



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1998; 44 (1) : 28 - 36

Detección de antígenos de agentes vírales asociados a cáncer cervical y precursores.

DELIA JARA, NORMA SEMINARIO, EDUARDO RENGIFO, MARÍA MALASPINA

Resumen

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de antígenos vírales (PVH, VCM Y VHS2) en cáncer cervical y precursores. **DISEÑO:** Se evalúa por inmunobistoquímica (LSAB) la expresión de antígenos vírales en 91 biopsias cervicales con diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales (LIE de grado bajo, grado alto) y carcinoma escamoso invasor en 94 pacientes con antecedentes de citología anormal. **RESULTADOS:** inmunobistoquímicamente hubo expresión de antígenos vírales en 81 de 91 casos (89%), como antígenos únicos en 46% y combinados en 42%. En 58% de casos se detectó PVH (57% en LIE grado bajo, 60% LIE grado alto y 50% en carcinoma invasor). En 45% fue VCM (57% LIE grado bajo, 37% LIE grado alto y 17% carcinoma escamoso) y 41% correspondió a VHS2 (43% LIE grado bajo, 35% LIE grado alto y 67% carcinoma escamoso). Se observó diferencias significativas en la expresión de los 3 antígenos vírales en lesiones de grado alto ($p > 0,05$). **CONCLUSIÓN:** La prevalencia de antígenos vírales en este grupo de estudio está relacionada con tumorigénesis cervical; PVH fue el antígeno viral más frecuentemente detectado en cáncer cervical y lesiones preclínicas.

Palabras clave: Antígenos, virus papiloma, virus citomegálico, virus herpes.

Summary

OBJECTIVE: To determine the prevalence of viral antigens (HPV, CMV and HSV2) in cervical cancer and precursors. **DESIGN:** Expression of viral antigens is studied by immune histochemistry (LSAB) in 91 cervical biopsies with diagnosis of squamous intraepithelial lesion (low and high grade IEL) and invasive squamous carcinoma in 94 patients with history of abnormal cytology. **RESULTS:** Viral antigens expressed in 81 of 91 cases (89%), either alone (46%) or combined (42%). In 58% HPV was detected (57% in low grade IEL, 60% high grade IEL and 50% invasive cancer), and in 45% CMV (57% low grade IEL, 35% high grade IEL and 17% squamous carcinoma). Significant differences were noted in the 3 viral antigens expression in high grade lesions ($p > 0, 05$). **CONCLUSIÓN:** Prevalence of viral antigens in this group is related to cervical tumor; HPV was the viral antigen most frequently detected in cervical cancer and preclinical lesions.

Key words: Antigens, papilloma virus, cytomegalic virus, herpes virus.

Introducción

Dentro de las enfermedades infecciosas de transmisión sexual, investigadores internacionales refieren al papiloma virus humano (PVH) como el agente viral carcinogénico de mayor frecuencia relacionado con la etiología del cáncer cervical, habiéndose detectado tipos oncogénicos de PVH en un alto grupo de estos cánceres. Pero se ha observado que sólo un número limitado de cérvix infectados con PVH de riesgo alto para desarrollar cáncer (16 y 18) progresan a malignidad, lo cual sugiere que otros factores importantes intervienen en su desarrollo, señalándose entre ellos a los virus herpes simple 2 (VHS2) y virus citomegálico (VCM) como algunos cofactores del PVH que participarían en el proceso de carcinogénesis cervical.^{7, 8, 10, 12, 22, 31, 32} Otros, como Itiskoski, dicen que CMV y VHS no tienen influencia en el PVH para agravar la cervicitis.

Estos virus actuarían produciendo disturbios de los mecanismos de control del crecimiento y diferenciación de las células infectadas por PVH.^{22,31,32}

La inmunohistoquímica es un método que actualmente es usado para marcar mediante anticuerpos monoclonales agentes infecciosos específicos (vírales y bacterianos entre otros) en secciones de tejidos fijados o extendidos celulares. Estos anticuerpos monoclonales pueden detectar antígenos nucleares tempranos, así



como también antígenos citoplasmáticos que en la mayoría de ellos aparecen tardíamente, indicando infección activa. Estos resultados pueden ser obtenidos en horas, comparados con días o aún semanas cuando se usa métodos tradicionales (cultivos de tejidos, microscopía electrónica), permitiendo al clínico iniciar un tratamiento temprano.^{14,16,21,30}. El patólogo lo utiliza para identificar antígenos virales cuando las lesiones confrontan cambios epiteliales muy tempranos o con un espécimen mostrando inflamación o ulceración dominante con escaso o sin epitelio intacto, a diferencia de la biología molecular, que detecta el ADN viral y algunos ARNm virales en la fase de latencia.

