

## Hallazgos histopatológicos asociados a células glandulares atípicas

MORELVA TORO DE MÉNDEZ, MERCEDES LÓPEZ DE SÁNCHEZ, TATYANA OMAÑA DE UZCÁTEGUI, FÁTIMA ALTUVE DE ACUÑA, MORELLA GUILLÉN FERRARO.

Grupo de Investigaciones Citológicas. Cátedra de Citología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. e-mail: citoFF@ula.ve

Recibido septiembre 2005 - Aceptado junio 2006

### RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue determinar el hallazgo histopatológico más frecuente asociado a Células Glandulares Atípicas (CGA) en frotis cervicales coloreados con Papanicolaou. Se seleccionaron los frotis cervicales con diagnóstico citológico de CGA provenientes de pacientes de la Clínica de Prevención de Cáncer de Mérida en el lapso comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 1998. De ellas, se escogieron las que tenían estudio histopatológico de cuello uterino, posterior a ese diagnóstico. Los resultados muestran que del total de 30.459 extendidos cervicales, se informó CGA en 472 casos, de las cuales 101 pacientes tenían estudio histopatológico. La infección por Virus Papiloma Humano (VPH) se presentó en un 56,44% (57 pacientes), lesiones clínicamente significativas en 25,74% (26 casos) y lesiones benignas 17,8% (18 casos). En este trabajo el hallazgo histopatológico más frecuentemente asociado a las CGA fue la infección por VPH, agente que podría haber modificado el componente endocervical y debe ser tomado en cuenta al evaluar la morfología de las células endocervicales.

### PALABRAS CLAVE

Virus Papiloma Humano, Células Glandulares Atípicas, frotis cervical.

### ABSTRACT

The aim of this study was to determine the most frequent histopathologic finding associated to Atypical Glandular Cells (AGC) in cervical Pap smear. Cervical smears with cytological diagnosis of AGC were selected from patients from the Cancer Prevention Clinic in Mérida, between January 1994 and December 1998. Those with histopathologic study after the

diagnosis of AGC were selected for this research. The results showed that out of 30.459 cervical smears, AGC was informed in 472 cases and, out of these, 101 patients had biopsy after this diagnosis. Human papilloma virus infection (HPV) was present in 56.44% (57 patients), clinically significant lesions in 25.74% (26 cases) and benign lesions in 17.8% (18 cases). In this work, the infection with HPV was the histopathologic finding most frequently associated to AGC. This agent could have modified the endocervical component, and it should be taken into account when evaluating the morphology of the endocervical cells.

### KEY WORDS

Human Papilloma Virus, Atypical Glandular Cells, cervical smear.

### INTRODUCCIÓN

Se aplica la denominación de *Células Glandulares Atípicas* (CGA) según las modificaciones realizadas a la terminología del Sistema Bethesda en el año 2001 (Solomon et al., 1988, Solomon et al., 2002) a las células de origen glandular, endocervical o endometrial, que muestran cambios más marcados que los encontrados en procesos reactivos / inflamatorios pero que cualitativa o cuantitativamente no son significativos para realizar un diagnóstico de Adenocarcinoma.

La presencia de CGA en los frotis cervicales es un hallazgo poco frecuente comparado con otros diagnósticos citológicos cervicales, probablemente debido a que las lesiones pueden ser pequeñas, de localización endocervical difícil de muestrear y descamación celular irregular (Veljovich et al., 1998). La incidencia puede variar entre un 0,1% y un 2,1%, con un valor medio de 0,6% y una tasa <1% en la mayoría de los estudios publicados. Esta variación se estima que depende del criterio citológico utilizado y

del tipo de población evaluada (Burja et al., 1999; Chhieng et al., 2000).

La proporción de pacientes con diagnóstico citológico de CGA que son sometidas a estudio histopatológico varía ampliamente, de un 13% a un 100%, con una media de un 55,6% (Chhieng et al., 2000), mostrando un amplio espectro de lesiones benignas y clínicamente significativas, estas últimas predominantemente de origen escamoso (Kaferle y Malouin, 2001; Ortiz-Rey et al., 2001).

La infección por VPH es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de la neoplasia intraepitelial así como también para el adenocarcinoma in situ e invasivo (Meisels y Morin, 1997; Robbins, 2000). En estudio realizado por Ronnett et al. (1999) detectan ADN viral en el 28% de 137 pacientes estudiadas con células glandulares atípicas en el frotis Papanicolaou.

