduración epitelial, los virus expresan sus genes de forma secuencial; en primer lugar los tempranos (E, -E₈) en las capas basales y, a continuación, los tardíos (L, y L₂) en estratos intermedios y superficiales formando la cápside y permitiendo el ensamblaje de nuevas partículas virales que podrán repetir el ciclo. Debido a esta replicación viral, el epitelio experimenta los cambios característicos que consisten en engrosamiento (acantosis), aumento de la actividad proliferativa en estratos profundos (hiperplasia basal), cavitación citoplásmica en estratos intermedios (coilocitosis) y queratinización anómala de estratos superficiales (paraqueratosis) (fig. 4). Estos cambios se acompañan de alteraciones nucleares consistentes en aumento de su número (bi-multinucleación), variaciones de tamaño (anisonucleosis) y características cromatínicas (aspecto borroso-dege-

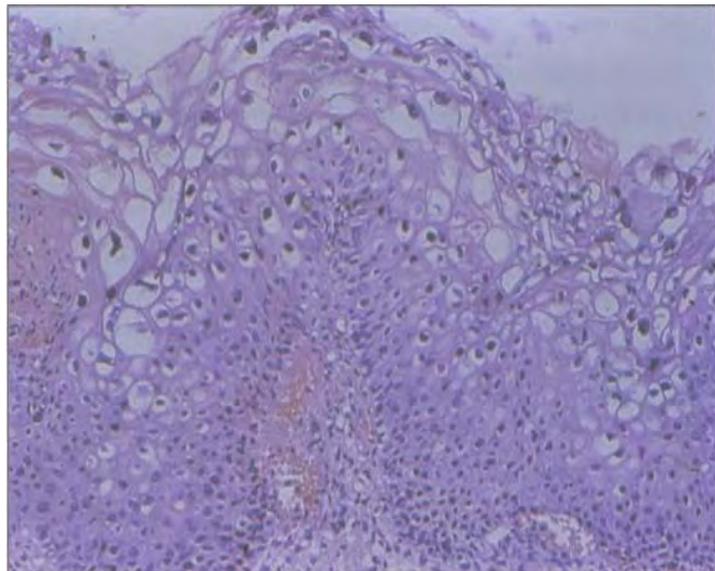


Figura 4. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial de bajo grado (CIN 1) con cambios por PVH (condiloma). Se aprecia basal ondulada e hiperplasia y atipia coilocítica en estratos intermedios y superficiales

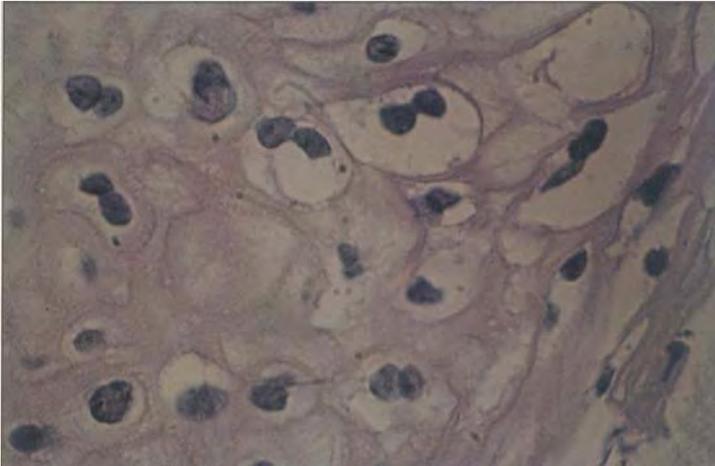


Figura 5. Biopsia cervical a gran aumento mostrando típicas alteraciones citopáticas nucleares por PVH (binucleación, aumento de volumen, cromatina borrosa, bordes angulados).

nerativo) (**fig. 5**). Si la superficie epitelial permanece más o menos aplanada, la lesión condilomatosa desarrollada se denomina plana (**fig. 6**), si muestra proyecciones papilares recibe el nombre de acuminada (**fig. 7**), y si se introduce por el interior de las luces endocervicales se denomina invertida (**fig. 8**). Con diferencia, la lesión más frecuente en cérvix es la de tipo plano. Estas lesiones virales son casi siempre autolimitadas y transitorias y, sólo en algunos casos, se produce la integración del ADN viral en el genoma celular, pudiendo originarse la secuencia de cambios oncogénicos ya descrita y que da lugar a las lesiones intraepiteliales con atipias celulares evidentes, es decir, con fenotipo maligno. Durante un tiempo, ambos tipos de alteraciones celulares, virales y displásicas, pueden coexistir originando unas formas de asociación que se han denominado vertical, horizontal y mixta, dependiendo de si las células con alteraciones virales

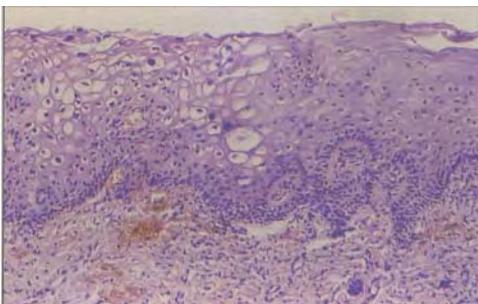


Figura 6. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial de bajo grado por PVH. Al permanecer la superficie epitelial aplanada, la lesión es de tipo plano.

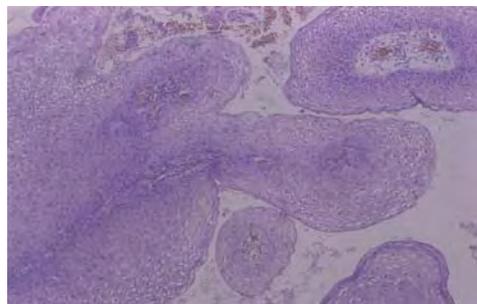
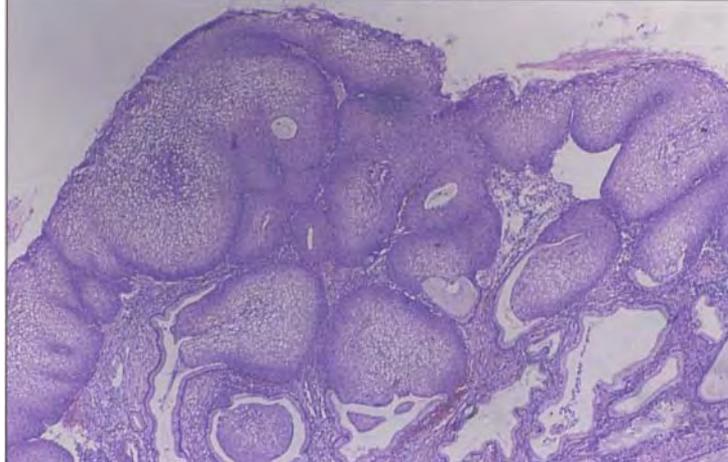


Figura 7. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial de bajo grado por PVH de tipo acuminado con numerosas proyecciones papilares superficiales.



Figura 8. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial de bajo grado por PVH de tipo invertido con crecimiento endofítico y relleno de las luces endocervicales



permanecen encima de la lesión intraepitelial (**fig. 9**), al lado (**fig. 10**) o entremezcladas con ella (**fig. 11**). Es un hecho conocido, asimismo, que las lesiones intraepiteliales pueden aparecer "*de novo*" sin ir precedidas obligatoriamente por las alteraciones morfológicas propiamente condilomatosas.

La inmunidad es de tipo mixto (humoral/celular) y se sabe que en la mayoría de casos de pacientes jóvenes es suficiente para hacer desaparecer la infección después de 1 ó 2 años. Esta regresión de las lesiones por vía inmunitaria es lógicamente de tipo específico, desapareciendo solamente las producidas por un tipo viral, si hay más de uno, y no confiriendo inmunidad para otros tipos. La persistencia en el tiempo del ADN viral de los tipos oncogénicos así como su cantidad, es decir una carga viral elevada, son un factor de riesgo importante para desarrollar lesiones cervicales de alto grado.

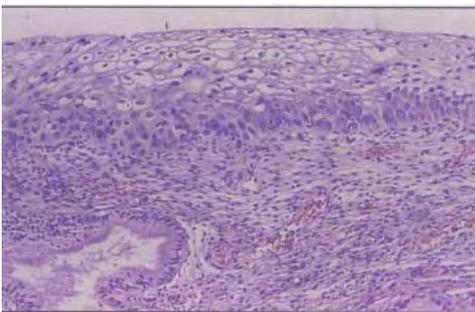


Figura 9. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial de bajo grado en la que se asocian de forma "vertical" las alteraciones displásicas y las producidas por PVH.

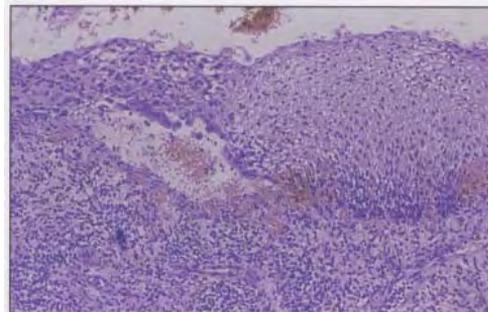


Figura 10. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial de bajo grado en la que se asocian de forma "horizontal" las alteraciones displásicas y las producidas por PVH.

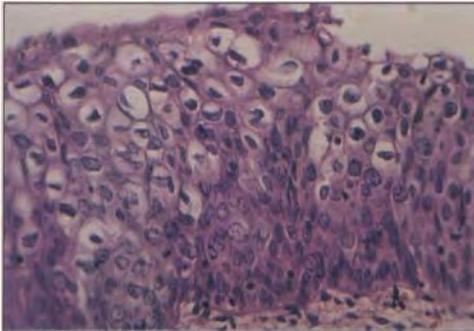


Figura 11. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial de alto grado en la que células displásicas y con efecto citopático vírico se entremezclan dando un patrón "mixto".

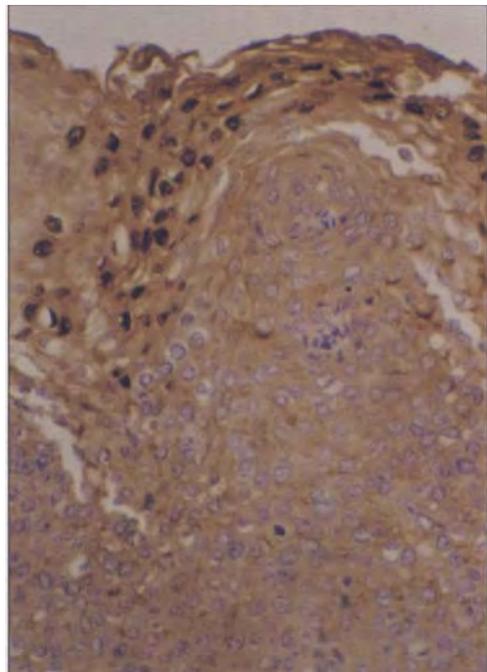


Figura 12. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial con inmunotinción anti-PVH. Obsérvese la positividad nuclear en las células más superficiales que son las de mayor carga viral.

Un diagnóstico definitivo de la infección por PVH depende de la demostración de partículas virales, antígeno viral o ADN viral, ya que no existen cultivos celulares para este tipo de virus. La identificación de partículas virales sólo puede realizarse por microscopía electrónica. Para la detección de antígeno viral se emplea la inmunocitoquímica, utilizando un anticuerpo contra antígenos de la cápside común a todos los

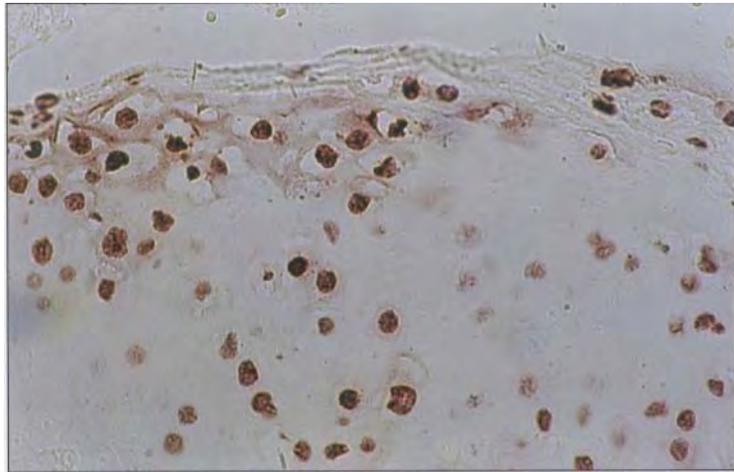
tipos de PVH (**fig. 12**). Tanto uno como otro método identifican virus enteros y no sirven para saber cuál es el tipo específico de virus implicado. Recientemente se ha introducido un método inmunocitoquímico que detecta la proteína L1 de la cápside y discierne entre virus con alto y bajo riesgo oncogénico. No obstante, son las técnicas de diagnóstico molecular capaces de detectar secuencias determinadas de nucleótidos virales, las mayoritariamente empleadas para la distinción entre grupos de riesgo oncogénico o la identificación de tipos individuales (**ver cuadro**).

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR PARA PVH

Dot Blot
Southern Blot
PCR (reacción en cadena de la polimerasa)
Captura híbrida
Secuenciación
Hibridación *in situ*
PCR *in situ*



Figura 13. Biopsia cervical mostrando una lesión intraepitelial de alto grado con técnica de hibridación *in situ* de ADN para PVH utilizando una sonda de alto riesgo (tipos 16 y 18). Obsérvese la positividad nuclear.



Las técnicas *in situ* requieren, obviamente, la presencia de un corte tisular o una extensión celular que sirva de soporte a las mismas (fig. 13), mientras que el resto puede realizarse en material citológico en suspensión. De todas ellas, la técnica de *Dot Blot* tampoco permite discernir el tipo de PVH implicado de forma que no puede utilizarse con fines pronósticos. Todas estas determinaciones tienen límites de sensibilidad y especificidad y por lo tanto un test para PVH negativo, único, no descarta necesariamente la presencia del virus. En un futuro cercano, la reducción de costes de esta compleja metodología y su simplificación permitirá su utilización rutinaria, informando no solo del tipo de PVH implicado sino también de la carga viral y de los subtipos, lo cual hará posible el establecimiento de nuevos grupos de riesgo de transformación neoplásica.

CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS

Como ya se ha comentado, la lesión intraepitelial escamosa (LIP-SIL) comprende un conjunto de anomalías epiteliales cervicales no invasivas tradicionalmente clasificadas como condiloma, displasia/CIS y CIN. En la clasificación de Bethesda este conjunto de lesiones se divide en dos: de bajo grado (L-SIL, LIP-BG) y de alto grado (H-SIL, LIP-AG). El término lesión en lugar de neoplasia, aunque ambiguo como ya se ha indicado, se utiliza para significar el potencial biológico incierto del proceso. Esta división binaria de la LIP refleja la sustancial evidencia virológica, molecular y clínica de que la LIP-BG es generalmente una infección transitoria por PVH, mientras que la LIP-AG se asocia más a menudo con persistencia viral y un mayor grado de progresión, correspondiendo por lo tanto a verdaderos cambios premalignos.



Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIP-BG/L-SIL)

Comprende los cambios celulares de la displasia leve/CIN1 y los asociados a efecto citopático por PVH, aunque en ocasiones no pueden segregarse con seguridad unos de otros.

Cambios de CIN1 / displasia leve

Son células escamosas generalmente aisladas o en grupos poco cohesivos. El citoplasma es de tipo superficial y aspecto maduro. Las alteraciones nucleares son evidentes, aunque moderadas, tanto en forma como en tamaño. Este último es al menos tres veces mayor que el núcleo de una célula intermedia con el lógico aumento de la relación núcleo/citoplasma. Se observa también hiper cromatismo y distribución irregular de la cromatina. Puede haber ligera irregularidad de la membrana nuclear mientras que los nucléolos son pequeños o están ausentes (**figs. 14 y 15**).

Cambios asociados a PVH

Los efectos citopáticos del PVH en las células escamosas cervicales son muy variados, pero únicamente se consideran específicos los dos siguientes:

—Célula coilocítica

Si bien la existencia de esta célula es conocida desde hace tiempo, habiendo sido descrita por Ayre (célula precáncer, 1949), Papanicolaou (célula navicular con discariosis, 1954) y Koss (atipia coilocítica, 1956),

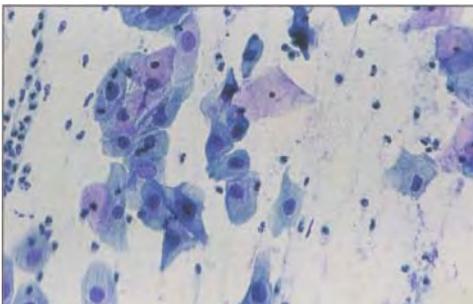


Figura 15. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de bajo grado. El aumento de tamaño nuclear y el hiper cromatismo son evidentes pero de grado moderado.

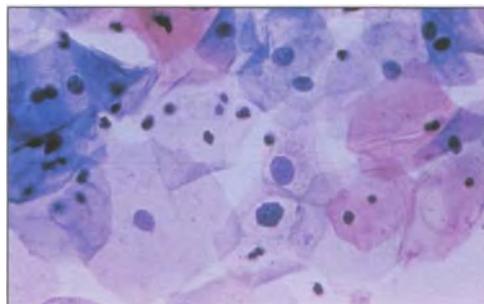


Figura 14. Citología cervical mostrando lesiones compatibles con lesión de bajo grado. Se observan alteraciones nucleares evidentes pero con relación núcleo/citoplasma no muy alterada.

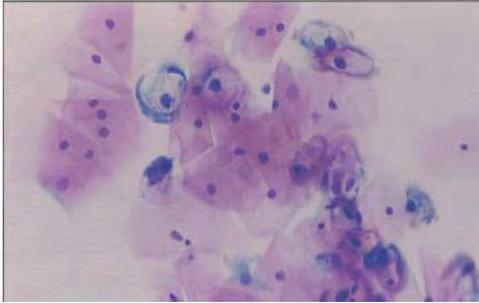


Figura 16. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de bajo grado. Típicos coilocitos con marcada cavitación citoplásmica.

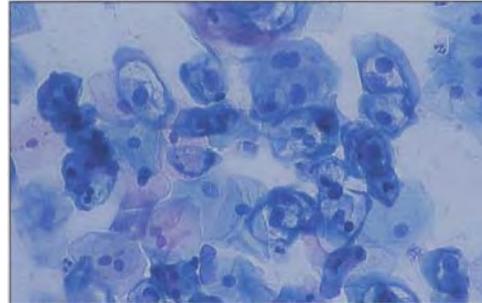


Figura 17. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de bajo grado (coilocitos). En estas células se observa el límite abrupto entre la cavitación y el reborde citoplásmico junto con alteraciones nucleares características incluidas binucleaciones.

fueron Meisels y Fortin, en 1976, los primeros en reconocer la etiología viral de la misma. El coilocito es una célula escamosa madura, con relación núcleo/citoplasma normal, que muestra una voluminosa cavitación perinuclear de límites muy netos y de la cual recibe el nombre (*koilos* significa hueco o vacío en griego). El citoplasma queda así reducido a un anillo externo denso y de variable aptencia tintorial (cianófila, eosinófila o anfófila). A estos cambios citoplásmicos se unen las alteraciones nucleares que comparten con el siguiente tipo celular (**figs. 16 y 17**). El coilocito se considera patognomónico de infección por PVH pero no se observa en todos los casos.

—Célula disqueratósica

Los disqueratocitos son células escamosas queratinizadas, de mediano o pequeño tamaño, que toman un color naranja brillante y un aspecto vítreo con la tinción de Papanicolaou (orangofilia) recordando células superficiales en miniatura. Estas células comparten junto con los coilocitos las alteraciones nucleares virales. Su hallazgo tiene tanto valor como el de los coilocitos e ignorarlo supone no diagnosticar un número importante de casos (**figs. 18 y 19**).

Alteraciones nucleares

Aparecen tanto en células coilocíticas como en disqueratocitos y consisten en frecuente bi o multinucleación, tamaño variable y aumentado, bordes angulados,

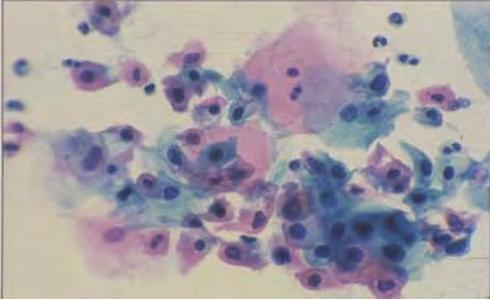


Figura 18. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de bajo grado. Típicos disqueratocitos con cito-plasmas pequeños queratinizados y alteraciones nucleares.

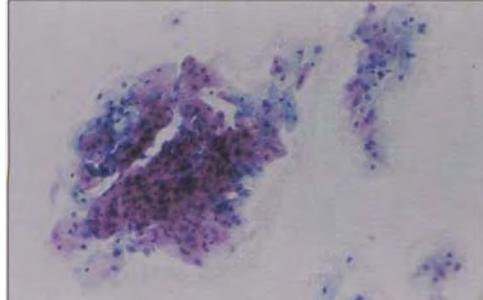


Figura 19. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de bajo grado. Disqueratocitos de citoplasma queratinizado, descamados en grupo formando una placa compacta.

cromatina borrosa, membrana nuclear no identificable y ausencia de nucléolos (**fig. 20**). Todo ello traduce la replicación intranuclear del PVH.

Estos cambios citopáticos descritos no añaden nada sustancial al diagnóstico de LIP-BG y por lo tanto, en la clasificación de Bethesda, no es obligatorio incluir-los como "cambios por PVH" en dicho diagnóstico. No obstante, es conveniente saber que en aquellos casos en que el estudio citológico muestre este tipo de células, existe producción viral con virus completos y por lo tanto la paciente tiene capacidad infectiva.

Por otra parte, algunos autores sugieren que el diagnóstico de lesión de bajo grado debería acompañarse de la siguiente nota: "aproximadamente el 15% de las mujeres con una LIP-BG tienen una LIP-AG en colposcopia/biopsia".

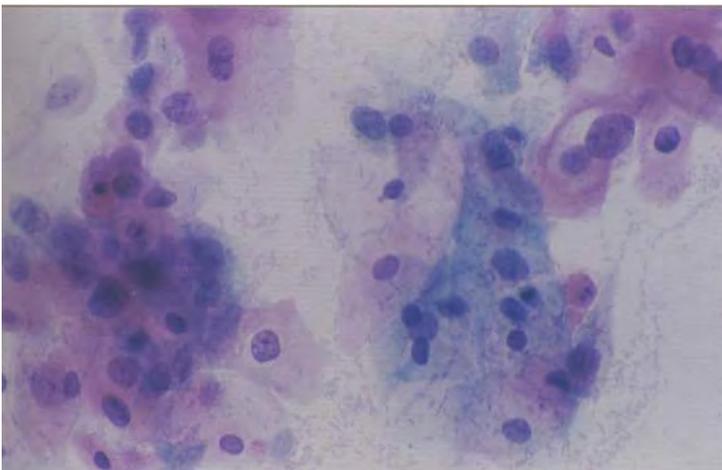


Figura 20. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de bajo grado con las características alteraciones nucleares por PVH.

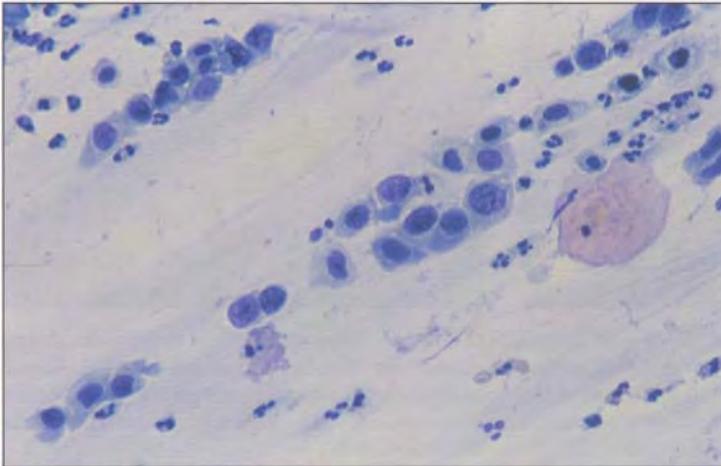
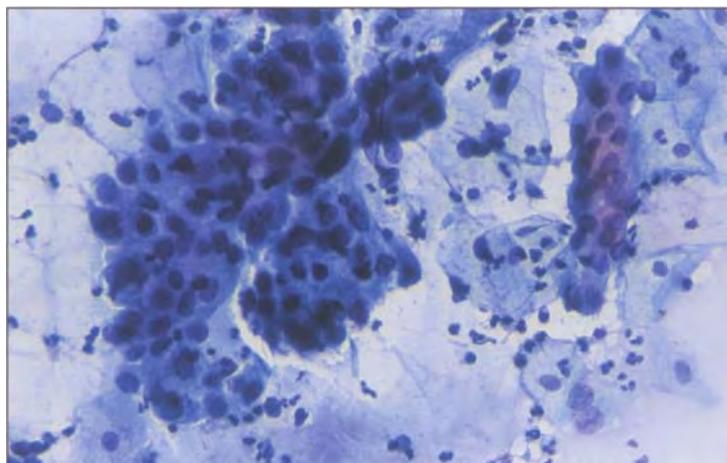


Figura 21. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de alto grado. Regueros de células escamosas con relación núcleo/citoplásmica muy alterada

Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIP-AG/H-SIL)

Son células de menor tamaño que las de la lesión de bajo grado. Aparecen generalmente de forma aislada o en placas no cohesivas (**fig. 21**), o por el contrario, más raramente, en agregados de aspecto sincitial. Esta última presentación es más frecuente si la toma se ha realizado con cepillo (fig. 22). El citoplasma es de tipo inmaduro y aspecto delicado o, más rara vez, denso de tipo metaplásico (**fig. 23**). Ocasionalmente puede estar queratinizado mostrando orangofilia y denominándose a estas células disqueratocitos de alto grado (fig. 24). El tamaño nuclear es comparable al de las células de la LIP-BG, pero el descenso del área citoplásmica origina un marcado incremento en la relación núcleo/citoplasma. El hiperchromatismo es evidente con una cromatina fina o groseramente granular. La membrana nuclear presenta claras irregu-

Figura 22. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de alto grado. En este caso, en el que la muestra se ha obtenido con cepillo, las células aparecen agrupadas formando placas de diferente tamaño



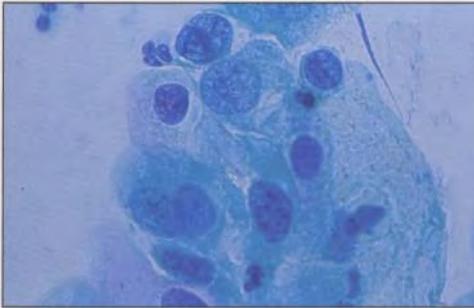


Figura 23. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de alto grado. Los citoplasmas son delicados o densos de tipo metaplásico.

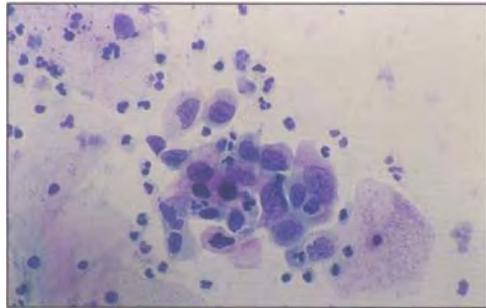


Figura 24. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de alto grado. Algunas células muestran citoplasmas homogéneos y orangófilos indicativos de queratinización.

laridades y los nucléolos, al igual que en la LIP-BG, están ausentes (**figs. 25 y 26**). En algunas ocasiones, especialmente en los casos de CIS, las células son de un tamaño tan reducido que son difíciles de detectar si se utilizan pequeños aumentos (**fig. 27 y fig. 28**). Es conveniente tener en cuenta esta posibilidad y realizar la lectura de la citología con el objetivo de 10 aumentos, no con el de 4, para evitar falsos negativos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CITOLÓGICO DE LA LIP

Metaplasia escamosa

Puede haber aumento del tamaño nuclear pero no se encuentra hiperchromatismo ni pleomorfismo. Por otra parte, la membrana nuclear es lisa y uniforme sin las irregularidades propias de la LIP.

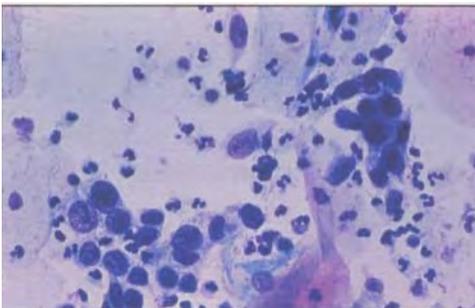


Figura 25. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de alto grado. Los núcleos son voluminosos, de superficie irregular y marcadamente hiperchromáticos

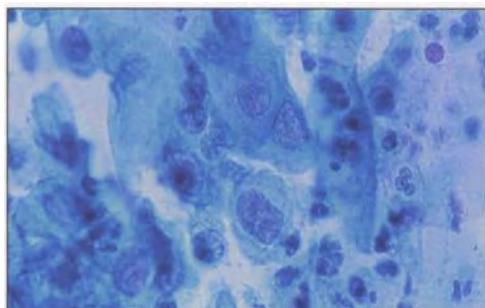


Figura 26. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de alto grado. Obsérvese la cromatina granular, la ausencia de nucléolos y las irregularidades de la membrana característicos de esta lesión

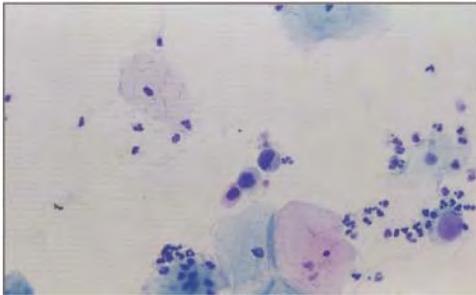


Figura 27. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de alto grado en células de muy pequeño tamaño. Compárese el tamaño de estas células con el de las superficiales adyacentes

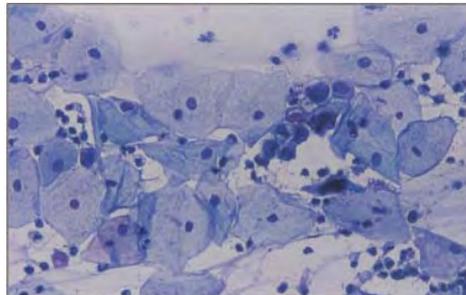


Figura 28. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con lesión de alto grado en células de pequeño tamaño asociadas en un grupo laxo. En estos casos es precisa una atenta inspección de la extensión con medianos aumentos como mínimo para evitar falsos negativos

Reparación típica

En los procesos reparativos las células muestran nucléolos prominentes, lo que las diferencia de las células de las lesiones intraepiteliales.

Estados de hipoestrogenismo-atrofia y procesos inflamatorios intensos

Puede haber aumento del tamaño nuclear y moderado hiperchromatismo pero, en ausencia de pleomorfismo nuclear, de irregularidades en la membrana y de alteraciones del patrón cromatínico, no se deben interpretar como cambios de LIP.

(Ver imágenes de estos procesos en el capítulo 3)

ATIPIA ESCAMOSA

En esta categoría de la clasificación de Bethesda 2001 se incluyen los dos apartados: "de significado indeterminado (ASC-US)" y "no puede excluirse LIP-AG/H-SIL (ASC-H)".

DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASC-US)

ASC-US son las siglas de "*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*" o células escamosas atípicas de significado indeterminado o incierto. El término fue introducido para intentar acotar con más precisión la "zona gris"



entre los cambios celulares benignos y la lesión intraepitelial, por lo que la catalogación de un proceso como ASC-US debe realizarse por exclusión. En la clasificación de Bethesda anterior, esto significaba que los cambios observados podían deberse a un proceso benigno, pero intenso, o a una lesión potencialmente grave, por lo que en la práctica era escasamente reproducible. En la clasificación de 2001, la definición varía transformándose en: "alteraciones citológicas sugestivas de lesión intraepitelial pero cuantitativa y/o cualitativamente insuficientes para una interpretación definitiva", eliminándose el ASC-US reactivo.

Por lo que respecta a la aceptación internacional del término, algunos autores piensan que esta categoría diagnóstica es una invención norteamericana como parte de una práctica citológica a la defensiva para evitar, en la medida de lo posible, diagnósticos falsos negativos que puedan conllevar acciones legales. No obstante, al haberse comprobado que entre el 10 y el 20% de ASC-US tienen de base una LIP de alto grado que no se manifiesta claramente en el extendido citológico, no parece prudente la eliminación de esta categoría diagnóstica.

Por otra parte, debe intentarse que no se convierta en un escudo defensivo, una especie de "Papanicolaou grado 11-111", que cubra nuestras deficiencias técnicas o diagnósticas siendo exageradamente utilizado. Como guía de frecuencia, este diagnóstico no debería exceder en 2-3 veces la tasa de LIP de un laboratorio determinado o ser incluso menor con la nueva definición de ASC-US. Aparte de la relación ASC/LIP también se recomiendan como factores de control el seguimiento cito-histológico, la comparación con la búsqueda de PVH y la combinación de varias de las recomendaciones mencionadas.

Los cambios celulares pueden esquematizarse de la siguiente forma:

Cambios nucleares

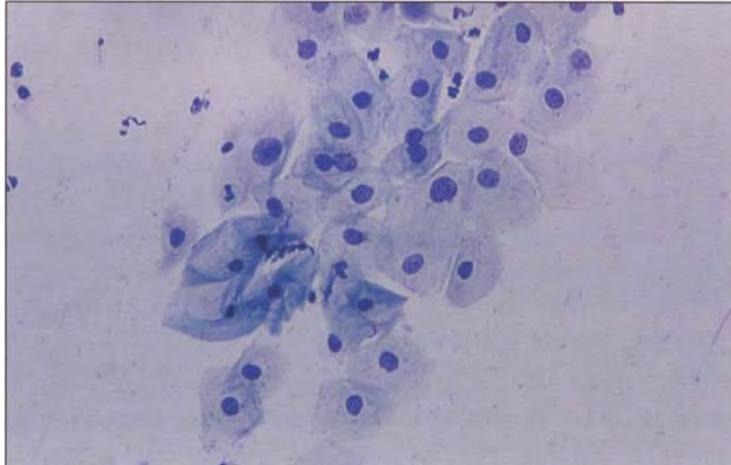
Consisten en agrandamiento nuclear (dos o tres veces el tamaño del núcleo de una célula intermedia) con ligero aumento de la relación núcleo/citoplasma. Puede haber binucleación y variación en la forma y tamaño nuclear. La hiperchromasia debe ser moderada y con distribución uniforme de la cromatina. La membrana nuclear es lisa o ligeramente irregular.

Citoplasma

La mayoría de las veces los cambios celulares se dan en células escamosas maduras de tipo superficial/intermedia (fig. 29). Pero también se puede observar en células con morfología metaplásica (metaplasia atípica) (fig. 30), en células con morfología de reparación (reparación atípica), en células



Figura 29. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con ASC-US. Ligero aumento de la relación núcleo/citoplásmica y discretas variaciones en forma y tamaño nucleares con binucleación ocasional.



las con morfología atrófica (**fig. 31**) y en células con morfología paraqueratósica (**fig. 32**).

NO PUEDE EXCLUIRSE LIP-AG / H-SIL (ASC-H)

Este término recoge aquellos casos en los que las alteraciones celulares son bastante acusadas pero, bien por las características de la extensión (inflamación, hemorragia, etc.), o por la escasez de estas células, no pueden considerarse totalmente conclusivas. Es decir, cuando hay alteraciones no conclusivas pero muy sugestivas de LIP-AG (**fig. 33**).

Por contraposición, el término ASC-US debería reservarse para las alteraciones no conclusivas pero sugestivas de LIP-BG, aunque esto último no está claramente definido en el Sistema Bethesda 2001.

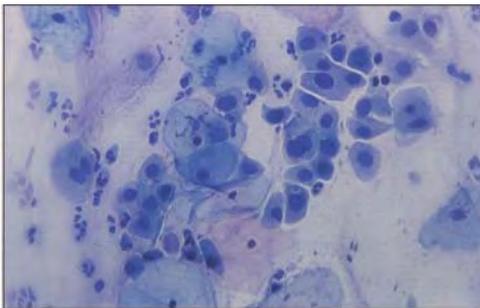


Figura 30. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con ASC-US en células de morfología metaplásica (metaplasia atípica).

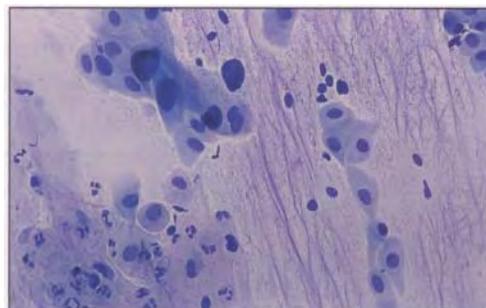


Figura 31. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con ASC-US en células de extendido atrófico.

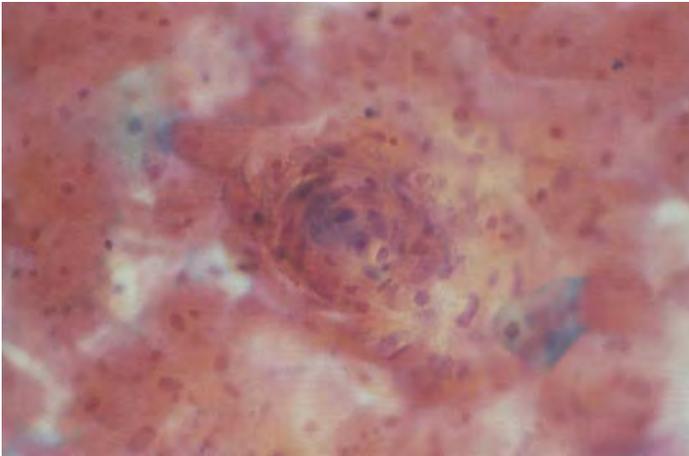


Figura 32. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con ASC-US en células paraqueratósicas. La agrupación arremolinada de las mismas puede inducir a confusión con una "perla córnea" de un carcinoma epidermoide.

CONTROL DE ESTAS ALTERACIONES CITOLÓGICAS

La atipia escamosa de origen indeterminado (ASCUS) puede ser controlada con dos citologías repetidas con un intervalo de 3-6 meses y, si persiste la atipia, examen colposcópico. Pueden hacerse también recomendaciones específicas (tratamientos antiinflamatorios, estrogenoterapia) seguidos de control citológico para esclarecer sus resultados.

Recientemente, se ha recomendado el control de estas pacientes mediante determinación de PVH de alto riesgo oncogénico. Si muestran positividad con esta prueba, la evaluación será similar a la de las lesiones de alto grado; si son negativas, se continúa con controles citológicos espaciados. Por lo que respecta

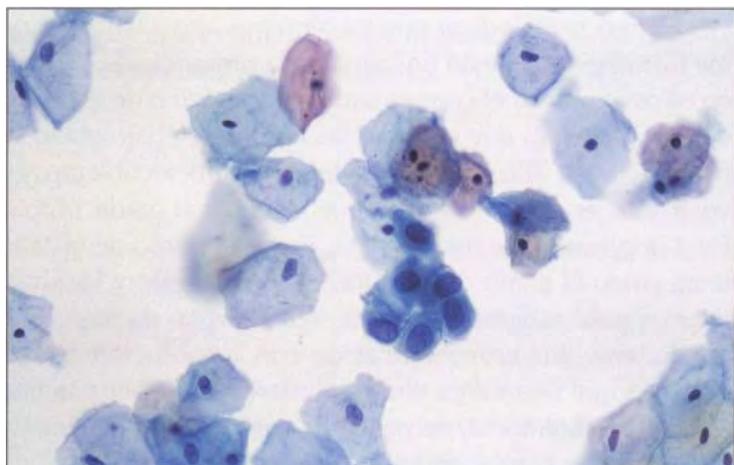


Figura 33. Citología cervical mostrando alteraciones celulares compatibles con ASC-H (citología en medio líquido).



al tipo de informe complementario, una vez realizada la determinación de PVH, puede optarse por dos modelos: El probabilístico, en el que se hace referencia a un riesgo del 10-20% de LIP-AG si detecta un tipo oncogénico; y el interpretativo, donde se informa de que la combinación de las dos pruebas (citología/determinación de PVH) sugiere más una LIP o un proceso reactivo dependiendo de si se detectan o no tipos oncogénicos de PVH. Se ha propuesto también que los informes de las pruebas de PVH se acompañen de una nota diciendo que al no ser exactas al 100% la negatividad de las mismas no excluye la presencia viral.