El papiloma virus humano es el agente infeccioso más frecuente y es responsable del desarrollo de enfermedades benignas y malignas.^{1-3, 1, 20, 29, 33}

El papel etiopatogénico del PVH en la carcinogénesis mucocutánea ha adquirido gran importancia en los últimos años. Se describe en el cérvix uterino 3 tipos de lesiones por infección con PVH: condiloma acuminado, condiloma invertido y condiloma plano. Esta última es frecuentemente asociada con neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Este virus pertenece a la familia Papovaviridae, tiene doble cadena de ADN arrolladas en espiral, con aproximadamente 8 000 pares de bases y rodeada por una capsida icosaédrica.

Varios subtipos de PVH están relacionados con el proceso de carcinogénesis cervical. ^{1-3,5-7,9-11,15,17,19,26-29,32,33}

Se describe más de 60 tipos de PVH como genotipos y que varían en su habilidad epiteliotrópica y se dividen en grupos de: riesgo bajo^{6,11}, riesgo intermedio^{31,33,35,51} y riesgo a alto,^{16,18}; estas últimas observadas en lesiones intraepiteliales escamosas de grado alto y carcinoma cervical infiltrante. Las proteínas virales E6 y E7 producidas por tipos de PVH de riesgo alto son críticas para la transformación maligna, por su habilidad para unirse e inactivar las proteínas p53 y Rb (supresoras de tumores) del huésped, las cuales normalmente inhiben las mitosis.

La larga latencia entre la infección por PVH y el desarrollo del cáncer sugiere que otros agentes etiológicos y factores celulares intervienen en la carcinogénesis, sugiriendo a genes y alteraciones cromosomiales que pueden ser estimulados por: edad, dieta, estatus inmunitario, tabaquismo, anticonceptivos orales, factor masculino, otros agentes infecciosos (HVS-2, VCM y Chlamydia trachomatis), quienes participarían probablemente como profactores en el desarrollo del cáncer cervical, definiéndose el papel del PVH como necesario pero no suficiente para producir cáncer cervical.

La familia herpesvirus consiste de un gran grupo de virus encapsulados de gran tamaño, aproximadamente 120 nm, con un genoma de ADN bicatenario en el que están codificados aproximadamente 70 proteínas. Los miembros de esta familia se dividen en 8 tipos, que pertenecen a 3 grupos: el grupo alfa neurotrópicos, entre los que están: VHS-1, VHS-2 y virus de la varicela-zoster; los virus del grupo beta linfotrópicos, como citomegalovirus, herpes virus humanos 6 y herpes virus humanos 7; este último grupo se multiplica en el núcleo de la célula huésped por vesiculación de la membrana celular.

El virus citomegálico, miembro de la familia Herpesvirus, es responsable de un amplio espectro de enfermedades clínicas y subclínicas. Aunque la mayoría causa una infección asintomática, actualmente se reconoce que el virus es causante de enfermedad severa o fatal en infantes infectados congénitamente y en adultos inmunodeprimidos.^{13,23}

El VCM puede infectar el cérvix uterino y producir infecciones persistentes en el tracto génito-urinario, existiendo actualmente algunas investigaciones que muestran el rol de conversión maligna del VCM en sistemas experimentales, así como ser un agente potencial oncogénico de carcinogénesis cervical. El VCM ha demostrado no estar regulado por oncógenos, pero, su rol potencial en la carcinogénesis está relacionado con su habilidad para interferir con la regulación de expresión de proteínas particulares de la célula huésped.²²

El efecto citopático debido a la infección por VCM se caracteriza por células distintivas agrandadas (cytomegaly) 25 a 40 m m en dm, conteniendo un cuerpo de inclusión nuclear de aspecto reniforme u ovoide de color púrpura que mide de 8 a 10 m m, rodeado a menudo de un halo claro y pequeñas inclusiones citoplasmáticas basófilas. Las inclusiones citoplasmáticas están presentes en células endoteliales y epiteliales. La prevalencia de anticuerpos dentro del rango de adultos es de 40 a 100%³¹.

Virus herpes simple: De localización en mucosas orofaringe o genitales, puede ser dividido dentro de los dos tipos en base a sus propiedades de antigenicidad, patogenicidad y genética. Produce lesiones vesiculares en la epidermis e infecta las neuronas que inervan estas localizaciones y replican en el interior de los núcleos de las células huésped, donde se fábrica ADN viral. La cubierta viral se une a la nucleocapsida en el citoplasma.

En huéspedes inmunocompetentes, la primoinfección por VHS se resuelve en pocas semanas, aunque los herpesvirus permanecen latentes en las células nerviosas.



