

**HALLAZGO DE CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS DE ORIGEN
ENDOCERVICAL EN PACIENTES CON LESIÓN INTRAEPITELIAL
ESCAMOSA DE BAJO Y ALTO GRADO.**

NUESTRA EXPERIENCIA.

Canova, Graciela Mónica

Unidad de Citología de Referencia - Hospital de Villa de Merlo - Zonas Sanitarias
Departamentos Junín y Chacabuco - San Luis - Argentina.

Correspondencia: Graciela Mónica Canova. Hospital Villa de Merlo. Juana Azurduy S/N. Merlo
Provincia de San Luis. Tel 02656-475133. E-mail: gmcanovabioq@yahoo.com.ar.

Aceptado para su publicación el 21/12/16.

RESUMEN

El sistema *Bethesda* califica como “atípicas de células glandulares” (AGC) a las anomalías de células endocervicales o endometriales que podrían ser sospechadas de procesos reactivos, premalignos o neoplásicos. Pocos informes han sido publicados respecto a la coexistencia de AGC (células glandulares atípicas) en pacientes con LSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) y HSIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado) en nuestro medio. El objetivo del presente trabajo fue determinar el hallazgo de AGC (células glandulares atípicas) de origen endocervical en pacientes con LSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) y HSIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado). Sobre un total de 5280 pacientes atendidas en un período de 3 años consecutivos y que concurren espontáneamente a realizarse la pesquisa de Papanicolaou en la Unidad de Citología del Hospital de Villa de Merlo, San Luis, Argentina, se seleccionaron 144 muestras de mujeres entre 35 y 60 años que además de LSIL y HSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado) presentaban el hallazgo de AGC (células glandulares atípicas). Del grupo seleccionado: 110 casos (76 %) correspondieron a LSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado) y los 34 casos restantes (24 %) a HSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado) con confirmación histológica en Centro de Anatomía Patológica de Referencia en San Luis Capital. Del total de los 144 casos seleccionados, 33 muestras (23 %) presentaron el hallazgo de AGC (células glandulares atípicas) de origen endocervical: 21 casos (15 %) asociadas a LSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado) y 12 casos (8 %) asociadas a HSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado). El hallazgo de 23 % de AGC (células glandulares atípicas) de origen endocervical coexistiendo con LSIL o HSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de bajo o alto grado) se ubican en un valor medio respecto a otras investigaciones.

PALABRAS CLAVE: sistema *Bethesda*, atípicas de células glandulares, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado, virus del *Papiloma* humano, adenocarcinoma.

ABREVIATURAS: AGC: células glandulares atípicas; AIS: adenocarcinoma *in situ*; ASC- US: células escamosas atípicas de significado incierto; HPV: virus *Papiloma* humano; SIL: lesión intraepitelial escamosa; LSIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; HSIL: lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

INTRODUCCION

El cáncer de cuello uterino, con directa correlación a la infección por virus *Papiloma Humano* (HPV) oncogénicos, es un grave problema de salud pública. Su origen es multifactorial: inicio sexual cada vez más precoz, multiplicidad de compañeros sexuales, multiparidad, uso prolongado de anticonceptivos orales, tabaquismo, infección por *Chlamydia trachomatis* y *Herpes simplex*, carencia de micronutrientes, falta de prevención por desconocimiento o por inaccesibilidad a servicios de salud de atención primaria; causas que incrementan el riesgo de contraer la infección (1-5).

En ocasiones, las lesiones glandulares y escamosas coexisten puesto que ambas tienen como origen común la asociación con los tipos de HPV oncogénicos 16 y 18. Como factores causales en infección persistente, fueron reportados en el 65 % de los casos de AGC (células glandulares atípicas) coexistiendo con LSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado) y HSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado) y en el 97,67 % de lesiones glandulares invasivas (6,7).