En gestantes, en pacientes inmunodeprimidas y en el seguimiento de conizaciones terapéuticas, un caso de ASC-US requiere estudio colposcópico.

La lesión de bajo grado (LIP-8G) puede evaluarse con controles citológicos periódicos o mediante colposcopia aunque no hay unanimidad sobre el control exacto de la misma. En pacientes jóvenes, la mayoría de estas lesiones son transitorias y autolimitadas como ya se ha indicado, por lo que una actitud conservadora, con los controles citológicos rutinarios, puede ser adecuada. En pacientes de mayor edad, la colposcopia/biopsia es muy recomendable ya que pueden ponerse de manifiesto lesiones de mayor grado que, por afectar a estratos pro-fundos del epitelio, no se objetivaron en la toma citológica. En un reciente trabajo de consenso se recomienda también esta actitud.

La lesión de alto grado (LIP-AG) y la atipia escamosa en la que no puede excluirse una LIP de alto grado (ASC-H) deben evaluarse directamente con colposcopia/biopsia.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Es necesario indicar que los términos alto y bajo grado, utilizados en el informe histológico, reflejan únicamente la presencia de un riesgo estadístico o, dicho en otros términos, el comportamiento biológico de estas lesiones es impredecible caso por caso, ya que no todas las lesiones de bajo grado van a evolucionar bien, ni todas las de alto grado van a terminar indefectiblemente en un proceso invasivo. Y esto es así tanto por lo que respecta al grado histológico como al tipo de PVH implicado. De esta manera, desde el punto de vista terapéutico, tan importante como el grado de la lesión es su extensión y localización. No obstante, en algunas publicaciones recientes, se ha puesto de manifiesto que la carga viral sí puede tener una estrecha relación con la evolución de la lesión. Así se ha comprobado que una carga viral elevada de PVH 16, muchos años antes del diagnóstico de carcinoma, aumenta el riesgo de desarrollarlo y, además, que aquellas pacientes con cargas virales persistentemente elevadas son las que tienen un ries-



go mayor. Quizás sea en este grupo de pacientes, siempre que exista la posibilidad de determinar la carga viral, en las que los esfuerzos terapéuticos y de seguimiento deban redoblar.

Por otra parte, es un hecho conocido que no existe un tratamiento médico efectivo para este tipo de lesiones cervicales, por lo que la única vía terapéutica es su extirpación o destrucción local mediante las técnicas a nuestro alcance: electrocoagulación, crioterapia, láser, etc. En la actualidad se está dando prioridad al procedimiento con asa de diatermia, debido a que este método suma a las ventajas terapéuticas las diagnósticas al no destruir la lesión y permitir su procesado histológico. Estos tratamientos destructivos o de extirpación locales, donde debe incluirse la conización con bisturí si la lesión lo requiere, deberán complementarse con el seguimiento de la paciente mediante controles periódicos en los cuales la citología sigue jugando un papel preponderante. Se calcula que entre un 5% y un 10% de las pacientes tratadas presentarán recidiva o persistencia lesional. Actualmente, se está valorando la utilidad de la determinación de PVH oncogénicos en dicho seguimiento, ya que se ha comprobado la ausencia de los mismos en lesiones completamente extirpadas.

Por lo que respecta a la vacunación anti-PVH, están en fase avanzada los estudios en humanos de vacunación preventiva con la proteína de la cápside L1 del tipo 16, obtenida en grandes cantidades por manipulación genética de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Esta vacuna al estar desprovista de ADN viral carece de capacidad infectiva y ha mostrado un gran poder de inmunización, aunque queda por averiguar hasta qué punto la inmunidad conseguida es transitoria o permanente y si existe inmunidad cruzada con otros tipos oncogénicos de PVH. Por otra parte, se podrían utilizar las proteínas no estructurales de los oncogenes E6 y E7 como vacunas curativas en pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinoma. En estos estudios, menos avanzados que los anteriores, los resultados preliminares también son alentadores.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alonso de Ruiz P. Cáncer cérvico-uterino. Diagnóstico, prevención y control. Editorial Médica Panamericana. México. 2000.
- Ayre JE. The vaginal smear: "precancer" cell studies using a modified technique. *Ann J Obstet Gynecol*, 58:1205. 1949.
- Bibbo M. *Comprehensive cytopathology*. WB Saunders. Philadelphia. 1991.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N y cols. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer (Review with 276 references). *J Clin Pathol* 4:244. 2002.



- Bonfiglio TA, Erozan YS. *Gynecologic Cytopathology*. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1997.
- Botella-Llusia J. Los papilomavirus humanos. *Acta Ginecol*, XLVI:445. 1989.
- Coleman D, Evans DMD. *Biopsy Pathology and Cytology of the cervix*. Chapman and Hall Ltd. London. 1988.
- Fernández-Cid A, López-Marín L. *Citopatología Ginecológica y Mamaria*. Salvat Editores. Barcelona. 1984.
- Graham RM. Cytomorphology of carcinoma in situ. *Acta Cytol*, 5:425. 1961.
- Jiménez M, Vilaplana E, Nogales F, Nogales F. *Citopatología ginecológica*. 2.ª Edición. ECM. Barcelona. 1985.
- Josefsson AM, Magnusson PKE, Ylitalo N, y cols. Viral load on papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case control study. *Lancet*, 355:2189. 2000.
- Kaminski PF, Stevens CW, Wheelock JB. Squamous atypia on cytology. The influence of age. *J Reprod Med*, 34:617. 1989.
- Kataja V, Syrjanen K, Syrjanen S, y cols. Prospective follow-up of genital HPV infections: survival analysis of the HPV typing data. *Eur J Epidemiol*, 6:9. 1990.
- Keebler CM, Somrak TM (eds). *The manual of cytotechnology*. ASCP Press. Chicago. 1993.
- Koss LG. *Diagnostic cytology and its histologic basis*. Lippincott. Philadelphia. 1992.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, y cols. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*, 347:1645. 2002.
- Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, y cols. Interim guidelines for the management of abnormal cervical cytology. *JAMA*, 271:1866. 1994.
- Laimins LA. The biology of human papillomaviruses. *Infect Agents Dis*, 2:74. 1993.
- Martínez A, Nas R, Lacruz C, y cols. Detección y tipado de papilomavirus humano por amplificación genómica en biopsias, frotis y orina. *Acta ginecológica*, 52:51. 1995.
- Meisels A, Morin C. *Cytopathology of the uterus*. 2nd edition. ASCP Press. Chicago. 1997.
- Meisels A, Morin C, Casas CM, y cols. Human papillomaviruses (HPV) venerea) infections and gynecologic cancer. *Pathol Annu*, 2:277. 1983.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé Sm y cols. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 348:518. 2003.
- Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, y cols. *The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer*. JARC Scientific Publication N.º 119. Oxford University Press. New York. 1992.
- Patten SF. *Diagnostic cytology of the uterine cervix*. S Karger. New York. 1978.
- Patten SF, Reagan JW, Obenauf M, y cols. Postirradiation dysplasia of uterine cervix and vagina: an analytical study of the cells. *Cancer*, 16:173. 1963.
- Ponten J, Adami HO, Bergstrom R, y cols. Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer*, 60:1. 1995.
- Purola E, Savia E. Cytology of gynecologic condiloma acuminatum. *Acta Cytol*, 21:26. 1977. Reagan JW, Hamowic MJ. Dysplasia of the uterine cervix. *Ann NY Acad Sci*, 63:1236. 1956. Richart RM, Masood S, Syrjanen KJ, y cols. Human Papillomavirus. IAC Task Force Summary. *Acta Cytol*, 42:50. 1998.



- Rowson KEK, Mahy BWJ. Human papova (wart) virus infection. *Bacteriol Rev*, 31:110. 1967.
- Schwartz E, Freese UK, Gissmann L, y cols. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature*, 314:111. 1985.
- Van Ranst M, Kaplan JB, Burk RD. Phylogenetic classification of human papillomaviruses: correlation with clinical manifestations. *J Gen Virol*, 73:2653. 1992.
- Viguer JM, García R. Laboratorio y atlas de citología. Interamericana-McGraw-Hill. Madrid. 1995.
- WrightTC, Cox JT, MASSAD LS y cols. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, 287:2120. 2002.
- Zur Hausen H, Gissmann L, Steiner W y cols. Human papillomaviruses and cancer. *Bibliotheca Haematologica*, 43:569. 1975.



5

CITOLOGÍA DE LAS LESIONES INVASIVAS ESCAMOSAS

José Antonio López García-Asensio
Juliana Fariña González

Etiopatogenia

Anatomía Patológica del carcinoma escamoso del cérvix

Carcinoma microinvasivo

Carcinoma invasivo escamoso

Características macroscópicas

Características microscópicas

Estadificación del carcinoma escamoso de cuello uterino

Citología de las lesiones invasivas escamosas del cuello uterino

Carcinoma microinvasivo

Carcinoma invasivo

Criterios de invasión

Criterios nucleares de malignidad

Criterios de diferenciación

Carcinoma epidermoide queratinizante

Carcinoma epidermoide no queratinizante de células grandes

Carcinoma epidermoide no queratinizante de células pequeñas

Diagnóstico diferencial de las lesiones invasivas escamosas

Eficacia de la citología cervical en la detección de lesiones invasivas escamosas

Bibliografía recomendada



El carcinoma escamoso de cérvix uterino, junto con sus lesiones precursoras, representan una de las formas mejor estudiadas de cáncer y una muestra de la eficacia de las campañas de prevención y diagnóstico precoz. Continúa siendo el tumor más frecuente y causa de alta tasa de mortalidad femenina en los países en vías de desarrollo. Representa la segunda neoplasia más frecuente en mujeres en el mundo, después del cáncer de mama, y globalmente es el quinto tumor cuando se consideran ambos sexos. La incidencia varía desde 52,9 por 100.000 mujeres/año en países como Colombia hasta 4,9 por 100.000 en Israel. En España las cifras de incidencia también son muy variables desde 13,2 casos por 100.000 mujeres al año en Asturias hasta 5 casos por 100.000 mujeres al año en Navarra.

En los países desarrollados, las campañas de cribado citológico de grandes masas de población han reducido considerablemente la aparición de las lesiones escamosas invasivas y también la mortalidad por esta causa hasta en un 70% de forma que mientras hace 50 años era la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres en Estados Unidos, en la actualidad según los datos del año 2000 de la *American Society of cytology* ocupa el puesto decimotercero.

Una prueba contundente de la importancia de las citadas campañas se pudo obtener observando la evolución de la incidencia de cáncer de cérvix en Finlandia, Suecia, Islandia y Noruega. En los tres primeros, a mediados de los 60 se implantaron campañas de cribado que alcanzaban al 80% de las mujeres, mientras que en Noruega sólo alcanzaban al 5% de la población. La incidencia de cáncer cervical era muy similar a comienzos de los 60. Durante los siguientes 20 años, la incidencia se mantuvo en Noruega y en los otros tres países se redujo en un 50%. Estos datos junto al hecho de que se trata de un procedimiento simple, barato y no traumático, han conducido a la implantación de las citadas campañas de cribado en amplias masas de población.

Sin embargo, a pesar de la eficacia indudable de dichas campañas, aparecen todavía casos de carcinoma invasor de cuello uterino en nuestro medio. En algunas ocasiones, en mujeres que no habían seguido un programa de control citológico. En otras, sin embargo, en mujeres con controles citológicos previos negativos. Exponemos en



este capítulo las causas de estos posibles "fracasos" en el diagnóstico precoz y las características morfológicas que permiten el reconocimiento de dichas lesiones escamosas invasoras.

ETIOPATOGENIA

Desde hace ya tiempo, estudios epidemiológicos demostraron la relación entre el cáncer de cérvix y la actividad sexual. La sospecha de la intervención de un agente de transmisión sexual estaba fundada en la demostración de factores de riesgo para el desarrollo del tumor y sus precursores, como edad temprana del primer coito, que parece ser el factor individual más importante, numerosas parejas sexuales o una pareja masculina con muchas parejas sexuales previas. La multiparidad y haber padecido otras enfermedades de transmisión sexual están en relación con los factores previamente citados. El papel protector de la circuncisión masculina se considera fundamentalmente en relación con los hábitos sexuales de las comunidades en las que es común esta práctica.

En cuanto al agente etiológico, hoy día existen suficientes evidencias, como ya se ha comentado ampliamente (*ver capítulo 4*), para reconocer la importancia capital de la infección por VPH en el desarrollo del carcinoma escamoso cervical.

Otros factores anteriormente relacionados como esmegma, incorporación del ADN de los espermatozoides a las células cervicales, proteínas básicas, infección por *Chlamydia*s y *Virus Herpes Simplex tipo 2* o de Epstein-Barr no han podido ser tan claramente relacionados con el desarrollo de malignidad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE CÉRVIX

De los diferentes tipos histopatológicos de carcinoma de cuello uterino el de tipo escamoso constituye el 70-78% de las neoplasias malignas cervicales. El espectro de lesiones intraepiteliales se continúa con lesiones con invasión muy limitada y acaba en el carcinoma escamoso con franca invasión en el que se describen diferentes tipos según su diferenciación.

CARCINOMA MICROINVASIVO

La definición de un cáncer como invasivo radica en la infiltración de la membrana basal. Esa infiltración en ocasiones resulta evidente pero no ocurre lo mis-

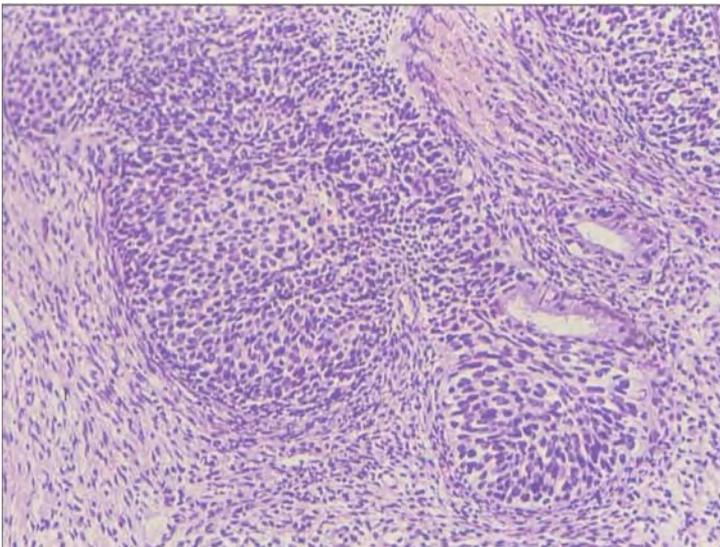


Figura 1. HE, Nido microinvasivo en carcinoma de células escamosas adyacente a un carcinoma *in situ*.

lo mismo en otras, en las que su reconocimiento es muy difícil. La dificultad para la orientación de la biopsia, la escasez de la muestra, la infiltración del epitelio glandular por la neoplasia o la aparición de artefactos son algunos de los factores que determinan la complicación de este diagnóstico. Teniendo en cuenta que el diagnóstico de carcinoma invasivo induce a un tratamiento más agresivo, en casos de duda se recomienda realizar el diagnóstico de carcinoma *in situ*.

La definición exacta del criterio histológico que permita claramente asegurar la posibilidad de un tratamiento conservador no está claramente establecida. Se denomina carcinoma microinvasivo a un carcinoma que francamente invade el estroma pero cuya profundidad de invasión no excede los 5 mm según los criterios establecidos por Mestwerd en 1947 (**fig. 1**). Posteriormente, Van Nagell (1983) demuestra que el riesgo de metástasis se incrementa muy notablemente por encima de los 3 mm de profundidad.

La FIGO (*International Federation for Gynaecology and Obstetrics*) recoge en su sistema de clasificación del carcinoma escamoso de cérvix dos posibilidades dentro del estadio Ia. El estadio IA-1, *carcinoma mínimamente invasivo*, agrupa los casos de invasión mínima del estroma en contigüidad con áreas de carcinoma *in situ* y el estadio IA-2, aquellas lesiones que invaden un máximo de 5 mm desde la base del epitelio y su dimensión máxima no supera los 7 mm en su diámetro horizontal.

Existen razones para segregar estas lesiones del resto de carcinomas escamosos desde el punto de vista pronóstico y terapéutico.



Figura 2. Aspecto macroscópico de carcinoma escamoso de cérvix de crecimiento preferentemente endofítico



CARCINOMA INVASIVO ESCAMOSO

Características macroscópicas

Las lesiones invasivas iniciales del epitelio escamoso muchas veces son claramente reconocibles en el examen colposcópico pero, en la exploración a ojo desnudo, pueden pasar desapercibidas o ser tomadas como zonas de ectopia.

En tumores más avanzados, los tumores que alcanzan la portio son claramente identificados en el examen con espéculo, sin embargo, los que permanecen en canal endocervical no son visibles.

El patrón de crecimiento puede ser predominantemente exofítico en forma polipoides o vellosa, o bien predominantemente endofítico, prácticamente sin crecimiento superficial (**fig. 2**).

Características microscópicas

Se ha propuesto una serie de clasificaciones histológicas del carcinoma escamoso de cérvix. La más sencilla hace una subdivisión entre carcinoma bien diferenciado (queratinizante), moderadamente diferenciado y poco diferenciado, cuyos criterios se superponen a los de los carcinomas escamosos de otros órganos. Sin embargo, la clasificación más extendida es la de Reagan y Hamonic asumida por la OMS y que establece tres tipos. Carcinoma queratinizante, no queratinizante de células grandes y no queratinizante de células pequeñas (**tabla 1**).



TABLA 1
TIPOS HISTOPATOLÓGICOS DE CARCINOMA ESCAMOSO DE CÉRVIX

Tipos frecuentes:	Carcinoma queratinizante Carcinoma no queratinizante de células grandes Carcinoma no queratinizante de células pequeñas
Tipos poco frecuentes:	Carcinoma verrucoso Carcinoma escamoso acantolítico Carcinoma fusocelular lar Carcinoma basaloide Carcinoma "linfoepitelioma-like"

Carcinoma escamoso queratinizante. Compuesto por células escamosas con puentes intercelulares, gránulos de queratohialina, queratinización citoplásmica y grupos arremolinados con restos de queratina en su centro (**fig. 3**) (las células son grandes con citoplasma amplio eosinófilo y núcleos grandes hipercromáticos).

Carcinoma escamoso no queratinizante de células grandes. En este grupo se reconoce su diferenciación escamosa por la presencia de puentes intercelulares, gránulos de queratohialina y queratinización citoplásmica individual sin formación de perlas córneas (**fig. 4**), con más alto índice mitótico. Ésta es la forma más frecuente de carcinoma de cérvix.

Carcinoma no queratinizante de células pequeñas. Compuesto por células de pequeño tamaño con menos polimorfismo (**fig. 5**) cuya estirpe escamosa se reconoce por lugar de origen y forma de crecer. Ocasionalmente muestra queratinización individual o remolinos celulares. El índice mitótico suele ser elevado.

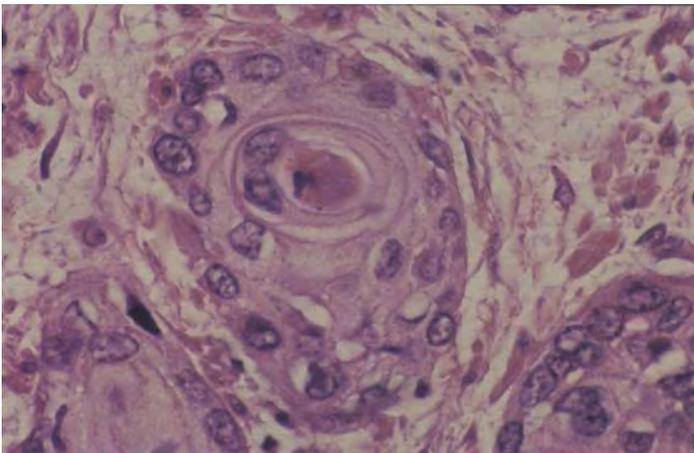
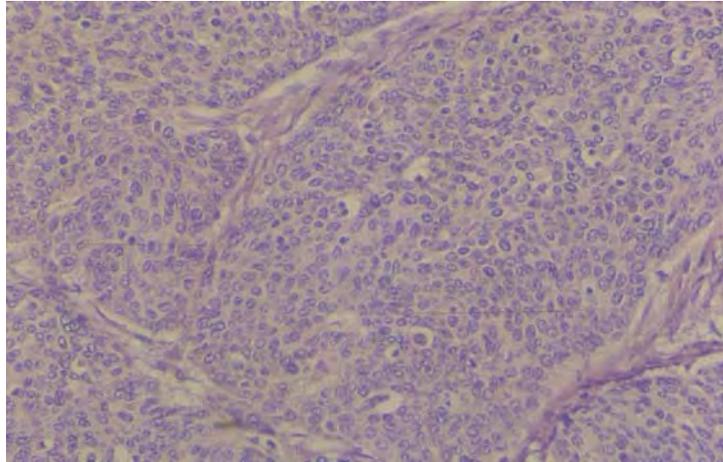


Figura 3. Remolino celular rodeando un depósito de queratina en carcinoma escamoso queratinizante



Figura 4. Carcinoma no queratinizante de células grandes. Se observan algunos signos aislados de queratinización



grupo representa un conjunto heterogéneo de lesiones que incluyen casos de carcinomas con diferenciación neuroendocrina muy similares al carcinoma indiferenciado de células pequeñas de pulmón. Estos casos deben ser reconocidos ya que tienen un pronóstico mucho más desfavorable.

Estas tres variantes son, con diferencia, las más frecuentes y conviene recordar en este momento que la biología no siempre respeta estas nítidas divisiones que acabamos de citar y son frecuentes las formas mixtas que comparten características de más de uno de los grupos.

Carcinoma Verrucoso. Es una variante de carcinoma escamoso que se caracteriza por su crecimiento exofítico, patrón papilar y buena diferenciación con muy escasa atipia celular pero con evidente infiltración, aunque de bordes romos.

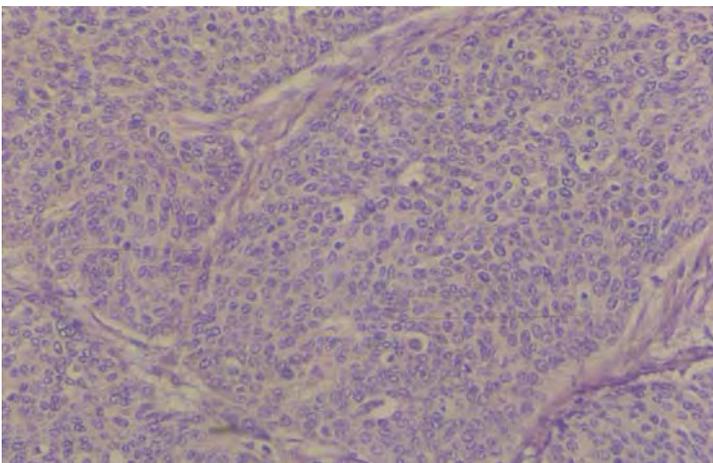


Figura 5. Carcinoma indiferenciado de células pequeñas. Patrón de crecimiento cordal de células de pequeño tamaño sin rasgos diferenciales



Su diagnóstico exige una biopsia amplia que permita reconocer la infiltración. Si sólo se observan capas superficiales, el diagnóstico puede ser imposible.

Otros tipos muy poco frecuentes de carcinoma escamoso son el carcinoma escamoso acantolítico, carcinoma fusocelular, basaloides y linfoepitelioma-like.

Estadificación del carcinoma escamoso de cuello uterino

El factor con mayor carga pronóstica en el cáncer de cérvix es el estadio. Como se ha citado anteriormente se utiliza la clasificación de la FIGO para su estadificación

TABLA 2 ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE CÉRVIX UTERINO (FIGO)	
Estadio 0	Carcinoma <i>in situ</i> . Carcinoma intraepitelial
Estadio 1	Carcinoma confinado al cérvix Estadio IA Carcinoma preclínico (Diagnosticado sólo microscópicamente) Estadio IA-1 Mínima invasión estromal Estadio IA-2 Profundidad de invasión de 5 mm medida desde la base del epitelio y cuyo crecimiento horizontal no excede de 7 mm Estadio IB Lesiones de mayor tamaño que en el estadio IA-2
Estadio II	Extensión fuera del cérvix pero sin extensión a la pared pélvica. La afectación de vagina no llega al tercio inferior Estadio IIA Sin afectación de parametrios Estadio IIB Con afectación de parametrios
Estadio III	Extensión a pared pélvica sin espacio libre entre el tumor y la pared en la exploración rectal y/o extensión al tercio inferior de la vagina. Se incluyen los casos de hidronefrosis o riñón no funcional sin otra causa conocida Estadio IIIA No extensión a la pared pélvica Estadio IIIB Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o anulación funcional renal
Estadio IV	Extensión fuera de la pelvis verdadera o invasión de la mucosa de vejiga o recto Estadio IVA Extensión a órganos adyacentes Estadio IVB Diseminación a distancia

El diagnóstico de ambos estadios, IA-1 y IA-2, debe realizarse en el examen microscópico del tejido extirpado que preferiblemente ha de ser un cono que debe incluir la lesión de forma íntegra.



CITOLOGÍA DE LAS LESIONES INVASIVAS ESCAMOSAS DEL CUELLO UTERINO.

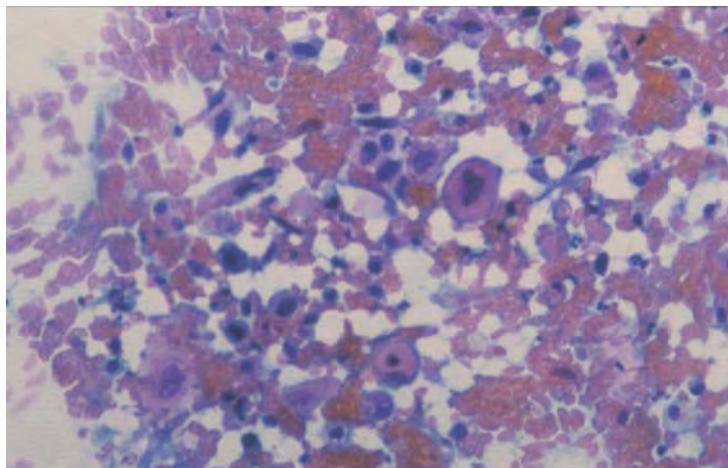
CARCINOMA MICROINVASIVO

El concepto de "invasivo" necesariamente es histopatológico y requiere el estudio de una biopsia amplia. Sin embargo desde los trabajos de Ng y colaboradores se conoce que mediante el estudio citológico se puede llegar a este diagnóstico con una alta fiabilidad. A pesar de ello, no se debe hacer un diagnóstico de certeza de carcinoma microinvasivo mediante el estudio citológico. En este sentido, la última modificación del año 2001 del sistema Bethesda recomienda utilizar el término de "Lesión Intraepitelial Escamosa con Características Sospechosas de Invasión".

Los criterios citológicos que se utilizan para seleccionar esos casos sospechosos de invasión de la nueva clasificación son los que se extraen de los trabajos clásicos citados de Ng y que sugieren que la neoplasia ha sobrepasado la membrana basal (**tabla 3**):

TABLA 3 CRITERIOS CITOLÓGICOS QUE SUGIEREN INVASIÓN
1. Fondo necrótico inflamatorio. "Diátesis tumoral"
2. Agregados sincitiales
3. Distribución irregular de la cromatina
4. Nucléolo prominente

Figura 6. Restos necrótico-inflamatorios y hemáticos que originan la denominada "diátesis tumoral". Su presencia constituye un signo que hace sospechar la invasión de la membrana basal y la infiltración del tejido subyacente



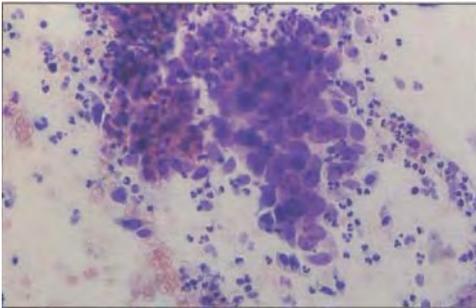


Figura 7. Agregados sincitiales de células escamosas atípicas.

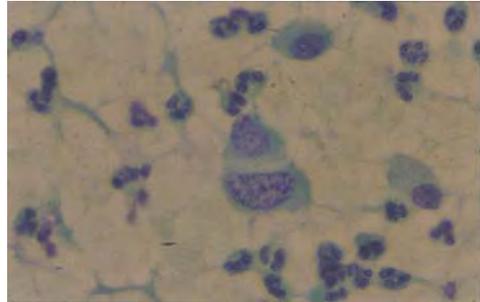


Figura 8. Cromatina grumal en carcinoma microinvasivo.

- Fondo con necrosis e inflamación que configuran la llamada "diátesis tumoral" (**fig. 6**). Dichos autores encontraron este dato en 2/3 de los casos.
- Disposición en agregados sincitiales (75% de los casos) (**fig. 7**).
- Distribución irregular de la cromatina (50%) (**fig. 8**).
- Presencia de nucléolo prominente que no llega a ser un macronuéolo (20%) (**fig. 9**).

Las conclusiones de estos autores en cuanto a la fiabilidad y reproductibilidad del diagnóstico citológico del carcinoma microinvasivo fueron que el 80% de los casos se diagnosticaron correctamente mediante la citología. Estudios posteriores han obtenido resultados similares. A pesar de ello, se reconoce que no se debe hacer un diagnóstico de certeza de carcinoma microinvasivo en especial en los estudios de cribado citológico.

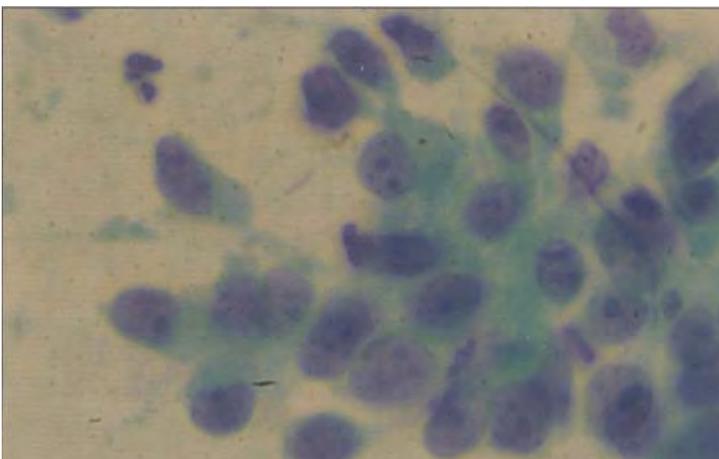


Figura 9. Presencia de nucléolos en grupo de células escamosas procedentes de un carcinoma microinvasivo.



CARCINOMA INVASIVO

Estas neoplasias muestran claramente invasión y destrucción tisular. Ya hemos citado la clasificación histopatológica y el diagnóstico citológico debe intentar seguir la misma clasificación aunque no siempre será posible.

El diagnóstico citológico, en ocasiones, es más difícil que en las lesiones intraepiteliales debido a que los restos necróticos y hemorrágicos presentes en el frotis entorpecen su valoración. Además, buena parte de las células tumorales descamadas muestran intensos cambios degenerativos que dificultan su evaluación.

En líneas generales, el frotis de las lesiones invasivas muestra en primer lugar signos de franca invasión con destrucción tisular como son fragmentos tisulares o grandes grupos de células tumorales. Signos de malignidad evidente que residen en el núcleo y rasgos de diferenciación observados en citoplasma y a nivel extracelular con una población heterogénea de células tumorales que en general son más pequeñas que las células escamosas superficiales, con células de formas aberrantes que confieren al frotis un marcado polimorfismo, mucho más característico de las lesiones francamente invasivas que del carcinoma microinvasivo.

Criterios de invasión

En primer lugar hay que valorar la presencia de necrosis. En las extensiones citológicas se caracteriza por la presencia de restos de sangre, fibrina y fragmentos celulares de difícil tipificación. A este fondo sucio característico de las extensiones malignas se le denomina diátesis tumoral. Contiene abundantes células degeneradas que en algunos casos presentarán aún algunos rasgos reco-

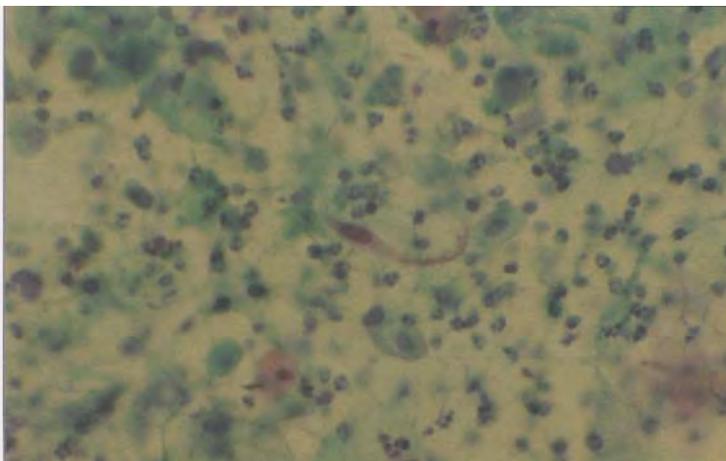


Figura 10. Diátesis tumoral más acusada que en el carcinoma microinvasivo con células neoplásicas degeneradas que confieren un aspecto más polimorfo al frotis

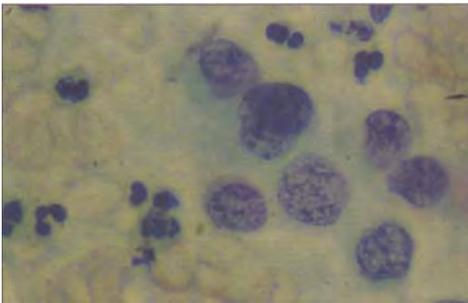


Figura 11. Células tumorales de un carcinoma escamoso no queratinizante con aumento de la relación núcleo citoplasma, engrosamiento y angulaciones de la membrana nuclear.

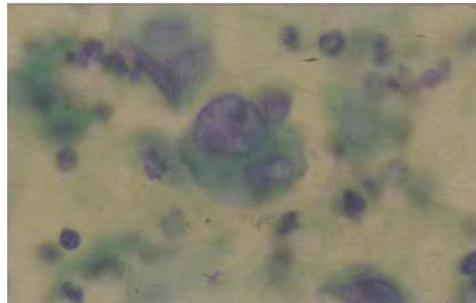


Figura 12. Membrana nuclear irregularmente engrosada con depósitos de cromatina en su cara interna y hendiduras irregulares.

nocibles de malignidad (**fig. 10**). Aunque como hemos citado las lesiones microinvasivas pueden tener esta diátesis tumoral, es mucho menos constante y cuando aparece lo hace en menor cantidad.

Criterios nucleares de malignidad

Tamaño

El área media nuclear de las células tumorales es más del doble que el de las células normales. Aunque en las displasias el tamaño nuclear en términos absolutos puede ser mayor, no es así en términos relativos núcleo/citoplasma (**fig. 11**). En general cuanto más indiferenciado es el tumor mayor es la relación núcleo/citoplasma.

Forma

Se observan frecuentes angulaciones y escotaduras especialmente en los núcleos opacos, negros como tinta china, resultado de la picnosis. Estos núcleos suelen encontrarse en carcinomas epidermoides invasivos queratinizantes (**fig. 10**).

Membrana nuclear

La membrana nuclear muestra engrosamientos irregulares que corresponden a grumos de cromatina adheridos a la superficie interna de la membrana nuclear y hendiduras irregulares asimétricas (**fig. 12**).

Cromatina

La distribución irregular de la cromatina nuclear es el criterio individual más importante de malignidad. La cromatina se distribuye en grumos gruesos, dejando espacios aclarados, también irregulares que corresponden a la paracromatina.

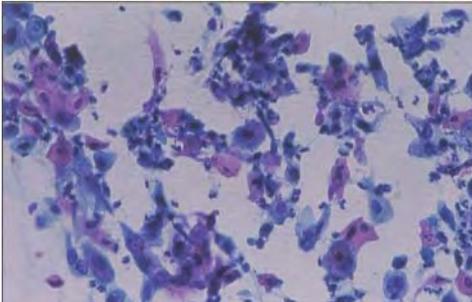


Figura 13. Núcleos picnóticos en carcinoma queratinizante.

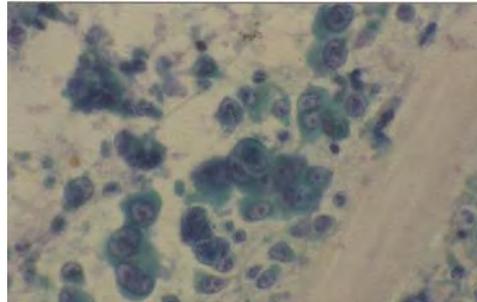


Figura 14. Carcinoma epidermoide con presencia de nucléolo.

En el carcinoma epidermoide bien diferenciado los núcleos tienden al hiperchromatismo muy marcado y a la picnosis (fig. 13). En el pobremente diferenciado, sin embargo, la cromatina generalmente es más clara y vesiculosa más parecida a la de los adenocarcinomas (fig. 14).

Nucléolo

La presencia de grandes nucléolos es característica de los adenocarcinomas, sin embargo, no se debe olvidar que los nucléolos pueden estar presentes en un carcinoma epidermoide y de hecho lo está frecuentemente en el carcinoma no queratinizante de células grandes (fig. 14). En general, en los carcinomas epidermoides los nucléolos suelen ser múltiples y pequeños, mientras que en los adenocarcinomas suelen ser únicos y de gran tamaño.

Criterios de diferenciación

Carcinoma epidermoide queratinizante

La primera distinción en la clasificación histopatológica al uso es entre carcinoma queratinizante y no queratinizante. Por tanto, lo primero que intentaremos distinguir también en la citología son los signos de queratinización. Éstos los vamos a encontrar en el citoplasma y a nivel extracelular.

Los cambios celulares que indican queratinización no son específicos del carcinoma epidermoide de cérvix sino de cualquier carcinoma escamoso queratinizante. Los rasgos morfológicos que se van a citar a continuación son la traducción de una queratinización anormal pero debe recordarse que muchos procesos benignos se pueden asociar a queratinización anómala, por lo que nunca podemos asimilar estos hallazgos a "malignidad". La malignidad, como se ha citado anteriormente, se debe basar siempre en criterios nucleares.

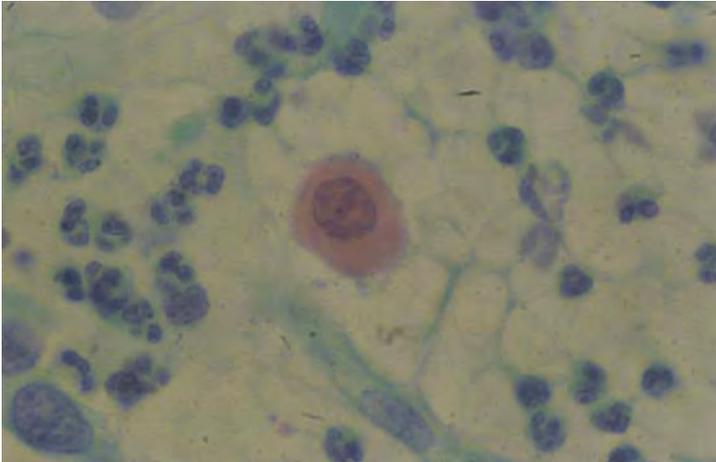


Figura 15. Orangofilia citoplásmica en células de carcinoma escamoso queratinizante.

Orangofilia

Las células tumorales tienen una apariencia hialina y refringente, habitualmente anaranjada (**fig. 15**) por afinidad por el colorante Orange G, uno de los componentes del método de tinción de Papanicolaou. Esta afinidad por el Orange traduce una queratinización excesiva, que no debe ser confundida con las alteraciones tintoriales que muestran las células degeneradas.

Anillos citoplasmáticos o diferenciación ectoendoplásmica

Corresponden a anillos concéntricos que aparecen en el citoplasma celular indicando sucesivas líneas de queratinización (**fig. 16**).