El diagnóstico citológico-histopatológico de VHS es fácilmente realizado sobre la base de cambios citopáticos caracterizados por la formación de inclusiones intranucleares de color rosa o púrpura, que contiene viriones intactos y rotos y que empujan hacia la periferie el núcleo de la cromatina de las células del huésped teñida intensamente. Aunque el aumento de tamaño de la célula y su núcleo es pequeño, los herpesvirus producen sincicios multinucleados con inclusiones que son diagnósticos en las extensiones de los líquidos de las vesículas.^{8,12,16}

Ambos virus producen alteraciones que van desde úlceras gingivoestomatitis autolimitadas hasta infecciones viscerales diseminadas muy graves y encefalitis, observándose especialmente en gestantes una morbimortalidad alta en sus productos de concepción y en los neonatos. Una mitad de ellas es producida por infecciones primarias durante el embarazo y la otra mitad resulta de reactivación de infecciones latentes.^{8,12,16,21,25}

Infecciones por virus herpes simple-2 han sido demostradas por algunos investigadores estar asociadas a cáncer cervical, habiéndose detectado anticuerpos por serología y antígenos por métodos inmunohistoquímicos en células de carcinoma epidermoide invasor. ^{10,12,14,18,22,24,32}

La inmunohistoquímica permite identificar antígenos vírales cuando las lesiones confrontan cambios epiteliales muy tempranos o con especímenes que muestran inflamación o ulceración dominante, con escaso o sin epitelio intacto. Es más sensitivo que HIS, pudiendo identificar infección en los tejidos antes de que las características inclusiones aparezcan o cultivos se muestren positivos. De allí que este método es considerado de selección en el diagnóstico de agentes infecciosos, con excepción de virus Epstein Bar, virus de inmunodeficiencia adquirida y papiloma virus humano. Los virus DNA tienen antígenos localizados en el núcleo y citoplasma, con excepción del poxvirus. ^{14, 16, 18, 21, 30}

El presente estudio tiene como objetivo, detectar por métodos inmunohistoquímicos la sobreexpresión de antígenos vírales, determinando la prevalencia de agentes infecciosos en cáncer cervical y precursores.

Será importante luego determinar el costo-beneficio de estos marcadores que son altamente sensibles, rápidos y simples, que los métodos de biología molecular y cultivos.

Material y métodos

El presente trabajo es de tipo prospectivo y descriptivo realizado en el Instituto de Patología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y Hospital Arzobispo Loayza, donde se evalúa biopsias cervicales obtenidas bajo colposcopia dirigida de 94 pacientes con citología anormal, quienes provenían de los centros de salud Lima-Ciudad. Los datos de historia clínica fueron obtenidos directamente en formatos previamente elaborados y de las historias clínicas de las pacientes.

El informe citológico fue clasificado de acuerdo al sistema Bethesda: Lesiones intraepiteliales de grado bajo (LIE, BG), de grado alto (LIE, AG), carcinoma escamoso invasor (Ca. E. I.) y células escamosas atípicas de etiología no definida (ASCUS).

Las muestras de tejido cervical obtenidas bajo evaluación colposcópica, para el estudio histológico, fueron fijadas en formol 4 a 12 horas y luego incluidas en parafina, obteniéndose secciones de tejido de 4 a 5 m m, teñidas con H. E. El diagnóstico histológico fue realizado de acuerdo a la clasificación de Bethesda²⁹ y NIC ^{4,24}: cervicitis crónica; LIE de GB: condiloma y NIC I; LIE de GA: NIC II y NIC III, y Ca. escamoso infiltrante.

Detección inmunobistoquímica:

El método utilizado fue el de estreptavidín-biotín peroxidasa antiperoxidasa (PAP) (Antimouse-Antirabbit).

Se obtuvo tejido cervical normal de 3 pacientes histerectomizadas con mioma uterino para los controles.

Se efectuó 4 cortes histológicos de 4 m m cada uno de los tejido incluidos en parafina, para detectar por IHQ antígenos de: papiloma virus humano (PVH), citomegalovirus (VCM) y virus herpes simple-2 (VHS-2). Las secciones fueron desparafinizadas, hidratadas por 10 minutos con buffer citrato 2% (pH6) y microondeadas por 3 min a potencia 3 (106°), enfriadas a temperatura ambiente, bloqueadas con peróxido, de hidrógeno. Luego los tejidos fueron incubados con los anticuerpos primarios:

- a. Ac monoclonal Rabbit anti PVH, prediluido (DAKO-LSAB).
- b. Ac monoclonal Rabbit anti HSV2, prediluido (DAKO-LSAB).



c. Ac monoclonal Mouse anti CMV, prediluido (DAKO-LSAB).

- Lavados con buffer citrato.
- Incubación con anticuerpo secundario (LINK) Ig antimouse biotinizado y lavado con buffer citrato.
- Incubación con estreptavidina por 30 min lavado con buffer citrato.
- Substrato (cromógeno) diaminobenzidina (3 amino-9-etilcarbazol).
- Contraste del espécimen con hematoxilina de Harris.
- Lectura inmunohistológica:

Tabla 1. Diagnóstico citológico de lesiones cervicales-sistema Bethesda.

Citología	Nº Casos	%
Lie grado bajo	43	46
Condiloma	16	
NIC I	27	
Lie grado alto	31	33
NIC II	18	
Displasia severa	8	
CA.I.S	5	
C.A.E. invasor	4	4
Ascus	16	17
Total	94	100

Se evaluó la intensidad de la tinción en cruces: Negativo 0, débil o dudoso (+), moderada (++) y fuerte (+++). Se consideró positivo a partir de 2 cruces en células que tenían expresión en el núcleo, citoplasma y/o membrana. Ellos fueron observados en epitelios morfológicamente bien definidos (queratinizados, metaplásicos, en alteraciones de condilomas, NIC y carcinoma epidermoide invasor). En caso de VCM además del epitelio se observó en el estroma y en el endotelio vascular.

