

APUNTES DE PATOLOGIA DEL CUELLO UTERINO

Revisado por Dr. Fernando Gabler

En el cuello se reconocen dos tipos principales de de epitelio. El endocérvix está revestido por epitelio cilíndrico mucoso. El exocérvix está cubierto por epitelio escamoso estratificado (estratos basal, parabasal, intermedio y superficial) y existe una zona que cambia durante la vida reproductiva que se conoce como la zona de transformación (área de mucosa de tipo endocervical cubierta por metaplasia escamosa madura o inmadura).

Cervicitis crónica:

Caracterizada histológicamente por espongiosis (edema intercelular del epitelio escamoso), edema estromal e infiltrado inflamatorio mononuclear. Puede causar infecciones ascendentes (endometritis, salpingitis)

El cuello puede estar afectado por infecciones específicas como Actinomicosis, Amebiasis, Clamiasis(enfermedad de transmisión sexual más frecuente), Virus herpes, Citomegalovirus, Sífilis, Trichomonas vaginalis, etc).

Quistes de Naboth: provocados por la obstrucción de pliegues endocervicales los que se dilatan por secreción mucosa.

Pólipo Endocervical:

Se presenta en el 2-5% de las mujeres adultas, habitualmente multíparas. Pueden producir hemorragia o descarga mucosa, posiblemente secundario a inflamación. Macroscópicamente miden generalmente alrededor de 1 cm de eje mayor y están constituidos por estroma fibromuscular y revestidos por epitelio de tipo endocervical con metaplasia escamosa; son también comunes los focos de erosión, inflamación crónica y hemorragia estromal.

Endometriosis

Puede causar hemorragia y puede estar ocasionada por implantes endometriales luego de curetajes endometriales. Macroscópicamente se observan puntos azulados rojizos levemente solevantados, que están constituidos por estroma y glándulas endometriales con focos de hemorragia.

Hiperplasia Microglandular

Lesión cervical comúnmente asociada con píldoras anticonceptivas o embarazo, Corresponde a un hallazgo incidental caracterizado por presencia de múltiples pequeñas glándulas dispuestas “espalda con espalda” y revestidas por epitelio cúbico o cilíndrico mucoso.

LESIONES PRENEOPLASICAS:

Las lesiones precursoras del carcinoma escamoso del cuello uterino son las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales, de grado 1,2 o 3.

El término Neoplasia Cervical fue introducido en 1967. Hasta ese momento se utilizaban los diagnósticos histopatológicos de Displasia y de Carcinoma in situ, como si fueran dos enfermedades diferentes. Las displasias se subdividían en tres grupos: la displasia leve, la displasia moderada y la displasia severa. El término carcinoma in situ, fue introducido por Broders en 1932 para describir lesiones constituidas por células con caracteres morfológicos de malignidad, pero que no invadían al estroma, sino que estaban

localizadas en la mucosa de origen. Se demostró posteriormente que el carcinoma in situ y la displasia severa eran dos nombres diferentes para una misma lesión precursora del cáncer escamoso invasor y las englobó bajo el término CIN3.

En estudios posteriores se demostró que la displasia moderada o CIN 2, es igualmente una lesión precursora del cáncer invasor, por lo que una vez diagnosticada debe ser extirpada para impedir que avance a una etapa invasora de mayor gravedad.

Tanto el CIN 2 como el CIN 3 tienen una alta probabilidad de evolucionar espontáneamente hacia un carcinoma escamoso infiltrante, y por eso se las ha agrupado bajo el concepto de Neoplasias Intraepiteliales Cervicales de "Alto Grado". Para las lesiones que solo ocasionalmente pueden sufrir una transformación neoplásica se denominan Neoplasia Intraepitelial Cervical de "Bajo Grado".

La sociedad Internacional de Ginecopatología bajo los auspicios de la WHO ha recomendado utilizar los términos "Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo y Alto Grado" (Nomenclatura de Bethesda) para describir las alteraciones pesquisables por técnicas citológicas, y conservar los términos de Neoplasia Intraepitelial Cervical: CIN o NIE de "Bajo Grado"(HPV,CIN1, NIE I, Displasia Leve) o de "Alto grado"(CIN2 y CIN3, NIE II y NIE III) en la terminología utilizada en los diagnósticos histopatológicos.

DETECCION PRECOZ DEL CANCER CERVICO-UTERINO

Un programa de detección precoz de cáncer de cuello uterino tiene por objetivo disminuir la Incidencia y la Mortalidad por Cáncer de cuello uterino, para lo cual se realizan una serie de acciones destinadas a pesquisar, diagnosticar y tratar las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales de alto grado (CIN2 y CIN3.) Todas las mujeres que sean tratadas adecuadamente por una lesión precursora de esta naturaleza, tienen excelente pronóstico, pues la curación de un carcinoma in situ o un CIN3 completamente extirpado es de prácticamente un 100%.