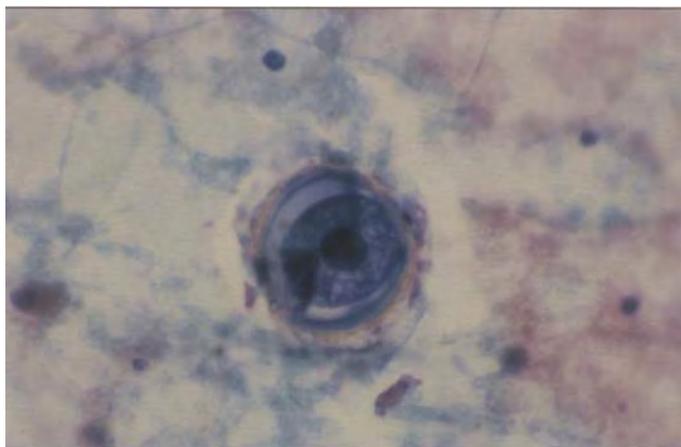
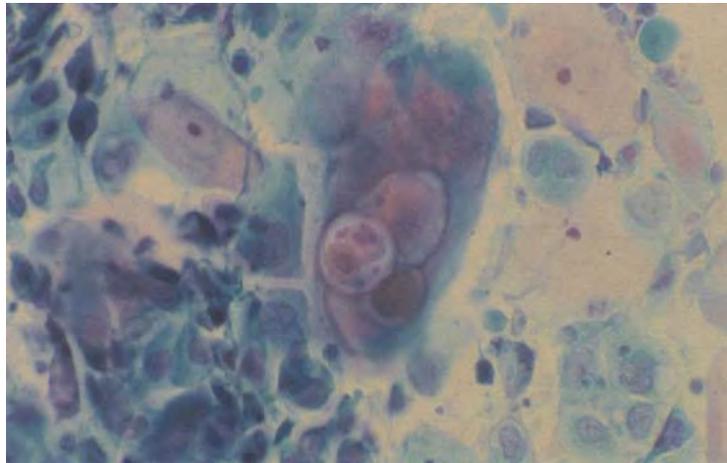


Figura 16. Anillos citoplásmicos indicativos de la líneas de queratinización.



Figura 17. Depósitos
citoplásmicos de
grumos de queratina



Acúmulos eosinofílicos

Corresponden a grumos gruesos de queratina (**fig. 17**).

Perlas córneas

Se trata de remolinos concéntricos de células escamosas que se desarrollan alrededor de células muertas o de fragmentos de queratina (**fig. 18 A y B**). Aunque son frecuentes en el carcinoma epidermoide bien diferenciado, es necesario insistir en que hay que valorar el núcleo pues pueden encontrarse perlas de queratina en condiciones benignas.

Canibalismo

Corresponde a la internación de una célula dentro de otra sin evidencia de fagocitosis (**fig. 19**).

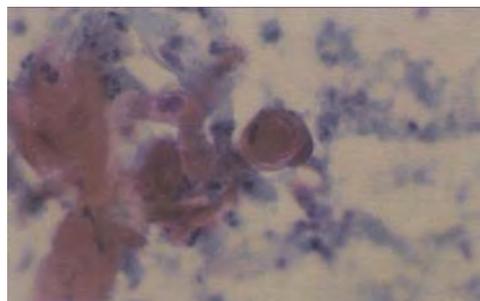
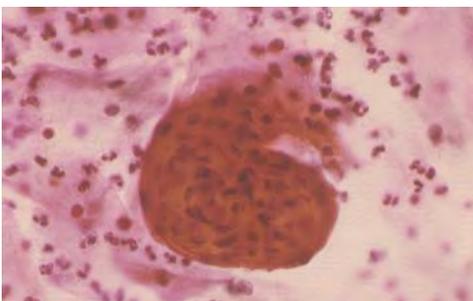


Figura 18. A y B "Perlas córneas".

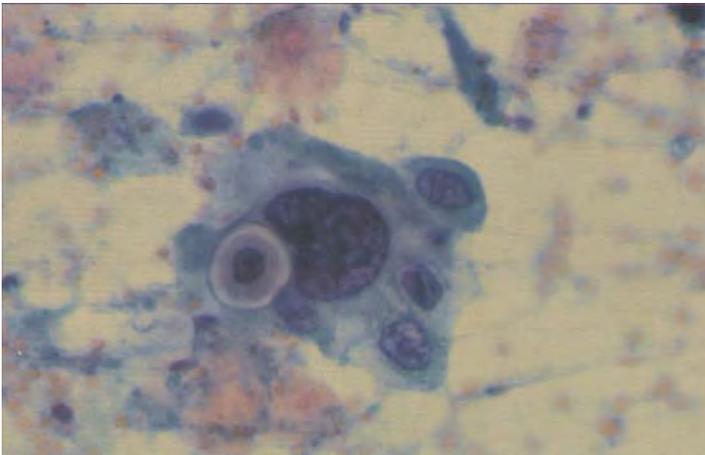


Figura 19. "Canibalismo"
de células escamosas
neoplásicas

Células alargadas

Bajo esta denominación se agrupan las conocidas como células "en fibra" y las células "en renacuajo".

Las "células en fibra" como su nombre indica son células muy alargadas y finas con el núcleo muy picnótico (**fig. 20**). Son muy características de procesos queratinizantes, sin embargo necesitan estar acompañadas de otros tipos celulares en los que se pueda reconocer la malignidad en el núcleo.

Las "células en renacuajo" muestran un extremo agrandado, como un bulbo o cabeza, donde se aloja el núcleo redondeado y una prolongación citoplásmica a modo de cola (**fig. 21 A, B y C**).

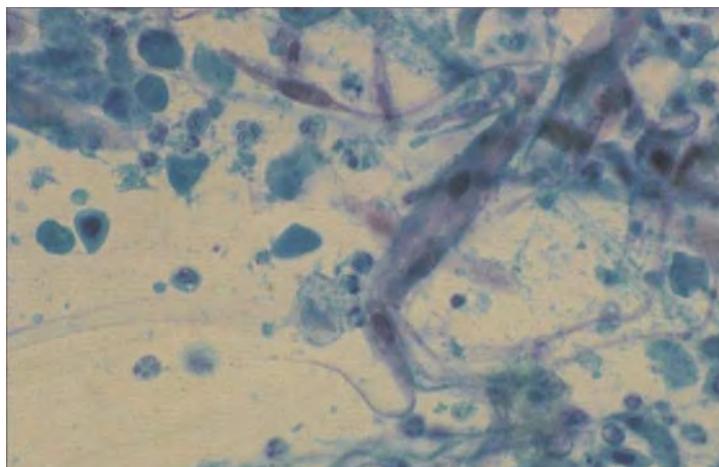


Figura 20. "Células en fibra"

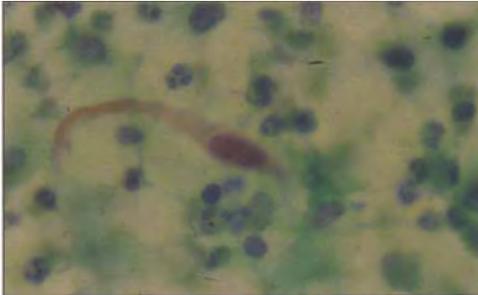
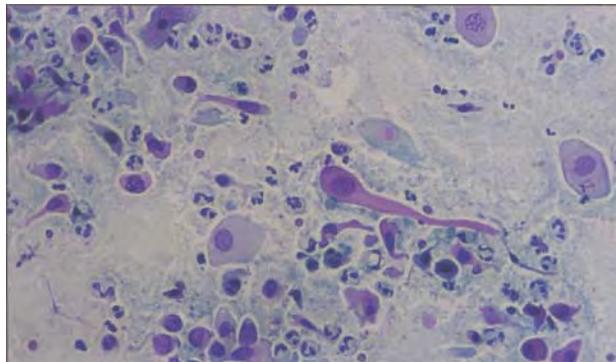


Figura 21 A, B y C. Distintos tipos de "células en renacuajo"



Estos elementos celulares propios del carcinoma queratinizante son excepcionales en las lesiones microinvasivas.

Carcinoma epidermoide no queratinizante de células grandes

Los criterios de invasión y malignidad se mantienen. Las células tienden a descamar en grupos tridimensionales. Los bordes celulares están bien delimitados, núcleo central generalmente con nucléolo y cromatina muy irregular (**fig. 22 A**) con aclaramientos a diferencia del queratinizante que muestra predominantemente cromatina homogéneamente hiper cromática (**fig. 22 B**).

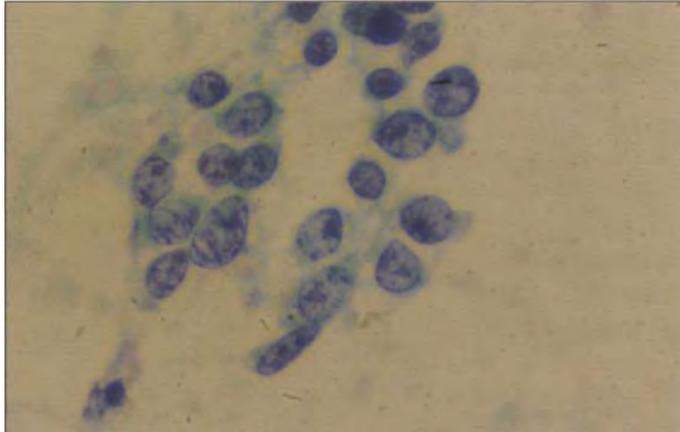
El frotis muestra un patrón menos pleomórfico que en el carcinoma queratinizante por la ausencia de células alargadas, en fibra o en renacuajo. El fondo muestra más cantidad de restos necróticos que el queratinizante.

Carcinoma de células pequeñas

Aunque este tumor se ha incluido clásicamente como un subtipo de carcinoma epidermoide, las nuevas evidencias inmunohistoquímicas y ultraestructurales permiten asegurar, en una gran parte de los casos, su diferenciación neuroendocrina.



Figura 22 B. Núcleo característico del carcinoma epidermoide queratinizante



En los frotis de estos tumores se observan células de pequeño tamaño con núcleo grande y escaso citoplasma cianófilo. Los núcleos pueden ser redondos u ovales pero generalmente son de forma irregular con cromatina en grumos gruesos y finos "en sal y pimienta". El nucléolo puede ser prominente o bien estar oculto por el hiperchromatismo nuclear (**fig. 23**).

Diagnóstico diferencial de las lesiones invasivas escamosas

No es frecuente la posibilidad de error diagnóstico en las lesiones escamosas invasivas, sin embargo, citaremos algunas otras lesiones que pueden causar problemas de interpretación.

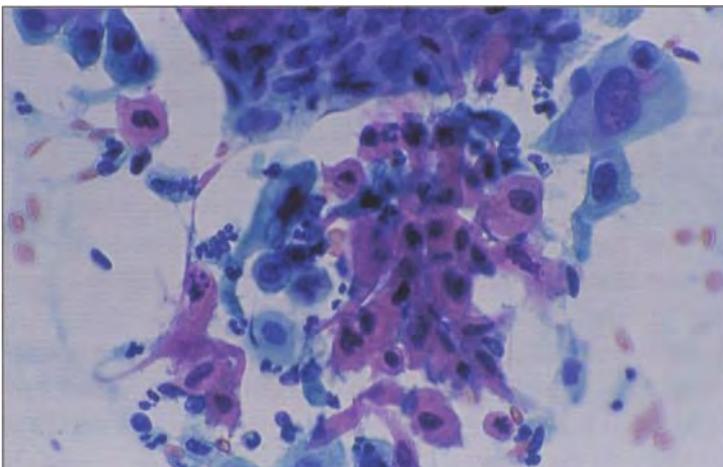
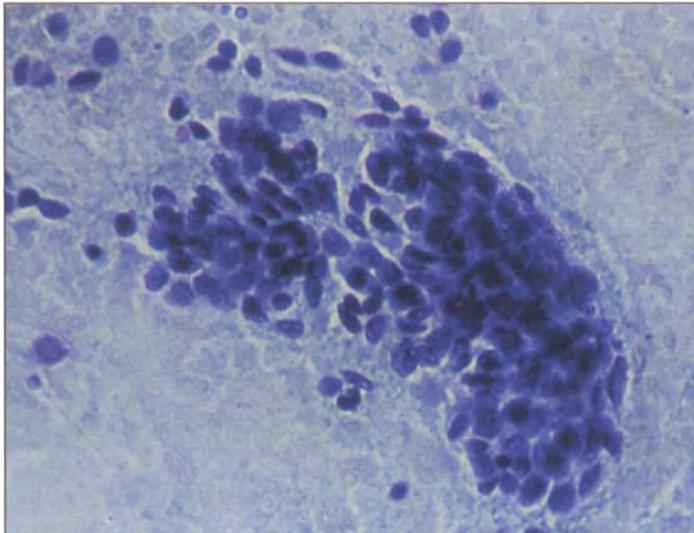


Figura 22 A. Carcinoma no queratinizante de células grandes con núcleos de cromatina vesicular y nucléolo



Figura 23. Carcinoma indiferenciado de células pequeñas con marcada diátesis tumoral y células pequeñas muy indiferenciadas



La reparación puede ocasionar problemas en el diagnóstico diferencial con el carcinoma escamoso no queratinizante de células grandes, ya que ambos pueden presentar un nucléolo muy prominente, sin embargo, la ausencia de atipias en células aisladas, el mantenimiento de la polaridad, así como un examen detallado de la cromatina permite el diagnóstico de reparación.

Las alteraciones por radioterapia o quimioterapia pueden ser también de muy difícil interpretación como se ha citado en el capítulo de lesiones benignas. La información clínica en estos casos ayuda enormemente para alcanzar un diagnóstico correcto.

Las reacciones de Arias-Stella en el embarazo pueden inducir un diagnóstico erróneo de malignidad, por lo que han de ser tenidas en cuenta. De nuevo un examen cuidadoso de la cromatina nos permitirá un diagnóstico correcto.

Por otro lado, en ocasiones, es difícil distinguir lesiones invasivas de las lesiones intraepiteliales ya que, especialmente en las formas que muestran claros signos de infección por VPH, se produce queratinización anormal con presencia en el frotis de células aberrantes que guardan cierto parecido con el carcinoma queratinizante invasor.

El diagnóstico diferencial con otras lesiones malignas como el adenocarcinoma de endocérnix puede, en ocasiones, ser imposible. Sin embargo en estos casos el posible error es menos relevante ya que el objetivo principal de diagnosticar un proceso maligno está cumplido.



EFICACIA DE LA CITOLOGÍA CERVICAL EN LA DETECCIÓN DE LESIONES INVASIVAS ESCAMOSAS

Se ha referido ya la eficacia de las campañas de cribado en la detección de lesiones escamosas preinvasivas y su impacto en el descenso de la incidencia del carcinoma invasor y de la mortalidad causada por este tumor, de hecho, hoy día se considera el mayor riesgo de padecer un cáncer de cérvix el que la mujer no siga un control citológico. A pesar de esto, existen casos en países con campañas de diagnóstico precoz y en mujeres que realizan los periódicos controles en los que se diagnostica un carcinoma epidermoide invasor. Aunque puede tratarse de lesiones escamosas invasoras de desarrollo fulminante, como están descritas en la literatura, buena parte de los casos pueda ser achacado a errores en el cribado citológico.

La sensibilidad a los 24, 36 y 48 meses para el diagnóstico de carcinoma invasivo es muy alta, de 99%, 98% y 97% respectivamente.

La eficacia del procedimiento depende en gran parte de la calidad de la muestra obtenida y de la interpretación de la citología. Entre la mitad y dos tercios de falsos negativos se considera que se deben a un error de muestreo. Una correcta preparación del personal que toma la muestra y asegurar que se obtiene material de la zona de transformación, lugar donde se produce la mayor parte de la patología, son indispensables para disminuir el número de falsos negativos. Como recomienda el Sistema Bethesda, es importante que el laboratorio que emite el diagnóstico haga referencia a la calidad de la muestra y en caso de que no sea correcta especificar la deficiencia, ya que se ha comprobado que es útil en la mejora del procedimiento.

Teniendo en cuenta que, en general, las lesiones escamosas tienen una progresión lenta, los posibles errores de muestreo pueden ser subsanados realizando controles periódicos. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* y la *American Cancer Society* recomiendan realizar cribado anual comenzando a los 18 años. Si hay tres resultados consecutivos de normalidad, los siguientes intervalos serán fijados a criterio del médico. Si se considera que se trata de una mujer de alto riesgo para el desarrollo de cáncer cervical se debe continuar con periodicidad anual.

El control de calidad de cada laboratorio que realiza cribado citológico de cáncer de cérvix incluye además del control de calidad de procedimientos de laboratorio, la emisión de un informe normalizado con referencia a la calidad de la muestra, la revisión por parte del patólogo de todos los frotis que no son estrictamente normales, reevaluación al menos del 10% de casos negativos, correlación cito-histológica y revisión retrospectiva de casos cuando aparecen alteraciones en mujeres con citología previamente normal (*ver capítulo 9*).



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- American Society of Cytopathology. Cervical Cytology Practice Guideline. *Diagnostic Cytopathology* 25:3. 2000.
- Babes A. Diagnosis of cancer of the uterine cervix by smears. *Acta Cytol* 11:217. 1967.
- Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the Uterine Cervix. *NEJM* 334:1030. 1996.
- Clement, Ph. B., Crum, Ch. P. y otros: "Tumors and Tumorlike Lesions of the Uterine Corpus and Cervix", editado por Clement, Ph.B. y Young, R.H., *Contemporary Issues in Surgical Pathology*, vol. 19. Churchill Livingstone. New York. 1993.
- Fernández Calvo MT, Hernández Rubio A, Rosell Aguilar I. Cervical cancer screening in Spain. *European Journal of Cancer* 36:2250. 2000.
- Frame PS, Frame JS. Determinants of cancer screening frequency: the example of screening for cervical cancer. *J Am Board Fam Pract* 11:87. 1998.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. *CA* 50: 7-33.
- 2000 iones BA, Davery D. Quality management in gynecologic cytology using inter-laboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med* 124:203. 2000.
- Dones BA, Novis DA. Cervical biopsy-cytology correlation: a College of American Pathologists Q-Probes study of 22.439 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 120:523. 1996.
- Koss, L.G.: "Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases", Vol. 1, 4.^a ed., J.B. Lippincott Company. Philadelphia. 1992.
- Kurman, R.J. y Solomon, D.: "The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses". Springer-Verlag. New York. 1994.
- Meisels A, Morin C. *Cytopathology of the uterus*. 2nd edition. ASCP Press. Chicago. 1997. National Institutes of Health Consensus Conference on Cervical Cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 21:1. 1996.
- Ng ABP, Reagan JW. Pathology and Cytopathology of Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. In: *Compendium on Diagnostic Cytology*. Wied GL, Bibbo M, Keebler CM, Koss LG, Patten SF, Rosenthal DL. Eighth Edition. *Tutorials of Cytology* pp. 104. Chicago. 1997. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *49:33*. 1999.
- Pinto Ap, Tuon FF, Torres LF, Collaco LM. Limiting factors for cytopathological diagnosis of high-grade squamous intraepithelial and cytohistological correlation between findings in cervical smears and loop electrical excision procedure. *Diagn Cytopathol* 26:15. 2002. Schneider V, Heby MR, Jimenez-Ayala M, Turnbull LS, Wright TC. International Consensus Conference on the Fight Against Cervical Cancer, IAC Task Force. *Acta Cytol* 45:493. Chicago, Illinois. USA. 2001.
- Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ: *Histological Typing of female Genital tract*. Second Edition. Springer. Berlin. 1994.
- Selvaggi S. Implications of Low Diagnostic Reproducibility of Cervical Cytologic and Histologic Diagnoses. *JAMA* 285. 2001.
- Sugimori H, Iwasaka T, Yoshimura T, Tsukamoto N. Cytology of microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Cytol* 31:412. 1987.



- Swarzt PE, Hadjimichael O, Lowell DM, Marino MJ, Janerich D, Rapidly progressive cervical cancer: The Connecticut experience. *Am J Obst Gynecol* 175:1105. 1996.
- Vooijs GP: Benign Proliferative Reactions, Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cancer of the Uterine Cervix. In Bibbo M.: *Comprehensive Cytopathology*, Second Edition. Saunders WB. Philadelphia. 1997.
- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid contraceptives. Invasive squamous cell carcinoma and combined contraceptives: results from a multinational study. *Int J Cancer* 55:228-236. 1993
- Zuher, M. Naib: "Exfoliative Cytopathology", 3.^a ed., Little. Brown and Company. Boston/Toronto. 1984.



6

CITOLOGÍA ENDOCERVICAL

César Lacruz Pelea
Eduardo Vilaplana Vilaplana

- Adenocarcinoma de endocérvix*
 - Características clínicas e histológicas*
 - Características citológicas*
 - Diferenciación con otros procesos*
- Adenocarcinoma in situ (AIS) de endocérvix*
 - Características clínicas e histológicas*
 - Características citológicas*
- Displasia glandular endocervical*
- Atipia en células glandulares (ACG/AGC)*
- Procesos no neoplásicos relacionados con la presencia de atipia glandular discreta*
 - Artefacto de cepillado/escobillado*
 - Pólipo endocervical*
 - Procesos inflamatorios/reparativos relacionados con trauma/infección*
 - Atipia por asa de diatermia*
 - Atipia glandular asociada a DIU*
 - Endometriosis cervical*
 - Fístula recto-vaginal*
 - Prolapso tubárico*
 - Metaplasia tubárica*
 - Hiperplasia microglandular*
 - Atipia de Arias-Stella endocervical*
- Recomendaciones de control en caso de citología con células endocervicales atípicas*
- Consideraciones finales*
- Bibliografía recomendada*



La incidencia del adenocarcinoma endocervical se ha duplicado en las cinco últimas décadas y este hecho exige nuevas estrategias en la lucha contra el cáncer de cuello uterino dedicando una atención especial a este problema. El diagnóstico precoz o inicial del adenocarcinoma de esta localización es, por lo general, más difícil de realizar que en el caso de la variante escamosa. Esto es debido a que suele afectar a zonas más internas y profundas del cérvix por lo que cursa de forma asintomática y sin hallazgos colposcópicos hasta estadios avanzados con mal pronóstico. Es preciso destacar, por lo tanto, la importancia del diagnóstico citológico del mismo ya que en muchos casos va a ser la única forma posible de realizarlo en estadios tempranos de la enfermedad. Para que este método sea eficaz, es crucial la utilización de una buena técnica citológica con utilización de cepillos y espátulas especialmente diseñadas para ello. El abundante material obtenido con estos cepillos, escobillas o espátulas endocervicales permite una nueva visión, más amplia y completa, de la citopatología endocervical que se extiende desde el adenocarcinoma hasta sus precursores, junto con aquellos procesos no neoplásicos relacionados con la presencia de atipia glandular.

ADENOCARCINOMA DE ENDOCÉRVIX

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS

El adenocarcinoma de cérvix es una neoplasia maligna invasiva compuesta por células epiteliales de origen endocervical. Representa, según las series, entre un 5 y un 30% de los carcinomas cervicales habiéndose incrementado esta incidencia a lo largo de las últimas cinco décadas y no sólo por el descenso del carcinoma escamoso, sino de forma absoluta.

La edad media de presentación son los 56 años, cinco años más que el carcinoma escamoso, y su situación, apariencia macroscópica y diseminación son prácticamente iguales a las de éste. Las células precursoras son las cilíndricas endocervicales y las de reserva subcolumnares. Respecto a su etiología, de forma



similar a lo que sucede con el carcinoma escamoso, la asociación de adenocarcinoma de endocérnix con PVH es muy acusada, encontrándose evidencia de ADN de papilomavirus entre un 30 y un 83% de los casos con técnicas de diagnóstico molecular adecuadas. Los tipos de PVH predominantes son también de alto riesgo, 16 y 18, con una mayor proporción de casos, superior al 80%, asociados a PVH del tipo 18.

Histológicamente, como todos los adenocarcinomas, el de endocérnix puede formar luces, papilas y moco, mostrando así su diferenciación glandular. Dependiendo de su patrón arquitectural, de la apariencia de sus células y de si producen o no moco, la denominación de los adenocarcinomas invasivos es la siguiente (**ver cuadro**):

TIPOS HISTOLÓGICOS DE ADENOCARCINOMAS ENDOCERVICALES

Adenocarcinoma mucinoso

- De tipo endocervical Variante con mínima atipia (adenoma maligno)
- De tipo intestinal

Adenocarcinoma endometriode

Adenocarcinoma de tipo seroso

Adenocarcinoma villoglandular

Adenocarcinoma de células claras

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma de células esmeriladas (*glassy cell carcinoma*)

Carcinoma adenoide quístico

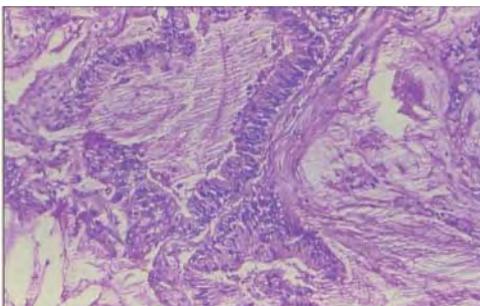


Figura 1. Adenocarcinoma de endocérnix de tipo endocervical. El epitelio recuerda al columnar mucosecretor propio del endocérnix con abundante producción de moco (hematoxilina-eosina).

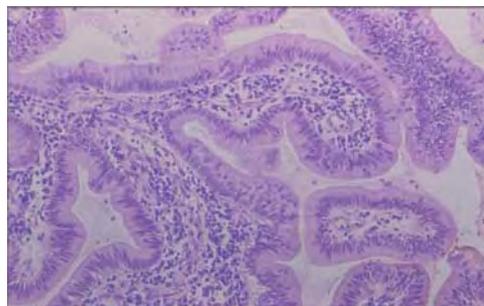


Figura 2. Adenocarcinoma de endocérnix de tipo endocervical. Tumor bien diferenciado mostrando una escasa atipia nuclear (hematoxilina-eosina).

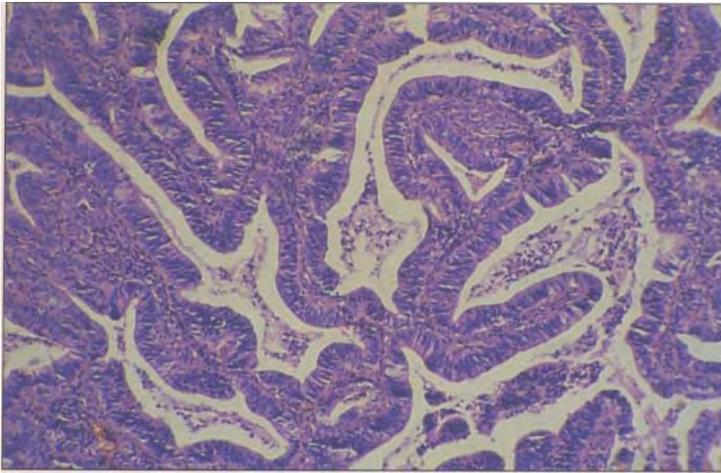


Figura 3. Adenocarcinoma de endocérnix de tipo intestinal. El patrón arquitectural es similar al anterior pero el epitelio recuerda al que tapiza el intestino (hematoxilina-eosina).

Atendiendo a su frecuencia, el tipo mucinoso es el más común representando cerca del 70% de los casos. Menos frecuentes son los de tipo endometriode, seroso, villoglandular y de células claras, y bastante raros los tres últimos.

El *adenocarcinoma mucinoso* se subclasifica en dos variantes: de tipo endocervical, de morfología similar al epitelio prismático del endocérnix (**figs. 1 y 2**), y de tipo intestinal, con células prismáticas y caliciformes similares a las del intestino (**figs. 3 y 4**). El llamado *adenoma maligno*, pese a mostrar un comportamiento claramente agresivo, muestra una atipia celular tan escasa que su diagnóstico morfológico es realmente muy difícil. Los adenocarcinomas de tipo *endometriode* y *seroso* muestran un patrón histológico similar a las mismas variantes de localización endometrial y ovárica (**figs. 5 y 6**). El adenocarcinoma *villoglandular* suele afectar a mujeres jóvenes y tiene

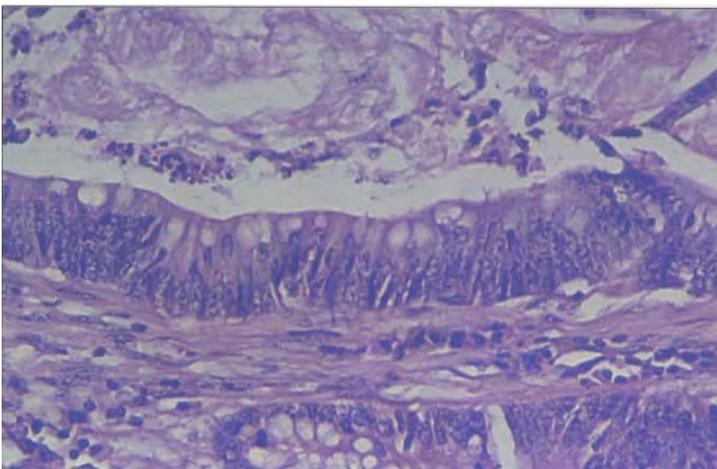


Figura 4. Adenocarcinoma de endocérnix de tipo intestinal. A mayor aumento se comprueba mejor la marcada semejanza con el epitelio intestinal con presencia incluso de células caliciformes (hematoxilina-eosina)

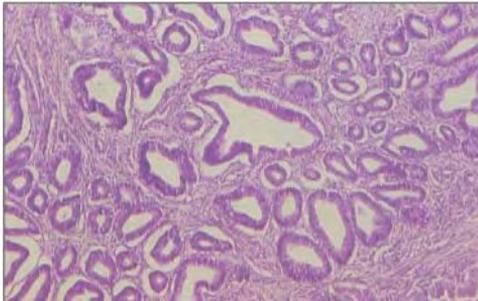


Figura 5. Adenocarcinoma de endocérnix de tipo endometriode. El patrón glandular y el epitelio recuerdan el aspecto del endometrio (hematoxilina-eosina).

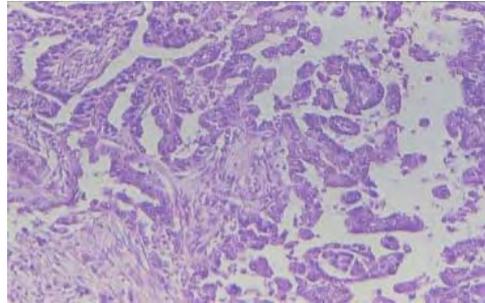


Figura 6. Adenocarcinoma de endocérnix de tipo seroso-papilar. Aspecto idéntico a los tumores con la misma denominación que afectan a ovario y peritoneo. Está constituido por papilas tapizadas por células con acusado grado de atipia nuclear (hematoxilina-eosina).

mejor pronóstico, presentando una formación abundante de papilas en superficie lo que le asemeja histo-lógicamente a los adenomas vellosos intestinales (**fig. 7**). El *adenocarcinoma de células claras* está relacionado con la exposición intraútero a dietil-estilbo-estrol y, aparte del patrón clásico de células con citoplasma amplio y claro, existen variedades papilares y tubuloquísticas (**fig. 8**). El *carcinoma adenoescamoso* se caracteriza por tener componentes tumorales malignos con diferenciación evidente glandular y escamosa (**fig. 9**). El *carcinoma de células esmeriladas* (*glassy cell carcinoma*) es también un carcinoma de origen adenoescamoso pobremente diferenciado, cuyos citoplasmas celulares muestran un aspecto vítreo y homogéneo característico

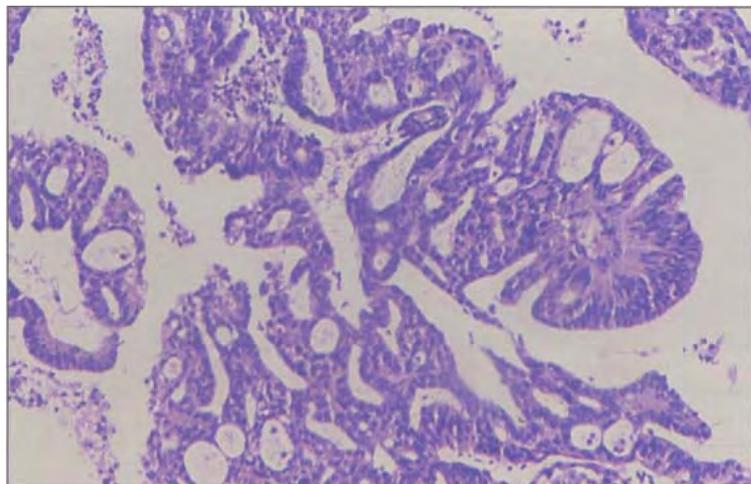


Figura 7. Adenocarcinoma de endocérnix de tipo villoglandular. Tumor bien diferenciado con formación de estructuras cribiformes y papilas vellosas bien conformadas en la superficie (hematoxilina-eosina)

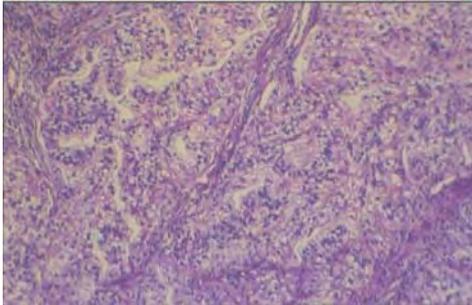


Figura 8. Adenocarcinoma de endocérnix de tipo células claras. Obsérvese el citoplasma netamente claro y la formación de papilas complejas en este tumor (PAS).

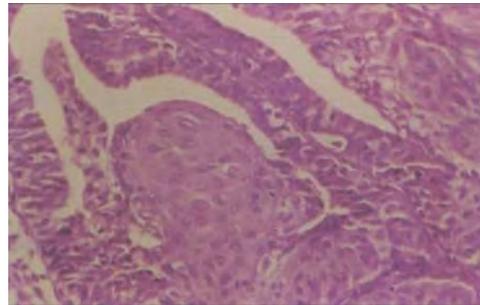


Figura 9. Adenocarcinoma de endocérnix de tipo adenoescamoso. Esta designación se refiere al tumor con capacidad de diferenciación morfológica glandular y escamosa malignas (hematoxilina-eosina).

(fig. 10). Por último, el *carcinoma adenoide quístico* muestra el mismo patrón histológico al observado en otras localizaciones más clásicas de este tumor (glándula salival, árbol respiratorio) (fig. 11).

Independientemente del tipo histológico y en ausencia de metástasis linfáticas, tres son los factores de mayor incidencia pronóstica: un tamaño menor de 2 cm, una profundidad de invasión inferior a 5 mm y un buen grado de diferenciación celular. Si el tumor cumple estos tres requisitos, es muy difícil la existencia de metástasis ganglionares regionales que son las que ensombrecen el pronóstico. Prácticamente todas las enfermas con extensión ganglionar regional mueren de metástasis a distancia y/o carcinomatosis abdominal. A la vista de estos hechos no es necesario resaltar la importancia de un diagnóstico precoz o inicial.

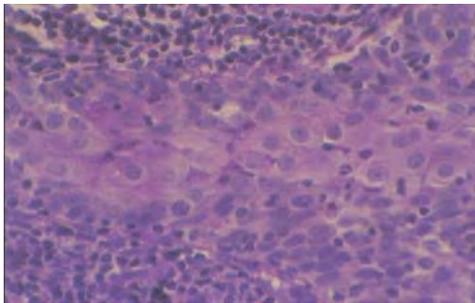


Figura 10. Adenocarcinoma de endocérnix de tipo células esmeriladas (*glassy cell carcinoma*). Nido de células tumorales de citoplasma bien delimitado y aspecto vítreo rodeado de estroma inflamatorio (PAS).

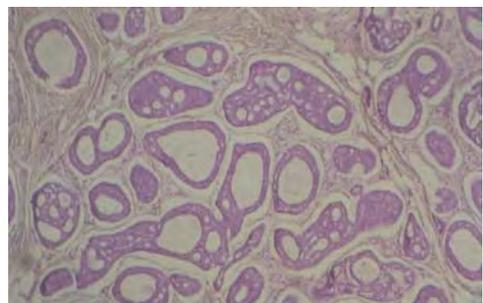


Figura 11. Adenocarcinoma de endocérnix de tipo adenoide quístico. En cualquiera de sus localizaciones (cérnix, glándula salival, árbol respiratorio...) el patrón cilindromatoso es característico del tumor (hematoxilina-eosina).

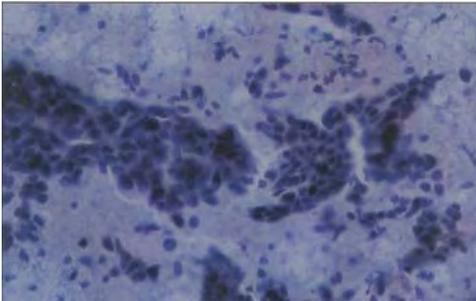


Figura 12. Ejemplo de adenocarcinoma invasivo endocervical en extendido citológico. Fondo de diátesis y abundante celularidad con placas, grupos pequeños y elementos sueltos.

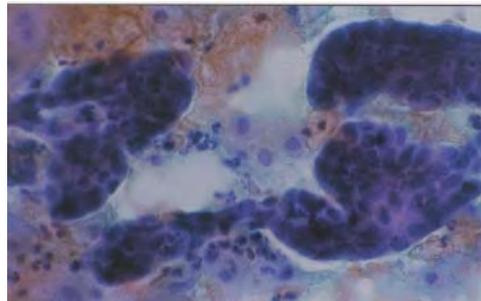


Figura 13. Ejemplo de adenocarcinoma invasivo endocervical en extendido citológico. Grupos compactos de aspecto papilar y acusado hiper cromatismo nuclear.

CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS

Es precisamente en el diagnóstico inicial o temprano del adenocarcinoma de endocérnix donde destaca la trascendencia de la técnica citológica por la existencia de dos hechos. En primer lugar, el ya comentado valor limitado de la colposcopia, y en segundo lugar, el escaso resultado del legrado-biopsia endocervical que suele ser negativo en la mitad de los casos. No obstante, con una buena técnica de obtención citológica pueden diagnosticarse la mayoría de las lesiones, incluso cuando se trate de la variante no infiltrante o *in situ* (AIS). Por una buena técnica citológica debe entenderse la utilización de los cepillos, escobillas y espátulas endocervicales especialmente diseñados para ello, ya que la sensibilidad de la misma utilizando el clásico hisopo es muy baja.

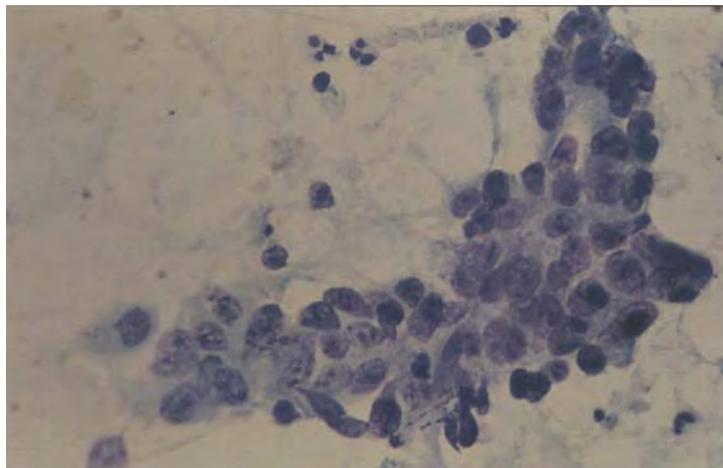


Figura 14. Ejemplo de adenocarcinoma invasivo endocervical en extendido citológico. Marcada atipia nuclear junto con aclaramiento paracromatínico y presencia de nucléolos.

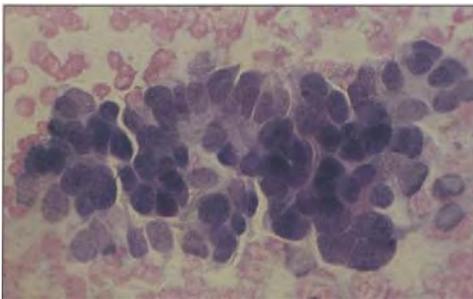


Figura 15. Ejemplo de adenocarcinoma invasivo endocervical en extendido citológico. En adición al acusado hiperchromatismo, la anarquía arquitectural y la superposición nuclear son factores determinantes en el reconocimiento de la naturaleza maligna de estas células.