Para asegurarse de la especificidad y sensibilidad de los Ac primarios se utilizó las siguientes secciones de tejido:

PVH:

- Control positivo: secciones de condiloma vaginal con fuerte expresión en ag de PVH.
- Control negativo: suero normal de conejo como Ac primario en tejido cervical normal.

VCM: Control negativo, suero no inmune de rabbit.

VHS2. Control negativo, suero no inmune de rabbit.

Análisis estadístico

Los resultados de las evaluaciones histológicas e inmunohistoquímicas de las lesiones cervicales asociados PVH, VCM y VHS2 fueron determinados en porcentajes mediante tablas y para la determinación estadística se utilizó la prueba de Cochran (Prueba no paramétrica para muestras relacionadas).

Resultados

El promedio de edad en las 94 mujeres estudiadas fue de 34,4 años, con rangos de 19 a 57.

Citología

La citología fue evaluada según el método de Bethesda: 48 (51%) fueron adecuadas para evaluación, 32 (34%) fueron muestras limitadas por presencia de hemorragia, inflamación severa, degeneración celular; 14 (15%)



fueron superficiales; 88 (94%) de estas lesiones estuvieron asociadas a reacción inflamatoria aguda y/o crónica de grados moderado a severo, asociados a presencia de bacterias y en un menor número a agentes vírales acompañando a NIC o cáncer.

La Tabla 1 resume los diagnósticos de 94 resultados de citología anormal: 46% fueron LIE GB; 33% LIE GA; 4% Ca. E. I. y 17 fueron ASCUS.

El agente infeccioso viral más frecuente fue PVH (41 casos) (Foto 1). En un sólo caso se diagnosticó infección por VHS (Foto 2), en 2 casos se sugirió descartar infección viral (en células morfológicamente atípicas no características de NIC, pero con algunos estigmas sugerentes de infección viral), resultando uno positivo para VHS2 por inmunohistoquímica y el otro para VCM. Probablemente algunos cambios citopáticos característicos de infección viral en las lesiones pueden haber sido enmascarados por la presencia de inflamación severa asociados a degeneración celular, con marcada atípia reactiva, presente en la mayoría de nuestros casos.

Foto 1. Papiloma virus humano



Foto 2. Virus herpes simple

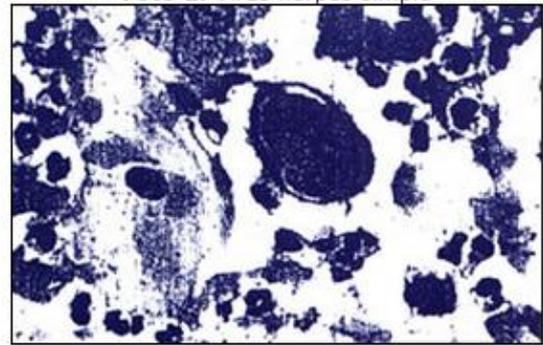
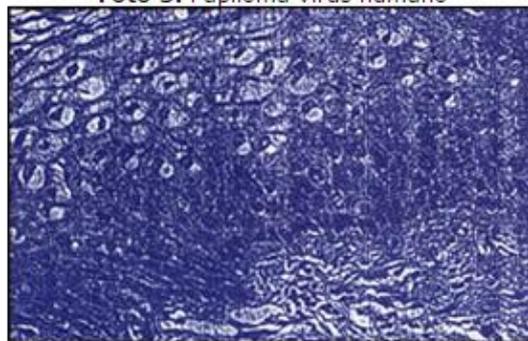


Foto 3. Papiloma virus humano



Colposcopia e histología

Coloscopia: 89 de 94 (95%) mostraron anomalías para LIE de grado bajo, LIE de grado alto y carcinoma escamoso, acompañados por diferentes imágenes coloscópicas. En 5 casos de 95 (5%) se diagnosticó cervicitis.

12 (69%) de 16 casos con informe citológico de ASCUS, correspondieron por Colposcopia a (LIE GB y LIE GA) y 4 (25%) a cervicitis.

53 (56%) fueron informados sugestivos en infección por PVH, Foto 3.

La tabla muestra el diagnóstico histológico: Cervicitis 3%; LIE GB 45%; LIE GA 46% y Ca.E.I. 6%.

Inmunohistoquímica

1. Papiloma virus humano



La positividad de expresión viral fue determinada en 53 de 91 (58%), VCM 41 de (48%) y VHS 37 de 94 (39%), por presencia de pigmento pardo rojizo finamente granular, observándose las siguientes formas de localización:

Papiloma virus humano:

- Intranuclear dentro de coilocitos de células infectadas (foto 4)
- Intracitoplasmática (foto 5)
- En membranas de células epiteliales alteradas morfológicamente por infección con papilomavirus.