Las lesiones de menor significación como los CIN1 o las cervicopatías por virus papiloma, han sido objeto de numerosos estudios de seguimiento, en los cuales se ha demostrado que la mayoría (62%) desaparece espontáneamente, un 16% progresa a una lesión de alto grado en el curso de tres años, y un 22% persisten como tales. En base a estos antecedentes se ha establecido que pueden ser controladas citológicamente o si progresan a una lesión de Alto Grado. Mientras sean Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado no es necesario someterlas a tratamiento porque de hacerlo se comprometería una importante cantidad de recursos asistenciales, sin que esta medida influya significativamente en el objetivo de disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino. Si por circunstancias especiales, la paciente no puede cumplir con un programa de control periódico, el médico tratante tomará la decisión más oportuna según su criterio.

ASPECTOS MORFOLOGICOS.

Desde el punto de vista histológico, estas lesiones se desarrollan en la zona de transformación del cuello uterino. Esta mucosa de transición, en la cual se encuentran glándulas endocervicales en el estroma y un epitelio escamoso pluriestratificado en la superficie, se ha formado por un proceso de metaplasia escamosa del primitivo epitelio endocervical, evertido hacia la parte vaginal del cuello, a raíz de los cambios hormonales que acompañan la pubertad y las gestaciones. La zona de transformación queda entre medio del exocervix original y del endocervix original, estableciendo una nueva unión escamo columnar. Biológicamente tiene propiedades muy particulares pues se ha originado a partir de una hiperplasia de células subcilíndricas que son células con

potencialidad de diferenciación tanto hacia la línea escamosa como hacia la línea glandular. Esta mucosa transicional constituye un territorio favorable a los virus papilomas humanos. El estroma bajo la mucosa de transición, presenta generalmente signos de inflamación inespecífica, la cual podría de alguna manera desconocida coadyuvar en el proceso de oncogénesis. Las desembocaduras de las glándulas endocervicales atrapadas en la zona de transformación, se ocluyen con facilidad parcial o totalmente por el proceso de metaplasia escamosa, dando origen a quistes de retención que se conocen como quistes de Naboth y contribuyen a deformar la superficie de la zona de transformación. La neoplasia intraepitelial se origina en la zona de transformación, mientras que el epitelio exocervical original es relativamente resistente a la transformación neoplásica.

La histopatología de las NIE se puede objetivamente subdividir en tres categorías: NIE I, NIE II y NIE III. En las primeras se observa un epitelio aumentado de grosor (acantosis) con profundización de las papilas estromales (papilomatosis), el epitelio conserva una adecuada maduración desde las capas basales hasta las superficiales (diferenciación). Se observan abundantes coilocitos que son células intermedias cuyo citoplasma presenta una gran vacuola degenerativa perinuclear, el resto del citoplasma está condensado y engrosado en la periferia, lo que determina que la vacuola presente un límite muy definido. Estas células pueden presentar uno o dos núcleos aumentados de volumen y discretamente hipercromáticos, sin nucléolo. Dado el proceso degenerativo citoplasmático, estos núcleos quedan sin soporte, son excéntricos, presentan basculación o deformaciones en “reloj de arena”. En la superficie de la mucosa puede observarse paraqueratosis y en la profundidad puede existir una leve hiperplasia de células basales. Este conjunto de alteraciones corresponde a una infección productiva por virus HPV tanto de bajo grado (HPV6, 11) como de alto grado (HPV 16,18,31,33,35 etc). No existe ninguna manera de predecir por la morfología de un NIE I si éste es causado por virus de alto o de bajo grado.

En el otro extremo los NIE III se caracterizan por ser un epitelio constituido por una población uniforme de células escamosas con muy escaso citoplasma (desdiferenciación), dispuestas apretadamente por lo cual no se observan con facilidad los límites intercelulares y los núcleos adquieren una disposición vertical (pérdida de la polaridad) Los núcleos son grandes, hipercromáticos, pleomórficos, sin nucléolos y presentan abundantes mitosis en los tres niveles del epitelio, algunas de ellas atípicas. Estas mitosis atípicas son el sello inconfundible de la transformación neoplásica de este epitelio. Se reconoce con facilidad el límite entre este epitelio neoplásico y sus estroma adyacente. Este límite puede ser recto o abollonado, por el empuje de la población neoplásica en activa proliferación. El estroma subyacente a la NIE III presenta abundantes capilares de neoformación y mayor celularidad que el estroma normal.