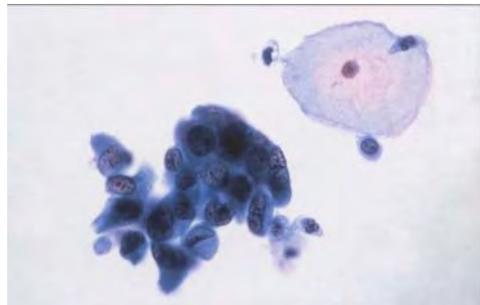


Figura 16. Ejemplo de adenocarcinoma invasivo endocervical en extendido citológico. Obsérvese los núcleos voluminosos con nucléolos (citología en medio líquido), con este método desaparece el fondo propio del convencional.

Crterios comunes

Las extensiones suelen mostrar un fondo de diátesis tumoral pero en menor proporción que el carcinoma escamoso. La celularidad suele ser elevada, en forma de grupos planos irregulares, formaciones papilaroides, acúmulos tridimensionales o, más rara vez, como células aisladas (figs. 12, 13). Los núcleos son grandes, más que los del adenocarcinoma endometrial, y muestran una cromatina irregular-mente granular con aclaramiento paracromatínico (fig. 14). Una característica destacada es su acusada hiperchromasia debido a un alto contenido en ADN (fig. 15). Puede haber presencia de macronúcleolos en

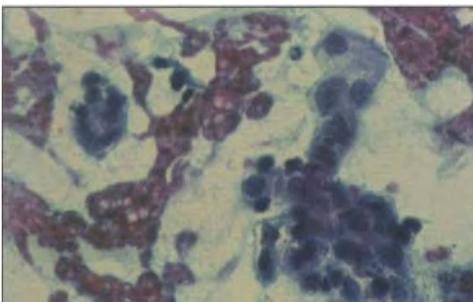


Figura 17. Ejemplo de adenocarcinoma invasivo endocervical en extendido citológico. La presencia de moco extracelular se intuye por la especial disposición de los grupos tumorales.

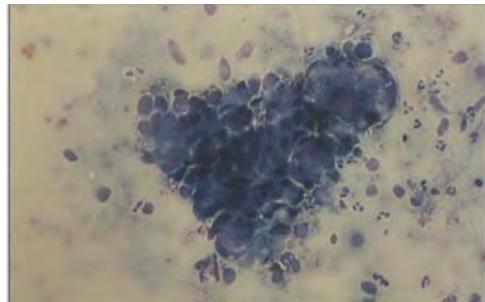
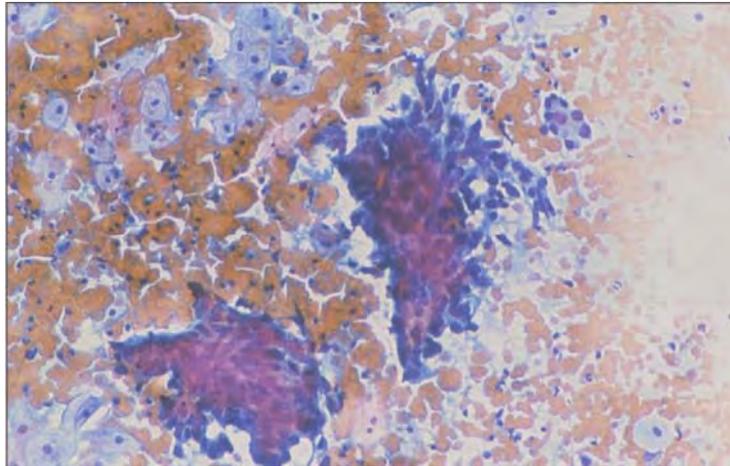


Figura 18. Ejemplo de adenocarcinoma invasivo endocervical en extendido citológico. En este caso se observa producción de moco intracelular en algunos elementos.



Figura 19. Ejemplo de adenocarcinoma de tipo villoglandular. Sobre un fondo hemorrágico de diátesis se observan dos papilas bidimensionales con células atípicas de pequeño tamaño



ocasiones múltiples (**fig. 16**). El citoplasma suele conservar la forma columnar con una tinción eosinófila (80%) o basófila (20%), y contrariamente a lo que pudiera pensarse, rara vez muestra vacuolas (**figs. 17 y 18**).

Variedades

Algunas de las variedades descritas pueden mostrar rasgos citológicos que sugieran el tipo histológico de adenocarcinoma, aunque evidentemente la misión de la citología no es la de subclasificar por tipos estos tumores.

La *variante villoglandular* muestra la presencia de grupos papilaroides con células no muy grandes de características malignas (**fig. 19**). El *carcinoma adeno-*

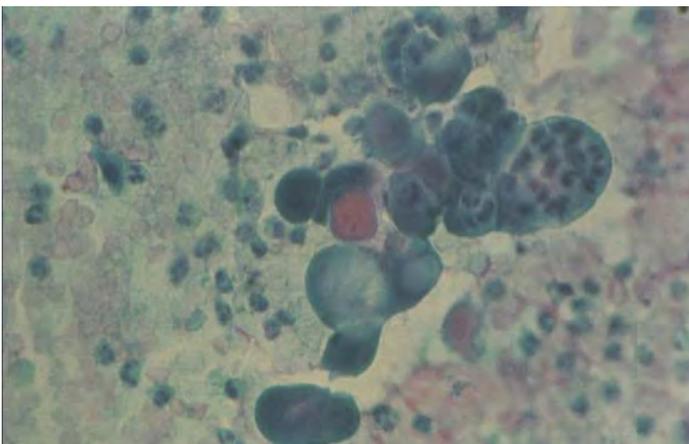


Figura 20. Ejemplo de adenocarcinoma de tipo adenoacanthomoso. En el mismo grupo celular se identifica presencia de moco y queratinización.

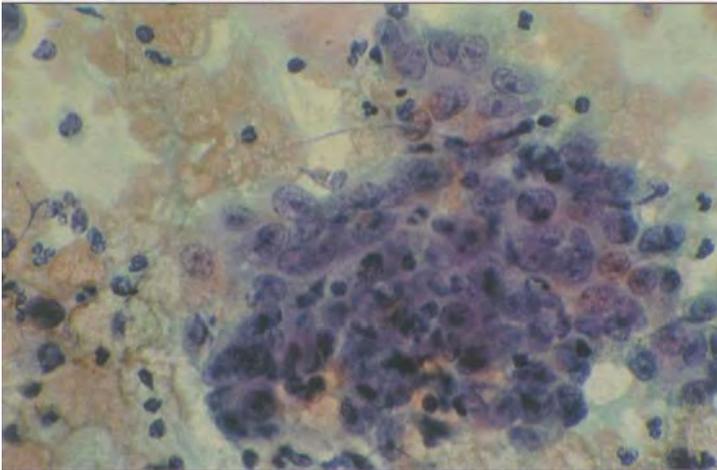


Figura 21. Ejemplo de adenocarcinoma de tipo células esmeriladas. Grupo compacto celular con citoplasmas homogéneos y núcleos vesiculosos con nucléolos muy prominentes.

escamoso presenta, en la misma extensión, grupos de células tumorales con diferenciación glandular y escamosa (**fig. 20**). En el *carcinoma de células esmeriladas* se aprecian grupos compactos de células poligonales con citoplasma homogéneo y nucléolos muy prominentes (**fig. 21**). En la variante clásica de *carcinoma de células claras* se pueden identificar placas y grupos papilaroides de células de cito-plasma claro (fig. 22).

DIFERENCIACIÓN CON OTROS PROCESOS

Deberá realizarse tanto con procesos benignos como con otras neoplasias (carcinoma escamoso y adenocarcinoma endometrial). En el caso del adenocar-

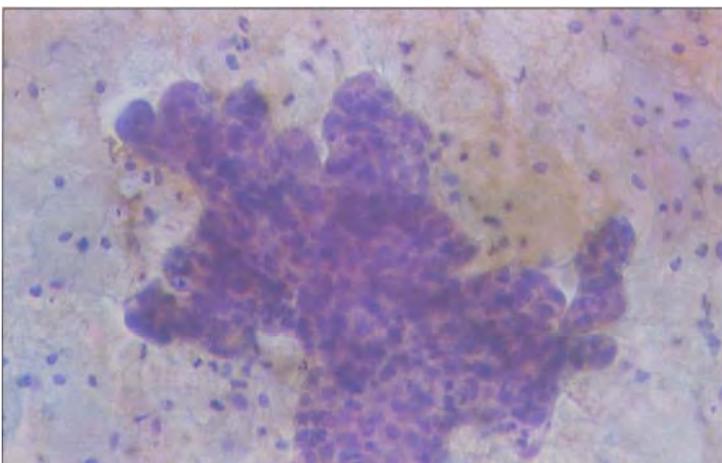


Figura 22. Ejemplo de adenocarcinoma de tipo células claras. Grupo papilar complejo con células de citoplasmas claros mal delimitados.



cinoma de endometrio, los hechos que fundamentalmente deben ser valorados son: una mayor riqueza celular, un mayor tamaño celular y la preservación de la morfología columnar propios del adenocarcinoma de endocérvix. También es de utilidad la presencia de los característicos grupos celulares planos en contraposición a los tridimensionales del adenocarcinoma endometrial, así como la escasa vacuolización citoplásmica del tumor endocervical. Por lo que respecta al carcinoma epidermoide, y en ausencia de queratinización citoplásmica o de formas celulares diagnósticas ("en fibra", "caudadas"...), las características nucleares son las que poseen mayor valor. Los núcleos de las células cancerosas escamosas suelen tener un patrón cromatínico muy denso y opaco. Finalmente, el diagnóstico diferencial con procesos atípicos glandulares no neoplásicos se trata en el apartado correspondiente de este mismo capítulo (*ver más adelante*).

ADENOCARCINOMA *IN SITU* (AIS) DE ENDOCÉRVIX

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS

Desde la descripción del CIS cervical era lógico pensar que los clínicos y patólogos buscaran con ahínco el precursor no infiltrante del adenocarcinoma de endocérvix.

En 1952, Helper y colaboradores reconocen por primera vez la lesión, y un año más tarde Friedell y McKay describen sus criterios histológicos. El AIS de endocérvix queda definido por la "presencia de pequeños grupos glandulares individualizados tapizados, total o parcialmente, por epitelio columnar atípico sin evidencia de invasión estromal" (**figs. 23 y 24**). El AIS es una entidad de fre-

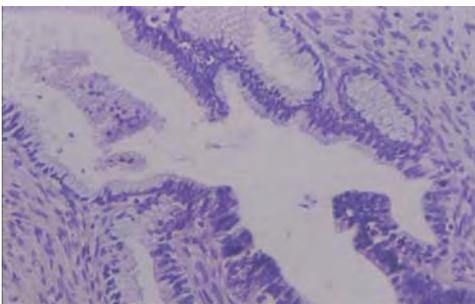


Figura 23. Adenocarcinoma *in situ* (AIS) de endocérvix. Obsérvese el límite abrupto entre el epitelio endocervical normal (arriba) y el epitelio neoplásico que muestra hiperchromatismo y pseudoestratificación (hematoxilina-eosina).

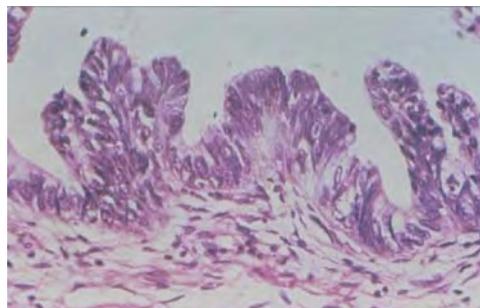


Figura 24. Adenocarcinoma *in situ* (AIS) de endocérvix. Al aumentar la imagen anterior, se comprueba la estratificación, hiperchromatismo y agrandamientos nucleares (hematoxilina-eosina).

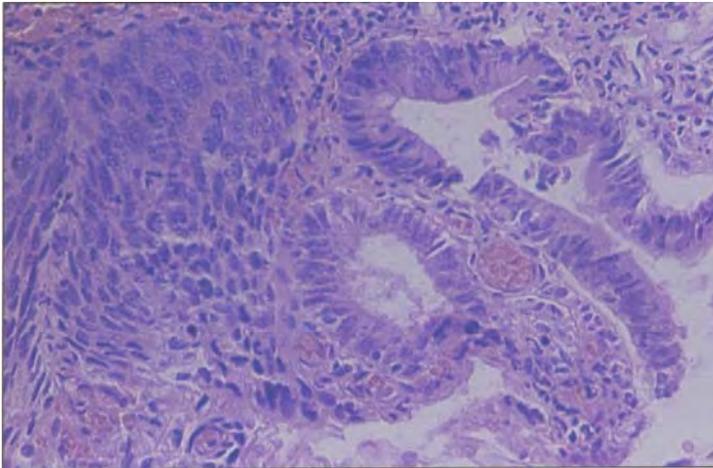


Figura 25. Adenocarcinoma *in situ* (AIS) asociado a carcinoma *in situ* escamoso (CIS). A la derecha de la imagen se encuentra el componente glandular y a la izquierda el escamoso, ambos malignos (hematoxilinaeosina).

cuencia muy variable según los autores, entre un 0,7 y un 8% de los adenocarcinomas endocervicales, que se asocia frecuentemente al CIS pavimentoso (**fig. 25**). Esto sugiere una oncogénesis común o al menos compartida en muchos de sus aspectos, como ya ha sido comentado al hablar del adenocarcinoma invasivo. La edad media de presentación son los 35 años y la relación CIS:AIS es 50:1.

CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS

Respecto a los criterios citológicos que permiten su identificación, hay una franca división de opiniones. Para Ng (1969), Barter (1970) y Reagan (1973) es indistinguible de la lesión invasiva. Para Quizilbash (1975), es indistinguible excepto por la ausencia de diátesis tumoral. Más recientemente Krumins y colaboradores (1977) y Bousfield y colaboradores (1980) son de la opinión de que el AIS puede ser distinguido del adenocarcinoma invasor en base a la arquitectura de las placas glandulares atípicas, que en esencia consistiría en una disposición celular "en empalizada" con protusión nuclear en los bordes de los grupos celulares ("plumaje") (**fig. 26**). Estos mismos criterios son los que recoge la clasificación de Bethesda, pudiendo esquematizarse las características citológicas del AIS de la siguiente manera: células agrupadas en placas, tiras o rosetas con amontonamiento y superposición nuclear. Disposición celular rítmica ("en empalizada") con los núcleos protuyendo en los bordes de los grupos ("pluma-je"). Se observa agrandamiento, elongación y estratificación nucleares con variación de forma y tamaño. Existe también hiperchromasia con cromatina granular y



Figura 26. Ejemplo de AIS endocervical en extendido citológico. Obsérvese en este grupo la ausencia de diátesis, la disposición celular en empalizada y la protusión nuclear en el borde de la placa ("plumaje").

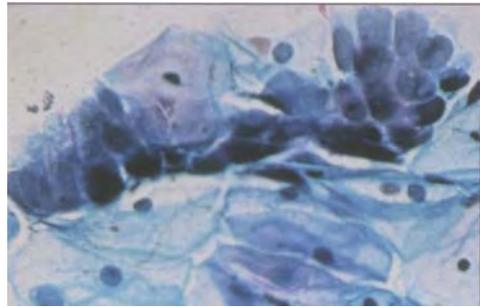
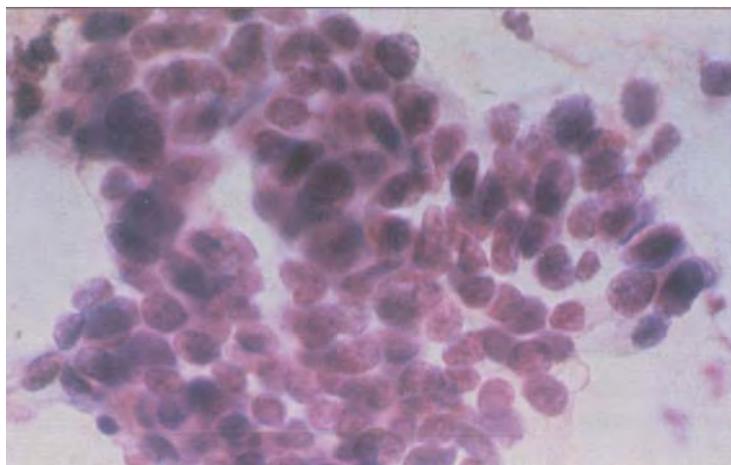


Figura 27. Ejemplo de AIS endocervical en extendido citológico. Sobre un acúmulo de células escamosas se dispone una tira de epitelio glandular con disposición en empalizada y acusada atipia nuclear.

pequeños nucléolos. El citoplasma suele ser escaso, de bordes mal definidos y por lo general con pérdida de la mucosecreción (**figs. 27, 28 y 29**). Estos datos permiten la identificación de numerosos casos de AIS, pero una cuidadosa revisión de las publicaciones pone de manifiesto que ni los grupos más expertos consiguen un grado de certeza muy elevado a la hora de distinguir el adenocarcinoma *in situ* del invasivo. No obstante, es bueno recordar que lo verdaderamente trascendente para la paciente es detectar la presencia del tumor y para ello la citología muestra un elevado rendimiento. La estadificación turnoral por lo que respecta a infiltración y obviamente al tamaño debe realizarse en la pieza quirúrgica.

Figura 28. Ejemplo de AIS endocervical en extendido citológico. Grupo de células prismáticas con amontonamiento y superposición nucleares



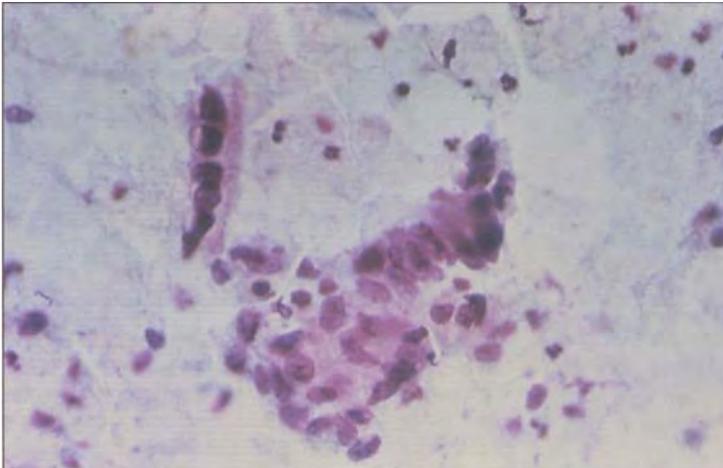


Figura 29. Ejemplo de AIS endocervical en extendido citológico. Se observan dos pequeñas tiras de epitelio glandular y morfología prismática. El agrandamiento, hiperchromatismo y distribución irregular nucleares son sugestivos de proceso neoplásico.

DISPLASIA GLANDULAR ENDOCERVICAL

Si resulta difícil la diferenciación entre adenocarcinoma invasor y AIS, mucho más difícil, si no imposible, es definir con precisión la lesión que precede al AIS. Algunos autores piensan que la displasia glandular endocervical, constituida por células menos atípicas que las del AIS, es una lesión preneoplásica precursora de éste, e incluso han llegado a subdividir esta displasia endocervical en dos categorías: de alto grado y de bajo grado. En un reciente trabajo, Goldstein y colaboradores (1998) sugieren, por el contrario, que no hay evidencia morfológica suficiente para mantener la existencia de un espectro de cambios glandulares endocervicales que culminen en el AIS. Así pues, desde el punto de vista citológico y con el estado de conocimientos actuales, esta lesión debe incluirse también en el apartado de atipia en células glandulares (ACG) si se utiliza la clasificación de Bethesda.

ATIPIA EN CÉLULAS GLANDULARES (ACG/AGC)

En La clasificación de Bethesda (2001) se incluyen en este apartado las células con diferenciación glandular y atipia nuclear que sugiere una neoplasia pero sin reunir todos los criterios de AIS, desapareciendo por lo tanto el término AGUS de la versión anterior. Se puede y debe diferenciar el origen endocervical o endometrial de ACG lo cual es posible en la mayoría de casos. Si no se puede hacer la diferencia, el informe citológico debe indicar esta incertidumbre. Debido a que

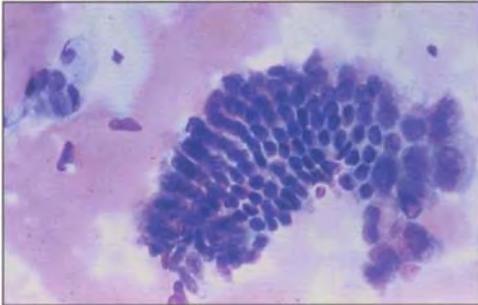


Figura 30. Ejemplo de atipia glandular (ACG). Tira glandular pseudoestratificada con atipia nuclear focal.



Figura 31. Ejemplo de atipia glandular (ACG). Grupo glandular con agrandamiento nuclear e hiperchromatismo. Tanto en este ejemplo como en el de la figura 30 se conserva, aunque de forma parcial, la mucosecreción.

en todas las mujeres con ACG, por definición, debe sospecharse la presencia de una neoplasia mientras no se demuestre lo contrario, estos casos deben ser convenientemente seleccionados considerándose que no pueden representar más del 1% del total de citologías ginecológicas, con un promedio de 0,3% a 0,5%. Por lo que respecta a los criterios citológicos propiamente dichos son los ya descritos del AIS pero en una cantidad/calidad insuficiente para asegurarlo con certeza (**figs. 30 y 31**). En el seguimiento de estas pacientes se ha comprobado que el 50% tiene como sustrato una lesión epitelial severa que incluso puede ser de tipo escamoso.

PROCESOS NO NEOPLÁSICOS RELACIONADOS CON LA PRESENCIA DE ATIPIA GLANDULAR DISCRETA

Como ya se ha indicado, y al igual que en el caso de ASC-US, el citopatólogo debe hacer todo lo posible para no exagerar la posibilidad diagnóstica de ACG en orden a evitar seguimientos innecesarios y reacciones de temor en la paciente. Para ello, lo mejor es conocer las características clínicas y morfológicas de una amplia variedad de procesos no neoplásicos, que afectando al cérvix, pueden inducir cambios celulares atípicos (**ver cuadro**).

ARTEFACTO DE CEPILLADO/ESCOBILLADO

El material obtenido suele ser muy abundante observándose numerosos grupos, en ocasiones gruesos, en los que las células se apilan en varias capas dando la falsa impresión de pérdida del patrón "en panal". Puede observarse también cierto hiperchromatismo



CAUSAS NO NEOPLÁSICAS DE ATIPIA GLANDULAR

Artefacto de cepillado/escobillado
Pólipo endocervical
Procesos inflamatorios/reparativos relacionados con trauma/infección
Atipia por asa de diatermia
Atipia glandular asociada a DIU
Endometriosis cervical
Células intestinales en fístula recto-vaginal
Prolapso tubárico
Metaplasia tubárica
Hiperplasia microglandular
Atipia de Arias-Stella endocervical

cierto hiper cromatismo nuclear. Es preciso, por lo tanto, afinar en los detalles de valor diferencial como son el patrón cromatínico (fino) y la talla nuclear (**fig. 32**).

PÓLIPO ENDOCERVICAL

El pólipo endocervical no es sino un proceso hiperplásico exagerado de la mucosa endocervical que debido a su situación, aflorando por el canal cervical, puede descamar abundantes células. La presencia de grupos densos e hiperplásicos de epitelio endocervical, en ocasiones con fenómenos de metaplasia escamosa, y el dato semiológico de su presencia a la observación del cuello, son suficientes para descartar otro tipo de patología (**fig. 33**).

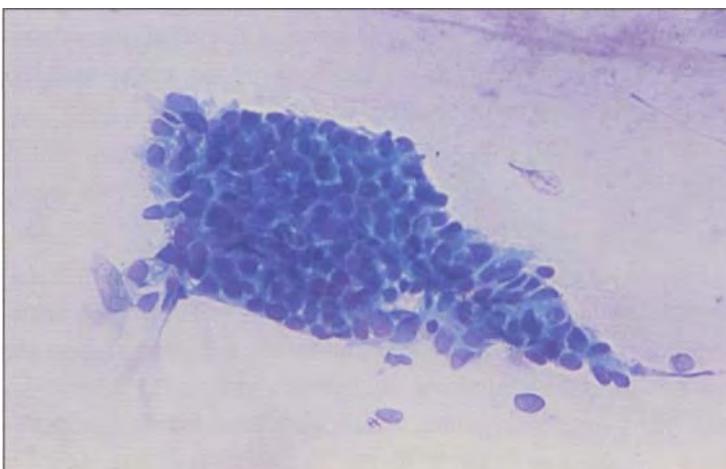
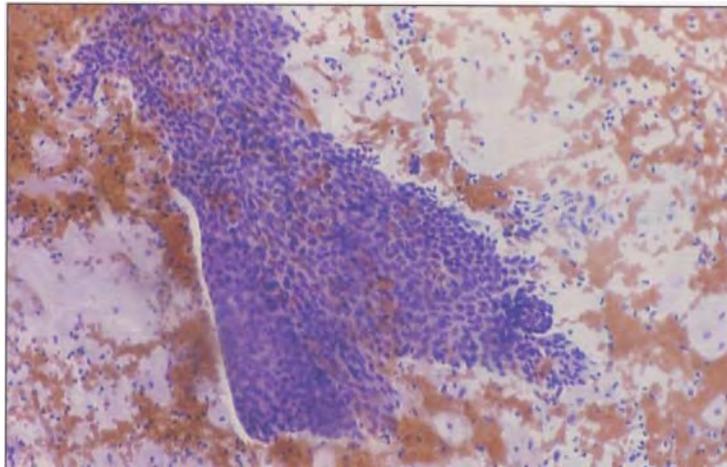


Figura 32. Grupo de células endocervicales obtenidas mediante cepillo. Se observan células agrupadas que indican su desprendimiento traumático con apilamiento y aspectos hiper cromáticos nucleares.



Figura 33. Grupo de células endocervicales hiperplásicas procedentes de la superficie de un pólipo endocervical. La disposición celular es homogénea y el aspecto uniforme



PROCESOS INFLAMATORIOS/REPARATIVOS RELACIONADOS CON TRAUMA/INFECCIÓN

Es un hecho conocido que la reparación/regeneración es la causa más común de falsos positivos y negativos en citología cervical. Comentada ya en el capítulo correspondiente, la reparación epitelial tiene características propias bien definidas. Las células permanecen cohesivas, formando grupos planos de naturaleza sincitial, con núcleos activos de nucléolos prominentes y presencia de elementos inflamatorios entremezclados. Puede haber también aumento del tamaño nuclear, multinucleación e hiper cromatismo, aunque conservando la polarización y la cohesividad intercelular (*ver figuras en el capítulo 3*). Además y como corresponde a un proceso reactivo su duración es limitada. Este cuadro puede observarse en procesos inflamatorios de causa infecciosa (gonococos, *chlamydiae*, CMV) al que se asocia la presencia de un exudado inflamatorio de predominio agudo o crónico dependiendo de la naturaleza del patógeno involucrado.

ATIPIA POR ASA DE DIATERMIA

Es un procedimiento cada vez más empleado debido a que permite el tratamiento de la LIP con anestesia local. Thomas y colaboradores (1996) han sistematizado los cambios celulares endocervicales secundarios a la utilización de este procedimiento y que son fundamentalmente nucleares: elongación, retracción con aclaramiento perinuclear y agrandamiento con aspecto borroso de la cromatina (fig. 34).

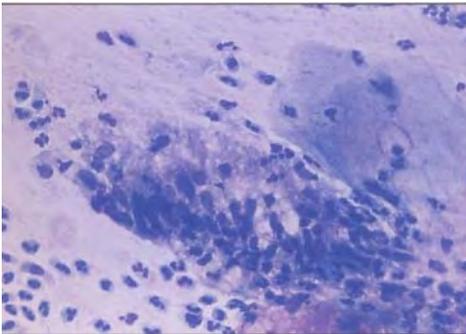


Figura 34. Atipia por asa de diatermia. Grupo de células endocervicales con elongación y aspecto borroso nuclear.

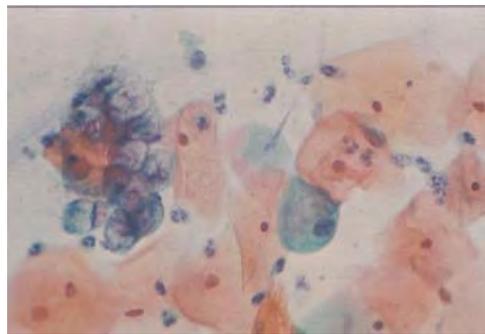


Figura 35. Ejemplo de atipia glandular asociada a utilización de DIU. En el margen de la imagen se dispone un grupo de células endocervicales de aspecto hiperplásico con mucosecreción.

ATIPIA GLANDULAR ASOCIADA A DIU

Ya se ha comentado en el capítulo correspondiente la asociación de DIU con la descamación de células glandulares en pequeños grupos tridimensionales. Éstos, a diferencia del adenocarcinoma, muestran frecuentemente vacuolización citoplásmica prominente (fig. 35).

ENDOMETRIOSIS CERVICAL

En este proceso pueden descamarse grupos glandulares endometriales que son confundidos con células endocervicales. No obstante, la talla nuclear de estos grupos será siempre más pequeña (35 milimicras cuadradas) que el de las células endocervicales (figs. 36 y 37).

FÍSTULA RECTO-VAGINAL

En algunos casos de fístula rectovaginal pueden aparecer, en la toma

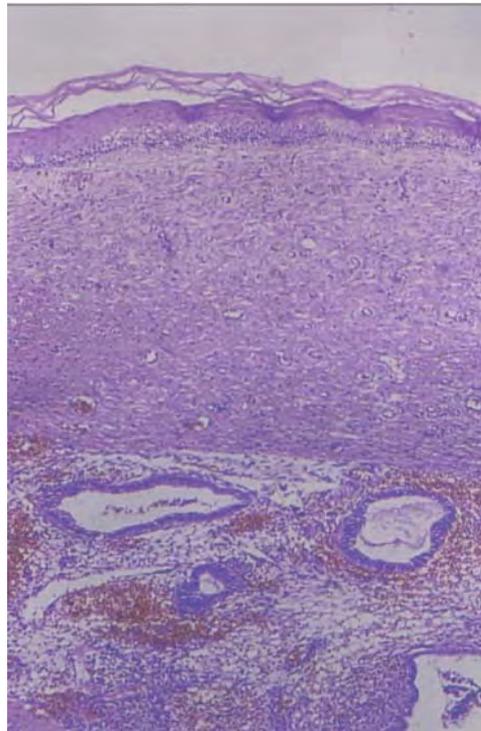
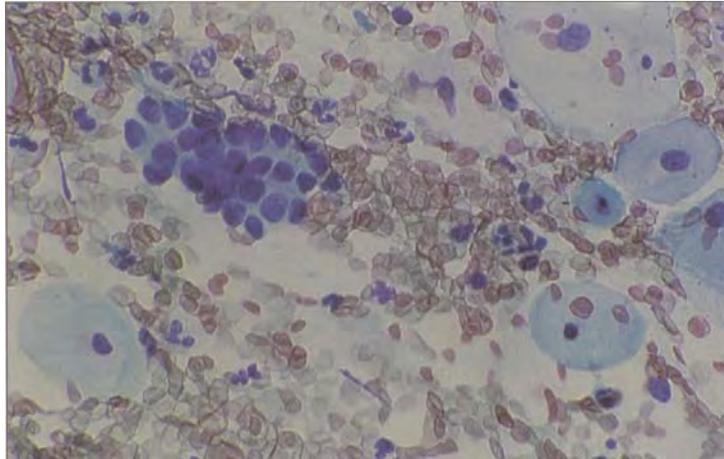


Figura 36. Endometriosis cervical en corte histológico. Por debajo del epitelio y el corion cervicales se observa un islote de estroma y glándulas endometriales con áreas de extravasación hemática.



Figura 37. Ejemplo del endometriosis cervical en extendido citológico. Sobre un fondo hemático se aprecia un pequeño grupo de células endometriales sin atipia nuclear.



citológica de vagina, grupos de células prismáticas y/o mucosecretoras con cierta atipia nuclear. Es necesario una cuidadosa correlación clínica para evitar errores diagnósticos (**fig. 38**).

PROLAPSO TUBÁRICO

Después de histerectomías simples, sobre todo si se realizan por vía vaginal, las trompas pueden quedar atrapadas en la cicatriz del fondo vaginal al prolapsarse. En esta situación el epitelio prismático tubárico, con los cambios reactivos lógicos a su situación anómala, puede descamarse induciendo a error.

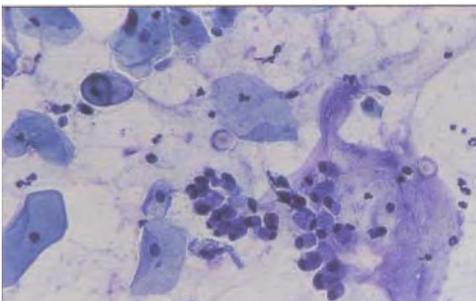


Figura 38. Ejemplo de fistula recto-vaginal. Se observan acúmulos de moco junto con la presencia de frecuentes células caliciformes de tipo intestinal. Es necesario pensar en esta posibilidad después de tratamientos radioterápicos de carcinomas cervicales.

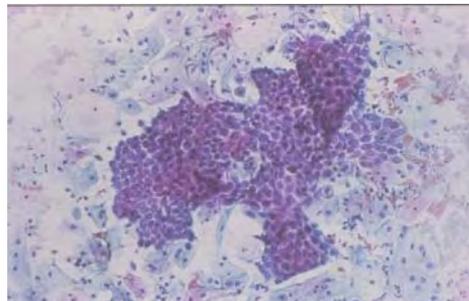


Figura 39. Ejemplo de prolapso tubárico en extendido citológico. Gran placa papilar descamada de la mucosa tubárica. La presencia de epitelio glandular en el extendido sorprende, ya que existe un antecedente de histerectomía, si no se tiene en cuenta esta posibilidad.



Nuevamente, la correlación clínica es fundamental para una correcta evaluación del extendido (**fig. 39**).

METAPLASIA TUBÁRICA

Cambio celular frecuente durante el periodo reproductivo, en el que células similares a las que tapizan la luz tubárica sustituyen, por un proceso de metaplasia, el epitelio endocervical normal. Estas células, prismáticas o triangulares y con límites netos, se disponen en grupos compactos con pseudoestratificación y agrandamiento e hiper cromatismo nuclear por lo que pueden ser confundidas con AIS. Es preciso insistir en los detalles diferenciales, tanto positivos: núcleos redondos u ovals, cromatina de distribución regular, presencia ocasional de cilios y/o barra terminal; como negativos: ausencia de proyección nuclear periférica ("plumaje") y alteraciones cromatínicas propias del AIS (**fig. 40**).

HIPERPLASIA MICROGLANDULAR

Es una proliferación benigna de las glándulas endocervicales relacionada, o no, con terapia anticonceptiva oral. Álvarez-Santín y colaboradores (1999) han sistematizado muy bien su aspecto citológico, que esencialmente consiste en grupos celulares mostrando microluces o espacios fenestrados de paredes comunes, con una mezcla celular en la que pueden observarse células glandulares, de metaplasia escamosa y de reserva subcolumnares. Estos grupos no

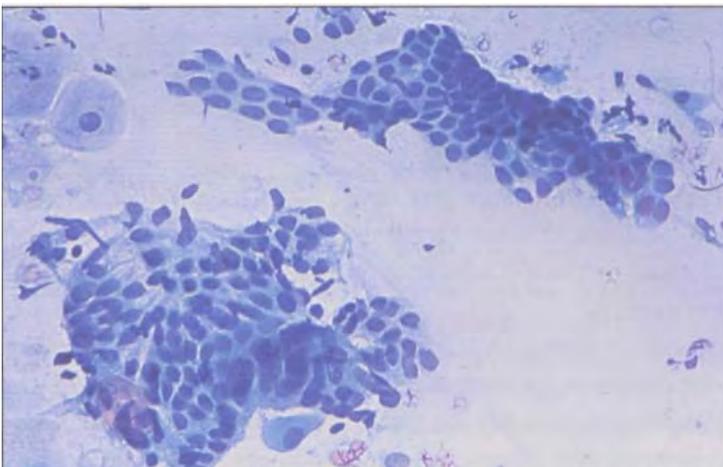
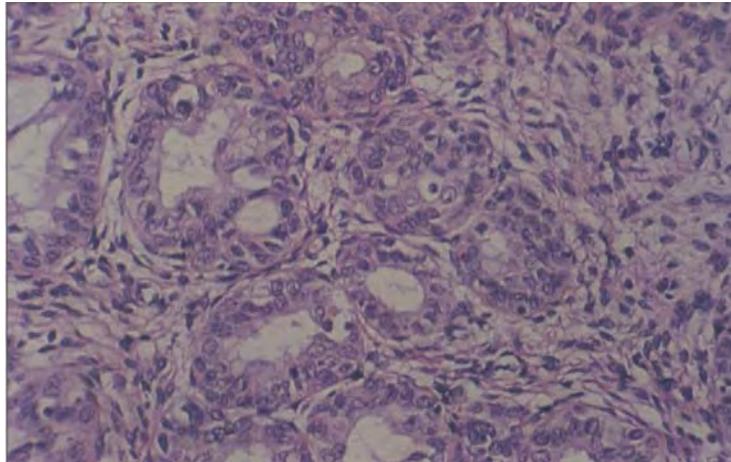


Figura 40. Ejemplo de metaplasia tubárica endocervical en extendido citológico. Grupos de células que mantienen el patrón "en panal". Se aprecia el aumento de volumen nuclear e hiper cromasia.



Figura 41. Hiperplasia microglanular endocervical. Presencia de microlúculos estrechamente dispuestas con signos de metaplasia escamosa en algunas de ellas (hematoxilina-eosina)



muestran la hipercelularidad, estratificación, pérdida de la polaridad, protusión nuclear periférica, etc; propias de los procesos malignos (**fig. 41**).

ATIPIA DE ARIAS-STELLA ENDOCERVICAL

Ya comentado en el capítulo de lesiones benignas en este fenómeno reactivo, propio del embarazo, pueden exfoliarse células endocervicales atípicas de gran tamaño y núcleos voluminosos. Deberán buscarse la morfología celular "en raqueta" y la distribución uniforme de la cromatina que, junto con el dato semiológico de gestación, ayudarán a su segregación de procesos neoplásicos (*ver figuras en el capítulo 3*).

RECOMENDACIONES DE CONTROL EN CASO DE CITOLOGÍA CON CÉLULAS ENDOCERVICALES ATÍPICAS

En casos de *alteraciones moderadas de probable origen inflamatorio o reparativo*, la repetición de la citología con buena técnica endocervical en un periodo de 6-12 meses es una recomendación adecuada, ya que rara vez existe un proceso de base con entidad clínica.

En casos de *atipia glandular franca (ACG)*, debe recomendarse colposcopia y legrado endocervical directamente, acompañado de legrado endometrial si la paciente es mayor de 35 años y/o presenta sangrado patológico. Si estas exploraciones son negativas y persisten las alteraciones citológicas, es conveniente la realización de una conización



diagnóstica debido al bajo rendimiento de la colposcopia y la biopsia en las lesiones endocervicales. Asimismo, existen datos preliminares que sugieren la utilidad de la selección de pacientes mediante determinación de PVH oncogénicos al igual que en ASC-US.

CONSIDERACIONES FINALES

El AIS endocervical parece el precursor más probable del adenocarcinoma invasor siendo el PVH el factor etiológico más importante.

Existen discrepancias respecto a la posibilidad del diagnóstico citológico del AIS aunque lo realmente trascendente es constatar la presencia de malignidad glandular.

La citología es el método de mayor valor en la detección de esta neoplasia, ya que la colposcopia y el legrado-biopsia endocervical tienen un bajo rendimiento y tampoco pueden ser utilizados de forma masiva en campañas de cribado.

La calidad de la toma citológica influye decisivamente en los resultados posteriores. Es recomendable para el estudio citológico de endocérvix la utilización de los nuevos cepillos, espátulas o escobillas y no lo es el hisopo clásico.

Sería necesario realizar una toma endocervical, con método adecuado y de forma periódica, en las pacientes con edad superior a los 35 años.