El objetivo de nuestro trabajo fue determinar el hallazgo histopatológico más frecuente asociado a Células Glandulares Atípicas (CGA) en frotis cervicales coloreados con Papanicolaou

## MATERIALES Y MÉTODOS

En el Laboratorio Docente Asistencial y de Investigación "Lic. Celina Sánchez Rincón" de la Cátedra de Citología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, se revisaron los archivos computarizados para seleccionar los reportes citológicos con células glandulares atípicas, en el lapso de tiempo correspondiente a enero de 1994 y diciembre de 1998.

De los archivos computarizados de la Clínica de Prevención del Cáncer de la Sociedad Anticancerosa, capítulo Mérida, se seleccionaron los resultados del estudio histopatológico de cuello uterino, de las pacientes con hallazgos citológicos de células glandulares atípicas. Los diagnósticos histopatológicos se clasificaron como negativos o benignos, infección por Virus Papiloma Humano (VPH) y lesiones clínicamente significativa, englobando en este último término, la Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grados 1, 2 ó 3/Carcinoma *in situ*, el Carcinoma Epidermoide, y el Adenocarcinoma cervical.

Los datos se representaron en tablas después del análisis estadístico utilizando el programa SPSS/PC versión 8.0.

## RESULTADOS

De los 30.549 frotis cervicales analizados en nuestro laboratorio entre enero de 1994 y diciembre de 1998, se reportaron 472 muestras citológicas con células glandulares atípicas, que representan el 1,56% del total

de la población estudiada. El promedio de edad de las pacientes con CGA fue de 40,82 años con un rango entre 18 y 79 años.

De las 472 pacientes con CGA, 109 (23,09%) tenían evaluación histopatológica, de las cuales el 7,92% fueron reportadas como inadecuadas para el diagnóstico. La muestra final a evaluar se redujo a 101 biopsias cervicales. La infección por el Virus Papiloma Humano fue el hallazgo histopatológico más frecuente con un 56,44% de los casos, 25,74% reportaron lesiones clínicamente significativas y 17,82% eran lesiones benignas. (Tabla 1).

**TABLA 1**

Hallazgos histopatológicos de pacientes con informe citológico de células glandulares atípicas.

Hallazgos histopatológicos	Nº de casos	Porcentaje
Benignos	18	17.82%
VPH	57	56.44%
Lesiones clínicamente significativas	26	25.74%
Total	101	100,00%

## DISCUSIÓN

El hallazgo citológico de células glandulares atípicas fundamentalmente de tipo endocervical es motivo de discusión y debate, lo cual ha motivado a algunos investigadores a estudiar la incidencia y significado clínico de estas atipias (Chhieng et al., 2000).

El hallazgo de CGA en los extendidos citológico cervicales es poco frecuente, diversas publicaciones señalan una frecuencia que puede oscilar de 0,1% a 2,1%, con un valor medio de 0,6%. La frecuencia puede variar entre un estudio y otro dependiendo del criterio citológico utilizado y del tipo de población evaluada (Burja et al., 1999; Chhieng et al., 2000, Chhieng et al., 2001). En este trabajo, las CGA se presentaron en un 1,56% de los casos, coincidiendo con lo reportado por otros autores.

La proporción de pacientes con diagnóstico citológico de CGA que fueron sometidas a estudio histopatológico fue de un 23,09%. Según Chhieng et al. (2000), el número puede variar ampliamente desde un 13% a un 100%, con una media de un 55,6%.

En el cuello uterino, el Virus del Papiloma Humano afecta tanto al epitelio escamoso como al endocervical, en este último puede inducir cambios celulares específicos entre los que se encuentra la anisocariosis y la cromatina distribuida irregularmente (Giovagnoli et al., 1996). Meisel y Morin (1997) dentro de las

características citológicas de las CGA incluye la anisocariosis, patrón cromatínico irregular, anisocitosis, hiperromatismo y discreta superposición nuclear, algunos de estos criterios son similares a los observados en asociación con infección por VPH.

Estudios recientes informan que un 69,4% de las pacientes con diagnóstico histopatológico de infección por VPH, en los extendidos endocervicales reportan cambios morfológicos, de los cuales la anisocariosis, la superposición nuclear y la cromatina distribuida irregularmente fueron los hallazgos más significativos (Rodríguez y Toro, 2000).