Los adenocarcinomas endocervicales tienen peor pronóstico que los carcinomas escamosos, con mayor profundidad de invasión y menor tasa de sobrevida, principalmente los originados a consecuencia de la infección persistente por HPV 18 (1,2,8). En el año 2001 el sistema *Bethesda* incluyó el término “atípías de células glandulares” (AGC en inglés) en reemplazo del término AGUS (“células glandulares atípicas de significado incierto”) para calificar las anormalidades endocervicales o endometriales que podrían ser sospechadas de procesos reactivos, premalignos o neoplásicos (9-12). Su detección y mención en el informe, alerta e implica ampliar la investigación a los fines de prevenir la evolución de la atipia hacia estadios malignos, puesto que algunos autores refieren que el diagnóstico de AGC es un signo de alarma aún más importante que el de ASC- US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) (13). Pocos informes han sido publicados respecto a la coexistencia de AGC en pacientes con LSIL o HSIL en nuestro medio.

Los objetivos del presente trabajo fueron:

- Determinar el hallazgo de AGC de origen endocervical en pacientes con LSIL y HSIL atendidas en la Institución de Referencia de la Provincia de San Luis, Argentina.
- Analizar los resultados obtenidos.

MATERIALES Y METODOS

Sobre un total de 5280 pacientes atendidas en un período de 3 años consecutivos, se seleccionaron 144 muestras de mujeres entre 35 y 60 años de edad que corresponde al rango etario de mayor riesgo de padecer cáncer uterino que concurren espontáneamente a realizarse la pesquisa de Papanicolaou y con conclusión citológica de SIL de bajo y alto grado (Figuras I y II) confirmadas en Centro de Referencia en Anatomía Patológica del Complejo Sanitario de la Ciudad de San Luis, Argentina. Se revisaron todos los vidrios de la selección en búsqueda del hallazgo citológico de AGC de origen endocervical.

Criterios para la detección de AGC con las siguientes características celulares:

- disposición en grupos con desorganización e irregularidad (Figura III)
- elongación nuclear (Figura IV)
- bordes con desflecamiento en algunos grupos (Figura IV)
- aumento de la relación núcleo/ citoplasma con tamaño nuclear incrementado 3 a 4 veces en comparación con el núcleo de una célula endocervical normal (Figura V)
- bi- multinucleación (Figuras VI y VII)
- en ocasiones: nucléolos (Figuras III y VI)
- superposición nuclear (Figuras III, IV y VIII)
- hiperchromasia (Figuras III, VII y VIII)

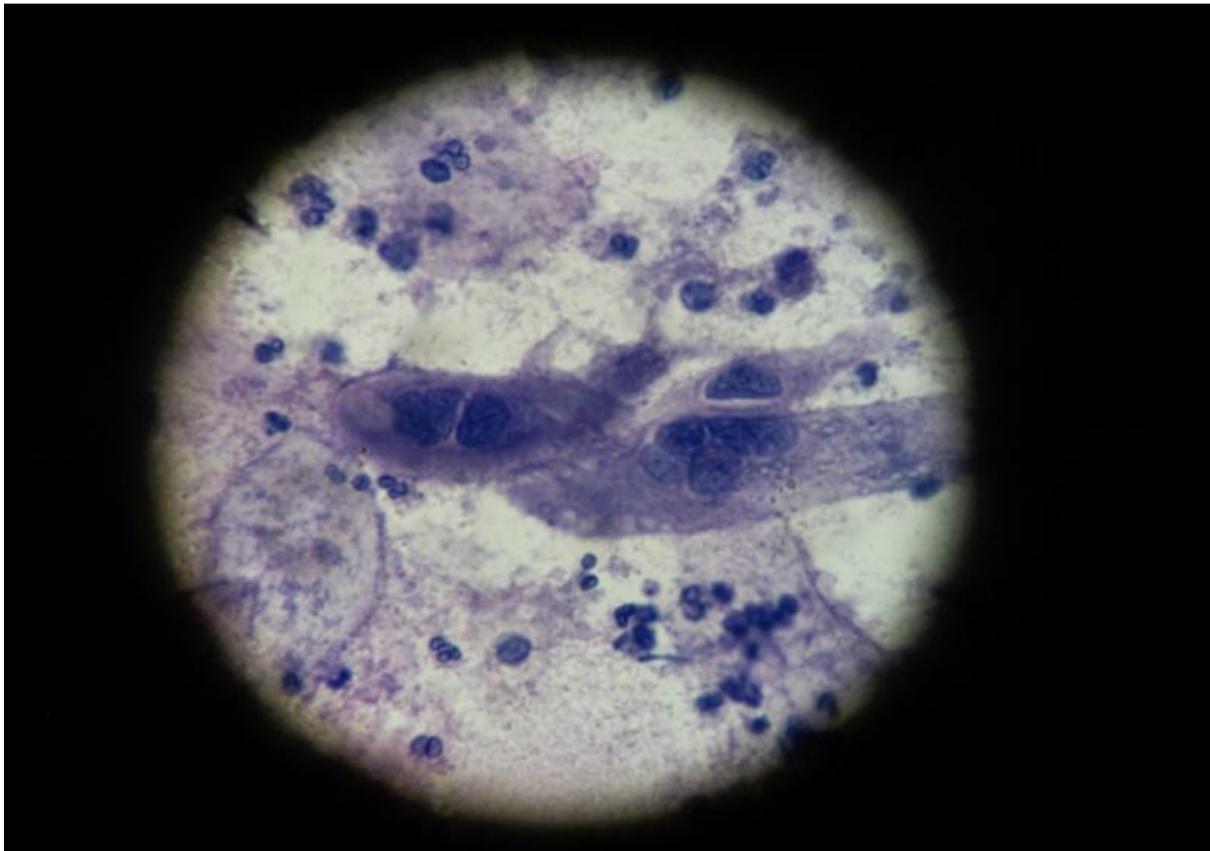
Fueron consideradas las muestras que cumplían los requisitos de calidad que indica la norma del sistema *Bethesda* (9-12) con el fin de evitar errores de diagnóstico en la citología.