Tabla 2. Diagnóstico histológico en 94 lesiones de cáncer cervical y precursores. Su expresión en porcentajes.

Histología	Nº Casos	%
Cervicitis	3	3,0
LIE GB	42	45,0
Condiloma	20	21,3
NIC I	22	23,4
LIE GA	43	46,0
NIC II	22	23,4
NIC III	21	22,3
DS (13)		
CA. IS. (8)		
C.A.E.I.	6	6,0
Total	94	100,0

Foto 4. PVH intranuclear

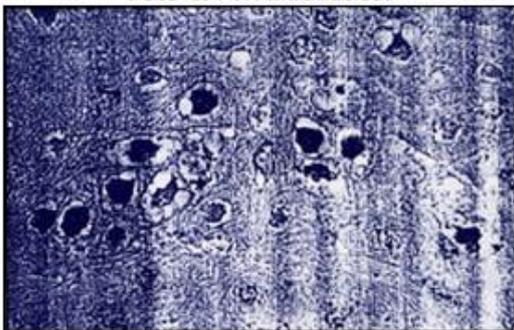


Foto 5. PVH intracitoplasmático

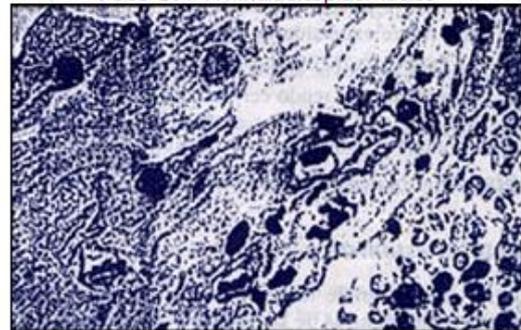
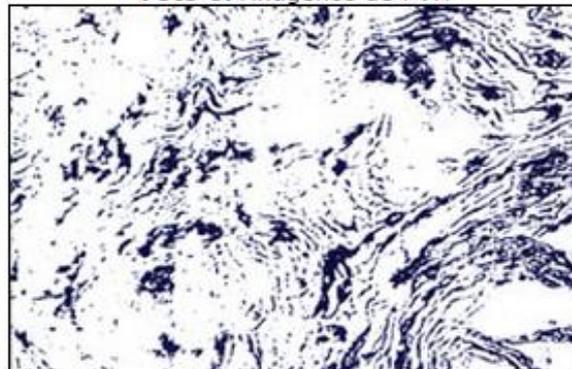


Foto 6. Antígenos de PVH



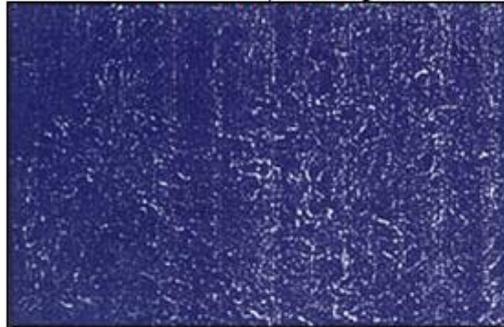
En 7 de 16 casos en que la histología fue negativa a infección por PVH (LIE de GB 2, LIE de GA 4 y Ca. E. I. 1). Se identificó por inmunohistoquímica antígenos vírales de PVH como tinciones granulares dispersos, delimitando



núcleos, citoplasma o membranas de áreas superficiales (Foto 6) o en áreas de inflamación caracterizadas por células degeneradas atípicas rodeadas de edema, hemorragia e infiltrado, generalmente polimorfonucleares.

La Tabla 3 presenta la expresión inmunohistoquímica de antígenos de papiloma virus humano en cáncer cervical y precursores: 58% (57% en LIE GB, 60% en LIE GA y 50% en carcinoma escamoso invasor) observándose que existe un incremento de detección de antígenos a mayor grado de NIC. No se considera en ella 3 casos de cervicitis negativos para antígenos virales.

Foto 7. Tinción nuclear para antígenos de PVH



Histología	Inmunohistoquímica								
	N°C	PVH(+)	%	VCM(+)	%	VHS2(+)	%	P.S.	Test
LIE GB	42	24	57	24	57	18	43	p>0,05	Cochran
Condiloma	20	11	55	11	55	8	40		
NIC I	22	13	59	13	59	10	45		
LIE GA	43	26	60	16	37	15	35	p>0,05	Cochran
NIC II	22	13	59	7	32	5	23		
NIC III	21	13	62	9	43	10	48		
CA.E.I	6	3	50	1	17	4	67	p>0,05	Cochran
Total	91	53	58	41	45	37	41		

Nota: No se incluye 3 diagnósticos de cervicitis negativos a expresión viral X IHQ

En NIC la positividad para antígenos de PVH fue detectada en los núcleos dentro de los coilocitos, en el citoplasma o demarcando membranas celulares del epitelio anormalmente comprometido.

La Foto 7 muestra fuerte tinción nuclear para antígenos de PVH en carcinoma epidermoide infiltrante no queratinizante; no se observa coilocitos.