Existen alteraciones celulares en numerosos procesos benignos glandulares que es necesario tener en cuenta a la hora de establecer un diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de endocérvix y su precursor el AIS.

En presencia de acusada atipia nuclear en células glandulares, aunque sin las características inequívocas del adenocarcinoma, el clínico debe ser consciente de que, en caso de persistencia de las mismas, pueden corresponder a un proceso neoplásico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Álvarez-Santín C, Sica A, Rodríguez M, y cols. Microglandular hyperplasia of the uterine cervix: Cytologic diagnosis in cervical smears. *Acta Cytol*, 44:661. 2000. Bibbo M. *Comprehensive cytopathology*. WB Saunders. Philadelphia. 1991.
- Bonfiglio TA, Erozan YS. *Gynecologic Cytopathology*. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1997.
- Bousfield L, Pacey F, Young Q, y cols. Expanded cytologic criteria for the diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix and related lesions. *Acta Cytol*, 24:284. 1980.



- Brown LJR, Wells M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion? *J Clin Pathol*, 39:22. 1986.
- Coleman D, Evans DMD. *Biopsy Pathology and Cytology of the cervix*. Chapman and Hall Ltd. London. 1988.
- Currie MM, Casm Z, Baligh M, y cols. The significance of atypical glandular cells on Papanicolaou smears: an eight-year follow-up study. *Acta Cytol*, 43:110. 1999.
- Fernández-Cid A, López-Marín L. *Citopatología Ginecológica y Mamaria*. Salvat Editores. Barcelona. 1984.
- Goldstein NS, Ahmad E, Hussain M, y cols. Endocervical glandular atypia. Does a preneoplastic lesion as adenocarcinoma *in situ* exist?. *Anatomic Pathology*, 110:200. 1998.
- Friedell GH, McKay DG. Adenocarcinoma *in situ* of the endocervix. *Cancer*, 6:887. 1953.
- Horowitz JR, Jacobsen LP, Zucker PK, y cols. Epidemiology of adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*, 31:25. 1988.
- Hurtz WG, Silverberg SG, Frable WJ, y cols. Adenocarcinoma of the cervix: histopathologic and clinical features. *Am J Obstet Gynecol*, 129:304. 1977.
- Jiménez M, Lacruz C, Lecona M, y cols. Diagnóstico citológico de la endometriosis cervical uterina. Revisión de la literatura y presentación de tres casos. *Citología*, 11:93. 1989.
- Jiménez M, Vilaplana E, Nogales F, Nogales F. *Citopatología ginecológica*. 2.^a Edición. ECM. Barcelona. 1985.
- Kawaguchi K, Nogi M, Ohya M, y cols. The value of the Cytobrush for obtaining cells from uterine cervix. *Diagn Cytopathol*, 3:262. 1987.
- Keebler CM, Somrak TM (eds). *The manual of cytotechnology*. ASCP Press. Chicago. 1993.
- Koss LG. *Diagnostic cytology and its histologic basis*. Lippincott. Philadelphia. 1992.
- Lacruz C, Rodríguez J, Carrasco MC. Atipia de Arias-Stella endocervical. Un caso de presentación citológica. *Citología*, 6:193. 1984.
- Lee KR. Atypical glandular cells in cervical smears from women who have undergone cone biopsy. A potential diagnostic pitfall. *Acta Cytol*, 37:705. 1993.
- Lee KR, Manna EA, Jones MA. Comparative cytologic features of adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. *Acta Cytol*, 35:117. 1991.
- Meisels A, Morin C. *Cytopathology of the uterus*. 2nd edition. ASCP Press. Chicago. 1997.
- Novotny DB, MAYgarden SJ, Johnson DE, y cols. Tubal metaplasia. A frequent potential pitfall in the cytologic diagnosis of endocervical glandular dysplasia on cervical smears. *Acta Cytol* 36:1. 1992.
- Patten SF. *Diagnostic cytology of the uterine cervix*. S Karger. New York. 1978.
- Qizilbash AH. *In situ* and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *AJCP*, 64:155. 1975.
- Solomon D, Frable WJ, Vooijs GP y cols. ASC-US and AGUS criteria. IAC Task Force Summary. *Acta Cytol* 42:16. 1998.
- Trimbos JB, Arentz NPW. The efficacy of the Cytobrush versus the cotton swab in the collection of endocervical cells in cervical smears. *Acta Cytol*, 30:261. 1986.
- Wilczynski SP, Walker J, Liao SY, y cols. Adenocarcinoma of the cervix associated with human papillomavirus. *Cancer*, 62:1331. 1988.



7

CITOLOGÍA ENDOMETRIAL

Jorge Calvo de Mora Álvarez

Toma endometrial directa

Técnicas

Indicaciones, contraindicaciones y datos clínicos

Células endometriales

Células epiteliales

Estroma endometrial

Clasificación de trabajo de la citología endometrial

Endometrio con cambios cíclicos

Hiperplasia de endometrio

Neoplasia endometrioide

Otros diagnósticos

Endometritis

Otros tipos de carcinomas

Neoplasias uterinas con diferenciación mesenquimal

Citología de endometrio y tratamiento hormonal

Estrógenos

Progestágenos

Anticonceptivos orales

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

Otros agentes hormonales

Tamoxifeno

Raloxifeno

Análogos a la GnRH

Células endometriales en el frotis vagino-cérvico-endocervical (VCE)

Células endometriales normales en la triple toma

Células glandulares atípicas de origen endometrial en la triple toma

Adenocarcinoma de endometrio en el frotis VCE

Consideraciones finales

Bibliografía recomendada



El indudable éxito de la citología cérvico-vaginal como método de cribado en los países desarrollados ha relegado a un segundo puesto en frecuencia al carcinoma de cérvix, pasando a ser el de endometrio la neoplasia invasora más frecuente del aparato genital femenino y la cuarta en frecuencia en general.

En este contexto epidemiológico, es necesario plantear qué papel e indicaciones puede tener la citología endometrial. Ésta supone uno de los retos de mayor dificultad diagnóstica para el citopatólogo debido a varios motivos: uno, las distintas poblaciones celulares que existen en la capa de recubrimiento de la cavidad uterina (estroma, vasos, glándulas) y a las variaciones normales que éstas sufren, tanto en cada ciclo menstrual como en las diferentes etapas de la vida reproductora de la mujer. Otro, el amplio espectro de lesiones entre las pretumorales y los distintos tipos de neoplasias que afectan al endometrio. Por último, el que su estudio por obtención directa de la cavidad no se realiza de forma rutinaria y además la valoración de las células endometriales en los frotis vagino-cérvico-endocervicales (VCE) requiere un escrutinio más cuidadoso de lo normal.

En este sentido, podemos considerar dos vertientes diferentes: por un lado, el estudio de la muestra obtenida directamente de la cavidad endometrial, y por otro la interpretación de las células endometriales presentes en un frotis vaginal convencional.

TOMA ENDOMETRIAL DIRECTA

La toma endometrial directa se puede obtener por diferentes métodos, que realizan un arrastre o cepillado de las células de la cavidad endometrial. Sigue siendo, en manos de un citopatólogo experimentado, una alternativa válida mínimamente invasiva frente a la dilatación cervical y legrado o a la histeroscopia. Actualmente, sobre todo en los países anglosajones, se usan también métodos (aspirador Vabra y Pipelle) que, creando vacío y aspirando, permiten la obtención de biopsias de endometrio de manera ambulatoria. El uso de la toma citológica endometrial directa reduce el coste del correcto diagnóstico, evitando métodos más complejos y caros en patología endometrial banal.



en patología endometrial banal. Incluso se ha demostrado que su realización de forma periódica en mujeres postmenopáusicas (cada 3 años aprox.) aumenta la detección de lesiones tumorales del endometrio y de sus precursoras.

TÉCNICAS

Desde 1966 hasta hoy en día se han descrito numerosos dispositivos para obtener material con resultados variables dependiendo de la técnica usada, del tipo de patología y de la pericia del clínico que la realiza. La citología española ha colaborado de manera significativa al desarrollo y a la difusión de la citología endometrial aportando numerosos y valiosos estudios al respecto, de manera que se ha llegado a hablar de una "escuela española de citología endometrial". Algunos de estos pioneros, como el Dr. M. Jiménez-Ayala, continúan hoy en activo, siendo sus trabajos un referente indispensable en este campo.

Se han realizado aspirados con cánulas, lavados de la cavidad, incluso con presión negativa (*jet wash*) y cepillados del endometrio. Es esta última la técnica hoy más usada; han existido y existen numerosos tipos de cepillos (Ayre, Fox, Benaim-Pinto, Medhosa, Milán-Markley, Endopap, Endocyte, de Isaac, Tao, Covaca...). La gran mayoría de ellos dan resultados más que aceptables.

El cepillo se introduce en la cavidad endometrial suavemente y raspa ligeramente las paredes uterinas. La frecuente utilización de cepillos de plástico blando ha minimizado el teórico peligro de perforación uterina de esta técnica. El material puede extenderse sobre uno o dos portas evitando acúmulos y seguidamente fijarse como cualquier otro frotis. También puede introducirse el cepillo en un líquido fijador directamente, lo que teóricamente produce una fijación más uniforme y preserva cierto patrón arquitectural. Estas técnicas pueden ser realizadas de manera ambulatoria por el clínico con un mínimo gasto de tiempo y dinero, y con escasas molestias para la paciente.

INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y DATOS CLÍNICOS

La realización de un cepillado endometrial está en función del medio en el que se estudie a la paciente, sabiendo el adecuado coste-beneficio que la toma endometrial tiene.

Indicaciones

- Metrorragias en mujeres pre o postmenopáusicas.
- Polimenorrea u otras alteraciones menstruales.



- Pacientes menopáusicas con tratamiento hormonal sustitutivo que presentan sangrado irregular.
- Alteraciones endometriales sospechosas en el estudio ecográfico.
- La presencia de células endometriales atípicas en el frotis cérvico-vaginal.
- Algunos estudios propugnan su uso periódico en mujeres asintomáticas mayores de 50 años con factores de riesgo para neoplasias endometriales como son la obesidad y la diabetes.
- Otra posible indicación sería la presencia de células endometriales normales en citologías cérvico-vaginales de mujeres mayores de 40 años que, siguiendo los criterios de Bethesda 2001, debe consignarse en los informes citológicos.

Su uso no parece estar justificado en el estudio de la infertilidad a diferencia de la biopsia normal.

Contraindicaciones

- Muchas se derivan de la falta de un acceso sencillo al interior de la cavidad uterina como ocurre en caso de:
 - Himen íntegro.
 - Nulíparas con orificio cervical muy estrecho.
 - Estenosis cervicales de otras causas.
- No debe realizarse obviamente en caso de gestación.
- Tampoco mientras existe un dispositivo intrauterino, pues con frecuencia se provoca la expulsión del mismo.

La citología endometrial no debe nunca demorar procederes quirúrgicos más expeditivos en el caso de patología endometrial grave.

Información clínica

Es fundamental para una adecuada evaluación del cepillado endometrial contar con una mínima información clínica donde figuren:

- La edad de la paciente.
- El primer día de la última regla.
- La fecha de la toma.
- El tipo de ciclos.
- Paridad.
- Si recibe tratamiento hormonal y de qué preparado se trata.



- Si es o ha sido portadora de un dispositivo intrauterino.
- La indicación clínica para el estudio citológico del endometrio.
- Si existe algún otro antecedente ginecológico u obstétrico de importancia para la correcta valoración de la muestra.

CÉLULAS ENDOMETRIALES

El endometrio histológica y funcionalmente se divide en dos capas diferentes. Por un lado la basal, que no sufre modificaciones a lo largo del ciclo menstrual y que no se descama, y la funcional que sí lo hace. Los tipos celulares presentes en ambas son los mismos, pero las células de la capa funcional van sufriendo una serie de modificaciones morfológicas a lo largo del ciclo. Es importante recordar que en los extendidos endometriales existen otros tipos de células, (endocervicales, escamosas, eritrocitos) que son arrastradas en la obtención de la muestra y que debemos saber reconocer.

Células epiteliales

Tanto el epitelio superficial como las invaginaciones de éste que van formando las glándulas están compuestos por células ciliadas, células secretoras (que son las más frecuentes) y las intercalares dispuestas entre ellas. Se encuentran en proporciones variables dependiendo del estado funcional y de la fase del ciclo. En las extensiones tienden a aparecer en grupos que, dependiendo de su disposición, tienen un aspecto oval, redondeado, cuboideo o columnar. Las células ciliadas, denominadas así por tener cilios en el borde libre del citoplasma, son prismáticas y tienen un núcleo central con pequeños cromocentros. Las células secretoras, en la fase proliferativa, son de pequeño tamaño con escaso citoplasma, núcleo oval y con cromatina fina. Al avanzar en la fase secretora, su tamaño se incrementa apareciendo un amplio citoplasma en el que pueden apreciarse vacuolas que tienden a desplazar al núcleo a la periferia. Éste puede presentar pequeños pliegues y acaba degenerando.

Estroma endometrial

Estas células son similares a las del mesénquima. Las de la capa superficial son más redondas u ovals con escaso citoplasma de bordes poco netos. Las del estroma profundo tienden a ser fusiformes o estrelladas, más pequeñas y de núcleo proporcionalmente más grande por su escaso citoplasma. Las superficia-



les presentan cromatina más gruesa, citoplasma más abundante y vacuolizado conforme avanza el ciclo, hasta alcanzar una apariencia epiteliode por decidualización al final de la fase secretora. Entre estas células estromales pueden existir linfocitos, leucocitos e histiocitos en proporciones variables.

CLASIFICACIÓN DE TRABAJO DE LA CITOLOGÍA ENDOMETRIAL

Una de las críticas clásicas a la citología de endometrio era su falta de reproducibilidad. Bien es verdad que la falta de acuerdo inter e intraobservadores, en ausencia de datos clínicos, no sólo es un problema del estudio citológico sino también del histopatológico de muestras obtenidas por biopsia o legrado de la cavidad. En un reciente estudio multicéntrico a nivel europeo, diferentes ginecopatólogos estudiaron estas variaciones en el diagnóstico histológico de legrados endometriales, siguiendo la clasificación de la OMS (1994), y encontraron importantes discrepancias con bajo valor Kappa. Ya en esta clasificación se le otorga más peso a la atipia citológica que al patrón arquitectural, el cual lógicamente no puede ser evaluado adecuadamente en las tomas citológicas. En aras de una mayor objetividad y para incrementar su eficacia, este grupo de expertos redujeron las categorías diagnósticas, tomando la atipia epitelial como una de las características fundamentales, obteniendo entonces una gran concordancia de resultados.

Esta clasificación más simplificada es la que proponemos también como válida para el estudio citológico (**tabla 1**).

TABLA 1 CLASIFICACIÓN DE TRABAJO DE LA CITOLOGÍA ENDOMETRIAL	
CLASIFICACIÓN DE LA OMS	CLASIFICACION PROPUESTA
Endometrio proliferativo Endometrio secretor Otros	Endometrio con cambios cíclicos
Hiperplasia simple Hiperplasia compleja	Hiperplasia de endometrio
Hiperplasia atípica Adenocarcinoma bien diferenciado	Neoplasia endometrioide

Endometrio con cambios cíclicos

El endometrio normal de la mujer en época fértil sabemos que sufre una serie de cambioscambios cíclicos. Durante los primeros 14 días de un ciclo normal de 28 y hasta la



ovulación, el endometrio prolifera, para poco a poco ir haciéndose más secretor hasta que al final se descama. Todos estos cambios, tanto los que reflejan actividad como el endometrio atrófico, los recogemos dentro del término genérico de "endometrio con cambios cíclicos" para una mayor concordancia diagnóstica.

Obviamente el interés de la citología endometrial no es el de determinar con exactitud en qué fase cíclica se encuentra el endometrio, pero sí es importante saber reconocer el espectro morfológico del endometrio con cambios cíclicos para diferenciarlo del endometrio atípico patológico.

A pesar de ello, no es fácil fechar correctamente el endometrio y en ocasiones es preferible ser cautos a la hora de determinar la fase del ciclo. Sin embargo, junto con los datos clínicos, sí podemos en la mayoría de los casos afinar más en nuestro diagnóstico; así, podemos reconocer:

Los extendidos de endometrio proliferativo (**figs. 1 y 2**) presentan células epiteliales glandulares dispuestas en placas densas, bien cohesionadas de tamaño variable. Las células de los extremos se aprecian mejor que las centrales y forman una empalizada más o menos evidente, con los núcleos superpuestos en la parte central. Las células son uniformes y regulares con poca variación de tamaño y forma. Tienen un núcleo hiper cromático con cromatina homogénea finamente granular, a veces un pequeño nucléolo y un citoplasma azulado, escaso, mal delimitado, con la tinción de Papanicolaou. Las células del estroma suelen estar sueltas en proporción variable; tienen un núcleo grande, alargado, de cromatina homogénea y citoplasma escaso mal definido de hábito histiocitoide. En el fondo destaca una sustancia cianófila serohemorrágica homogénea.

El endometrio secretor (**figs. 3 y 4**) muestra grandes placas de células epiteliales, redondeadas o columnares con citoplasmas amplios, hinchados, bien definidos y en ocasio-



Figura 1. Endometrio con cambios cíclicos. Endometrio proliferativo. Sobre un fondo serohemorrágico se observan células estromales sueltas y una gran placa epitelial.

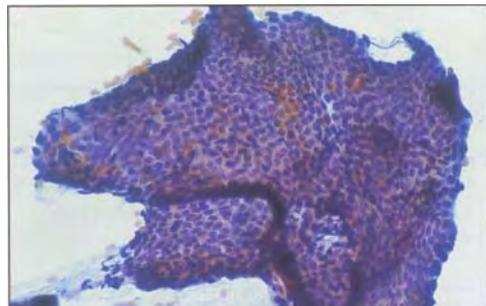


Figura 2. Endometrio con cambios cíclicos. Endometrio proliferativo. Las células epiteliales son uniformes con núcleos hiper cromáticos, densos y escaso citoplasma mal delimitado.

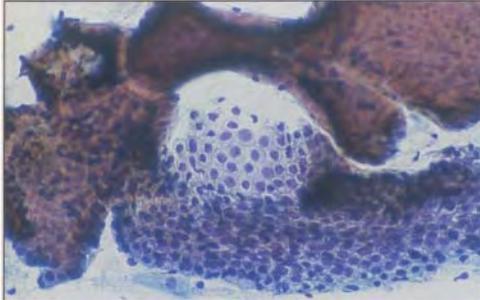


Figura 3. Endometrio con cambios cíclicos. Endometrio secretor. Se mantiene el isomorfismo celular en las placas. Los citoplasmas son más abundantes y están mejor delimitados.

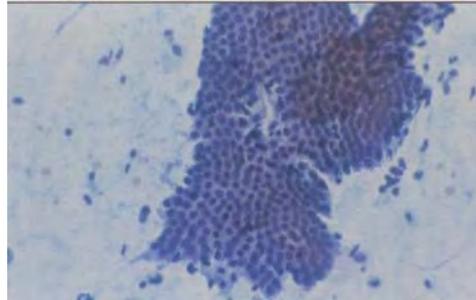


Figura 4. Endometrio con cambios cíclicos. Endometrio secretor. Es posible apreciar la buena delimitación celular y los núcleos poco activos con citoplasmas amplios.

nes con vacuolas. Los núcleos son pequeños y tienen una cromatina menos activa. Se mantiene la uniformidad y similitud entre las células. Las del estroma (**fig. 5**) se presentan sueltas o en grupos más laxos por el edema, en ocasiones con apariencia epiteliode debido a la progresiva decidualización. La sustancia de fondo es más abundante, serosa y casi hemorrágica al final del ciclo.

Durante la menstruación existe necrosis y descamación amplia del endometrio, con frotis sucios, con infiltrado inflamatorio abundante y células tanto epiteliales como estromales en diferentes estadios de conservación.

En el cuadro conocido como maduración irregular del endometrio coexisten placas epiteliales con características proliferativas con otras de tipo secretor.

El endometrio atrófico (**figs. 6 y 7**) presenta menos cantidad de grupos epiteliales. Sus células tienen núcleos pequeños, retraídos, pálidos o densos, y

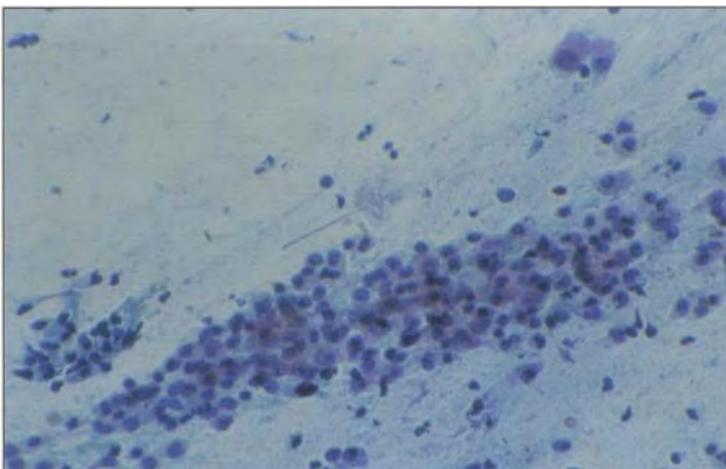


Figura 5. Endometrio con cambios cíclicos. Endometrio secretor. Las células del estroma aparecen sueltas o en grupos laxos por el mayor edema. Sus núcleos reniformes presentan ocasionales nucléolos y los citoplasmas amplios, mal delimitados, les confieren cierta apariencia epiteliode.

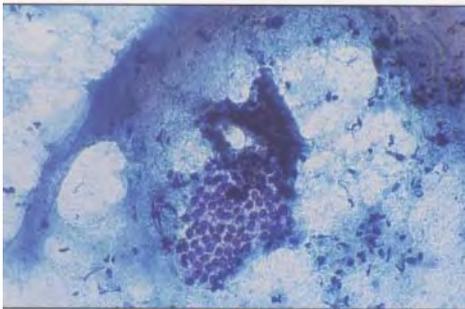


Figura 6. Endometrio con cambios cíclicos. Endometrio atrófico. Los extendidos suelen ser sucios con un fondo mucóide denso y menor número de placas epiteliales.

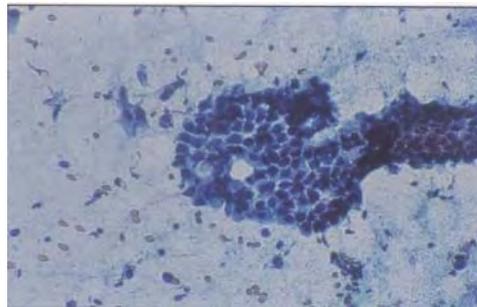


Figura 7. Endometrio con cambios cíclicos. Endometrio atrófico. Los grupos tienden a ser más pequeños, con células monomorfas de núcleos retraídos y con poco citoplasma bien definido.

escaso citoplasma de bordes bien definidos. Las células del estroma están sueltas o en grupos dispersos con núcleos desnudos, indentados, de cromatina condensada inactiva. Todo ello sobre un fondo mucóide denso.

Hiperplasia de endometrio

La hiperplasia de endometrio se piensa que es generalmente consecuencia de un estímulo estrogénico mantenido. La diferencia entre hiperplasia simple y compleja tiene una mala reproducibilidad en biopsias, igual pronóstico y puede ser un motivo de confusión para el clínico. Debemos como citopatólogos desterrar cualquier comentario sobre esta posible diferenciación, que sí es recogida en la clasificación de las hiperplasias de la OMS (**tabla 2**).

La citología no permite, en general, reconocer los cambios arquitecturales, por lo que el diagnóstico citológico debe ser más simplista, pero no por ello menos exhaustivo y de menor trascendencia, reconociendo un gran número de procesos hiperplásicos endometriales.

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de hiperplasia sí es importante, debido a que, aunque existen grandes disparidades en cuanto a las cifras, un porcentaje de

TABLA 2
CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERPLASIAS ENDOMETRIALES DE LA O M S

Hiperplasia simple
Hiperplasia compleja (adenomatosa)
Hiperplasia simple atípica
Hiperplasia compleja atípica (adenomatosa con atipia)



ellas (0,2-20%) evolucionan sin tratamiento al carcinoma y, por otro lado, casi siempre se benefician de un tratamiento hormonal con progesterona o derivados.

Características citológicas

La cantidad de material que se obtiene en la toma es semejante o algo más abundante que en el endometrio normal. Aunque este hecho no puede ser tomado como criterio sí es más frecuente apreciar más material de lo normal en ocasiones (**fig. 8**). Las placas epiteliales están bien ordenadas, pero aumentadas de tamaño. Si el material es bueno podemos valorar ciertas características tridimensionales del frotis con una mayor tendencia al agrupamiento glandular. Las células suelen ser de mayor tamaño, el núcleo es oval, y su cromatina está distribuida uniformemente en grumos gruesos, observándose a veces nucléolos. El citoplasma puede ser amplio y bien delimitado. Pueden apreciarse células del estroma en grupos dispersos y más frecuentemente sueltas, con o sin citoplasma sobre una sustancia de fondo serofibrinosa. Aunque en citología no podemos valorar el ratio glándula-estroma, la existencia de grupos de células estromales sueltas, activas, similares a las del endometrio proliferativo es de gran importancia diagnóstica (**fig. 9**). Su presencia es de gran ayuda en los casos dudosos para inclinarse más al diagnóstico de hiperplasia que al de neoplasia endometrioide.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las endometritis, donde en ocasiones las células epiteliales pueden mostrar cambios reactivos, o con artefactos como los de desecación. En ocasiones en algunas variaciones de la normalidad, como ocurre si obtenemos capa basal del endometrio o en las deprivaciones estrogénicas, que producen una



Figura 8. Hiperplasia de endometrio. En este caso, aunque no puede ser tomado como criterio, existe abundante celularidad dispuesta en amplias placas y células sueltas.

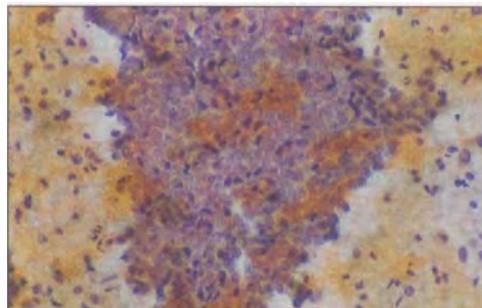


Figura 9. Hiperplasia de endometrio. Grupo de células endometriales activas, de núcleos discretamente mayores pero uniformes, con células del estroma sueltas de pequeño tamaño.



descamación irregular y temprana, se observan también glándulas irregulares y tridimensionales que simulan a las de la hiperplasia. Adelantándose a su tiempo, hace más de 20 años los estudios citológicos de los Drs. M. de Arcos y E. Vilaplana propusieron el término de hiperplasia grado 1, para estos cuadros sin atipia significativa. Entonces ya referían que la existencia de pólipos endometriales da lugar a un cuadro citológico muy similar, donde quizás la única diferencia es una menor cantidad de células estromales sueltas en el caso de existir pólipos. Es relativamente frecuente que, ante un cuadro citológico sugestivo de hiperplasia, la ecografía vaginal, la histeroscopia o el legrado sólo demuestren la existencia de un pólipo endometrial (**fig. 10**).

Un comentario aparte merecen las metaplasias epiteliales del endometrio. El término es discutido por varios autores, que sugieren que no se trata más que de una diferente expresión del epitelio mülleriano común a todo el tracto genital femenino superior. En el endometrio pueden aparecer células ciliadas, escamosas, oncocíticas, mucinosas, de formas papilares, etc. Todas ellas teóricamente pueden estar asociadas a hiperplasia o no. La metaplasia escamosa ocurre en aproximadamente el 30% de las hiperplasias, siendo mas común en las atípicas. De hecho, el 25% de los adenocarcinomas presentan diferenciación escamosa tumoral focal, desde bien diferenciada (adenocantoma o adenocarcinoma con diferenciación escamosa) hasta pobremente diferenciada (carcinoma adenoescamoso). Varios estudios han demostrado que este último subtipo es de peor pronóstico.

Por lo tanto, es importante saber que la presencia de grupos de epitelio escamoso sin atipia en las tomas citológicas de endometrio no es siempre contaminación del exocérnix, y nos debe hacer ser mas cuidadosos en la búsqueda de atipia epitelial que favorezca el diagnóstico de neoplasia endometrioide (**fig. 11**).

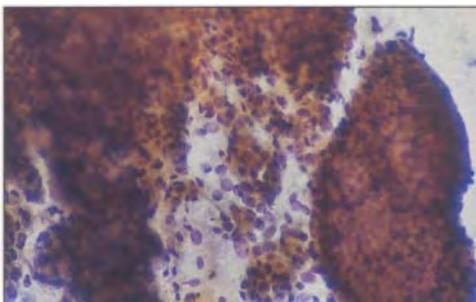


Figura 10. Hiperplasia de endometrio. Grandes grupos de células endometriales uniformes. Las células sueltas presentan discreta atipia.

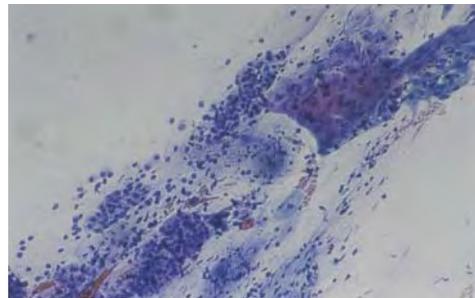


Figura 11. Metaplasia escamosa. Grupo de células con diferenciación escamosa sin atipia, adyacente a una placa de endometrio.



Neoplasia endometriode

Últimamente se ha desarrollado el concepto de que existen al menos dos tipos de carcinoma de endometrio. El tipo A, relacionado con el estronismo, se asocia a hiperplasia, es de tipo histológico endometriode, presenta positividad para receptores hormonales, suele aparecer en mujeres obesas postmenopáusicas, suele ser de bajo grado y estadio al diagnóstico, y su pronóstico es bueno. Diferentes vías y mutaciones parecen dar lugar a este tipo de tumores (ras, (3-catenina, PTEN). Suponen la mayoría de los tumores del endometrio (75-80%) y son los que incluimos en esta clasificación. Al igual que en el caso de la clasificación histológica de las biopsias y legrados endometriales, agrupamos bajo el concepto de "neoplasia endometriode" tanto a la hiperplasia atípica como al adenocarcinoma endometriode de bajo grado, pues las características citológicas de ambas son superponibles.

El carcinoma de endometrio tipo B englobaría a los otros tipos histológicos siendo el prototipo el carcinoma seroso (**tabla 3**). Éstos no están asociados a estímulos estrogénicos, no expresan receptores hormonales, no se asocian a hiperplasia y sí a una lesión precursora denominada carcinoma intraepitelial. Incluso en estadios bajos suelen tener mal pronóstico. La mutación del gen supresor de tumores p53 suele estar presente en ellos.

Características citológicas

Los extendidos compatibles con neoplasia endometriode (figs. 12 y 13) se caracterizan en primer lugar por una alteración en la relación epitelio-estroma. Predominan claramente las células epiteliales, presentándose en grupos laxos, placas desordenadas

TABLA 3
CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINOMAS ENDOMETRIALES DE LA O M S

Adenocarcinoma endometriode
Subtipos: villoglandular secretor de células ciliadas con diferenciación escamosa
Carcinoma seroso
Carcinoma de células claras
Carcinoma mucinoso
Carcinoma escamoso
Tipos mixtos de carcinomas
Carcinoma indiferenciado

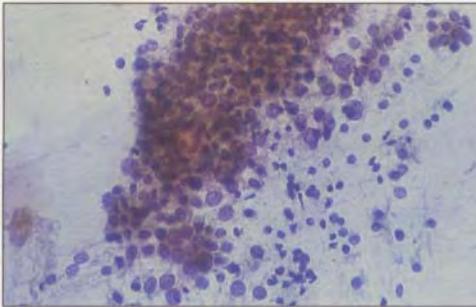


Figura 12. Neoplasia endometriode. En este caso con franca atipia citológica y núcleos sueltos de tamaño variable, el legrado demostró una hiperplasia atípica.

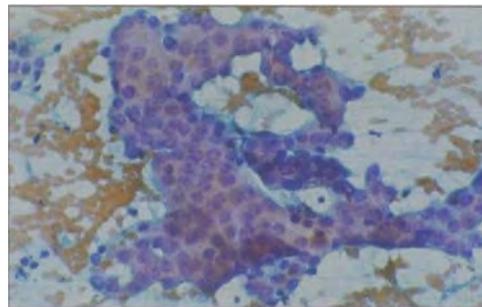


Figura 13. Neoplasia endometriode. Sobre un fondo hemático destaca un grupo en monocapa de células endometriales, sin apreciarse células estromales. Existe atipia, núcleos vesiculosos con nucléolo y amplios citoplasmas. En histología correspondía a un adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado.

o papilas con células superpuestas y sueltas. Los núcleos son grandes, de aspecto vesicular, redondos u ovales, pleomórficos y con cromatina en grumos gruesos y con frecuentes nucléolos. Los citoplasmas están también aumentados de tamaño, aunque frecuentemente son poco perceptibles, son cianófilos y a veces tienen vacuolas que pueden llegar a ocuparlo por completo. El fondo muestra, además de los hematíes por la microabrasión de la toma, la típica diátesis tumoral que puede abarcar a todo el extendido o a parte de él.

El número de células neoplásicas, la atipia celular, la anisocariosis y la diátesis tumoral se van incrementando según va aumentando la desdiferenciación tumoral (**fig. 14**).

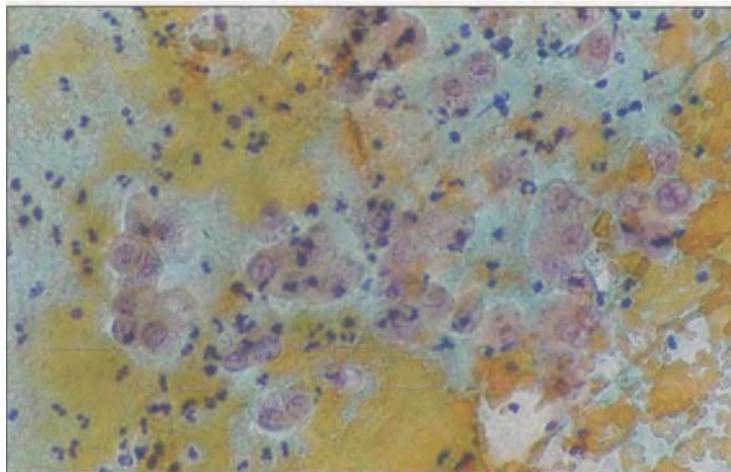


Figura 14. Neoplasia endometriode. Adenocarcinoma pobremente diferenciado con mayor atipia celular, anisocariosis y diátesis tumoral



La labor de la citología no es hacer diagnósticos diferenciales entre las distintas variables de neoplasia endometrioide (villoglandular, secretor, de células ciliadas...). Otro problema añadido deriva de la buena diferenciación de algunos de estos sub-tipos que hacen difícil incluso su catalogación citológica como proceso maligno.

En el diagnóstico diferencial debemos recordar la frecuente asociación con cambios metaplásicos escamosos benignos y malignos ya comentada. El raro adenomiofibroma polipoide atípico puede presentar llamativa atipia citológica epitelial. La distinción con un adenocarcinoma endocervical, o con un tumor mülleriano mixto del que no observemos el componente estromal, puede ser imposible y debemos en ocasiones esperar al resultado del estudio de la pieza quirúrgica. Es clásica la posible confusión con los cambios de Arias-Stella, que no siempre ocurren en gestación, pero que sí se acompañan de células del estroma con cambios deciduales y con las formas gigantes, pleomórficas e hiper cromáticas que pueden aparecer en células glandulares que han sufrido quimio o radioterapia.

Los autores de la escuela española de citología endometrial acuñaron también el concepto citológico de hiperplasia grado II en el que se demostraba cierto grado de atipia, anisonucleosis y alteraciones cromáticas con pequeños nucleólos, y lo correlacionaban con la hiperplasia atípica y el adenocarcinoma bien diferenciado.

Otros autores, extrapolarlo innecesariamente los criterios de Bethesda de la citología VCE a la citología endometrial por toma directa, hablaban de células glandulares atípicas o citología "sospechosa", frente a los casos anteriores "negativos" y al auténtico adenocarcinoma "positivo".

Todos estos cuadros citológicos en los que existe ya en mayor o menor grado atipia citológica epitelial, podrían ser incluidos dentro del término de "neoplasia endometrioide" para incrementar la concordancia diagnóstica entre diferentes observadores. Creemos que toda esa terminología, adecuada en su momento, no hace sino añadir confusión al clínico y evitar la existencia de un consenso en el diagnóstico citopatológico del endometrio.

Otros diagnósticos

Con la anterior clasificación cubrimos en torno al 90-95% de la patología endometrial mas frecuente. El escaso porcentaje restante suele corresponder a alguno de los siguientes procesos:

Endometritis

Además de las lesiones orgánicas existen diversas causas de patología inflamatoria del endometrio. En ellas en general existen detritos celulares, material



necrótico, proteináceo con fibrina, leucocitos polimorfonucleares neutrófilos e histiocitos dependiendo del tipo. La presencia de células plasmáticas es lo que define histológicamente a la endometritis crónica, sin embargo estas son difíciles de apreciar en la citología. La existencia únicamente de un llamativo número de linfocitos no es diagnóstica de endometritis crónica.

En la tuberculosa (**fig. 15**), la presencia de material necrótico junto a histiocitos epitelioides formando granulomas y células gigantes tipo Langhan's sugieren su diagnóstico. Sobre los extendidos se pueden realizar tinciones específicas para bacilos ácido-alcohol resistentes que nos dan el diagnóstico de certeza.

Debemos recordar que al igual que en los frotis VCE de pacientes postmenopáusicas, las células gigantes no necesariamente se asocian con patología significativa, pero si se encuentran en gran número y con material hemático-necrosado, existe la posibilidad de que se trate de una endometritis tuberculosa.

En la endometritis del postparto además de los restos necróticos e inflamatorios con células endometriales deciduales, se pueden ver células trofoblásticas grandes y las multinucleadas del sincitiotrofoblasto.

Ya se ha hecho referencia en otros capítulos de este manual a las atipias más o menos llamativas que los dispositivos intrauterinos producen en las células endometriales y a la importancia que tiene el conocer su presencia para evitar un diagnóstico citológico de malignidad. Después de retirarse el DIU también es posible observar en ocasiones agregados morfológicamente compatibles con infección por *Actinomyces*.

Otros tipos de carcinomas

El carcinoma papilar seroso puede sugerirse cuando observamos células malignas de tamaño grande con macronúcleo, agrupadas tridimensional-

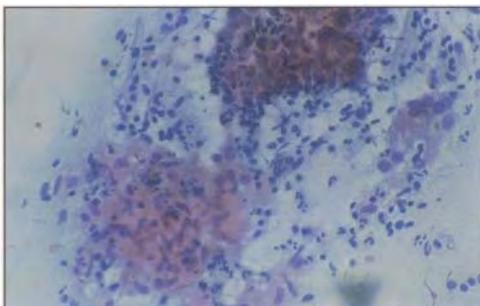


Figura 15. Endometritis granulomatosa sugestiva de tuberculosis. Se observa un granuloma formado por histiocitos epitelioides con núcleos alargados y reniformes y fondo inflamatorio.

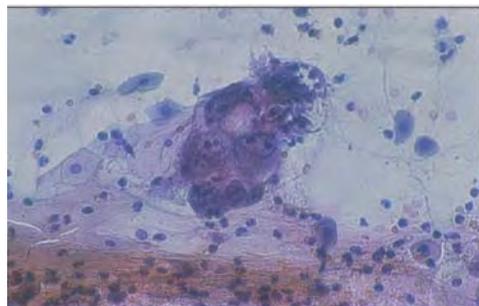


Figura 16. Carcinoma de células claras de endometrio. Células tumorales con núcleos atípicos y prominentes nucléolos. Los citoplasmas son amplios y de aspecto claro vacuolado.