La pesquisa de este grupo poblacional fue realizada en la Unidad de Citología de Referencia del Hospital de Villa de Merlo que recibe muestras correspondientes a la Red de Papanicolaou de Zonas Sanitarias de los Departamentos Junín y Chacabuco de la Provincia de San Luis, Argentina.

RESULTADOS

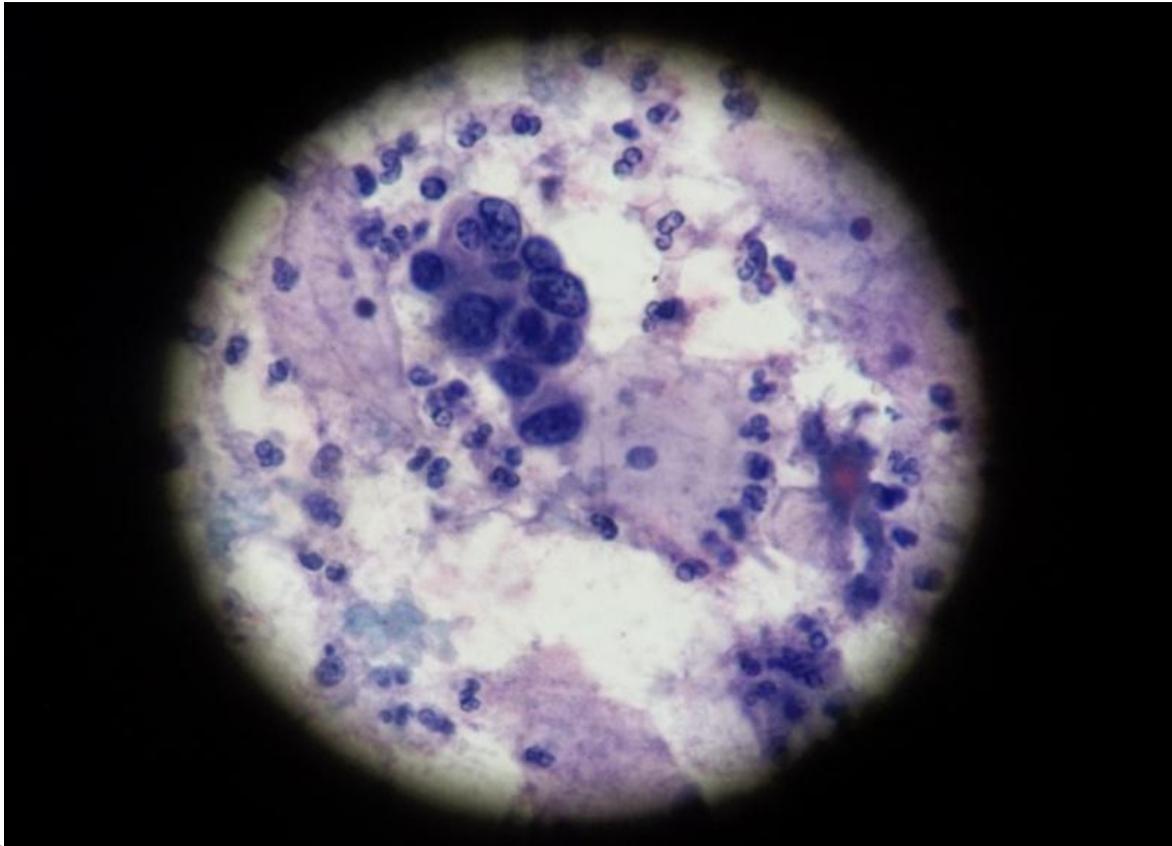
De las 144 mujeres seleccionadas 110 casos (76 %) correspondieron a LSIL (Figura I) y los 34 casos restantes (24 %) a HSIL (Figura II).