El hallazgo histopatológico más frecuente en este estudio fue la infección por el Virus Papiloma Humano (VPH) en un 56,44%. Es probable que las alteraciones morfológicas en las células endocervicales provocadas por este virus sean consideradas como una alteración glandular, cuando realmente es una expresión más del Virus Papiloma Humano (Giovagnoli et al., 1996).

En esta investigación, la mitad (56,44%) de las pacientes con CGA son portadoras de VPH, como ha sido demostrado por el estudio histopatológico, agente que probablemente modificó el componente endocervical de tal manera que se consideró atípico, por lo que se deberían tomar en cuenta los posibles cambios morfológicos provocados por el VPH al evaluar la morfología de las células endocervicales.

De las lesiones clínicamente significativas en la biopsia, la neoplasia intraepitelial grado 3, fue el hallazgo más frecuente. Estos resultados coinciden con los trabajos publicados por Burja et al. (1999), que han observado como un diagnóstico citológico de CGA se relaciona con una lesión de alto grado en la mayoría de los casos.

La patología de carácter benigno que afectó el canal endocervical con mayor frecuencia en este estudio fue la endocervicitis crónica, la cual puede producir cambios exuberantes que contribuyen en la dificultad para diferenciar los cambios reactivos o reparativos de las atipias y procesos neoplásicos (Burja et al., 1999; Kaferle y Malouin, 2001)

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración prestada por la Sra. Yenny Rodríguez en el procesamiento y coloración de las muestras citológicas incluidas en este estudio.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Burja, I., Thompson, S., Sawyer, W., Salah, M. 1999. **Atypical glandular cells of undetermined significance**

**on cervical smears. A study with cytohistologic correlation.** Act Cytol. Vol. 43:351-356.

Chhieng, D., Elgert, P., Cangiorella, J., Cohen, J-M. 2000. **Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance. A follow-up study from an Academic Medical Center.** Act Cytol. Vol. 44:557-566.

Chhieng, D., Elgert, P., Cohen, J-M., Cangiorella, J. 2001. **Clinical implications of atypical glandular cells of undetermined significance, favor endometrial origin.** Cancer. Vol. 93:351-356

Chhieng, D., Elgert, P., Cangiorella, J., Cohen, J-M. 2001. **Variation in the incidence of AGUS between different patient populations.** Act Cytol. Vol. 45:287-293

Giovagnoli, M., Mancini, R., Carraro, C., Mazzei, E., Carico, E., Vecchione, A. 1996. **Valutazione quantitativa di elementi endocervicali in donne affette da human papilloma virus.** Minerva Ginecol. Vol. 48 :65-71.

Kaferle, J., Maoulin, J. 2001. **Evaluation and management of the AGUS Papanicolaou smear.** Am Farm Physician. Vol. 63(11):2239-2244.

Meisels, A., Morín, C. 1997. **Cytopathology of the uterus.** 2º e. ASCP. Chicago, pp 139.

Ortiz-Rey, J., Gómez, G., Reguera, M., Costas, S., Fandiño, E., Silva, L., De la Fuente, A. 2001. **Seguimiento de los casos diagnosticados de "AGUS" en citología cervicovaginales.** IV congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. [http://conganat.uninet.edu\\_E-024](http://conganat.uninet.edu_E-024)

Robbins. 2000. **Patología Estructural y Funcional.** 6º e. McGrawHill, pp 330.

Ronnet, B., Manos, M., Ransley JE, Fetterman, B., Kinney, W., Hurley, L., Ngai, J., Kurman, R., Sherman, M. 1999. **Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): cytopathologic features, histopathologic results, and human papillomavirus DNA detection.** Hum Pathol. Vol. 30(7):816-825

Rodríguez, L. y Toro, M. 2000. **Cambios morfológicos en células endocervicales de pacientes con infección por Virus Papiloma Humano (VPH).** Rev. Fac. de Farmacia. Vol. 40:250-256.

Solomon, D., Frable, W., Vooijs, G., Wilbur, D., Amma, S., Collis, R., Davey, D. 1998 **ASCUS and AGUS Criteria IAC Task Force Summary.** Act Cytol. Vol.42:16-23

Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., Rabb, S., Sherman, M., Wilbur, D., Wright, T., Young, N. 2002. **The Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology.** JAMA. Vol. 267(16):2114-2119.

Veljovich, D., Stoler, M., Anderson, W., Cowell, J., Rice, L. 1998. **Atypical glandular cells of undetermined significance: A five year retrospective histopathologic study.** Am J Obstet Gynecol. Vol.179:382-390.