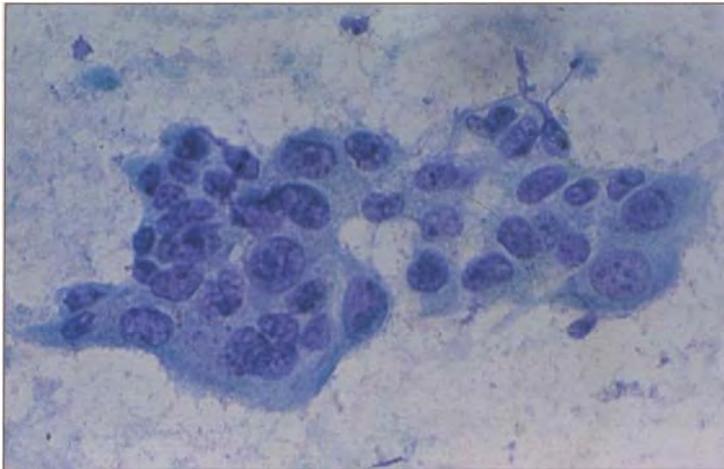


Figura 17. Tumor mülleriano mixto (carcinosarcoma). Grupo de células neoplásicas marcadamente atípicas del componente sarcomatoso adoptando un patrón sincitial. En el borde de la placa se puede observar alguna célula multinucleada y células fusiformes.

mente o en papilas, sin fenómenos de fagocitosis. La diátesis tumoral suele ser evidente pero con poca frecuencia hay cuerpos de psammoma.

Los carcinomas de células claras (**fig. 16**) presentan células de mayor tamaño, en grupos irregulares, con atipia nuclear, pudiendo destacar un llamativo nucléolo. Los citoplasmas suelen ser amplios, vacuolados y de límites deshilachados poco precisos.

Neoplasias uterinas con diferenciación mesenquimal

Además de ser menos frecuentes, son menos generosas proporcionando material citológico. Los sarcomas del estroma de bajo grado no muestran características citológicas de malignidad, mientras que los de alto grado presentan células tumorales aisladas o en sincitios con variación en el tamaño nuclear, núcleos fusiformes irregulares, células en "cometa" y ocasionales células multinucleadas. Los extendidos citológicos de los sarcomas uterinos homólogos y heterólogos contienen, dependiendo del tipo, una gran variedad de células: glandulares malignas, escamosas, fusocelulares del estroma con marcada atipia, indiferenciadas malignas, células gigantes, condrocitos y células con diferenciación osteoblástica (**fig. 17**).

CITOLOGÍA DE ENDOMETRIO Y TRATAMIENTO HORMONAL

El tratamiento con hormonas esteroideas exógenas es una de las medicaciones más frecuentemente prescritas en las mujeres. Tiene múltiples indicaciones: como método anticonceptivo, terapia hormonal sustitutiva (THS) en la menopausia, tratamiento del sangrado uterino disfuncional, en la endometriosis, en la in-



fertilidad y en el tratamiento de lesiones preneoplásicas y tumorales del endometrio y de la mama.

Es cada día más frecuente que el citopatólogo se enfrente a cepillados endometriales de pacientes que muestran los efectos de estos tratamientos. No debemos olvidar que una de las indicaciones de la citología endometrial en nuestro medio es la presencia de metrorragia en una paciente con tratamiento hormonal sustitutivo.

Prácticamente cualquier apariencia citológica del endometrio puede ser debida al efecto hormonal exógeno, pero básicamente podemos predecir sus características si conocemos los efectos de las hormonas esteroideas endógenas sobre el endometrio normal.

Estrógenos

Los estrógenos (estradiol, estrona, estrógenos equinos, mestranol, etinil estradiol...) inducen la proliferación de las glándulas y del estroma. Es bien sabido que el tratamiento prolongado con estrógenos exclusivamente, al igual que los ciclos anovulatorios por falta de progesterona en la premenopáusia, produce un cuadro clínico de sangrado de apariencia menstrual. Sin embargo, el estudio citológico e histológico muestra un endometrio francamente proliferativo o cuadros intermedios que incluso en biopsias son de difícil catalogación (endometrio proliferativo desordenado, endometrio proliferativo persistente...). El diagnóstico citológico de estos casos suele ser el de "endometrio con cambios cíclicos" añadiendo, si se quiere afinar "compatible con endometrio proliferativo". Si se continuase a largo plazo con una exposición exclusiva de estrógenos, un número elevado de pacientes desarrollaría una hiperplasia y en última instancia un pequeño número una hiperplasia atípica o incluso adenocarcinoma que diagnosticaríamos citológicamente como neoplasia endometriode.

Progestágenos

La acción de los progestágenos (progesterona, hidroxiprogestero, medroxiprogestero, levonorgestrel, noretindrona, danazol, desogestrel...) dependen de la presencia previa de estrógenos que inducen sus receptores en las células endometriales. Su papel es el de reducir la sensibilidad del endometrio ante estas hormonas. A corto plazo, los progestágenos inducen la diferenciación secretora de las glándulas y el cambio predecidual del estroma. Su exposición prolongada produce, por el contrario, atrofia en el componente epitelial glandular, junto a un estroma de apariencia decidualiza-



do, que más lentamente acaba también atrofiándose terminando en un cuadro similar al de la postmenopausia.

Por tanto, citológicamente podemos encontrar un cuadro de "cambios cíclicos con endometrio secretor" al principio del tratamiento y en última instancia con "atrofia endometrial". Siendo de más difícil catalogación el cuadro intermedio en el que las glándulas atróficas coexisten con los cambios deciduales del estroma. Las células del estroma son entonces de apariencia epiteloide con amplios citoplasmas y núcleos ligeramente pleomórficos que, si disponemos de la adecuada información clínica, no deben preocuparnos. Nuestro diagnóstico entonces podría ser el de "endometrio con cambios cíclicos secundarios a tratamiento con progestágenos", que es el conocido como "endometrio de la píldora" en el estudio histológico, o "endometrio con cambios cíclicos probablemente secundarios a tratamiento hormonal" si desconocemos el dato del tratamiento y sólo lo sospechamos.

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales, usados también en la endometriosis y el sangrado disfuncional, se basan en su mayoría en una combinación de dosis fijas de un estrógeno y un progestágeno durante 21 días, seguidos de siete días sin tratamiento. Frente a estos denominados monofásicos, también existen los bi y trifásicos dependiendo de si la dosis del progestágeno se modifica una o dos veces durante el ciclo. Otro tipo de anticonceptivos utiliza dosis fijas durante los 28 días de un progestágeno, es la denominada mini-píldora. Es importante recordar que el tratamiento con anticonceptivos orales ha demostrado su utilidad en la reducción del carcinoma de endometrio. Las características del endometrio son extraordinariamente variables, desde combinaciones entre endometrio proliferativo y secretor hasta el ya mencionado endometrio de la píldora. Raramente se piden cepillados endometriales en estas pacientes, que nosotros generalmente encuadraremos dentro del ya referido "endometrio con cambios cíclicos".

Recientemente se han introducido en el mercado implantes y dispositivos intrauterinos que van liberando un progestágeno, (Levonorgestrel) de manera lenta durante tres a cinco años. Aunque existen escasos estudios al respecto, es de suponer que su efecto sobre el endometrio sea similar a otros derivados de la progesterona produciendo atrofia a largo plazo como cambio más frecuente.

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

El progresivo envejecimiento de la población es un hecho en los países desarrollados. El tratamiento de los efectos indeseables de la menopausia, como las sofoca-



ciones, el sobrepeso, la astenia, la osteoporosis y el incremento del riesgo cardiovascular, mediante la administración exógena de las hormonas perdidas, es cada día más frecuente. La terapia hormonal ha ido variando desde el uso exclusivo de estrógenos, con su demostrado incremento en el riesgo de carcinoma de endometrio, hasta terapias cíclicas y combinadas de estrógenos con progesterona. Puede existir todo un cortejo de posibles cambios endometriales dependiendo probablemente de factores del huésped (edad, nivel de hormonas endógenas, años de postmenopausia) y de la medicación (tipo de hormona, dosis, duración del tratamiento, etc).

Los cepillados citológicos obtenidos durante la fase del ciclo en la que se usan sólo estrógenos presentan un endometrio proliferativo, mientras que en la segunda fase cuando se administra el progestágeno, la maduración endometrial no suele ser completa variando la transformación secretora de unas glándulas a otras. Existe, por lo tanto, en ocasiones una asincronía entre el estroma más decidualizado y las glándulas que pueden seguir proliferando o secretando ligeramente. Éste es el cuadro de "maduración irregular del endometrio" al que ya hemos hecho referencia. En algunas pacientes la maduración secretora sí es completa (**fig. 18**), y tienen reglas aparentemente normales, mientras que otras mantienen un endometrio atrófico.

Aquellos regímenes terapéuticos que usan de manera combinada, no secuencial, estrógenos y progestágenos, suelen producir debido al estímulo progesteronico mantenido, un endometrio inactivo atrófico; los cuadros son menos variables en estas ocasiones aunque ocasionalmente se aprecia el aspecto decidualizado del estroma por la acción del progestágeno.

Los Phytoestrógenos (isoflavonas) han sido introducidos recientemente como alternativa natural a la THS. Su efecto parece reducir el grosor endometrial,

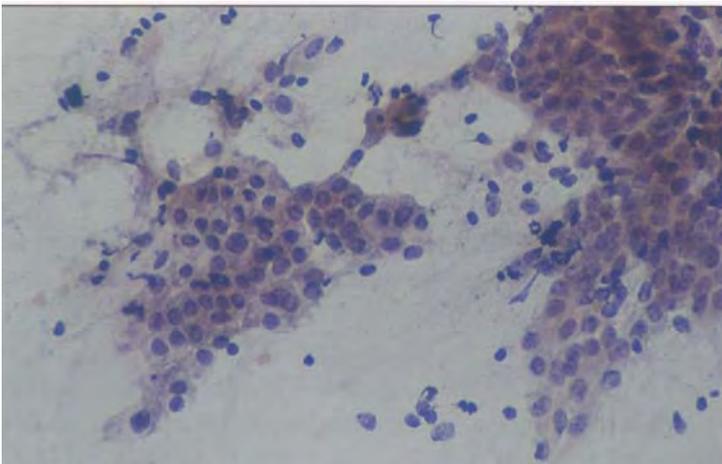


Figura 18. Endometrio con cambios cíclicos. Esta paciente con metrorragias estaba en tratamiento con tibolona. Las células dispuestas en grupos laxos presentan buenas características secretoras



aunque en ocasiones el endometrio tiene ciclos normales. En líneas celulares de adenocarcinoma parecen actuar induciendo la parada del ciclo celular y la apoptosis. Es de esperar en el estudio citológico endometrial encontrar tanto un extendido con cambios cíclicos normales como en ocasiones atrófico.

En resumen, en la mayoría de las ocasiones los cepillados endometriales obtenidos en mujeres postmenopáusicas con tratamiento hormonal sustitutivo serán encuadrables dentro del epígrafe de "cambios cíclicos del endometrio", debiendo destacarse como lo más trascendente la ausencia de atipia celular en todos ellos. Pero si queremos que nuestro estudio tenga auténtica utilidad desde el punto de vista clínico, debemos intentar concretar un poco más. El conocimiento del tratamiento específico, del día del ciclo en el que se realizó la toma y de otros datos clínicos es entonces de capital importancia.

El estudio citológico de las pacientes con THS y metrorragias puede ayudar a su correcto manejo clínico indicando si el endometrio está respondiendo o no a ese tipo de hormonas o si la atrofia es o no la causa del sangrado.

Otros agentes hormonales

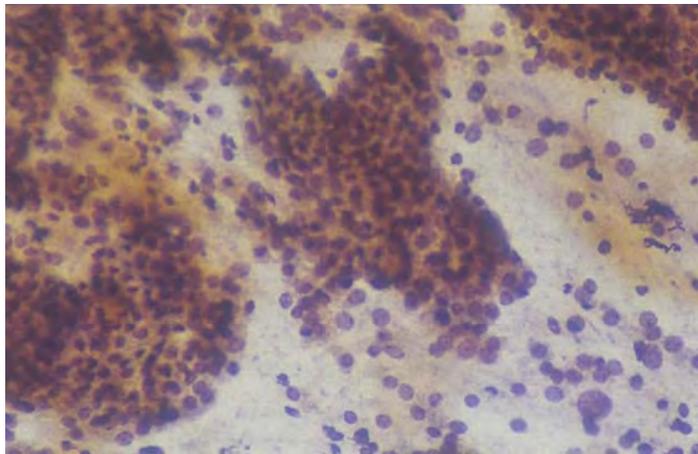
Tamoxifeno

Es un agente antiestrogénico usado en un amplio número de pacientes con cáncer de mama. Este fármaco induce la menopausia con todo su molesto cortejo clínico, incrementa el riesgo de fenómenos tromboembólicos y raramente produce alteraciones oculares. En cambio, evita la osteopenia y no influye sobre la cardiopatía isquémica. En el endometrio se comporta como un agonista estrogénico débil. En la mayoría de las pacientes se mantiene un endometrio atrófico inactivo. Por otro lado incrementa la prevalencia de pólipos endometriales con fibrosis, metaplasias de distinta naturaleza y glándulas quísticas. Parece que tanto en pólipos como en el resto del endometrio es más frecuente la aparición de neoplasias y este riesgo parece incrementarse con la dosis y con el tiempo de tratamiento. No está claro todavía en la literatura si las neoplasias que desarrollan estas pacientes son de mayor agresividad clínica e histológica que las de la población general. Las pacientes tratadas con este fármaco necesitan por lo tanto un seguimiento ginecológico estrecho y ante cualquier sangrado vaginal un estudio adecuado.

Los extendidos citológicos de estas pacientes suelen presentar un endometrio atrófico, aunque en ocasiones con metaplasia escamosa. En el caso de las pacientes con pólipos, junto con glándulas atróficas, se observa a veces también un cuadro superponible al de la hiperplasia. En ocasiones, e incluso dentro de un mismo grupo glandular, las células muestran atipia nuclear parcheada con



Figura 19. Endometrio con cambios secundarios a tratamiento con tamoxifeno. En este caso el conocimiento del tratamiento con este fármaco es fundamental. Las células en grupos son uniformes pero existen núcleos sueltos con llamativa atipia. El estudio histológico demostró la existencia de un pólipo endometrial



cromatina condensada o fragmentada, generalmente poco activa (**figs. 19 y 20**). Nuestro diagnóstico en estas ocasiones, siempre que tengamos la adecuada información clínica, puede ser el de "endometrio con cambios secundarios a tratamiento con tamoxifeno", y sugeriremos un estudio ecográfico, biopsico y/o legrado para descartar la existencia de un pólipo. En el caso de existir ya un auténtico adenocarcinoma, el diagnóstico será de "neoplasia endometrioide".

Raloxifeno

Es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM) con efecto beneficioso sobre el hueso y a nivel cardiovascular. La experiencia clínica con el mismo es

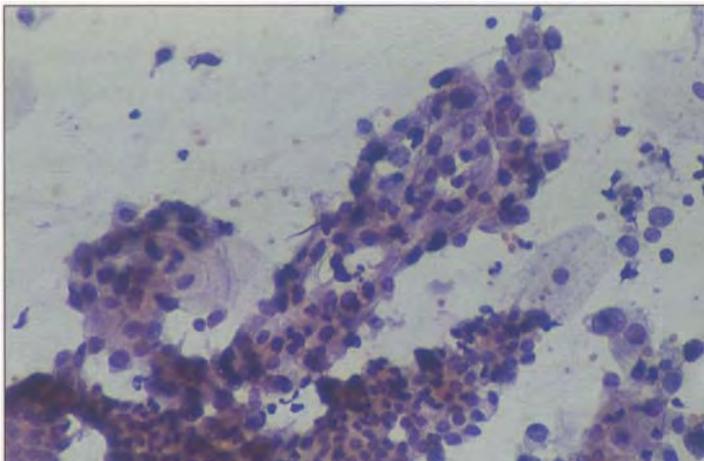


Figura 20. Endometrio con cambios secundarios a tratamiento con tamoxifeno. Es llamativo cómo dentro de un mismo grupo glandular, las células muestran atipia nuclear parcheada con cromatina condensada y fragmentada generalmente poco activa.



reducida. Las biopsias endometriales de mujeres postmenopáusicas que lo consumen muestran generalmente atrofia, por lo que parece que desde el punto de vista histológico no existe efecto estrogénico. Con unos años se podrá valorar verdaderamente si su uso se acompaña de una baja tasa de hiperplasia y carcinomas como parecen sugerir los primeros estudios.

Análogos a la GnRH

Si los análogos a la GnRH son administrados de forma no pulsátil, como si hace en el tratamiento de la endometriosis, leiomiomatosis o en sarcomas de estroma endometrial, los niveles de gonadotropinas y de estrógenos disminuyen. El endometrio de estas pacientes es marcadamente atrófico.

CÉLULAS ENDOMETRIALES EN EL FROTIS VAGINO-CÉRVICO-ENDOCERVICAL (VCE)

En un frotis VCE, según Bethesda 2001, nos podemos encontrar básicamente células endometriales con tres características: células normales, células atípicas y células endometriales claramente tumorales. Vamos a exponer brevemente cómo se ha considerado la existencia de estas células en un frotis VCE y cómo debemos valorarlas a la luz de los consensos internacionales más recientes.

CÉLULAS ENDOMETRIALES NORMALES EN LA TRIPLE TOMA

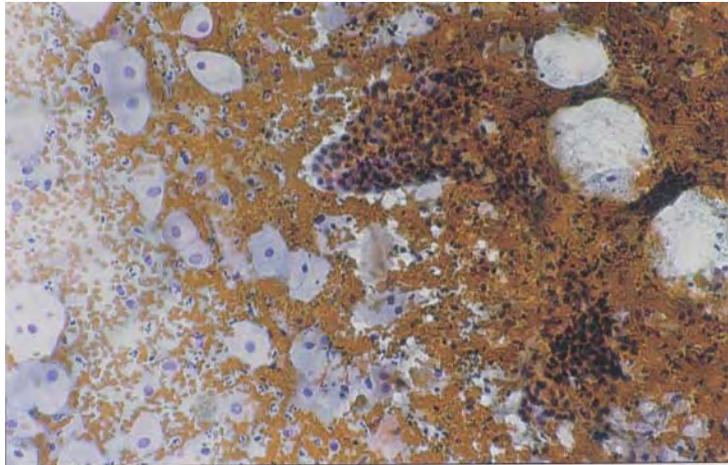
Como ya ha sido comentado en el primer capítulo, durante la menstruación se pierde la capa funcional del endometrio. Se observan entonces placas y grupos grandes de células endometriales descamadas, sobre un fondo hemorrágico, con detritos celulares y componente inflamatorio, que imposibilitan la valoración hormonal, microbiológica y morfológica de las células escamosas. Los frotis durante la menstruación son por tanto insatisfactorios para su evaluación por la alterada calidad de la muestra (**fig. 21**). Bethesda 2001 aconseja reseñar al principio del informe si la muestra es o no adecuada para su estudio.

La existencia de células procedentes del endometrio en un extendido cervico-vaginal puede ser normal. Podemos considerarlo así hasta el día 10-14 del ciclo. Estas células tienden a disponerse en placas y grupos tridimensionales densos como pequeñas bolas o en ocasiones sueltas.

Las células glandulares tienden a disponerse en grupos degenerados, siendo de menor tamaño que cuando se observan tras la toma directa. Sus citoplasmas



Figura 21. Frotis menstrual. Acusado fondo hemorrágico con grupos glandulares endometriales.



son escasos, a veces eosinófilos, mal delimitados y microvacuolados, presentado núcleos hiper cromáticos de cromatina densa.

Las células del estroma endometrial por el contrario se disponen en grupos con escasa cohesión o aisladas, recordando a los regueros finos de las células metaplásicas ("éxodo"). Son de tamaño pequeño, con núcleo hendido o reniforme, cromatina en grumos finos y citoplasma claro mal delimitado (**fig. 22**). Los procesos degenerativos que sufren hacen que en ocasiones exista una variable atipia, que puede ser motivo de diagnóstico diferencial con una lesión intraepitelial escamosa de alto grado a los ojos de un profesional poco avezado. Es, por lo tanto, relativamente frecuente observar de manera fisiológica en la primera fase del ciclo células endometriales glandulares y del estroma.

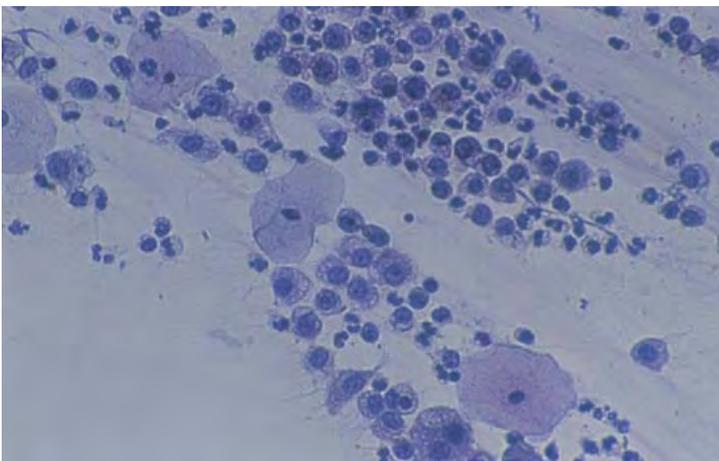


Figura 22. Células del estroma endometrial en triple toma. Regueros de células estromales de hábito histiocitoide.



Durante la fase secretora la presencia de estos grupos no es estrictamente normal. Puede deberse a múltiples causas como el tratamiento hormonal, la presencia de un dispositivo intrauterino, puerperio, aborto o legrado reciente, pólipos endometriales, endometritis y por miomas submucosos. Muchos de estos procesos no son patológicos, pero para evitar alarmar innecesariamente al citopatólogo deben ser recogidos en la hoja de petición de estudio citológico. Con el conocimiento de estos datos clínicos podemos valorar en su justa medida la existencia de estos típicos agregados endometriales. La clasificación de Bethesda no obliga a la consignación en el informe de la existencia de células endometriales normales en mujeres jóvenes en edad fértil.

La presencia de "células endometriales citológicamente benignas en un frotis de una mujer igual o mayor de 40 años", por el contrario, sí debe ser recogida en nuestro informe según los criterios de Bethesda 2001. Desde el punto de vista teórico, el interés del mismo estribaría en la posibilidad de que una lesión preneoplásica (hiperplasia) descamase células sin atipia a la vagina y de cuyo diagnóstico temprano se pudiese beneficiar la paciente. En ocasiones la existencia de estas células endometriales en un frotis de Papanicolaou puede ser reflejo de una hiperplasia. El diagnóstico citológico de la hiperplasia endometrial mediante el estudio del frotis VCE es objetivamente imposible y la mayoría de estos trabajos son retrospectivos, una vez conocido el diagnóstico histológico. Un estudio reciente que valoró varios criterios, sugirió como los más frecuentes de la hiperplasia de endometrio en un frotis VCE, la presencia de grupos celulares tridimensionales, cuyos núcleos tengan cromatina en grumos irregulares y con macronucléolos. Parece que el número de grupos descamados y el tamaño celular no discriminan correctamente la hiperplasia del endometrio normal o reactivo. Por lo general el resto del frotis es limpio, y en las mujeres postmenopáusicas muestra un efecto estrogénico elevado para la edad de la paciente.

Por lo tanto, referir la existencia de células endometriales citológicamente benignas en un frotis de una mujer igual o mayor de 40 años es algo nuevo de esta última edición de Bethesda, puesto que antes se recomendaba sólo en mujeres postmenopáusicas. Desde que este sistema recomendó en el año 1991 que se hiciese esta referencia, se han realizado múltiples estudios con resultados contradictorios. En los foros de Internet para la nueva revisión de Bethesda 2001 también se vertieron opiniones diferentes sobre este tema. Mientras que algunos recomiendan directamente legrado o biopsia por histeroscopia ante este diagnóstico por la frecuencia de patología pre o neoplásica endometrial a la que se asocia, otros abogan por un seguimiento de la paciente en el caso de que esté asintomática, e incluso otros sugieren la supresión de este término pues en su serie no parece incrementar el valor predictivo positivo para la detección de la hiperplasia y del adenocarcino-



ma endometrial. De estos trabajos podemos obtener las siguientes conclusiones, no compartidas por todos:

- La existencia de células endometriales normales o de hábito histiocitoide en el frotis de Papanicolaou en pacientes postmenopáusicas o mayores de 40 años, con poca frecuencia se asocia a patología endometrial grave (aprox. 1 %), aunque esta frecuencia es entre tres y cuatro veces mayor que en la población que no las presenta en el estudio citológico.
- Las mujeres sometidas a tratamiento hormonal sustitutivo con mayor frecuencia tienen células endometriales normales en el frotis vaginal, pero normalmente no suelen presentar alteraciones endometriales.
- En las pacientes postmenopáusicas que no toman hormonas, la existencia de células endometriales en los frotis VCE, más si son glandulares que del estroma, con mayor frecuencia se asocia a lesiones endometriales.

Para el clínico, recibir un informe que refiera "presencia de células endometriales normales" en una paciente mayor de 40 años, puede crear un dilema diagnóstico y terapéutico. Mientras que algunos ginecólogos se alarman excesivamente, otros clínicos deciden ignorar esta referencia de nuestros informes, como consecuencia algunos citopatólogos, sabedores del problema que generan, ni siquiera plantean el problema omitiendo este dato en su informe.

Como resumen podemos concluir que, aunque el porcentaje de posible patología en estas pacientes es pequeño, sí existe el consenso internacional de hacer referencia a estas células en los informes citológicos. Estas pacientes pueden beneficiarse de un estudio más específico, como es la citología de endometrio por toma directa, que permite un discernimiento entre pacientes con lesiones banales y aquellas que deben ser estudiadas por métodos diagnósticos más agresivos.

No obstante, debemos recordar que las pacientes con sangrado vaginal (metrorragias) son rutinariamente estudiadas para la detección de patología endometrial independientemente de la existencia o no de células endometriales normales en un frotis de Papanicolaou y de su referencia o no en nuestro informe citológico.

CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS DE ORIGEN ENDOMETRIAL EN LA TRIPLE TOMA

En Bethesda 2001 se introduce este término donde podemos, o no, especificar un probable origen neoplásico. Ésta es una diferencia sustancial con respecto a la anterior clasificación pues desaparece el controvertido y mal definido término del AGUS (célu-

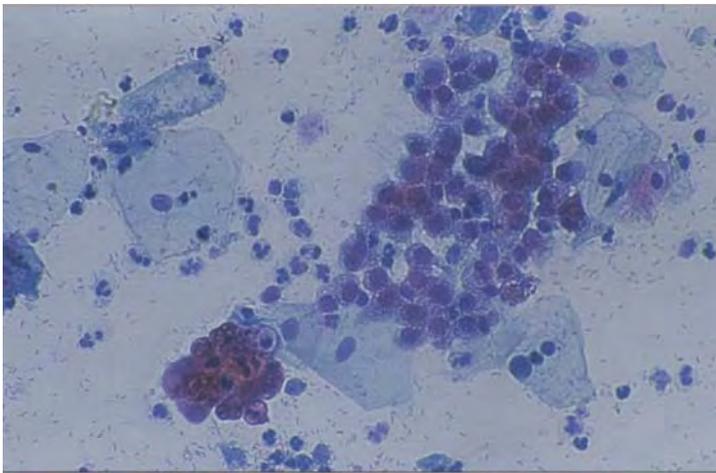


Figura 23. Células glandulares atípicas de origen endometrial en frotis vaginal. Se observa un grupo glandular atípico con fagocitosis de leucocitos junto con células estromales activas.

lulas glandulares de significado incierto). Podemos, por lo tanto, en nuestro informe sugerir la posibilidad de que células glandulares con ciertas características atípicas tengan un origen endometrial (**fig. 23**).

El grado de atipia celular se correlaciona con el grado de la hiperplasia. Cuando ésta es franca, debemos valorar más el diagnóstico de adenocarcinoma puesto que como ya hemos contado el diagnóstico de la hiperplasia con atipia *versus* adenocarcinoma ni tan siquiera en el estudio histológico del legrado tiene una buena reproducibilidad intra e interobservadores.

Un amplio estudio de más de 150.000 citologías con 60 casos de mujeres postmenopáusicas con el diagnóstico del antiguo término de AGUS en ausencia de lesiones escamosas asociadas, demostró en el estudio histológico del endometrio patología benigna (pólipos endometriales y endocervicales, endometrio proliferativo desordenado, maduración irregular del endometrio, etc) en la mayoría de los casos y sólo un 10% de procesos neoplásicos. Otros trabajos presentan porcentajes en torno al 20% de lesiones pretumorales y neoplásicas en ausencia de lesiones escamosas.

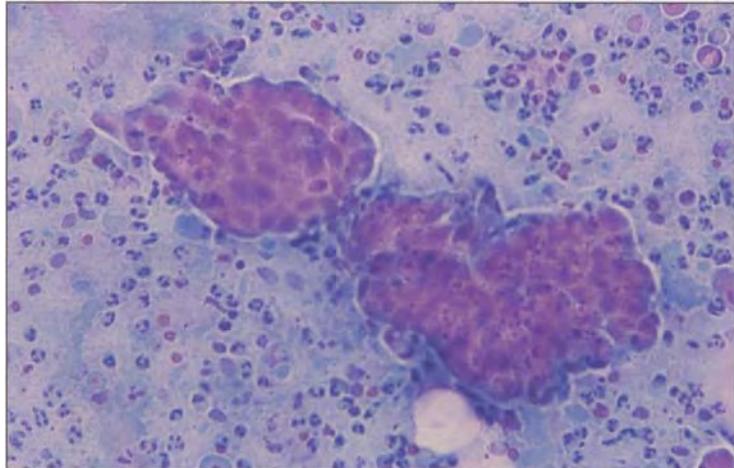
Nuestra experiencia personal coincide con estos datos. En estas ocasiones sugerimos legrado o biopsia por histeroscopia para etiquetar correctamente el origen de esas células alteradas endometriales que aparecen en el frotis vaginal, aunque generalmente (80-90% casos) provienen de lesiones benignas.

ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO EN EL FROTIS VCE

La triple toma no es un método de cribado, ni para el diagnóstico precoz, ni de confirmación del adenocarcinoma de endometrio. La combinación de dife-



Figura 24. Ejemplo de adenocarcinoma de endometrio en triple toma.



rentes criterios de malignidad tiene alta especificidad aunque la sensibilidad de la citología cérvico-vaginal a la hora de diagnosticar un adenocarcinoma de endometrio es baja.

Las células que se desprenden pueden encontrarse en un número muy variable. Como ya hemos referido, las alteraciones degenerativas que sufren las células endometriales dificultan la aplicación de los criterios de malignidad. Las células del adenocarcinoma endometriode (**figs. 24 y 25**) suelen encontrarse en mayor número en el frotis, formando agregados con una cohesión variable. Los dos criterios citológicos que parecen tener mayor especificidad son la presencia de grupos celulares poco cohesivos y las células aisladas de características tumorales. Estas células junto con el incremento del tamaño nuclear, la anisocariosis, el contorno nuclear irregular, la presencia de grumos gruesos de

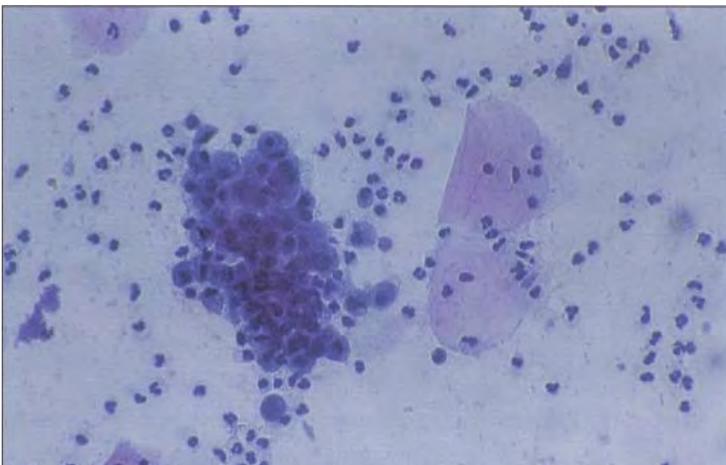


Figura 25. Ejemplo de adenocarcinoma de endometrio en triple toma.



cromatina con zonas claras nucleares y la existencia de macronucléolos parecen ser los criterios más específicos del adenocarcinoma. Los citoplasmas vacuolados y mal delimitados son, sobre todo, producto de la degeneración de los mismos.

El fondo puede ser necrótico, con abundantes leucocitos, frecuentemente dentro de los citoplasmas de las células neoplásicas, e histiocitos; o en ocasiones, sorprendentemente limpio. Las células escamosas y endocervicales presentan cambios reactivos más o menos significativos.

Hormonalmente, puede aparecer en un frotis anormalmente estrogenizado, pero también pueden existir en frotis atróficos, donde suele ser más difícil localizar las células tumorales. Al igual que en el caso de la toma directa, el número de células, la atipia y la diátesis tumoral se van incrementando a mayor dediferenciación del tumor. Otros tipos histológicos menos frecuentes (papilar seroso, de células claras, mucoso, escamoso...) darán agrupaciones celulares siguiendo un patrón papilar o acinar, con células atípicas con llamativa alteración de la relación núcleo/citoplasma y otros signos nucleares de malignidad. Si no podemos sospechar en la citología el origen de esas células diagnósticas de adenocarcinoma, siempre nos podemos quedar ahí, sin especificar el posible origen de las mismas. Esto ocurre en ocasiones con los tumores ováricos que descaman células en los frotis VCE. En otras ocasiones por su aspecto citológico sí podemos sospechar un origen extrauterino del adenocarcinoma.

CONSIDERACIONES FINALES

El desprestigio de un método diagnóstico surge cuando se intenta ir más allá de sus posibilidades y aparecen las discrepancias. La citología endometrial tiene sus límites que no debemos intentar sobrepasar. Su utilidad y capacidad para discernir entre cambios endometriales cíclicos, lesiones pretumorales y auténticas neoplasias está fuera de toda duda. La catalogación de la citología en estos tres grandes grupos parece tener una buena reproducibilidad inter e intraobservadores y además es de importancia pronóstica y terapéutica.

El diagnóstico de endometrio con cambios cíclicos puede ser de ayuda al ginecólogo para corroborar una acorde respuesta ante un tratamiento hormonal sustitutivo y sólo recurrirá al legrado diagnóstico-terapéutico en casos de metrorragias mantenidas. La posibilidad de la existencia de una hiperplasia suele precisar un legrado y/o tratamiento con progestágenos mientras que el diagnóstico de neoplasia endometrioide requiere confirmación histológica y generalmente un tratamiento quirúrgico más expeditivo.



En el contexto de la medicina actual, donde se busca un adecuado equilibrio entre coste y eficacia diagnóstico-terapéutica, la citología endometrial es útil. Ha demostrado que puede reducir el número de legrados diagnósticos minimizando de esta manera el gasto de quirófano, anestesia, etc., sin incrementar por ello la aparición de neoplasias en estadios más evolucionados.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ashfaq R, Sharma S, Dulley T, et al. Clinical relevance of benign endometrial cells in postmenopausal women. *Diagn. Cytopathol*, 25(4):235. 2001.
- Bergeron Ch, Nogales F, Masseroli M, *et al.* A multicentric european study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am. J. Surg. Pathol*, 23(9):102. 1999.
- Bistoletti P, Hjerpe A. Routine use of endometrial cytology in clinical practice. *Acta Cytol*, 37(6):867. 1993.
- Buratti E, Cefi F, Masserini M, et al. The value of endometrial cytology in a high risk population. *Tumori*, 71(1):25. 1985.
- Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM, Cangiarella JF. Clinical implications of atypical glandular cells of undetermined significance, favor endometrial origin. *Cancer*, 93(6):351. 2001.
- Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*, 89(8):1765. 2000.
- Gu M, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol*, 45(4):555. 2001. Husain OAN, Butler EB: *A colour atlas of gynecological cytology*. Wolfe medical publications Ltd. London. 1989.
- Jiménez-Ayala M, Vilaplana E, Nogales Ortiz F, Nogales Fernández F. *Citopatología ginecológica*. Editorial científico-médica. Barcelona. 1985.
- Klemi PJ, Alanen KA, Salmi T. Detection of malignancy in endometrium by brush sampling in 1042 symptomatic patients. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 5(3):222. 1995.
- Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, et al. Screening of asymptomatic women for endometrial cancer. *CA Cancer J. Clin.* 31(5):300-17. Sep-Oct. 1981.
- Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, *et al.* Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet. Gynecol*, 64(1):1. 1984.
- Robboy SJ, Anderson MC, Russell R. *Pathology of the female reproductive tract*. Churchill Livingstone. London. 2002.
- Santamaría M. Citología de endometrio. En: *laboratorio y atlas de citología*. Viguer JM, García del Moral R. Interamericana. McGraw-Hill, 111. 1995.
- Tajima M, Inamura M, Nakamura M, *et al.* The accuracy of endometrial cytology in



- the diagnosis of endometrial adenocarcinoma. *Cytopathology*, 9(6):369. 1998.
- Wied GL, Keebler CM, Koss LG, et al. *Compendium on diagnostic cytology. Tutorials of Cytology. Seventh edition.* Chicago. 1992.
- Wu HH, Schuetz MJ 3rd, Cramer H. Significance of benign endometrial cells in Pap smears from postmenopausal women. *J. Reprod. Med.*, 46(9):795. 2001.
- Zaino RJ. Interpretation of endometrial biopsies and curettings. Silverberg SG, ed. *Biopsy interpretation series.* Lippincott-Raven. Philadelphia. 1996.



8

CITOLOGÍA VULVAR

César Lacruz Pelea
Juliana Fariña González

Técnica

Vulva normal

Infecciones vulvares

Específicas (Condiloma acuminado, herpes genital, "molluscum contagiosum", chancro sifilítico, chancroide, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo)

No específicas (Oxiuriasis, candidiasis, tricomoniasis)

Terminología de las lesiones vulvares

Alteraciones epiteliales no neoplásicas (Liquen escleroso, hiperplasia epitelial escamosa)

Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN)

Tumores vulvares

Carcinoma epidermoide

Hidradenoma papilífero

Enfermedad de Paget

Adenocarcinoma de glándula de Bartholino

Melanoma

Bibliografía recomendada



Los genitales externos femeninos están constituidos en su totalidad por la vulva que incluye labios mayores, labios menores, monte de Venus, clítoris y vestíbulo vaginal. La vulva puede ser afectada por enfermedades confinadas exclusivamente a este área o por procesos patológicos que ocurran primariamente en otras zonas cutáneas o en vagina. En la identificación de todos estos procesos vulvares la citología ha sido muy criticada argumentando que, en esta localización, el método citológico pocas veces pone de manifiesto lesiones no sospechadas por el cuadro clínico. En la pérdida de credibilidad han influido también los pobres resultados obtenidos por la citología en el estudio de las mal denominadas "distrofias vulvares", cuya terminología ha experimentado profundas modificaciones y que en su mayoría corresponden a procesos dermatológicos tales como liquen simple, liquen escleroso y atrófico, neurodermitis, psoriasis, etc., que requieren diagnóstico histológico. De esta forma, pese a ser la vulva la región más asequible del aparato genital femenino, el estudio citológico de sus lesiones no está muy extendido o valorado. No obstante, con indicaciones adecuadas —patología tumoral e inflamatoria— la citología vulvar es un método muy válido para añadir un sólido sustrato morfológico al juicio clínico, lo que permite un tratamiento y control de la paciente más rápido y seguro que si no se aplica. Además, en contraste con la biopsia, puede aportar una evaluación del epitelio vulvar mucho más extensa, con lo que se consigue mayor precisión y selectividad a la hora de indicar la necesidad de ésta y su localización. Así pues, se puede considerar que la citología vulvar tiene indicaciones claras tanto en procesos inflamatorios como neoplásicos, siendo también de utilidad en el control postoperatorio de estos últimos, y todo ello de una forma sencilla, inocua, con muy bajo costo y altamente fiable en manos experimentadas.

TÉCNICA

Consiste en el raspado de la lesión, previo lavado vulvar con suero salino, mediante una hoja de bisturí o el canto de un portaobjetos seguido de la extensión



cuidadosa procurando que el material quede en una capa fina. Puede realizarse también la toma después de dejar cinco minutos en la zona una gasa empapada en suero. Todas estas maniobras humectantes tienen como misión ablandar la superficie y poder obtener un material celular más rico debido a que la sequedad del epitelio vulvar hace que la exfoliación sea escasa. En aquellos casos en que la lesión muestre una superficie gruesa, costrosa o hiperqueratósica, conviene raspar varias veces para desprender dicha capa y obtener células de estratos más profundos. Algunos autores recomiendan realizar un raspado sistemático en tres tiempos (superficial, medio y profundo) que se extienden de forma individualizada. Por otra parte, en lesiones erosivas y ulcerosas, puede obtenerse material con el método menos energético de la impronta, aunque se disminuye la seguridad al obtenerse un material más escaso. El resto del procesado, fijación y tinción, es exactamente igual al utilizado en cérvix.