Figura I. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL). Células grandes con citoplasma abundante y bien definido, bi- multinucleación, hipercromasia e hipertrofia nuclear y leve aumento de la relación núcleo/ citoplasma.



Fuente: Unidad de Citología de Referencia - Hospital de Villa de Merlo - Zonas Sanitarias Departamentos Junín y Chacabuco - San Luis - Argentina.

Figura II. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL). Colgajo celular con área citoplasmática pequeña y evidente aumento de la relación núcleo/ citoplasma, densa hiperchromasia con variaciones en el tamaño y morfología nuclear, nucléolos prominentes y reforzamiento de la membrana nuclear.



Fuente: Unidad de Citología de Referencia - Hospital de Villa de Merlo - Zonas Sanitarias Departamentos Junín y Chacabuco - San Luis - Argentina.

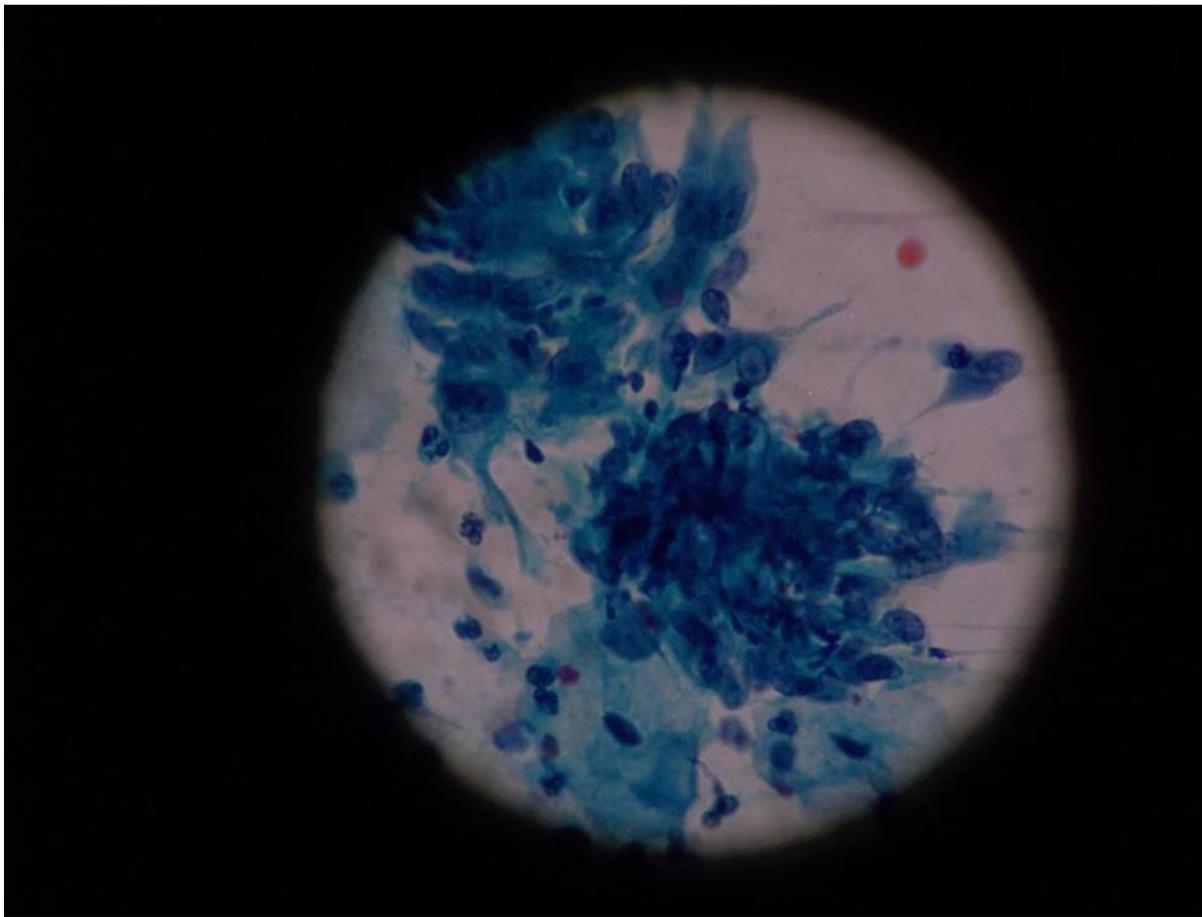
Del total de casos seleccionados, 33 muestras (23 %) presentaron el hallazgo de AGC de origen endocervical: 21 casos (15 %) y 12 casos (8 %) relacionadas a LSIL y HSIL respectivamente. (Tabla 1)