2. Virus citomegálico y virus herpes simple

La Tabla 4 muestra la detección global de VHS2 y VCM en (48%) y (37%) respectivamente:

VHS2: LIE GB en 18 (43%), LIE GA 15 (35%) y Ca. E. I. 4 (67%).

VCM: LIE GB en 24 (57%), LIE GA 16 (37%) y Ca. E. I. 10 (100%).

Antígenos de VHS fueron detectados por inmunohistoquímica en núcleo y citoplasmas de células: a) Epiteliales escamosas glandulares, b) En material necrótico de células alteradas citopáticamente por infección viral (Foto 8) y c) En células con alteraciones intraepiteliales escamosas de grado, bajo, grado alto y en carcinoma escamoso infiltrante. Fotos 8, 9,10,11.



Tabla 4. Detección de antígenos de VHS2 y VCM asociados a infección por PVH en cáncer cervical y lesiones preclínicas.

Histología	Inmunohistoquímica								
	NºT	PVH	%	VCM	VHS	PVH	VHS	PVH/	NºC
	Cas	(+)	(+)	(+)	(+)	/VCM(+)	/VCM(+)	/VHS2(+)	(-)
LIE GB	42	6	4	7	11	2	4	5	3
Condiloma	20	3	4	3	4	2	1	2	1
NIC 1	22	3	0	4	7	0	3	3	2
LIE GA	43	12	5	4	4	4	0	6	7
NIC II	22	8	3	1	1	1	0	3	5
NIC III	21	4	2	3	3	3	1	3	2
CA.E.I	6	2	0	2	0	0	1	1	0
Total	91	20	9	13	15	6	6	12	10

Foto 8. Antígenos de VHS

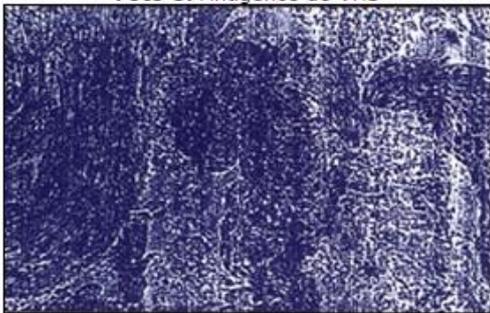


Foto 9. Antígenos VSH

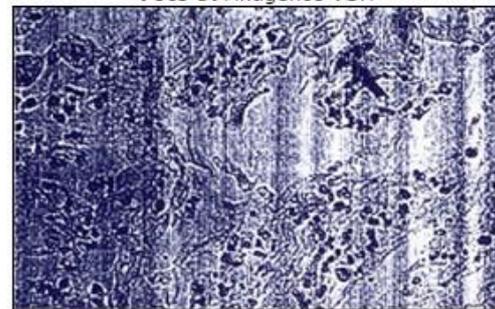


Foto 10. Antígenos de VHS

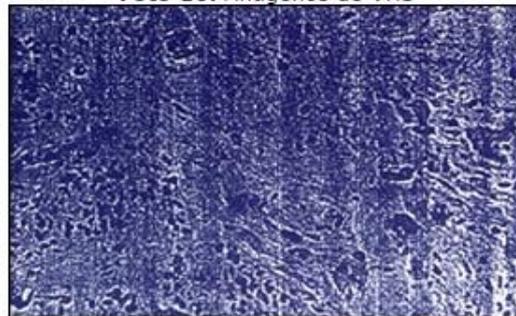


Tabla 5. Expresión simultánea de varios antígenos virales 91 casos de cáncer cervical y precursores expresadas en porcentaje.

Histología	Inmunohistoquímica						
	Nº tot.	1 AG	%	2-3 AGS.V.	%	0 AG.V.	%
	casos	viral(+)		(+)		(-)	
Cervicitis							
LIE GB	42	17	40	22	52	3	7
Condiloma	20	10	50	9	45	1	5
NIC I	22	7	32	13	59	2	9
LIE GA:	43	21	49	15	35	7	16
NIC II	22	12	54	5	23	5	23
NIC III	21	9	43	10	48	2	10
CA.E.I.	6	5	83	1	17	0	0
Total	91	43	47	38	42	10	11



La Tabla 5 resume la detección de antígenos virales en 81 casos de 91 (89%): PVH, VCM y VHS2, únicos o asociados entre ellos. Patrones de antígenos únicos fueron detectados en 42 de 94 (46%) con predominio de PVH en 20%. Patrones mixtos se observó en 39 de 91 (34%), con predominio de asociación de PVH con VCM y VHS2 12 (13%).

13 casos de 94(14%) incluye los 3 casos de cervicitis que fueron negativos a expresión de antígenos virales.

En nuestro estudio, la detección inmunoenzimática de VCM permitió detectar en 6 caos de 41 (15%) antígenos nucleares tempranos (positividad antes de ocurrir cambios citomegálicos), mayormente antígenos citoplasmáticos. Ellos estuvieron localizados en células del epitelio con o sin relación a NIC o cáncer invasor, en estoma y endotelio. Fotos 12,13,14.