VULVA NORMAL

El aspecto citológico depende de la zona donde se realice la toma, bien sean labios mayores, menores, o vestíbulo. En el primer caso, el cuadro es similar a la citología cutánea, con abundantes escamas queráticas anucleadas y células superficiales de núcleos picnóticos. En la segunda localización predominan las células de estratos superficiales y medios no queratinizadas. Por último, las tomas procedentes del vestíbulo son superponibles a las vaginales, comprobándose incluso la presencia de cambios cíclicos hormonales y la presencia de flora vaginal habitual.

INFECCIONES VULVARES

Existe una amplia variedad de infecciones que pueden afectar a la vulva. Un grupo de ellas pueden considerarse como específicas o de localización preferente vulvar, mientras que el otro corresponde a procesos infecciosos que, aun no siendo específicos de vulva, pueden producir cuadros inflamatorios intensos en ésta (**ver cuadro**).

Como se puede observar, en las infecciones de origen viral del primer grupo y en las tres del segundo es posible un diagnóstico citológico, mientras que en el resto debe realizarse por serología o por métodos bacteriológicos (tinciones, cultivo). Se exponen a continuación las características morfológicas de las infecciones diagnosticables con el método citológico.



PROCESOS INFLAMATORIOS VULVARES

A.- ESPECÍFICOS O DE LOCALIZACIÓN PREFERENTE

<u>PROCESO</u>	<u>MICROORGANISMO</u>	<u>MÉTODOS DIAGNÓSTICOS</u>
Condiloma acuminado	Papilomavirus	Citología. Histología. Biología Molecular.
Herpes genital	Virus Herpes	Citología. Cultivo. Serología.
<i>Molluscum contagiosum</i>	Poxvirus	Citología. Histología.
Chancro sífilítico	<i>Treponema pallidum</i>	Campo oscuro. Fluorescencia. Serología.
Chancroide	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Cultivo. Gram.
Granuloma inguinal	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Tinciones de Giemsa y plata.
Linfogranuloma venéreo	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Serología (serotipos L ₁ L ₂ , L ₃).

B.- NO ESPECÍFICOS

<u>PROCESO</u>	<u>MICROORGANISMO</u>	<u>MÉTODOS DIAGNÓSTICOS</u>
Oxiuriasis	Oxiuros	Citología
Candidiasis	Candida	Citología
Tricomoniasis	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Citología

ESPECÍFICAS

Condiloma acuminado

El término acuminado hace referencia a la forma espiculada de estas turnoraciones que las hace semejantes al extremo afilado de las hojas del olivo. Son pues lesiones espiculadas, de crecimiento exofítico, única o múltiples, que pueden llegar a alcanzar un gran tamaño. Los tipos de PVH que suelen estar implicados en estos condilomas excrecentes son los denominados de bajo riesgo (6 y 11), por lo que la posibilidad de transformación maligna es muy escasa. El cuadro citológico no difiere esencialmente del ya comentado en cérvix, pudiendo observarse coilocitos y disqueratocitos con las características alteraciones nucleares (**figs. 1 y 2**). Estas lesiones virales deben ser diferenciadas de la *micropapilomatosis vestibular*, no relacionada con PVH, que se presenta como pequeñas lesiones papilares, sin tendencia confluyente, en introito y cara interna de labios menores. En el raspado de estas lesiones no se observan las alteraciones citopáticas por PVH.

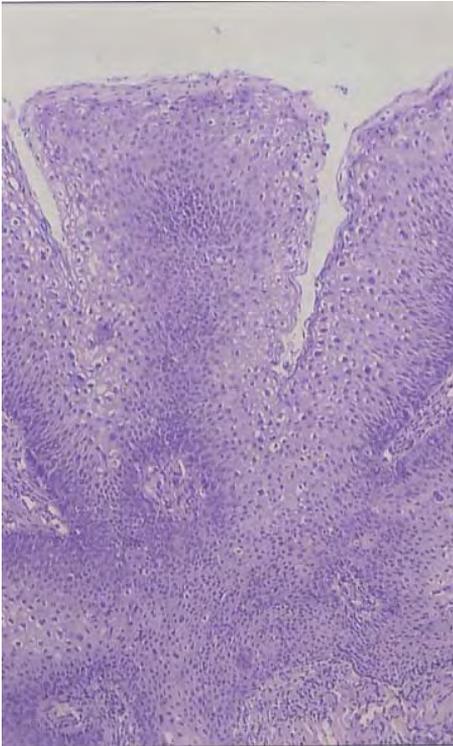


Figura 1. Condiloma acuminado. Proliferación papilar del epitelio con atipia coilocítica de los estratos más superficiales.

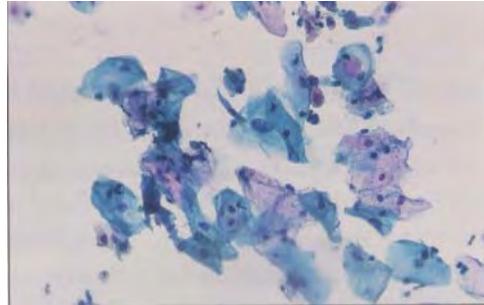


Figura 2. Condiloma acuminado. En el raspado citológico se observan células escamosas con alteraciones nucleares y cavidades citoplásmicas o pequeños disqueratocitos.

Herpes genital

El herpes *simplex* tipo 2 es el más frecuentemente implicado en esta localización donde produce vesículas muy dolorosas con tendencia a la ulceración. En el líquido de estas vesículas y en el raspado de las lesiones ulceradas pueden identificarse los típicos efectos citopáticos ya descritos en la infección cervical (multinucleación, núcleos esmerilados e inclusiones). (**fig. 3**).

Figura 3. Herpes vulvar.
Sobre un fondo inflamatorio observamos células escamosas multinucleadas con núcleos "esmerilados".

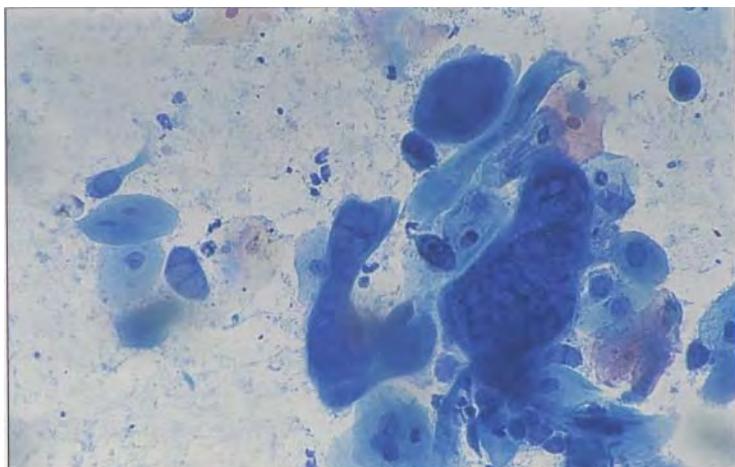
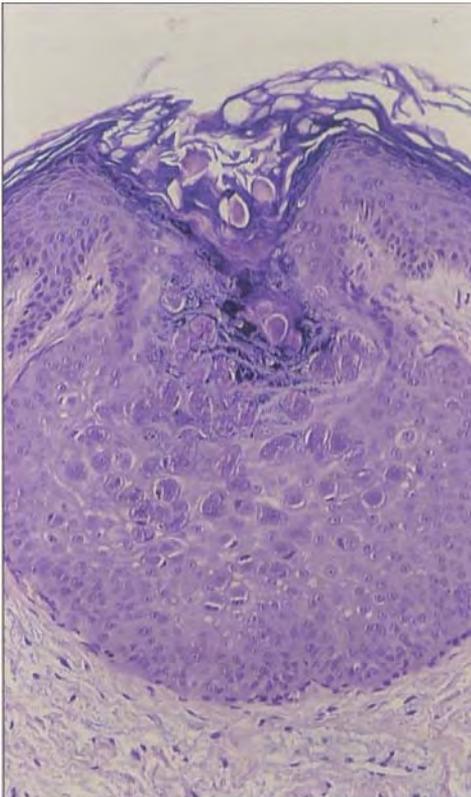




Figura 4. Molusco contagioso. Típica lesión cutánea redondeada, de aspecto brillante y con umbilicación central



“*Molluscum contagiosum*”

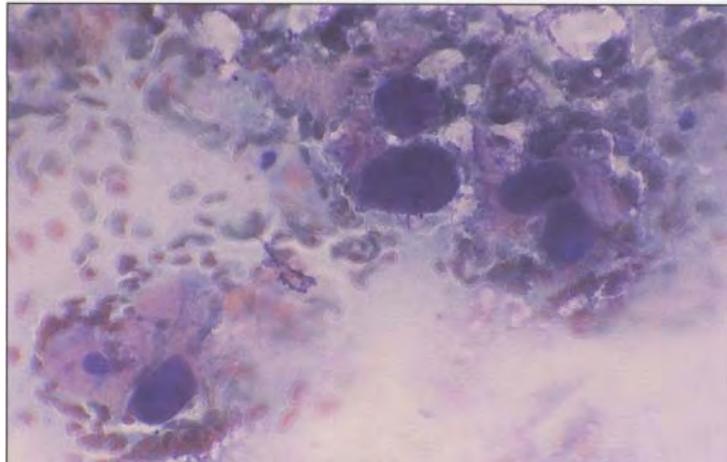
Infección causada por un virus DNA del grupo poxvirus que produce pápulas cutáneas de pequeño tamaño, aspecto céreo y umbilicación central (**fig. 4**). El sustrato histológico consiste en epitelio escamoso invaginado e hiperplásico con inclusiones intracitoplásmicas muy amplias. Estas inclusiones o "cuerpos de molusco" están constituidas por miríadas de virus incluidas en una matriz proteica. En el centro de la lesión las escamas celulares se rompen liberando dichos cuerpos de molusco (**fig. 5**). Estos pueden ser reconocidos en citología como estructuras ovoideas de características tintoriales eosinófilas o basófilas (**fig. 6**).

NO ESPECÍFICAS

Oxiuros, hongos y tricomonas son patógenos que ocasionalmente producen cuadros de vulvitis intensa, con edema y



Figura 6. Molusco contagioso. Raspado citológico en el que se identifican los característicos cuerpos de molusco, redondeados u ovoideos, sobre un fondo hemático con escamas epiteliales.



acusado prurito. La identificación morfológica del agente causal se realiza con facilidad en la extensión citológica siguiendo los mismos criterios ya descritos en el cérvix (**figs. 7, 8, 9, 10 y 11**). Características comunes al extendido inflamatorio vulvar son: la presencia de un fondo inflamatorio con leucocitos, el incremento de células paraqueratósicas debido a un *turnover* celular elevado e, incluso, un cierto aumento en el tamaño nuclear que es preciso tener en cuenta para evitar confusiones con lesiones precancerosas.

TERMINOLOGÍA DE LAS LESIONES VULVARES

Debido a que la mayor parte de la vulva está constituida por piel, una gran variedad de procesos dermatológicos pueden afectarla. Este hecho, unido a las



Figura 7. Oxiuriasis vulvar. Obsérvense dos hembras adultas sobre un fondo inflamatorio intenso.

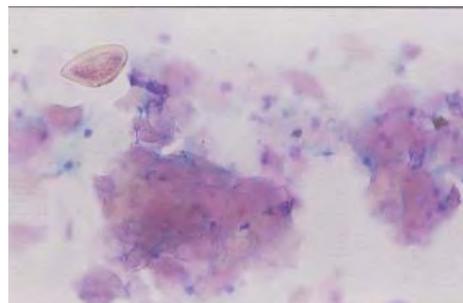


Figura 8. Oxiuriasis vulvar. Típico huevo de oxiuro en el ángulo superior junto con células superficiales y escamas anucleadas.

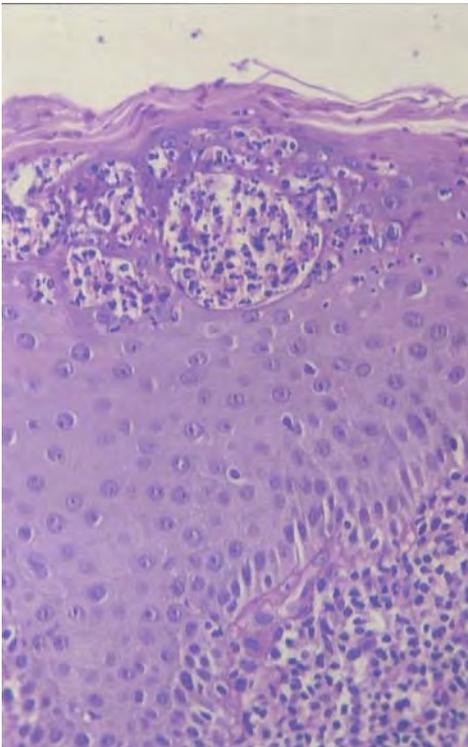


Figura 9. Micosis vulvar. Corte histológico teñido con PAS en el que observamos la presencia de micelios entre las capas celulares superficiales. Compruébese la intensa reacción inflamatoria con formación de microabscesos

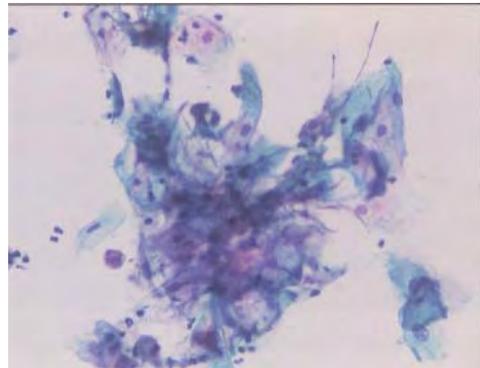


Figura 10. Micosis vulvar. En la extensión se observan acúmulos celulares entremezclados con micelios micóticos

peculiaridades de estos procesos en su localización vulvar, ha dado lugar a una terminología amplia y confusa en la que en muchas ocasiones se utilizaban términos clínicos para designar hallazgos histopatológicos. Después de varios intentos de simplificarla, en 1987 la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvar (ISSVD), siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de

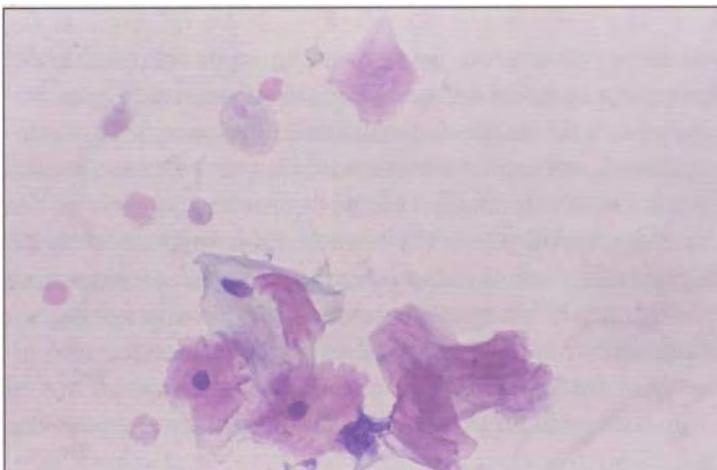


Figura 11. Tricomoniasis vulvar. Grupo de células escamosas con alteraciones inflamatorias inespecíficas junto con un ejemplar de *trichomona* con su característico núcleo excéntrico



CLASIFICACIÓN DE LA ISSVD (1987)

- 1.- TRANSTORNOS EPITELIALES NO NEOPLÁSICOS
 - Liquen escleroso
 - Hiperplasia de células escamosas
 - Otras dermatosis

- 2.- NEOPLASIA VULVAR INTRAEPITELIAL (VIN)
 - VIN I (displasia leve)
 - VIN II (displasia moderada)
 - VIN III (displasia severa-CIS)

Ginecopatólogos, adoptó una nueva nomenclatura (ver cuadro) en la que desaparecen los términos leucoplasia, neurodermatitis, leucoqueratosis, vulvitis leucoplásica, vulvitis hiperplásica, kraurosis vulvar y distrofia, siendo sustituidos por los de liquen escleroso, hiperplasia de células escamosas y otras dermatosis. Por otra parte, en las lesiones premalignas se adopta la misma terminología que en cérvix, denominándose neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) con tres apartados (VIN I, II y III) para designar la displasia epitelial leve, moderada y grave respectivamente. El término VIN III comprende, además de la displasia epitelial grave, los de carcinoma in situ y sus sinónimos de carcinoma intraepitelial, enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat, términos estos que desaparecen de la clasificación.

ALTERACIONES EPITELIALES NO NEOPLÁSICAS

La citología, como ya se ha comentado, no es muy útil en el diagnóstico del *liquen escleroso* y la *hiperplasia epitelial escamosa* debido a su escasa especificidad, pero la importancia clínica de las mismas consiste en que pueden ser confundidas con lesiones neoplásicas, intraepiteliales o invasivas, y en este caso la citología sí es de utilidad para identificar atipia celular. Asimismo, al permitir la realización de amplios muestreos con obtención de material celular de todas las regiones vulvares, puede utilizarse para el control periódico de estas lesiones, ya que tanto el liquen escleroso como la hiperplasia escamosa tienen un cierto grado de capacidad para transformación maligna (**figs. 12 y 13**). En concreto, se relaciona a ambas lesiones, especialmente cuando se dan de forma asociada, con el carcinoma de vulva de tipo diferenciado propio de pacientes postmenopáusicas y sin relación con PVH.

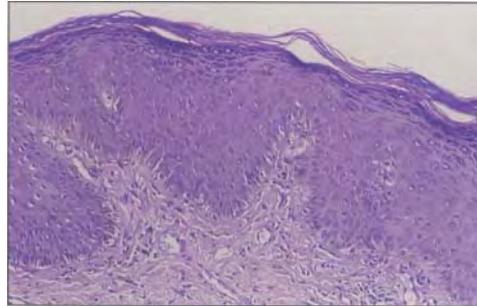
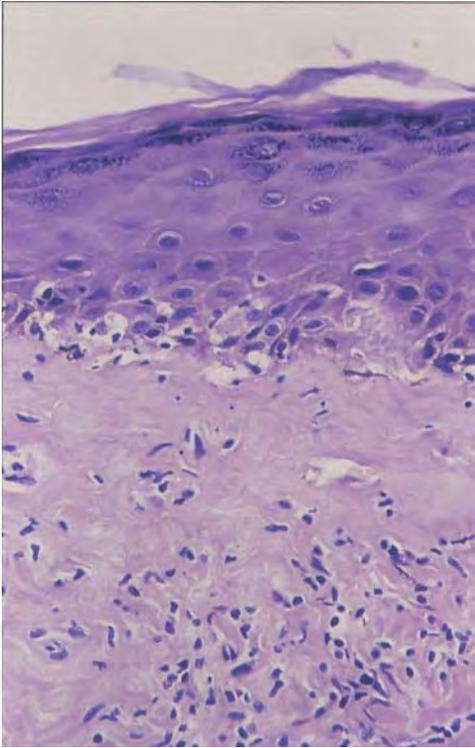


Figura 13. Hiperplasia epitelial escamosa. El epitelio escamoso aparece hiperplásico con acantosis, basal ondulada, capa granulosa hiperqueratosis, pero sin atipia celular.

Figura 12. Liquen escleroso. Característico adelgazamiento del epitelio con degeneración vacuolar de la basal y banda hialina dérmica. Por debajo de esta banda se dispone un infiltrado inflamatorio crónico.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR (VIN)

Existe una tendencia creciente a utilizar la terminología del Sistema Bethesda también en vulva, correspondiendo el VIN I y las alteraciones citopáticas por PVH a SIL de bajo grado (L-VSIL) y el VIN II y III a SIL de alto grado (H-VSIL). Los estudios con técnicas moleculares han mostrado la presencia de ADN de PVH en el 60-90% de estas lesiones, lo que relaciona al *papilomavirus* con gran parte de las lesiones preneoplásicas de esta localización. Desde el punto de vista histológico se reconocen tres tipos de VIN: condilomatoso, basaloide y diferenciado, aislándose más frecuentemente PVH en los dos primeros. Las imágenes citológicas consisten esencialmente en alteraciones nucleares (agrandamiento nuclear, hiper Cromatismo, cromatina granular e irregularidades de la membrana). Para calcular la severidad de la lesión no sirven los criterios basados en el grado de madurez celular empleado en cérvix, ya que las células exfoliadas en vulva son, por lo general, queratinizadas implicando el mayor grado de maduración posible. De esta forma, la severidad de la lesión vulvar debe deducirse del grado de atipia nuclear

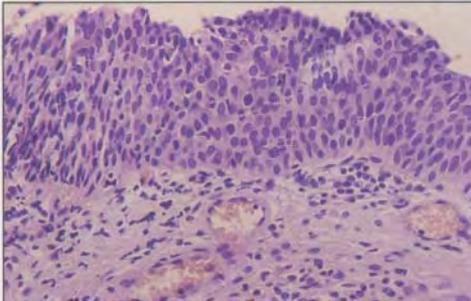


Figura 14. Lesión intraepitelial (VIN). Lesión de alto grado a nivel de vestíbulo, con atipia nuclear y pérdida del gradiente madurativo afectando a todos los estratos.



Figura 15. Lesión intraepitelial (VIN). En varias células del extendido se identifican alteraciones nucleares con aumento del tamaño e irregularidades de la membrana equivalentes a una lesión de bajo grado.

nuclear y de pleomorfismo citoplásmico (**figs. 14 y 15**). Conviene añadir que aproximadamente el 75% de las lesiones intraepiteliales vulvares ocurren antes de la menopausia y que estas pacientes jóvenes tienden a tener focos lesionales múltiples. Debido a esto es recomendable un control y seguimiento de la paciente preferentemente por vulvoscopia y citología.

La infección del epitelio vulvar por PVH puede dar también, en contraposición a las lesiones exofíticas o condiloma acuminado ya descritas en el apartado de infecciones, lesiones planas cuyas extensiones celulares muestran únicamente hallazgos no específicos del tipo de hiper y paraqueratosis. En ocasiones, a estos hallazgos se une un mínimo agrandamiento nuclear y, rara vez, cavitación perinuclear. En biopsia los cambios tampoco son específicos apreciándose acantosis irregular y esbozo de cavitación perinuclear coincidiendo con un engrosamiento del estrato granuloso. En casos de sospecha citológica o histológica de infección por PVH y en ausencia de cambios citopáticos característicos, el diagnóstico sólo será posible con métodos de diagnóstico molecular aplicados tanto a uno como a otro material. Este tipo de lesiones suele regresar casi de forma invariable aunque la presencia de PVH-16 aumenta el riesgo de padecer una lesión de alto grado de 4 a 14 veces.

TUMORES VULVARES

Muchos son los tipos de tumores que pueden afectar a la vulva, pero desde un punto de vista práctico los más frecuentes, o mejor dicho, los menos infrecuentes, se pueden esquematizar de la siguiente forma:



CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES VULVARES

- Tumores escamosos
 - Papiloma escamoso
 - Carcinoma epidermoide
 - Queratinizante
 - No queratinizante
 - Basaloide
 - Verrucoso

- Tumores glandulares
 - Hidradenoma papilífero
 - Enfermedad de Paget
 - Adenocarcinoma de glándula de Bartholino

- Tumores melanocíticos
 - Nevus
 - Melanoma

- Otros tumores
 - Linfomas
 - Tumores de partes blandas

De todos ellos, los tumores escamosos son, con gran diferencia, los más frecuentes, bastante menos los glandulares y de rara aparición en esta localización melanoma y linfoma. Los de partes blandas se dan sólo de forma ocasional en vulva y desde el punto de vista citológico no tienen interés diagnóstico. A continuación describimos las características de los menos infrecuentes incluyendo también el adenocarcinoma y el melanoma por sus problemas de diagnóstico diferencial con éstos.

CARCINOMA EPIDERMOIDE

Representa aproximadamente el 5% de todos los cánceres ginecológicos, lo que le sitúa en el cuarto lugar de las neoplasias malignas del tracto genital femenino por detrás de cérvix, endometrio y ovario. Actualmente, se acepta que la etiología del cáncer vulvar no es única coexistiendo dos grandes grupos. Uno, de predominio en mujeres jóvenes, asociado a PVH oncogénico y por lo tanto precedido de VIN, y otro, propio de pacientes postmenopáusicas, asociado, o no, a alteraciones epiteliales del tipo liquen escleroso-hiperplasia de células escamosas. Desde el punto de vista histológico, el primer grupo suele mostrar un patrón condilomatoso



o basaloide, mientras que la mayoría del segundo son de tipo diferenciado-queratinizante (**fig. 16**). La citología es muy similar al carcinoma epidermoide de cérvix, aunque generalmente el tamaño celular y la frecuencia de queratinización son mayores (**figs. 17 y 18**). Si la toma no incluye células de capas profundas, se corre el riesgo de falsos negativos al observarse solamente grupos de células queratinizadas de tipo paraqueratósico con discreta alteración nuclear (**fig. 19**).

El *carcinoma verrucoso* es una variedad de carcinoma epidermoide muy bien diferenciada, de crecimiento exófitico, con márgenes y base tumorales de bordes romos y muy escasa capacidad metastatizante. El término engloba al de "condiloma gigante" acuñado por Buschke y Lówenstein en 1925 ya que no existen diferencias clínicas ni morfológicas que obliguen su separación. En la génesis suele estar implicado un PVH de bajo riesgo oncogénico (tipos 6-11). Su diagnóstico

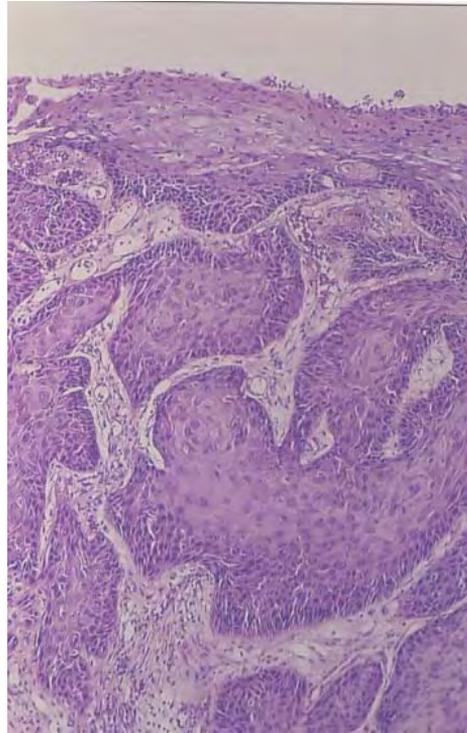


Figura 16. Carcinoma epidermoide. Pese a un elevado grado de madurez celular, el tumor muestra un crecimiento netamente infiltrante. Obsérvese la escasa atipia nuclear de las células superficiales.

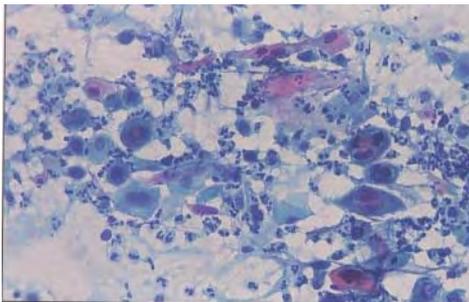


Figura 17. Carcinoma epidermoide. Se observa, sobre fondo sucio la abundante presencia de células escamosas malignas frecuentemente queratinizadas.

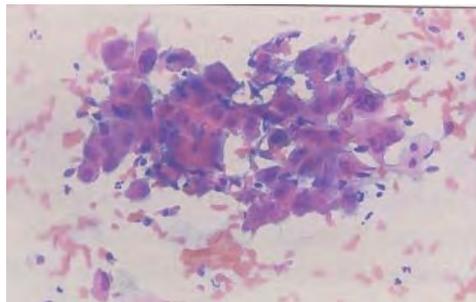


Figura 18. Carcinoma epidermoide. La extensión procede de un tumor no queratinizante estando constituida por una placa de células neoplásicas con acusadas alteraciones nucleares.

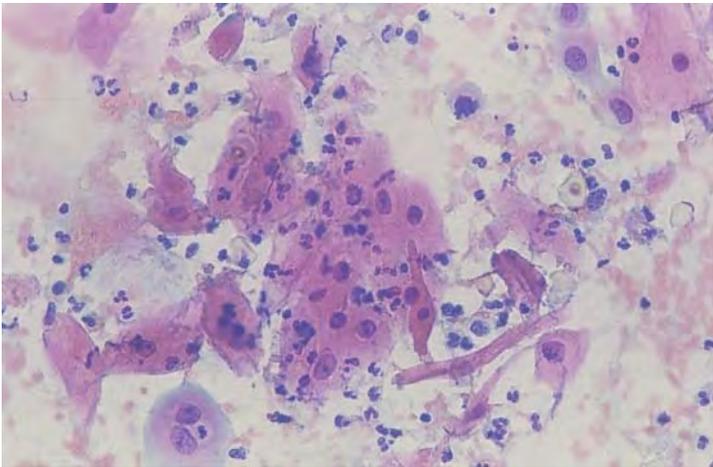


Figura 19. Carcinoma epidermoide. Pese a mostrar un fondo de diátesis tumoral característico, las alteraciones celulares no son lo suficientemente acusadas para asegurar con certeza la presencia de un neoplasia infiltrante.

citológico entraña dificultades prácticamente insalvables, ya que en la mayoría de los casos sólo se observan escamas anucleadas en la extensión.

HIDRADENOMA PAPILÍFERO

Es un tumor benigno de anejos cutáneos, originado en las glándulas sudoríparas apocrinas de los labios mayores o de las regiones perineal o perianal. El tumor suele medir pocos milímetros y crece en el interior de una cavidad quística recubierto por piel normal, por lo que si la lesión no se erosiona no es posible la obtención de células diagnósticas. La cavidad se encuentra ocupada por una proliferación de papilas y luces glandulares tapizadas por epitelio prismático

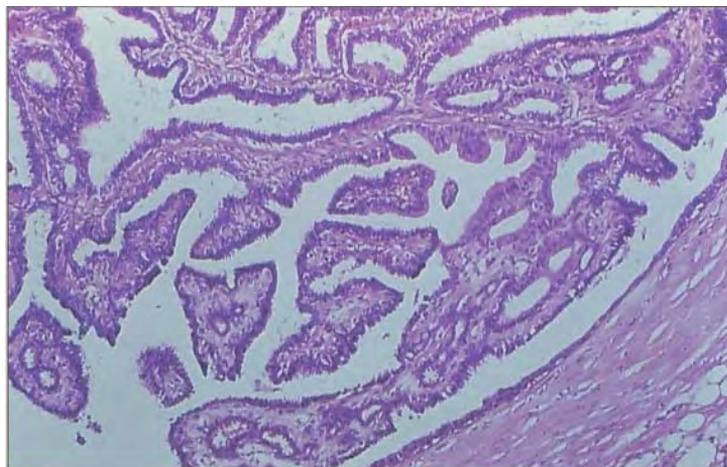
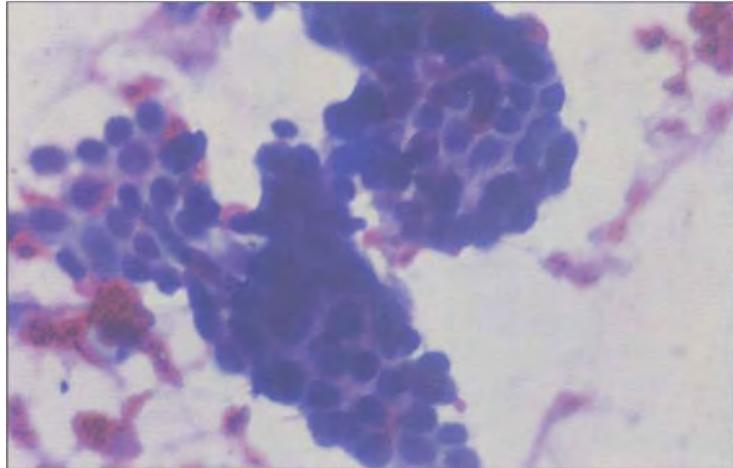


Figura 20.
Hidradenoma papilífero.
Se observa un espacio quístico ocupado por una proliferación papilar compleja. En algunas células se evidencia diferenciación celular apocrina.



Figura 21. Hidradenoma papilífero. Grupo papilaroide de células glandulares mostrando una distribución celular regular e isomorfía nuclear. Compárese esta imagen con la extensión del adenocarcinoma de glándula de Bartholino.



monoseriado. Este epitelio muestra diferenciación apocrina y se dispone sobre una capa de células mioepiteliales (**fig. 20**). En la citología se ponen de manifiesto grupos glandulares papilares que pueden ser confundidos con adenocarcinoma. Para evitarlo es preciso dos cosas: en primer lugar, pensar en esta posibilidad, y en segundo, comprobar la ausencia de atipia nuclear y la presencia de células mioepiteliales y/o diferenciación apocrina (**fig. 21**).

ENFERMEDAD DE PAGET

Es una forma de carcinoma intraepitelial, de localización vulvar o mamaria, en el que se produce una proliferación neoplásica de células glandulares en el seno del epitelio escamoso (**fig. 22**). El origen no es muy claro ya que en muchas

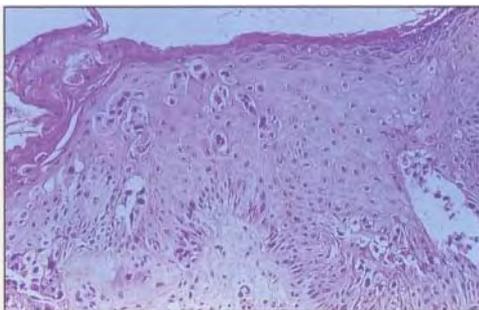


Figura 22. Enfermedad de Paget. Corte histológico mostrando la invasión del epitelio escamoso por células tumorales que alcanzan la superficie.

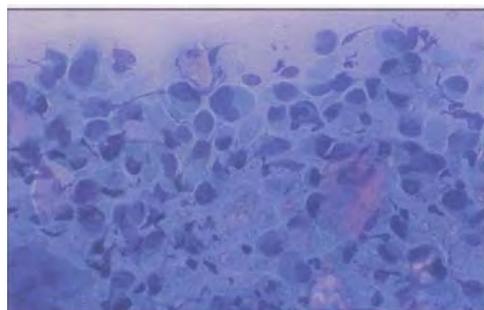


Figura 23. Enfermedad de Paget. Extensión densamente celular con abundantes células de Paget de núcleos voluminosos. En ocasiones estos núcleos aparecen rechazados por moco intracitoplásmico.



ocasiones no se encuentra un adenocarcinoma subyacente que lo explique. Clínicamente, se presenta como un área vulvar insensible, rojiza y granular. El raspado de la lesión muestra características células redondeadas de citoplasma basófilo o vacuolizado, con núcleo voluminoso generalmente excéntrico. Estas células se encuentran de forma individualizada entremezcladas con células escamosas maduras (**fig. 23**). Las células vacuolizadas suelen ser PAS diastasa y mucicarmín positivas.

ADENOCARCINOMA DE GLÁNDULA DE BARTHOLINO

Los tumores malignos de la glándula de Bartholino son bastante raros dividiéndose a partes iguales entre carcinoma escamoso, similar al ya descrito, y adenocarcinoma. Este último suele ser moderadamente diferenciado y contiene mucina intracitoplásmica. Desde el punto de vista citológico no difiere del cuadro encontrado en otros adenocarcinomas mucosecretorios de origen en el tracto genital (**fig. 24**). Como ya se ha comentado, y a diferencia del hidradenoma, la atipia celular es mayor, no observándose ni células mioepiteliales ni de metaplasia apocrina.

MELANOMA

Como cualquier otra región cutánea la vulva no escapa a la presencia de esta neoplasia. La citología suele mostrar patrones monocapa de células poco cohesivas, redondeadas o fusiformes. Los núcleos son voluminosos, a veces múltiples, vesiculosos y con nucléolos prominentes. La presencia de pigmento parduzco intracitoplásmico en algunas de estas células es muy útil para reconocer la estirpe

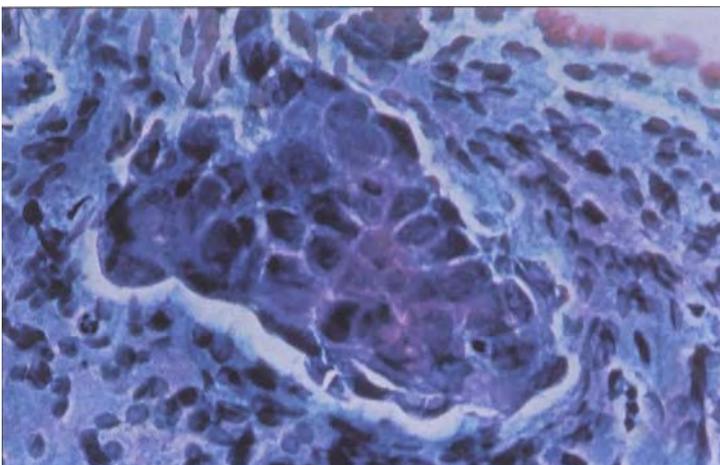
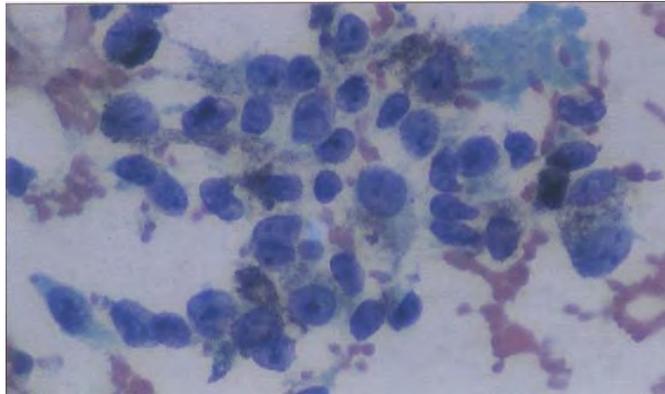


Figura 24. Adenocarcinoma de glándula de Bartholino. Fondo sucio de diátesis tumoral sobre el que se aprecia un grupo glandular con caracteres malignos.



Figura 25. Melanoma vulvar. Extensión monocapa con células malignas aisladas de núcleos vesiculosos. Algunas de estas células muestran pigmento parduzco intracitoplásmico de aspecto melánico



tumoral (**fig. 25**). En ausencia de este pigmento el cuadro citológico puede ser muy similar al del Paget, siendo útil el recurrir a técnicas de inmunocitoquímica para diferenciarlos (HMB-45, S-100).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aleman J, Jiménez-Ayala M, Saiz F, y cols. Cuadros citopatológicos de las lesiones vulvares. *Citología*. 3:171. 1981.
- Dennerstein GJ. The cytology of the vulva. *J Obstet Gynaeco Brit Cwlth*. 75:603. 1968. Fiedrich EG. New nomenclature for vulvar disease. *Obstet and Gynec* 47:122. 1976. Hustin J, Donnay M, Hamels J. Identification of papillary hidroadenoma of the vulva by imprint cytology. *Acta Cytol*. 24:466. 1980.
- Imachi M, Tsukamoto N, Shigematsu T y cols. Cytologic diagnosis of primary adenocarcinoma of Bartholin's gland. *Acta Cytol*. 36:167. 1992.
- Jiménez-Ayala M, Vilaplana E, Nogales F, Nogales F. (eds.) *Citopatología Ginecológica*. 2.^a edición. Editorial Científico Médica. Barcelona. 1985.
- Jiménez-Ayala M, Jiménez-Ayala B. Terminology for vulvar cytology based on the Bethesda System. *Acta Cytol*. 46:645. 2002.
- Kashimura M, Matsuura Y, Kawagoe T y cols. Cytology of vulvar squamous neoplasia. *Acta Cytol*. 37:871. 1993.
- Keebler CM, Somrak TM (eds). *The manual of cytotechnology*. ASCP Press. Chicago. 1993. Koss LG. *Diagnostic cytology and its histologic basis*. 4th edition. Lippincott. Philadelphia. 1992.
- Masukawa T, Friedrich EG Jr. Cytopathology of Paget's disease of the vulva. *Acta Cytol*. 22:476. 1978.
- Nauth HF, Boger A. New aspects of vulvar Cytology. *Acta Cytol*. 26:1.1982.
- Nuovo GJ. PCR in situ hybridation. *Protocols and applications*. Rayen press. New York.1992. Saiz F, Jiménez-Ayala M, Alemán J y cols. Ocho años de experiencias en el citodiagnóstico vulvar. *Citología*. 3:103. 1981.
- Viguer JM, García R. *Laboratorio y atlas de citología*. Interamericana-McGraw-Hill. Madrid. 1995.