Tabla 1. Correlación entre el hallazgo de AGC y SIL en 144 mujeres entre 35 y 60 años seleccionadas sobre un total de 5280 pacientes en un período de 3 años consecutivos.

	<u>Pacientes con SIL</u>	<u>Pacientes con AGC</u>
LSIL	110 (76%)	21 (15%)
HSIL	34 (24%)	12 (8%)
TOTAL	144 (100%)	33 (23%)

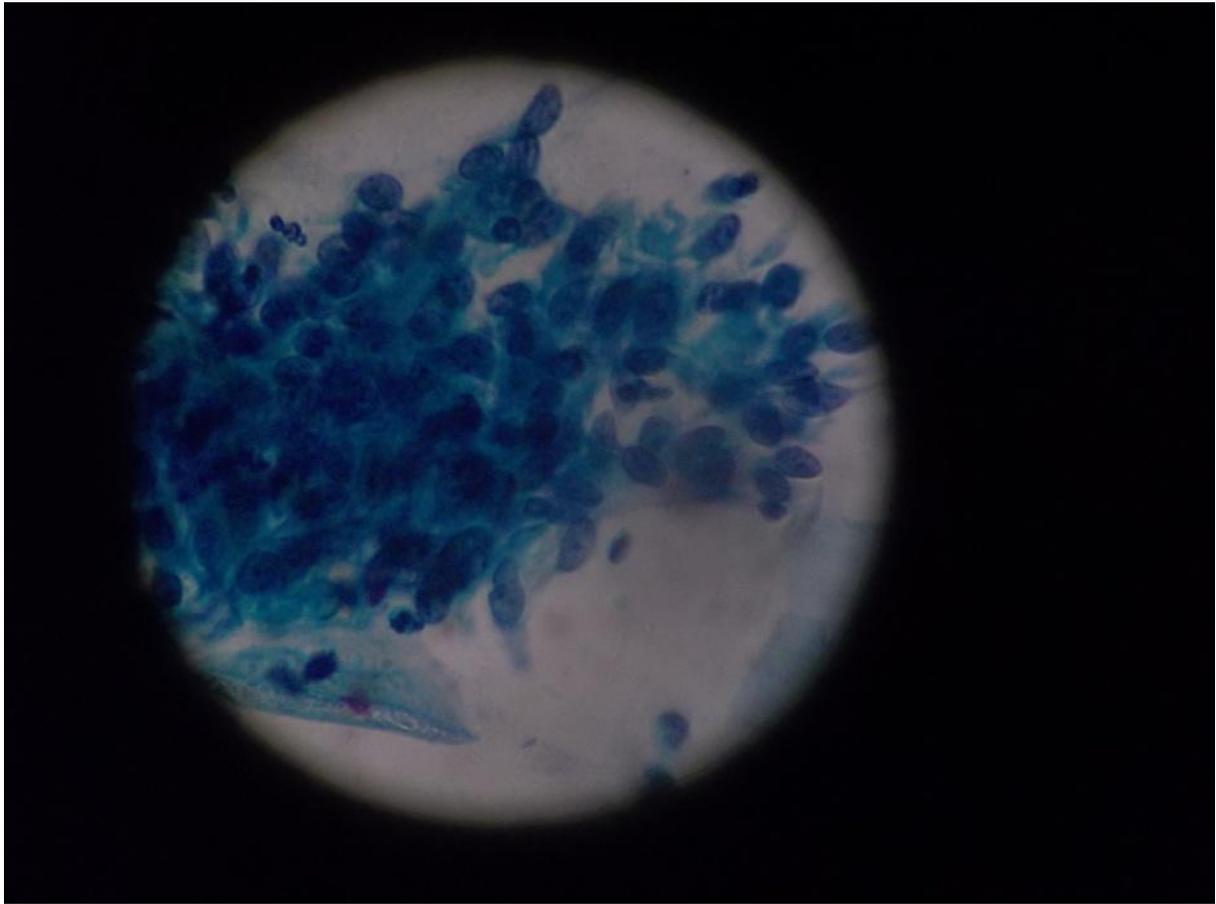
Fuente: Unidad de Citología de Referencia - Hospital de Villa de Merlo - Zonas Sanitarias Departamentos Junín y Chacabuco - San Luis - Argentina.