Foto 11. Antígeno de VHS.

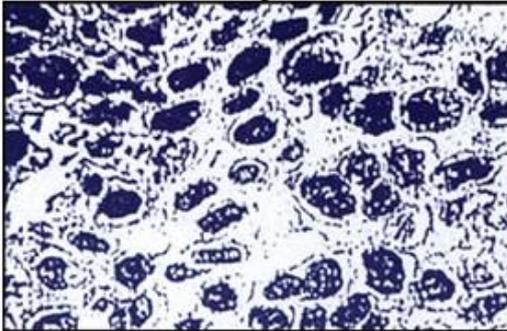
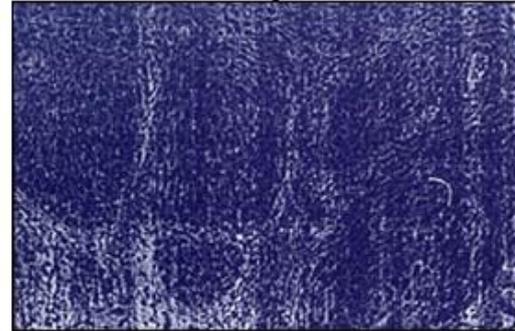


Foto 12. Antígeno de VCM



Antígenos de VHS fueron detectados por inmunohistoquímica en núcleo y citoplasma de células:

- Epiteliales escamosas glandulares,
- En material necrótico de células alteradas citoplasmáticamente por infección viral y
- En células con alteraciones intraepiteliales escamosas de grado bajo, grado alto y en carcinoma escamoso infiltrante.

La Tabla 5 muestra la expresión porcentual de antígenos vírales en LIE de GB hasta Ca invasor, observándose lo siguiente:

Un antígeno viral: 40% en LIE GB, 49% en LIE GA y 83% en Ca E. I.

Dos a tres antígenos vírales: 52% en LIE GB, 36% en LIE GA y 17% en carcinoma escamoso invasor.

Foto 13. Antígenos de VCM

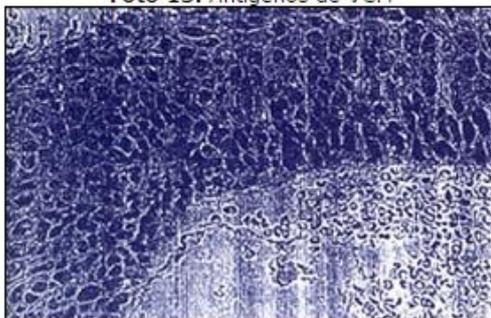
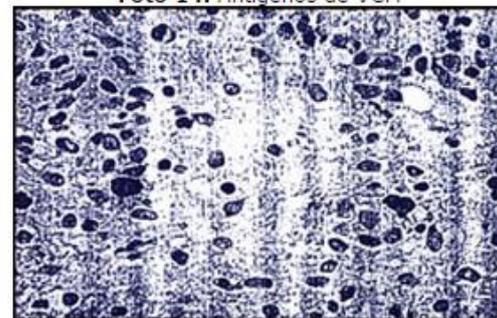


Foto 14. Antígenos de VCM



La expresión de antígenos fue progresiva en los 3 casos cuando se presentaba en las lesiones como agentes únicos, no así cuando en una misma lesión se detectaba 2 ó 3 agentes vírales, creando interrogantes de si la detección se haría más sensible al antígeno predominante o que excesos de anticuerpos pueden enmascarar los antígenos y disminuir su expresión; por lo cual sería importante evaluar estos resultados correlativamente con otras pruebas inmunológicas altamente sensibles y específicas para detectar antígenos in situ.

Concluimos que la prevalencia de antígenos vírales asociados al PVH o aislados de ella en cáncer cervical y precursores es alta y es probable que ellos estén jugando algún papel en el proceso de carcinogénesis cervical.



Conclusiones

1. La detección de los 3 antígenos vírales en cáncer cervical y precursores es altamente significativa como implicados en su patogenia.
2. La detección de PVH por inmunohistoquímica es de sensibilidad baja.
3. La detección inmunohistoquímica de VHS y VCM es altamente sensible y específica para detectar enfermedad subclínica.

Recomendaciones

1. Detección inmunohistoquímica de antígenos vírales (VHS y VCM), en todos los casos de sospecha subclínica de enfermedad y NIC.
2. En infección por PVH asociada a NIC, identificar los subtipos de riesgo, por PCR.
3. Seguimiento, citológico y tratamiento de casos de pacientes con citología benigna con signos de infección viral.

