

INFECCIÓN POR VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH) DE CUELLO UTERINO. RIESGO ONCOGÉNICO

*Dres. Oscar M. Brunás, Marcela González García. Médicos Patólogos.
Hibridación in situ Dra. Sandra Sarancone.*

Está demostrado al día de hoy la relación directa del carcinoma de cuello uterino con la infección por virus papiloma humano (VPH), los cuales representan un grupo con más de 100 tipos diferentes.

Pueden ser detectados por microscopía electrónica como inclusiones intranucleares cristalinas y a veces filamentosas, pero su identificación precisa asienta en la inmunohistoquímica y en los análisis virológicos moleculares.

El VPH puede permanecer latente durante mucho tiempo o llegar a ser productivo en el epitelio pavimentoso del cuello uterino.

El cambio morfológico característico de la infección por este virus es el coilocito, el cual estaría relacionado a la proteína viral E4 y la alteración que ésta causaría en la matriz de queratina citoplasmática.

El coilocito no siempre aparece en la infección por VPH, siendo en ocasiones el agrandamiento y el pleomorfismo nuclear las únicas manifestaciones morfológicas de la acción viral.

La expresión del VPH decrece en forma directamente proporcional al aumento del grado de la atipia epitelial, lo cual sería explicado por el hecho de que el virus necesitaría de epitelio pavimentoso intacto para su replicación.

Las lesiones que producen en cuello uterino van desde el condiloma, acuminado y plano, pasando eventualmente por diferentes grados de lesión displásica hasta el carcinoma infiltrante, predominantemente de tipo pavimentoso.

El método de rutina para detectar estas lesiones es la citología cérvico-vaginal, comúnmente denominada Papanicolaou, biopsias preferentemente dirigidas y técnicas moleculares de detección del genoma viral.

El epitelio pavimentoso, con mayor frecuencia el metaplásico de zona de transición, experimenta grados variables de hiperplasia de capa basal, alteraciones madurativas con agrandamiento, pleomorfismos e hiper cromasia nuclear, pérdida progresiva de la diferenciación citoplasmática, con presencia en muchos casos de halos claros perinucleares (coilocitos), los que disminuyen en la medida que progresa el grado de lesión precursora, y paraqueratosis.

Las lesiones son clasificadas, según su gravedad morfológica, en “displasia leve, moderada o intensa”, CIN I, II y III” o “SIL de bajo y alto grado”.

Si bien existen más de 60 tipos del VPH que infectan el aparato genital y por lo tanto pueden ser transmitida por medio del contacto sexual, se han identificado 15 de ellos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82) como tipos oncogénos de alto riesgo vinculados al cáncer cérvico-uterino. Un análisis de los datos compartidos de 11 estudios de casos y testigos de nueve países (la mayoría de países en desarrollo), que incluyen a 1.918 mujeres con cáncer cervicouterino, reveló que ocho tipos—16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58—daban razón del 95 por ciento de los cánceres de cuello uterino. El tipo 16, el de mayor prevalencia, respondía por el 50 a 60 por ciento de los casos de cáncer cervicouterino. El tipo 18, segundo en orden de prevalencia,

daba cuenta de un 10 a 12 por ciento. En los diferentes países y regiones varían los tipos de VPH de alto riesgo que tienen mayor prevalencia.

Estudios *in vitro* indican que las cepas de alto riesgo tienen la capacidad de transformar células en cultivo, y esta habilidad está ligada a oncogenes virales específicos (genes E6 y E7), los cuales difieren en secuencias con respecto a las cepas de virus papiloma humano de bajo riesgo. La introducción de estos ácidos nucleicos en células pavimentosas de cultivo producen cambios morfológicos casi idénticos a los cambios precancerosos, y en determinadas circunstancias estas células pueden formar tumores cuando son inyectadas en ratones. En los cánceres, el genoma viral se integra al ADN genómico del huésped.

La oncoproteína de las cepas 16 y 18 se une al gen supresor de tumor p53 y acelera su degradación proteolítica, mientras que la proteína E7 se une al gen del retinoblastoma (Rb). Ambas propiedades afectan la regulación del ciclo celular. Ciertas anomalías cromosómicas, incluyendo amplificación de 3q, han sido asociados con cánceres conteniendo papilomavirus específicos (VPH-16).