Figura III. Evidente desorden e irregularidad en estos colgajos endocervicales: superposición nuclear, hiper cromasia, aumento relación núcleo/ citoplasma, nucléolos.



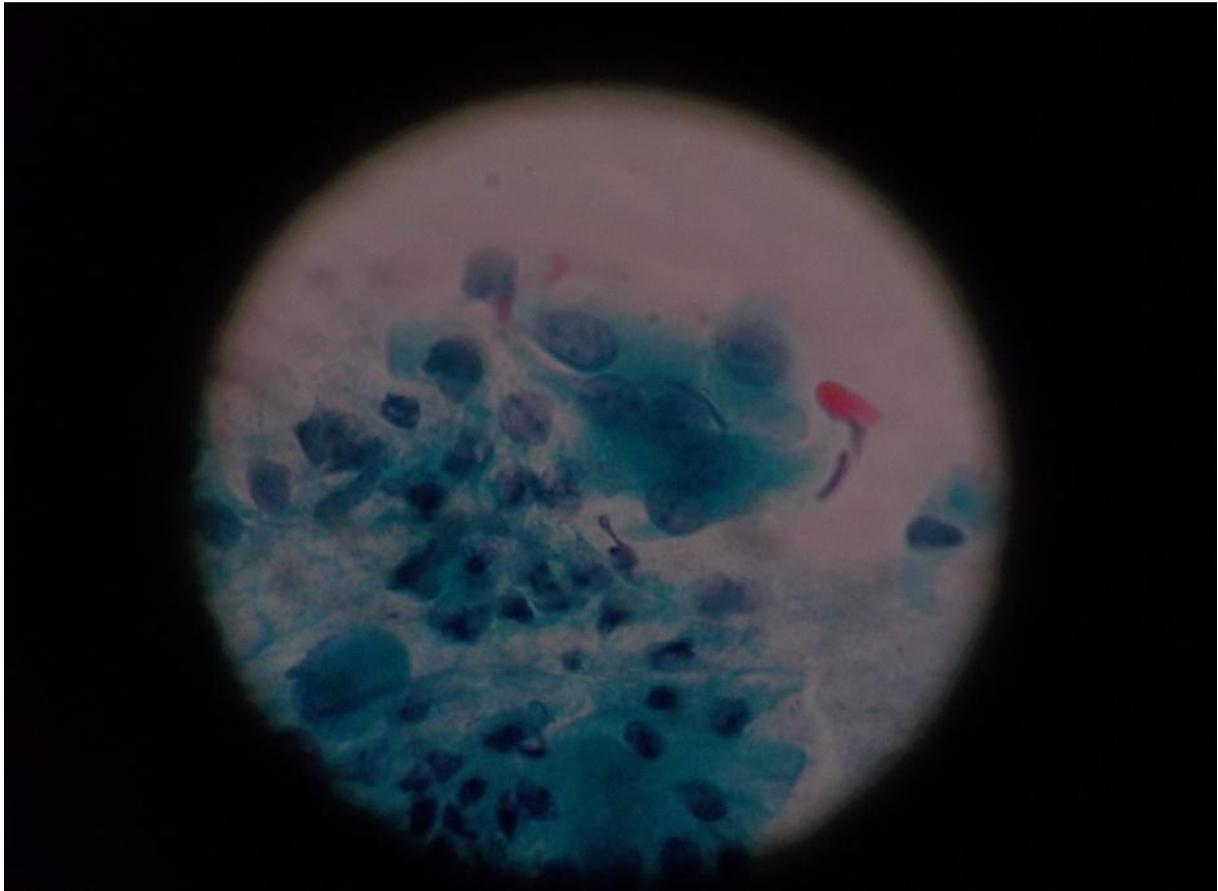
Fuente: Unidad de Citología de Referencia - Hospital de Villa de Merlo - Zonas Sanitarias Departamentos Junín y Chacabuco - San Luis - Argentina.