9

CONTROL DE CALIDAD Y NUEVAS TECNOLOGÍAS

José Antonio Giménez Más

Estrategias de calidad

Estrategias de reclutamiento y seguimiento

Calidad de la toma de la muestra citológica

Técnicas automáticas de extensión de la muestra

Control de calidad de la observación

Nuevas tecnologías

Métodos automáticos de visualización

Impacto económico de los dispositivos automáticos

Expectativas de los dispositivos automáticos

Bethesda 2001: Criterios sobre automatización

Conclusiones

Bibliografía recomendada



La prevención de las enfermedades es siempre deseable pero en muchas ocasiones no existen posibilidades reales de ponerla en práctica. En términos generales se podría afirmar que para que un programa de cribado de cáncer sea efectivo debería cumplir los siguientes criterios:

- El cáncer debe ser frecuente.
- El método debe ser eficaz para detectar estadios precoces de la enfermedad.
- El tratamiento en este estadio debe ser eficaz.
- Los estadios precoces de la enfermedad deben tener mejor pronóstico.
- El método de cribado debe ser aceptable para la población.

Aunque existen diferencias muy significativas en cuanto a la incidencia por áreas geográficas, puede afirmarse que todos estos criterios se dan en el cáncer de cérvix siendo un problema mayor en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados.

En los años 40 Papanicolaou y Traut propusieron el estudio citológico cérvico-vaginal como método de detección precoz de cáncer de cérvix, rutina que se ha ido difundiendo paulatinamente por muchos países y de la que se ha derivado una indiscutible prevención de dicha enfermedad. En España, los programas de cribado del cáncer de cérvix uterino se han ido extendiendo progresivamente desde su inicio, hace algo más de 30 años. En la actualidad se enmarca dentro del "Plan integral de atención a la mujer" en donde desde 1993 se ofrece cobertura gratuita a las mujeres incluidas entre los 35 y 64 años, haciéndose especial énfasis en aquellos grupos considerados de riesgo como enfermedades de transmisión sexual, promiscuidad y bajo nivel socioeconómico aun en el caso de que se encuentren fuera de estos rangos de edad (de hecho se realizan frecuentemente citologías a mujeres a partir del inicio de relaciones sexuales). A pesar de que sólo un 31,2 % de la población diana ha sido controlada en el año 2000, el cumplimiento de este programa ha supuesto un volumen de trabajo muy considerable que además va en aumento ya que la población va respondiendo progresivamente a la oferta (5,5% de incremento en el año 2000 respecto al anterior 1999). Esto se ha traducido, en lo que a diagnóstico se refiere, en



la saturación de las secciones de diagnóstico citológico de los servicios de Anatomía Patológica y con alguna frecuencia se han detectado demoras de varios meses (en el mencionado plan integral se estableció que no debería superar los 30 días). Este hecho, además de ser éticamente reprochable por las responsabilidades que entraña, puede dar lugar a reclamaciones justificadas y además es absolutamente contradictorio con la finalidad médico-preventiva que anima dicha oferta sanitaria.

Si bien el cáncer de cuello uterino puede aparecer a cualquier edad, la mayor parte de los casos se presentan en la quinta y sexta década de la vida, mientras que las lesiones precursoras aparecen preferentemente antes, alrededor de los 35 años, lo que evidencia un prolongado periodo de latencia en la mayoría de los casos. Las relaciones sexuales precoces, la promiscuidad, las inmunodeficiencias y el tabaquismo son factores que aumentan el riesgo. España puede ser considerada área geográfica de bajo riesgo de cáncer de cérvix: la probabilidad de que una mujer española desarrolle un cáncer de cérvix antes de los 75 años es de 0,5 a 1%, es decir, una de cada 200 ó 100 mujeres. Por ello la expectativa de encontrar casos positivos es proporcionalmente pequeña, lo que fuerza una tendencia a la rutinización del trabajo de lectura y diagnóstico citológicos cuyo mayor riesgo es la aparición de los denominados falsos negativos, es decir, que algunos casos realmente positivos pasen, por una u otra razón, desapercibidos. El número de éstos constituye una cifra que ronda el 20-30% según las casuísticas, lo que establece una tasa de sensibilidad del 70-80% el cual, sin cuestionar la eficacia del denominado test de Papanicolaou sí que evidencia que tiene sus límites y obliga a establecer periodos de control ajustados. Puede aceptarse que los programas de detección precoz se asocian a decrementos muy importantes en las tasas de mortalidad del cáncer de cérvix pero tienen un coste organizativo y económico que es preciso asumir con responsabilidad y con las debidas medidas de control de calidad para las que las nuevas tecnologías pueden ser de considerable ayuda.

ESTRATEGIAS DE CALIDAD

Para mejorar la eficacia de los programas de cribado del cáncer de cuello uterino se han establecido estrategias diversas.

ESTRATEGIAS DE RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO

La mayor parte de las mujeres afectadas por un cáncer de cuello uterino no se habían sometido de forma regular a un test de Papanicolaou. Teniendo en cuenta



que, en principio, toda mujer que haya tenido relaciones sexuales está expuesta al cáncer de cuello uterino, se debería marcar como principal objetivo extender al máximo la población bajo control. Deberían revisarse los motivos (sociológicos, culturales, sanitarios, etc.) por los que algunas mujeres rehúsan la oferta de cribado, especialmente a partir de los 50 años, ya que es a partir de esta edad cuando surgen los casos en los que la enfermedad está en una fase más avanzada, y quizás instar a la administración a un seguimiento puntual de las mujeres no controladas recordándoles y aconsejándoles periódicamente.

El concepto de coste-efectividad de los programas de cribado del cáncer de cérvix está ligado a las estrategias de reclutamiento (población general, grupos de riesgo, etc.) y seguimiento (periodicidad de las tomas en condiciones normales y patológicas) de la población. El objetivo de estos programas es la prevención del cáncer cervical invasivo y teniendo en cuenta que su estadio avanzado está ligado a bajas tasas de supervivencia (90% para el estadio 1 y 10-15% para el estadio 4) y que al menos la mitad de las lesiones *in situ* progresan a formas invasivas, cualquier programa que detecte lesiones incipientes sería efectivo.

Según Fash, los principales componentes de un programa de cribado son los siguientes:

- Nivel de organización.
- Edad de inicio.
- Edad de interrupción.
- Intervalo de tomas.
- Estrategias de control de los positivos.

En términos generales, propone una edad de inicio entre 25 y 35 años y una edad de cese entre 65 y 70, siempre que haya un mínimo de tres citologías negativas. Igualmente establecería una periodicidad de control en un intervalo de 3 a 5 años. Ante recursos limitados es preferible ampliar la masa de población controlada (aunque sea una sola citología en su vida) que limitarse a un control perfeccionista de una pequeña población.

No obstante, el intervalo recomendado es variable según los autores y estos mismos varían sus criterios a lo largo de consecutivas publicaciones. Modelos de frecuencia de cribado indican que incluso un control cada 10 años reduciría la frecuencia de cáncer invasivo en alrededor de dos tercios, de hecho el grupo más numeroso de mujeres que mueren de cáncer de cérvix procede de las que nunca han seguido un programa de cribado y la mayoría tienen más de 50 años de edad.

Por todo ello, el mayor nivel coste efectivo se alcanza controlando mujeres de alto riesgo previamente no chequeadas. Para evitar el estigma social que supone clasificar a las mujeres en alto y bajo riesgo es recomendable informar a



las pacientes de los factores de riesgo y que ellas mismas decidan sobre la frecuencia de los controles. Bristow recomienda control de todas las mujeres que sean o hayan sido sexualmente activas a partir de los 18 años. Tras tres citologías negativas el control se puede realizar cada tres años a excepción de los casos con uno o más factores de riesgo (historia de múltiples compañeros sexuales, multiparidad, infecciones sexuales previas, especialmente HPV, Pap anormal previo, bajo nivel socioeconómico, fumadora de hace tiempo). Las mujeres con histerectomía vaginal sin antecedentes de displasia no precisan ser controladas. A similares consecuencias llegan otros autores.

Para controlar la aparición de displasias es conveniente controlar la incidencia de la infección por HPV pero la evolución a carcinoma infiltrante depende, además, de otros factores. Actualmente se propone monitorizar a las pacientes con serotipos (HPV-PCR) de alto riesgo para evitar el desarrollo de cáncer invasivo.

CALIDAD DE LA TOMA DE LA MUESTRA CITOLÓGICA

La calidad de la toma citológica es de vital importancia para asegurar que la muestra represente la totalidad del cérvix que se está estudiando en evitación de falsos negativos, de los que dos tercios son atribuibles a errores de muestreo. La idoneidad de los instrumentos de toma y la formación del personal que practica la toma son los determinantes de dicha calidad. Sin embargo no hay unanimidad sobre qué hechos deberían ser los que permitan asegurar la calidad de la muestra. Se ha dicho que la presencia de células endocervicales y/o metaplásicas sería evidencia de que ha sido barrida la zona de transición que es donde con mayor frecuencia asientan las lesiones. Sin embargo, la ausencia de dichas células no permite afirmar categóricamente que la toma no sea de calidad ya que la zona de transición varía según la edad, partos, o con la toma de anticonceptivos y la incidencia de lesiones en muestras de este tipo no difiere respecto a las otras.

TÉCNICAS AUTOMÁTICAS DE EXTENSIÓN DE LA MUESTRA

La extensión citológica manual sobre el porta requiere un mínimo entrenamiento previo para que las células sean extendidas homogéneamente, evitando grandes grumos que dificulten o imposibiliten la lectura. Incluso en las mejores circunstancias muchas células no son aprovechables para la observación microscópica. Como alternativa a esta forma manual de extensión han surgido procedimientos automáticos que requieren que la muestra sea depositada en un líquido fijador que preserva las células en vez de extenderlas manualmente sobre



el porta-objetos. La muestra así fijada y preservada es procesada automáticamente para que tras filtración (ThinPrep, CYTYC Corp., USA) o tras centrifugación en gradientes de densidad (AutoCyte PREP System, Tripath Imaging, USA) se obtenga una extensión celular monocapa que permite una mejor observación. Aunque existen algunas reticencias derivadas sobre todo de la menor presencia de células endocervicales que reflejan proporcionalmente la disminución total de células extendidas parece haber coincidencia en señalar que mejora la detección de lesiones y se reduce el tiempo de observación.

Existe casi unanimidad en la valoración de estos equipos (ThinPrep y AutocytePrep) respecto a que aportan una sustancial mejora en la calidad de las muestras, lo que incrementa la sensibilidad de la lectura (74 frente al 67%), sin variación apreciable en especificidad, lo que no impide que algunos autores vean inconvenientes derivados de un necesario reentrenamiento ya que existen algunos cambios celulares derivados del cambio metodológico, dudas sobre la representatividad de la muestra, etc. Los motivos que justifican esta mejora son los siguientes: Los dispositivos de toma de la muestra permiten obtener alrededor de 1 ó 2 millones de células, se estima que, de éstas, con los procedimientos habituales (espátulas de madera, bastoncillos de algodón, etc.) se retienen sin que pasen al porta entre el 38 y el 80%. Por el contrario, el sistema de toma basada en fijadores líquidos utiliza la totalidad de las células que son recogidas en el medio fijador. Tras homogeneizarlo, unas 70.000 células de la muestra, cantidad que se considera representativa, pasan al porta en inmejorable calidad de preservación, en extensión monocapa. Se reducen además elementos que dificultan la lectura como hematíes, células inflamatorias y conglomerados celulares. Este proceder permite reducir al menos cuatro veces los errores de muestreo, lo que junto con una mayor calidad de la extensión citológica, determina una evidente reducción de falsos negativos. Este método fue aceptado por la FDA para sustituir a la técnica manual de extendido citológico en el cribado del cáncer de cérvix.

CONTROL DE CALIDAD DE LA OBSERVACIÓN

Parte del éxito de los programas de cribado del cáncer de cérvix estriba en el control de los "falsos negativos". Se habla de cifras de 5 al 25% de "falsos negativos" pero en muchas publicaciones no se conceptúa el término. Se considera que entre el 70 y 90% de los "falsos negativos" son debidos a errores de muestreo y que las células displásicas de pequeño tamaño o las agrupadas en acúmulos son más difíciles de detectar y, por tanto, la causa más frecuente de errores de interpretación. La sensibilidad del sistema en su totalidad se considera entre el 50



y el 90%. Sawaya considera que, de las mujeres que desarrollan cáncer de cérvix, el 50% no han sido estudiadas. Del 50% restante, el 10% no han sido bien seguidas. El resto procede del grupo de mujeres sometidas a los programas de cribado y son la consecuencia de tumores que surgen del periodo de intervalo, errores de la toma o de interpretación citológica. Un tercio de los falsos negativos son atribuibles a errores de detección. Si se tiene en cuenta que el número de casos positivos detectados en el cribado sobre población general es escaso y que cada frotis citológico contiene alrededor de 300.000 células, será fácil comprender que el proceso de lectura tienda a convertirse en un trabajo en el que el cansancio, la rutinización y la noción preconcebida de normalidad sean factores muy adversos. Se ha considerado que un examen atento demanda al menos entre 5 y 10 minutos de observación como media, lo que significa no más de 60-80 citologías por día de trabajo y observador. En 1988, en un intento por controlar la rutinización, los *Clínica/ Laboratory Improvement Amendments* establecieron como medida de control de calidad el reexamen (contradespistaje) de al menos un 10%, al azar, de los casos negativos en una primera observación. Como alternativa se ha propuesto el reexamen rápido (30 segundos) de cada caso negativo en la primera observación.

NUEVAS TECNOLOGÍAS

MÉTODOS AUTOMÁTICOS DE VISUALIZACIÓN

En un intento más sofisticado de evitar falsos negativos y neutralizar en lo posible la rutinización del trabajo de diagnóstico citológico algunos laboratorios de investigación en unión con la industria han promovido el desarrollo de sistemas expertos con diferentes enfoques, unos enfocados al reexamen o contradespistaje automático de los casos clasificados como negativos en la observación convencional (*screening* secundario), otros como detectores automáticos de lesiones que deberán ser confirmadas o rechazadas por el ojo humano experto (*screening* primario). Automatizar sería tener la posibilidad de detectar automáticamente la existencia de escasas células atípicas entre miles normales, o sea, resolver el problema de la "aguja en el pajar" y permitiría además aprovechar las ventajas adicionales de los sistemas automáticos como son la objetividad que aporta trabajar con imágenes digitales (matrices de datos numéricos), mayor discriminación de niveles de gris que el ojo humano y ampliar el espectro lumínico más allá de los límites de lo humanamente visible (UV, IR, filtrado específico de banda, etc.). Estos equipos constan básicamente de un *hardware* relativamente



sencillo: microscopio autofocus motorizado, cámara de vídeo de alta resolución, placa digitalizadora (o cámara digital), monitor de vídeo de alta resolución y un sistema de almacenamiento en disco óptico o cinta digital. El *software* utiliza parámetros diversos (simples, de análisis contextual o redes neuronales) que finalmente lleva al desarrollo de una función discriminante que permite tomar decisiones clasificatorias.

En la bibliografía revisada se han detectado los siguientes equipos de visualización y detección automática (entre paréntesis el nombre de la firma comercial).

"AutoPap Primary Screening System" (TriPath Imaging)

<http://www.tripathimaging.com/products/index.htm>

TriPath Imaging nace de la fusión de las empresas AutoCyte y NeoPath la cual había previamente adquirido la propiedad intelectual de Neuromedical Systems. Cada una de estas tres empresas había desarrollado un método automático de visualización y la nueva empresa fusiona de hecho estos tres equipos, cada uno con características propias y en diverso grado de desarrollo. Éstos son Autocyte SCREEN (Roche), AutoPap (Neopath) y PapNet (Neuromedical Systems) que han quedado ya obsoletos pero los describimos brevemente porque la repercusión que han tenido en la literatura científica se proyectará, al menos parcialmente, en el nuevo equipo.

"Autocyte SCREEN" (Roche)

- Trabaja sobre preparaciones monocapa.
- Incrementa la sensibilidad a costa de perder especificidad, es decir, reduce "falsos negativos" a costa de detectar muchos casos sospechosos ("falsos positivos").
- Trabaja en modo interactivo: presenta 120 células potencialmente sospechosas.
- Clasifica las muestras en Citología normal, anormal o insatisfactoria.

"AutoPap" (Neopath)

- Aprobado por la FDA para *screening* primario en 1998.
- Trabaja sobre preparaciones convencionales (extendidas manualmente).
- Evalúa tamaño, forma, densidad y textura nucleares.
- Su argumento es que ahorra dinero y trabajo porque es capaz de clasificar un 25% de los casos para "no-revisión".



- Establece niveles de anormalidad en las citologías clasificadas "para revisión".
- Incrementa la sensibilidad a costa de perder especificidad, es decir, reduce "falsos negativos" a costa de detectar muchos casos sospechosos ("falsos positivos").
- Es capaz de procesar entre 8 y 12 preparaciones cada hora.
- Cuenta con un módulo LGS (*Location Guided System*) desarrollado recientemente que permite localizar en el microscopio las células sospechosas.

"PapNet" (Neuromedical Systems)

- Aprobado por la FDA para *screening* secundario.
- Trabaja sobre preparaciones convencionales (extendidas manualmente).
- Utiliza tecnología informática basada en redes neuronales.
- No clasifica muestras, simplemente ofrece al observador 128 campos celulares potencialmente sospechosos.
- Incrementa la sensibilidad por lo que reduce los "falsos negativos".
- Argumenta que ahorra dinero porque reduce el tiempo de examen.
- Trabaja por medio de un proceso de lectura externo de tal manera que los casos deben ser enviados a un laboratorio central donde se realiza la lectura automática. Una semana después se recibe la imagen de los campos seleccionados, supuestamente sospechosos para proceder a su examen visual.

Del conjunto de estos tres equipos surge el actual *AutoPap Primary Screening System* (TriPath Imaging) que aglutina las tecnologías que le precedieron y que presenta las siguientes características:

- Diseñado para *screening* primario.
- Diseñado para detectar carcinoma escamoso, adenocarcinoma y formas precursoras.
- No diseñado para ser usado sobre casos previamente considerados como de alto riesgo (indicación clínica o antecedentes).
- No diseñado para detectar las siguientes categorías diagnósticas del Sistema Bethesda: células endometriales citológicamente benignas en mujer postmenopáusica, cambios reactivos asociados a radiación y atrofia con inflamación, neoplasias malignas raras tales como carcinomas extrauterinos y metastásicos y sarcomas.
- Trabajar sobre preparaciones convencionales (extendidas manualmente) o sobre preparaciones monocapa basadas en fijación en líquido (AutoCyte PREP System).
- Mejora, respecto a la práctica estándar, en la detección de ASC-US y SIL.
- Reduce la detección de falsos negativos y falsos positivos.



- Consta de dos componentes principales: "Instrumento" o procesador de preparaciones y "Workstation" o *interface* del usuario. El instrumento posee un vídeo-microscopio, sistema computarizado de visión de campos y algoritmos propios para identificar (código de barras), interpretar y clasificar las preparaciones citológicas. Realiza un barrido panorámico previo que identifica campos para ser examinados a mayor aumento. Puede detectar cambios morfológicos asociados con anomalías epiteliales, calidad de la muestra (componente escamoso, componente endocervical e inflamación/artefacto) y cambios celulares benignos e infección.
- En función de la puntuación asignada, proporciona un resultado que indica las acciones que procede realizar: "no revisión", "revisión", "revisión de control de calidad".
- Los casos para "no revisión" pueden alcanzar el 25%, pero no superar esta cifra, y pueden ser archivados como normales. Entre éstos puede haber un pequeño número de casos anormales o insatisfactorios así como infecciones.
- Del 75% restante, clasificado para "revisión", al menos un 15% está marcado como con alta probabilidad de tener alteraciones. Entre los casos marcados para "revisión", algunos identificados como normales (WNL: *within normal limits*) pueden sustituir al 10% seleccionado aleatoriamente para "revisión de control de calidad" (CLIA '88).
- Cada ocho casos el equipo se recalibra comprobando la integridad de los componentes eléctricos, ópticos, mecánicos e informáticos.
- Complementariamente, cuenta con un dispositivo denominado "*AutoPap Guided Screening System*" que combina la tecnología descrita con un microscopio automático que permite localizar rápidamente y con precisión las células anormales.

"ThinPrep Imaging System" (Cytoc)

<http://www.thinprep.com/>

- Utiliza una modificación tintorial de la técnica (*ThinPrep Pap Test*) que permite un estudio densitométrico más preciso del núcleo.
- El sistema consta de tres módulos.
 - ⇒ *ThinPrep 2.000/3.000 Procesor*, que extiende monocapa las citologías a partir de fijador líquido.
 - ⇒ *ThinPrep Image Procesor*, que lee las citologías, seleccionando 22 de los campos más sospechosos de cada caso, cuyas coordenadas XY del portaobjetos son almacenadas en el disco duro. Es capaz de leer un mínimo de 100.000 citologías por año.



⇒ *ThinPrep Review Station*, que conectado por cable al *ThinPrep Image Procesor* permite visualizar los campos seleccionados y marcarlos físicamente sobre el porta.

- Recientemente aprobado por la FDA.

“InPath” (Molecular Diagnostics)

Esta empresa ha absorbido *Ampersand Medical*, que previamente había hecho lo mismo con *AccuMed International*, la cual estaba desarrollando un sistema automatizado de citometría aplicable a citología del cérvix. Esta tecnología no parece estar reflejada en el actual equipo InPath.

http://www.molecular-dx.com/2_laboratorios/2_inpath/index.html

- Diseña un colector específico para la toma de muestras que permite además mapear topográficamente la lesión en el cérvix.
- Utiliza una combinación de marcadores de proteínas para ser evidenciadas por inmunofluorescencia. Se puede utilizar un test general para detectar displasias celulares (Cocktail-CVX), un test específico para HPV (In-Cell HPV Test) o combinar ambos. El primero *investiga* múltiples proteínas que incluyen marcadores asociados a transmembrana, proteínas enzimáticas involucradas en el metabolismo celular y proteínas citoplásmicas epiteliales. El test HPV detecta virus oncogénicos.
- Estos tests se pueden utilizar de dos formas distintas:
- *Slide Based Test*: El o los test (CVX y/o HPV) se realizan sobre una preparación citológica extendida por la tecnología monocapa (*liquid-based cytology*). La muestra es leída automáticamente por un microscopio motorizado que detecta la positividad para inmunofluorescencia y marca su posición XY (SAMBA Technologies). Si la muestra es positiva, puede hacerse tinción de Papanicolaou y visionar directamente las células sospechosas. La tinción de marcaje previo con inmunofluorescencia no altera la estructura de las células.
- *POS Test*: Los test (CVX y/o HPV) se realizan directamente sobre el colector específicamente diseñado. Un lector láser permite detectar células marcadas con inmunofluorescencia, lo que indicaría positivo. Al mismo tiempo, informaría del lugar topográfico del cérvix donde se encuentra la lesión.
- Todo el sistema se encuentra en fases muy iniciales de ensayo y aprobación por la FDA.



IMPACTO ECONÓMICO DE LOS DISPOSITIVOS AUTOMÁTICOS

Dado el momento actual de desarrollo de los equipos automáticos no cabe hacer una valoración individualizada de los costes de cada uno de ellos. Basándonos en la experiencia publicada se pueden hacer algunas aproximaciones que no obstante habrá que ir actualizando cuando la incorporación de los nuevos equipos sea una realidad.

En la evaluación de costes habría que tener en cuenta que el objetivo primordial de los programas es prevenir el cáncer cervical invasivo el cual afecta predominantemente a mujeres de edad media o mayores, muchas de las cuales no siguen los programas de detección precoz. Ocurre sin embargo que quienes más frecuentan los programas son mujeres jóvenes en las que se dan preferentemente las lesiones precursoras (SIL por HPV) lo que hace que se desvíe gran parte del esfuerzo humano y económico hacia estas formas lesionales. Dado que los equipos automáticos mejoran precisamente la detección de estas lesiones precursoras, y no se ha demostrado que hagan lo mismo respecto a las lesiones de alto grado e invasivas, es presumible que con ellos se acentúen aún más los gastos desviados a la detección de lesiones precursoras.

En este contexto hay que entender que cualquier método que aumente la sensibilidad, incluso sin gasto adicional alguno, empeoraría el coste-efectividad de los programas, con el inconveniente adicional, no suficientemente valorado, del potencial disconfort, el estrés psicológico y la pérdida de calidad de vida asociados al seguimiento y tratamiento de formas precursoras, muchas de las cuales regresarían espontáneamente, y que, en conjunto, pesarían negativamente en el balance coste-efectividad.

Se ha publicado, basado en un modelo markoviano en el que se compara el coste del cribado automatizado con el cribado manual, que el cribado automático del cáncer de cérvix puede mejorar el pronóstico y reducir costes. Sin embargo, esta conclusión no es ni mucho menos unánime ya que la evaluación de costes varía mucho según la tecnología usada, el evaluador y, dada la rápida evolución de los equipos, del momento en que se ha realizado. La mayor parte de las publicaciones apuntan que el coste-efectividad de las nuevas tecnologías se podría ajustar si se aplicara a subpoblaciones de riesgo o se aplicara a intervalos más largos de *screening* (3-5 años), lo que con los métodos automáticos sería planteable dado su mayor nivel de sensibilidad y consiguiente reducción de falsos negativos. Otra posibilidad sería elevar el grado de severidad a partir del cual se empezara a controlar las anomalías citológicas, lo que sería realmente muy complejo y añadiría otros problemas.

La utilización de métodos automáticos aportaría una mayor sensibilidad a expensas de una llamativa pérdida de especificidad (la especificidad de la citología



convencional es del 97%); es decir, a expensas de la aparición de falsos positivos (casos que la máquina detecta como sospechosos) que requerirían un control exhaustivo por parte de expertos, y su consiguiente incremento del coste, sobre todo si se mantuviera la norma de cribar indiscriminadamente a toda la población por medio de tomas citológicas anuales.

En conclusión, la mayor sensibilidad aportada por las nuevas tecnologías podría tal vez resultar en una moderada mejora de las expectativas de vida, pero a un coste muy superior al del cribado convencional. Las nuevas tecnologías serían realmente coste-efectivas si de ellas se obtuviera un sustancial aumento en la detección de casos invasivos o de alto grado, lo que no ha sido demostrado. Muy probablemente, el mero incremento de la población reclutada y una mejor educación para reducir factores de riesgo podrían tener un mayor impacto en las tasas de mortalidad que el uso de los métodos automáticos.

EXPECTATIVAS DE LOS DISPOSITIVOS AUTOMÁTICOS

A través de la literatura consultada se deduce que el momento actual corresponde al final de una primera etapa en la que se desarrollaron equipos con tecnologías y fines distintos. Entre las primeras, unas se basaban en el análisis de parámetros morfométricos clásicos (AutoCyte SCREEN y AutoPap), los cuales compitieron con la más moderna y sofisticada tecnología de redes neuronales (PapNet). Unas fijaron su objetivo en el cribado primario (AutoPaP) y otras en el cribado secundario (PapNet). La experiencia obtenida con el uso de estas tecnologías llevó a una casi unánime opinión de que, tanto por su coste económico como por su tecnología, estos métodos estaban todavía en fase de desarrollo.

Sucesivas crisis financieras de unas empresas y la compra y fusión de otras ha cambiado recientemente la oferta existente de equipos de automatización para el cribado del cáncer de cérvix. De hecho, desde el punto de vista práctico, hoy, en el primer trimestre de 2003, se puede contar con el nuevo equipo de AutoPap (TriPath Imaging), que, heredero de su antecesor del mismo nombre, cuenta con la aprobación debida de la FDA para realizar el cribado primario y con el de ThinPrep Imaging System (Cytoc), recientemente aprobado también por la FDA. El otro equipo, InPath (Molecular Diagnostics), aunque prometedor por su tecnología y diseño, está en fase de desarrollo y de aprobación. Se puede afirmar que estamos iniciando una segunda fase caracterizada por lo que se ha denominado tecnología de segunda generación que integra la tecnología de extensión citológica monocapa, la lectura automática y la localización guiada de las células sospechosas. Su éxito dependerá de su fiabilidad, facilidad de uso y sobre todo de que hallen equilibrio en su coste-efectividad, para cuya valoración, carecemos de datos en este momento.



BETHESDA 2001: CRITERIOS SOBRE AUTOMATIZACIÓN

<http://bethesda2001.cancer.gov>

En el Workshop Bethesda 2001, celebrado durante las fechas 30 de Abril a 2 de Mayo de 2001 en el foro: *Computer Assisted Cervical Cytology Interpretation* se han abordado las siguientes cuestiones.

REQUISITOS LEGALES DE AGENCIAS Y ORGANIZACIONES

Se pregunta por las normas reguladoras del desarrollo y aplicación de estos equipos por el DHHS (*Department of Health and Human Services*) de los Estados Unidos.

FDA (Food and Drugs Administration)

Regula la fabricación y comercialización de los dispositivos médicos, incluyendo los dispositivos *in vitro*. La FDA exige a los fabricantes de Dispositivos de Análisis de Imagen asistidos por ordenador (como los que se desarrollan para citología) los siguientes datos:

- Definición precisa de los datos analizados tales como tamaño celular, relación núcleo/citoplasma, forma del núcleo, textura nuclear, densidad de la cromatina, etc.
- Establecer claramente el espectro de células y categorías diagnósticas que el equipo soporta. Por ejemplo, presencia de células endocervicales, calidad de la muestra en relación con el número de células escamosas, además de la evaluación de la atipia celular.
- Delimitar claramente las excepciones de utilización diagnóstica.
- Descripción detallada de la casuística y métodos utilizados para estandarizar y calibrar el sistema.
- Establecer cuáles han sido los procedimientos de validación diagnóstica.
- Descripción detallada de los casos utilizados para probar el sistema.
- Certificar que los casos utilizados para estandarizar y calibrar son distintos de los utilizados para probar.
- En los sistemas que utilizan algoritmos muy sofisticados (*black box*) los diagnósticos deben ser validados por expertos o por colposcopia-biopsia.

HCFA (Health Care Financial Administration)

Administra los CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Acts*) y ejecuta una supervisión reguladora de los laboratorios clínicos que realizan test de diagnóstico *in vitro*.



CDC (Centers for Disease Control)

Desarrolla los estándares para los programas CLIA y analiza la inspección CLIA de los laboratorios clínicos.

FTC (Federal Trade Commission)

Regula la publicidad y promoción de los diagnósticos *in vitro*.

Otras organizaciones

Supervisión por organizaciones profesionales ajenas al Gobierno Federal.

Recomendaciones

El foro no recomendó cambiar las regulaciones federales existentes en los Estados Unidos.

DOCUMENTACIÓN DE LA REVISIÓN AUTOMATIZADA

Se pregunta si el hecho de la revisión automatizada debe hacerse constar en el informe y si debe constar el nombre del citotécnico o del citopatólogo en un informe automatizado que no ha sido revisado manualmente.

Recomendaciones

El informe debe indicar claramente cómo fue examinada la muestra. No debe haber ambigüedad. En los casos en los que sólo se ha precisado lectura automática debe constar el tipo de la misma y no debe constar nombre de citopatólogo y citotécnico.

Cuando por razones técnicas (rotura del porta, burbujas, extendido demasiado grueso) no puede procesarse automáticamente, debe hacerse constar que se ha hecho lectura manual e indicar la causa y el nombre del citotécnico y/o del citopatólogo que la ha realizado.

En los casos en los que se ha realizado lectura automática y, como consecuencia de ésta, procede supervisar manualmente, debe hacerse constar el dispositivo automático utilizado y el nombre del citotécnico y/o citopatólogo encargado de la revisión.



INFORMACIÓN DEBE SER INCLUIDA EN EL INFORME

Se pregunta qué información, de la generada por sistema automático, debe hacerse constar en el informe.

Recomendaciones

Los datos crudos tal como los suministra un sistema de lectura automática no deben figurar en el informe. Estos pueden ser utilizados, junto a datos clínicos o analíticos, para formar un juicio diagnóstico en los casos en los que hay que realizar observación manual. Se trata de datos no diagnósticos que deben ser diferenciados de la interpretación diagnóstica dada por el citotécnico o citopatólogo que es lo que sí debe figurar en el informe.

Cuando no se considera necesaria la revisión manual, un citotécnico debe verificar que los datos generados por la computadora sean acordes con el informe, así como también debe controlar que no haya datos clínicos que puedan modificar los requerimientos de revisión de un caso en concreto.

El laboratorio debe controlar internamente quién realiza dicha verificación de igual modo que debe hacerlo con otros controles de calidad.

CONCLUSIONES

PRIMERA

Las nuevas metodologías de extensión citológica monocapa a partir de células suspendidas y fijadas en líquido (ThinPrep y AutoCyte Prep) aportan una evidente mejora técnica que facilita la lectura y detección de células atípicas. La incorporación de dicha tecnología a la rutina del cribado del cáncer de cérvix se presenta como alternativa a la extensión manual de la muestra, técnica demasiado sencilla, rápida, eficaz y de bajo coste como para ser fácilmente sustituida por otra que, aunque más eficaz, es técnicamente más compleja y económicamente costosa. Por el contrario esta técnica parece imprescindible si se utilizan equipos automáticos de visualización.

SEGUNDA

En la actualidad no existe ningún dispositivo enteramente automático, si por ello se entiende un equipo mecánico capaz de detectar y diagnosticar lesiones sin



que precisen la intervención final del ojo humano experto. Por tanto, los equipos existentes son semiautomáticos, con niveles diferentes de automatización. Los equipos de nueva generación que están surgiendo actualmente incorporan tecnología de extensión citológica monocapa, detectores de células sospechosas y localizadores guiados de las células sospechosas.

TERCERA

De los tres equipos de visualización automática de que hemos tenido conocimiento "AutoPap Primary Screening System" (TriPath Imaging) está disponible, en una versión reciente, producto de la fusión de tres sistemas anteriormente diseñados, que requerirá consolidación y análisis de costes. "ThinPrep Imaging System" (Cytoc) ha sido también recientemente aprobado por la FDA. Por último, "InPath" (Molecular Diagnostics) está en fase de desarrollo y pendiente de aprobación.

CUARTA

La incorporación de equipos automáticos reduciría notablemente la aparición de falsos negativos, tanto los debidos a errores de lectura e interpretación como los de muestreo. Esto se traduciría en una mayor detección de formas precursoras no siempre progresivas (ASC-US y SIL de bajo grado) que generarían un incremento en los costes de seguimiento y control, si bien estos costes podrían ser compensados con una menor frecuencia de las tomas.

QUINTA

Sin embargo, se ha demostrado que las dificultades en la prevención del cáncer cervical invasivo radican más en la falta de seguimiento de los programas de cribado por parte de la población, especialmente grupos de riesgo, que en la metodología de detección. Por tanto, en el momento presente, las estrategias organizativas y los esfuerzos económicos deberían dirigirse a configurar infraestructuras que sensibilicen a la población para ampliar el número de mujeres controladas, especialmente grupos de riesgo, y garanticen óptimamente el seguimiento y control de la población.

SEXTA

Es previsible, a corto o medio plazo, la utilidad e incluso la necesidad de los equipos automatizados para el cribado citológico del cáncer de cérvix, pero sólo



cuando alcanzados los objetivos prioritarios de una mayor cobertura, especialmente de la población de riesgo, se dé la doble circunstancia de un notable incremento del número de casos y un sustancial avance en la madurez de los equipos automáticos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Birdsong GG. Automated screening of cervical cytology specimens. *Hum Pathol*, 27: 468. 1996.
- Bur M, Knowlws K, Pekow P, Corral O, Donovan J. Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears: Practical considerations. *Acta Cytologica*, 39: 631. 1995.
- Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, PL 100-578, Congressional Record 134, 3828. 1988.
- Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Philip J. European guidelines for quality assurance in cervical cáncer screening: Europe against cáncer programme. *Journal Européen de Cancérolgy*, 29.^a (suppl. 4), S1. 1993.
- Dubois G. Cytology screening for cervix cáncer: each year or each 3 years? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 65: 57. 1996.
- Fash MC, Plichta SB, Mandelblatt JS. Cost-effective policies for cervical cáncer screening. An international review. *Pharmaco Economics*, 9: 211. 1996.
- Grohs DH. Impact of automated technology on the cervical cytologic smear. A comparison of costs. *Acta Cytol*, 42: 165. 1998.
- Herbert A. Is cervical screening working? A cytopathologist's view from the United Kingdom. *Hum Pathol*, 28: 120. 1997.
- Linder J. Recent advances in Thin-Layer Cytology. *Diag Cytopathol*, 18: 34. 1998.
- McCorry DC, Matchar DB. Evaluation of Cervical Cytology. AHCPR Publication, n.º 99-E010. 1999.
- McGoogan E, Reith A. Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening?: Overview and evaluation systems available. *Acta Cytologica*, 40: 107. 1996.
- Morrison BJ. Screening for cervical cancer. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*. Health Canada, 870. Ottawa. 1994.
- Nanda K, Douglas C, McCorry C, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern. Med.*, 132, 810. 2000.
- Office Canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS). "*Evaluation des techniques de dépistage du cáncer du col utérin*". 1997.
- Raab SS, Zaleski MS, Silverman JF. The cost-effectiveness of the cytology laboratory and new cytology technologies in cervical cáncer prevention. *Am J Clin Pathol*, 111: 259. 1999.



- Sawaya GF, Grimes DA. New technologies in cervical cytology screening: a word of caution. *Obstetrics and Gynecology*, 94: 307. 1999.
- Stoler MH. Advances in Cervical Screening Technology. *Mod Pathol*, 13: 275. 2000.
- Tabbara SO, Siadawy MK. Evaluation of the 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure. *Diagnostic Cytopathology*, 14: 84. 1996.
- Wang TY, Chen HS, Yang YC, Tsou MC. Comparison of fluid-based, thin-layer processing and conventional Papanicolaou methods for uterine cervical cytology. *J Formos Med Assoc*, 98: 500. 1999.

La Citología Ginecológica, desde su introducción por Papanicolaou y Traut en la década de los cuarenta, se ha convertido en una técnica médica de ámbito mundial, con una utilidad preventiva de primer orden, salvando miles de vidas. Para informar sus hallazgos se han utilizado diferentes sistemas de nomenclatura que frecuentemente han coexistido, creando cierta confusión terminológica. Debido a ello, la implantación en la mayoría de países del Sistema de Nomenclatura Bethesda debe considerarse un hecho beneficioso. Este sistema fue adoptado en 1988 y recientemente actualizado en 2001, unificándose criterios y recogiendo los recientes avances en el diagnóstico citológico y en el conocimiento de la carcinogénesis cervical.

Citología Ginecológica (de Papanicolaou a Bethesda), dirigido por el profesor Lacruz Pelea, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (presidente de la Sociedad Española de Citología) y la profesora Fariña González, del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (presidenta del Colegio de Médicos de Madrid), ofrece una completa panorámica de la Citología Ginecológica de acuerdo con el Sistema Bethesda (2001).

Los textos incluyen las bases clínicas e histológicas, las recomendaciones de control y seguimiento y las estrategias de calidad según los últimos documentos de consenso junto con una selección de más de 200 imágenes en color que comprenden prácticamente la totalidad de posibilidades diagnósticas. Asimismo, se analizan de forma pormenorizada los recientes métodos automatizados de visualización citológica.

Por todo ello, la obra será de interés tanto para todos aquellos profesionales de la sanidad (citopatólogos, ginecólogos, citotécnicos) que deseen actualizar sus conocimientos, como para los que se inicien en este apasionante campo de la citología.

"...un libro de gran utilidad práctica que deberá ocupar un lugar privilegiado en todos los laboratorios de citología..." A. Meisels.



EDITORIAL COMPLUTENSE

ISBN 84-7491-717-4



1 0 2 0 4



9 788474 917178