Existe una íntima asociación entre atipia epitelial de alto grado, aneuploidía, sobreexpresión de P53 y la expresión de tipos oncogénicos de VPH.

Recientemente, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos aprobó una vacuna que es muy efectiva en la prevención de infecciones persistentes por los tipos 16 y 18, dos VPH de “alto riesgo” que causan la mayoría (70 por ciento) de los cánceres cervicales, y los tipos 6 y 11, que causan prácticamente todas (90 por ciento) las verrugas genitales.

Ninguna de estas vacunas ha sido probada que proporcione protección completa contra la infección persistente de otros tipos de VPH, algunos de los cuales causan cáncer cervical. Por lo tanto, alrededor del 30 por ciento de los casos de cáncer cervical y el 10 por ciento de los casos de verrugas genitales no se prevendrán con estas vacunas.

La mayoría de las mujeres expuestas a virus oncogénicos no desarrollarán carcinoma de cuello uterino, lo cual sugiere otros factores adicionales que interactúan con el virus en el desarrollo de la enfermedad.

Actuarían como cofactores la paridad, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, la inmunosupresión, otras enfermedades de transmisión sexual y la desnutrición. Sin embargo la exacta influencia de los mismos no está clara.

Más allá de los diferentes factores expuestos, que interactuarían en el desarrollo de carcinoma de cuello uterino, establecer las cepas virales dominantes en una determinada población permitiría establecer el riesgo relativo de exposición a cepas oncogénicas en individuos expuestos al genoma viral.

Experiencia en nuestro medio

Se efectuó, en material proveniente de diferentes laboratorios de nuestro medio, la detección del virus papiloma humano (VPH) en mujeres con signos morfológicos cito y/o histológicos de lesión displásica epitelial de cuello uterino (CIN 1, 2 y 3 – SIL de bajo y alto grado), así como también alteraciones celulares de potencial biológico incierto (ASCUS), mediante técnicas de hibridación *in situ* en cortes histológicos.

El estudio se realizó en tejido incluido en parafina, procesado según las técnicas de rutina.

Mediante anticuerpos monoclonales se detectó secuencia específica del ADN del virus papiloma humano para subgrupos 6/11 (bajo riesgo oncogénico) y 16/18/31/33/51 (alto riesgo oncogénico).

Se utilizaron sondas biotiniladas, método avidina-biotina-cromógeno peroxidasa (ABC) y revelado con diaminu bencidina (DAB).

Mediante la metodología descrita se realizaron técnicas de detección de VPH en 112 casos de lesión displásica y ASCUS de cuello uterino.

Se identificaron las siguiente cepas virales:

70 casos positivos para cepas de bajo riesgo (62,5%).

42 casos positivos para cepas de alto riesgo (37,5%).

La edad promedio de las pacientes con inmunomarcación fue de 30, 6 años, con un rango de 16 a 69 años.

Consideraciones

El VPH de cérvix uterino es transmitido sexualmente, siendo el epitelio metaplásico pavimentoso de la zona de transición el lugar que con mayor frecuencia muestra los signos de la infección y las alteraciones madurativas que pueden llegar hasta el carcinoma infiltrante.

En la presente casuística, las cepas de alto riesgo oncológico representaron el 37,5% del total de los casos estudiados.

Si bien el carcinoma pavimentoso es la transformación maligna más frecuente de la infección por VPH, está actualmente en discusión su rol en la probable génesis del adenocarcinoma.

También es de destacar que el VPH puede ser transmitido al recién nacido en el canal del parto, pudiendo originar consiguientemente lesiones papilomatosas en faringe y laringe. Estas últimas en ocasiones presentan tal jerarquía que llegan a poner en peligro la vida del niño por obstrucción respiratoria.

No puede descartarse tampoco que tal infección en el recién nacido pueda dar lugar en un lapso variable de tiempo a lesiones preneoplásicas y neoplásicas infiltrativas en tales sitios.

Una vez producida la infección, no se dispone al momento actual de agentes antivirales específicos, por lo que la única conducta médica sigue siendo el diagnóstico y tratamiento precoz de las lesiones precursoras, más allá de la vacuna como método profiláctico para un grupo de cepas virales.