Figura IV. Células glandulares atípicas. Colgajo de células endocervicales con superposición nuclear, núcleos elongados y desflecamiento periférico.



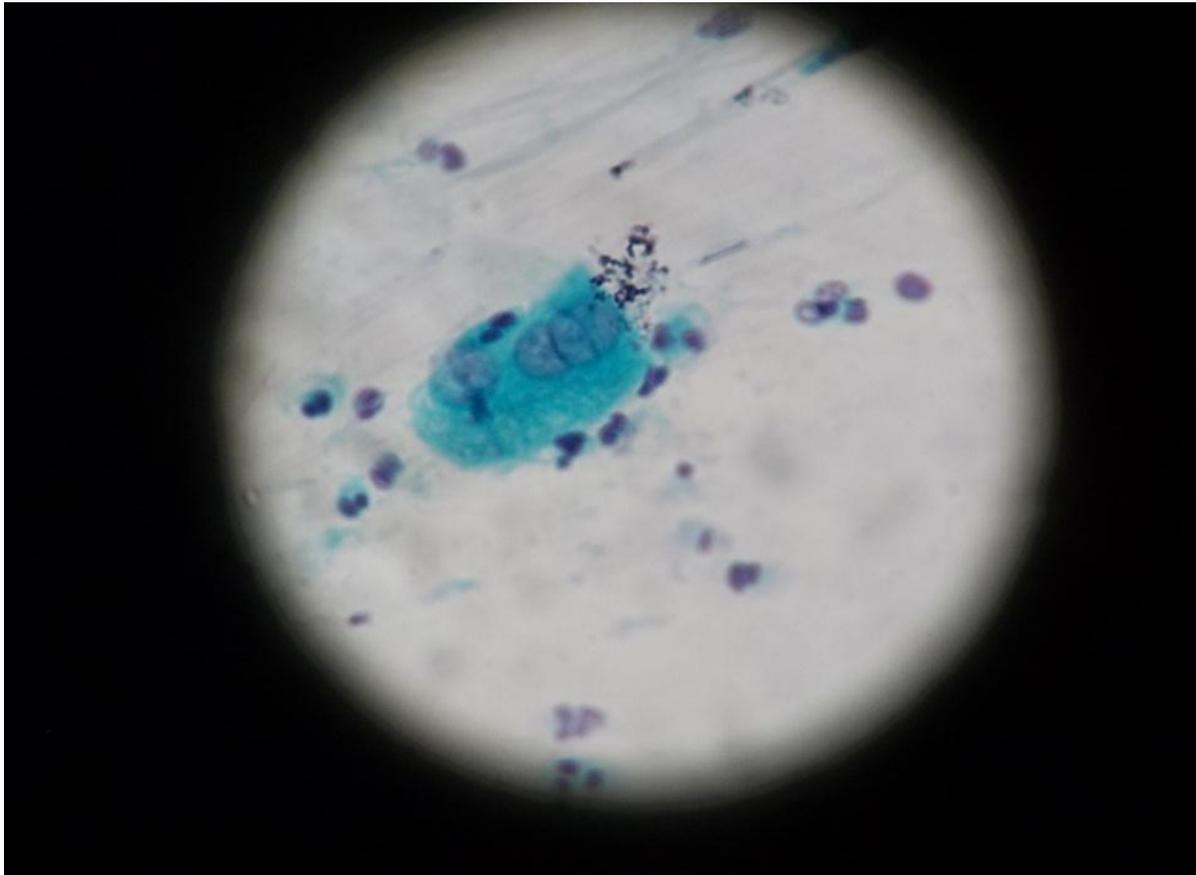
Fuente: Unidad de Citología de Referencia - Hospital de Villa de Merlo - Zonas Sanitarias Departamentos Junín y Chacabuco - San Luis - Argentina.