Referencias bibliográficas

1. Bosch F. Xavier. El virus del Papiloma humano, y los tumores del tracto genital femenino. *Oncología*, 1996; 19 (4): 157-164.
2. Brescia R et al. The role of Human papillomaviruses, in the pathogenesis and histologic classification of precancerous lesions of the cervix. *Human Pathology* 1996; 17: 6.
3. Britton Rosa et al. Infección por el virus del Papiloma humano en la mujer adulta en Panamá. *Acta cancerológica*, 1993; 4.
4. Buckley Ch. et al. Cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1982; 35: 13.
5. Canistra Stephen et al. Cancer of the uterine cervix. *The New England journal of Medicine*, 1996; 334: 16.
- Quan-I. Investigation on the incidence of genital herpes in different professional groups in Qinodao. *Chung-Hua*: 1993; 14 (5): 262-5.
6. Fujita M et al. Alterations of p53 in the Human primary cervical carcinoma with and without human papilloinavirus infection. *Cancer Research* 1992; 52 (19): 5323-8
7. Garrido J. et al. Human Papillomavirus-Condyloma current studies in diagnosis, treatment and prognosis. *Clin Exp. Obstet Gynecol* 1996; 23 (2): 99-102.
8. Graham Saxon et al. Sex partners and Herpex simplex virus type 2 in the epidemiology of cancer of the cervix. *American journal of Epidemiology*, 1982; 115: 729-735.
9. Gross Susan et al. The association of human papilloma virus type 16 E6 and E7 antibodies with stage of cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 1996; 61: 73-8.
10. Gusberg SB et al. *Gynecologic cancers. Textbook of Clínica Oncology* chapter 1990; 33: 481.
11. Itiskoski M et al. Clínica course of cervical human Papilloinavirus lesions in relation to coexistent cervical infections. *Sex Transm Dis* 1992; 19 (3): 137-9.
12. Itiskoski M et al. Genital I lerpex sirriplex virus infection natural history. *Semin Dermatol* 11 (31),198-9, 1992.
13. Keiss T. D. Human Papilloma virus 16 E6 expression disrupts the p53, mediated cellular response to DNA damage. *Proc Nail Acad Sci* 1993; 90 (9): 3988-92.
14. Kobayashi Tk. Comparison of imrnunohistochemistry in situ and hibridization in the cytodiagnosis of genital herpetic infection. *Diag. Cytopathol* 1992; 8 (1): 53-68.
15. López A. et al. I IPV: Estudio morfológico e inammohistoquímico en biopsias de cuello uterino. *Rev Ecuatoriana cle Ginec y Obst* 1995; 2 (2).
16. Marsella Richard et al. Identification of genital Herpex simplex virus infection by immunoperoxidasa staining, comparison with culture and cytologic results. *Applied Immunohistochemistry* 1995; 3 (3): 184-9.



17. Mathevet P et al. Early steps in proliferative dysregulation in HPV associated cervical carcinogenesis cancer. 1992; 35 a 942.
18. Muñoz L et al. Cervical cancer and herpes simplex virus type 2: case control studies in Spain and Colombia, with special referen inmunoglobulin G subclasses. Int. Cancer 1995; 68 (4): 438-42.
19. Nair Bas. Oncogenesis of squamous carcinoma of the uterine cervix. Int Gynecol Pathol 1992; 11 (1): 47-52.
20. Ochotorena Ramírez et al. Condiloma acuminatum: Estudio clinico Patológico y ultraestructural. Patologia 1989; 22(1).
21. Oliveira, Ley Do Horto Dos Santos. Virología humana. Rio de Janeiro: Cultura médica, 1994.
22. RaÍdauf JJ et al. Role of Herpes virux simplex and Cytomegalovirus and cofactors of Papillomavirus in displastic and cancerous lesions of the uterine cervix. Chirurgie 1992; 118(18): 652-8.
23. Revised Bethesda System. Acta Citológica 1992; 36 (3).
24. Richart R et al. A follow up study of patients with cervical dysplasia. Am J Obstet Gynecol 1969; 105: 386.
25. Robb James et al. Intrauterine latent herpes simplex infection: Spontaneous aborttion. Human pathology, 1986; 17(12).
26. Santos C. Infección a virus papiloma humano, y cancer. Estado actual de la investigacion. Acta Cancerológica. 1993; 23 (3).
27. Santos C. Cancer de cérvix uterino en el Perú. Revista Médica, 1994; (1), Edición 4/5.
28. Syrjanen Kari et al. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System.
29. Tabbara sana et al. The Bethesda classification for squamous intraepithelial lesions: Histologic, citologic and viral correlates. Obstetric Gynecology 1992; 79: 3338-46.
30. Taylor y Cote. Immunomicroscopy: Diagnostic tool for surgical pathology, chapter 15-401. Second edition, 1994. Editorial W. Sanders Company London.
31. Thompson C. Cytomegalovirus and cervical cancer: Failure to detect a direct association or an interaction with human papillornaviruses. Gynecologic Oncology 1996; 54: 40-46.
32. Vechioni A et al. p53 expression and genetic evidence for viral infection in intraepithelial or the uterine cervix. Gynecol Oncol 1994; 55 (3); 343-8.
33. Woodman CB. Human Papilloma virus infection and risk of progression of epithelial abnormalities of cervix. Br J Cancer 1996; 73 (4): 553-6.