Una posición intermedia entre estas dos descripciones ocupa la NIE II. En esta neoplasia intraepitelial se mezclan las características propias de la neoplasia (hipercromasia, pleomorfismo, mitosis) con las de la infección por HPV (papilomatosis, diferenciación superficial y presencia de coilocitos) La proliferación de las células basales es superior al 1/3 del grosor total del epitelio. En las capas superficiales se reconocen células con diferenciación hacia parabasales e intermedias en las cuales se puede manifestar o no el efecto degenerativo de los HPV. Los núcleos mantienen sus caracteres atípicos incluso en las capas más superficiales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen diversas alteraciones de la maduración y diferenciación de la mucosa exocervical que pueden confundirse con alguna de las variedades de NIE.

Entre estas hay que mencionar a la metaplasia escamosa, la que al ser inmadura puede confundirse con un NIE III y al ser madura, adquirir glicógeno puede confundirse con HPV. Las lesiones reparativas igualmente se pueden confundir con algún grado de NIE. La metaplasia escamosa inmadura de ubicación intraglandular puede simular una NIE III, la presencia de límites citoplasmáticos visibles y la persistencia de algunas células cilíndricas secretoras hacia el lumen glandular ayudan a reconocer la metaplasia.

Un epitelio atrófico de la postmenopausia puede presentar atipías nucleares consistentes en hiper cromasia y pleomorfismo, que lo hace confundir con un CIN. Ayuda a su diagnóstico el escaso grosor del epitelio atrófico, la ausencia de mitosis y la conservación de la polaridad de los núcleos atípicos.

ASPECTOS CITOLÓGICOS:

Las lesiones intraepiteliales Escamosas de Bajo grado se caracterizan por presentar células anormales provenientes exclusivamente de los estratos intermedios y superficiales. La presencia de células anormales de los estratos parabasal o basal, determina un cambio a la categoría de Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado.

El elemento característico de la infección por HPV es el coilocito, el cual presenta las siguientes características: Son células intermedias o superficiales que presentan una gran vacuola perinuclear de bordes netos, el citoplasma periférico es rígido, condensado. Sus núcleos están aumentados de tamaño, ocasionalmente hay células binucleadas. Presentan hiper cromasia de grado variable.

Las lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado (HSIL), presentan células atípicas de tipo basal y/o parabasal. Estas células tienen núcleo aumentado de tamaño, hiper cromático, con distribución anormal de la cromatina, una membrana nuclear de grosor y contorno irregulares. Otra forma de presentación corresponde a NIE II con queratinización superficial. Estas lesiones descaman células de mayor tamaño con núcleos neoplásicos y citoplasmas de formas atípicas y queratinizados. Por esta razón se pueden confundir con un carcinoma escamoso invasor. El diagnóstico diferencial con esta última lesión se basa en la ausencia de diátesis necrótica, la presencia de población citológicamente normal que acompaña al CIN2 queratinizado, y el carácter focal de la población neoplásica.

CANCER INVASOR DE CUELLO UTERINO:

Carcinoma microinvasor:

Es una neoplasia que muestra mínimos signos de invasión estromal, su diagnóstico es histológico y no debe medir más de 5 mm de invasión ni más de 7 mm de extensión superficial. Estas lesiones son clasificadas como IA y se subdividen entre ≤ 3 mm (IA1) y >3 mm (IA2) pero no mayor a 5 mm.. Esto debido a diferencias estadísticas en la recurrencia de enfermedad después de la terapia (0,4% en menores de 3mm y 4,6% entre 3,1 y 5mm). Cualquier medida sobre esos valores se considera carcinoma escamoso invasor.

Carcinoma escamoso invasor:

Neoplasia maligna epitelial compuesta de células escamosas con grados variables de diferenciación.

Tipos Histológicos:

Clasificación de Ca. Cérvico-uterino (OMS)

- Carcinoma escamoso
 - Queratinizante
 - No queratinizante
 - Verrucoso
 - Papilar
 - Tipo Linfoepitelioma
- Adenocarcinoma
 - Mucinoso
 - Tipo endocervical
 - Tipo intestinal
 - Endometrioide
 - Células claras
 - Seroso
 - Mesonéfrico
- Otros tumores epiteliales
 - Carcinoma Adenoescamoso
 - Glassy cell carcinoma
 - Carcinoma Adenoideo quístico
 - Carcinoma Adenoideo basal
 - Tumor Carcinoide
 - Carcinoma de células pequeñas
 - Carcinoma indiferenciado

De estos tipos el Carcinoma escamoso y el Adenocarcinoma constituyen aproximadamente el 95 a 99% de todos los tumores.

Factores pronóstico:

Clinicos anatomopatologicos

Edad

Volumen tumoral

Etapas clínicas

Grado de invasión estromal

Tipo Histológico

Diferenciación histológica

Invasión linfo-vascular (espacios preformados)

Compromiso ganglionar y número de linfonodos comprometidos

Extensión endometrial o a otras estructuras pélvicas.