Figura V. Colgajo de células endocervicales con marcado aumento de la relación núcleo/citoplasma.



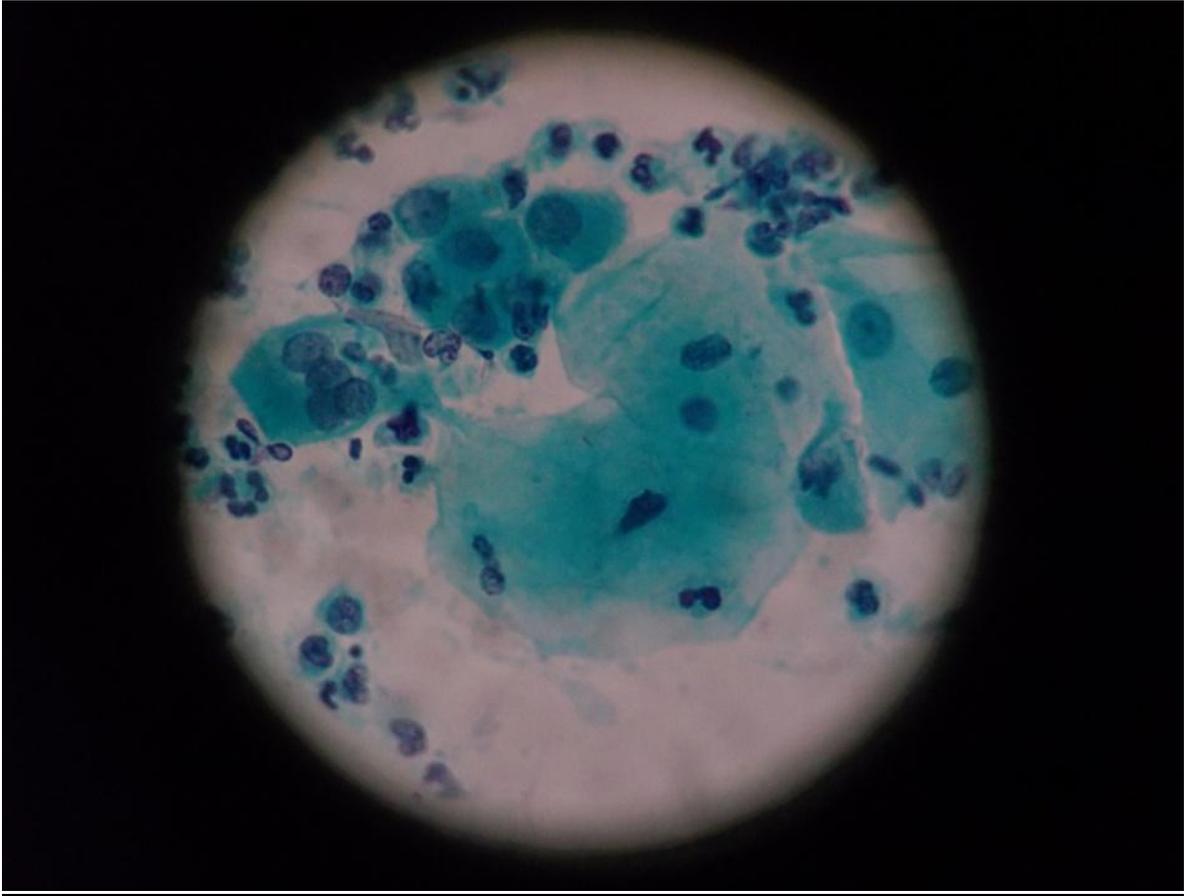
Fuente: Unidad de Citología de Referencia - Hospital de Villa de Merlo - Zonas Sanitarias Departamentos Junín y Chacabuco - San Luis - Argentina.

Figura VI. Células endocervicales con binucleación, presencia de nucléolos y aumento de la relación núcleo/ citoplasma.



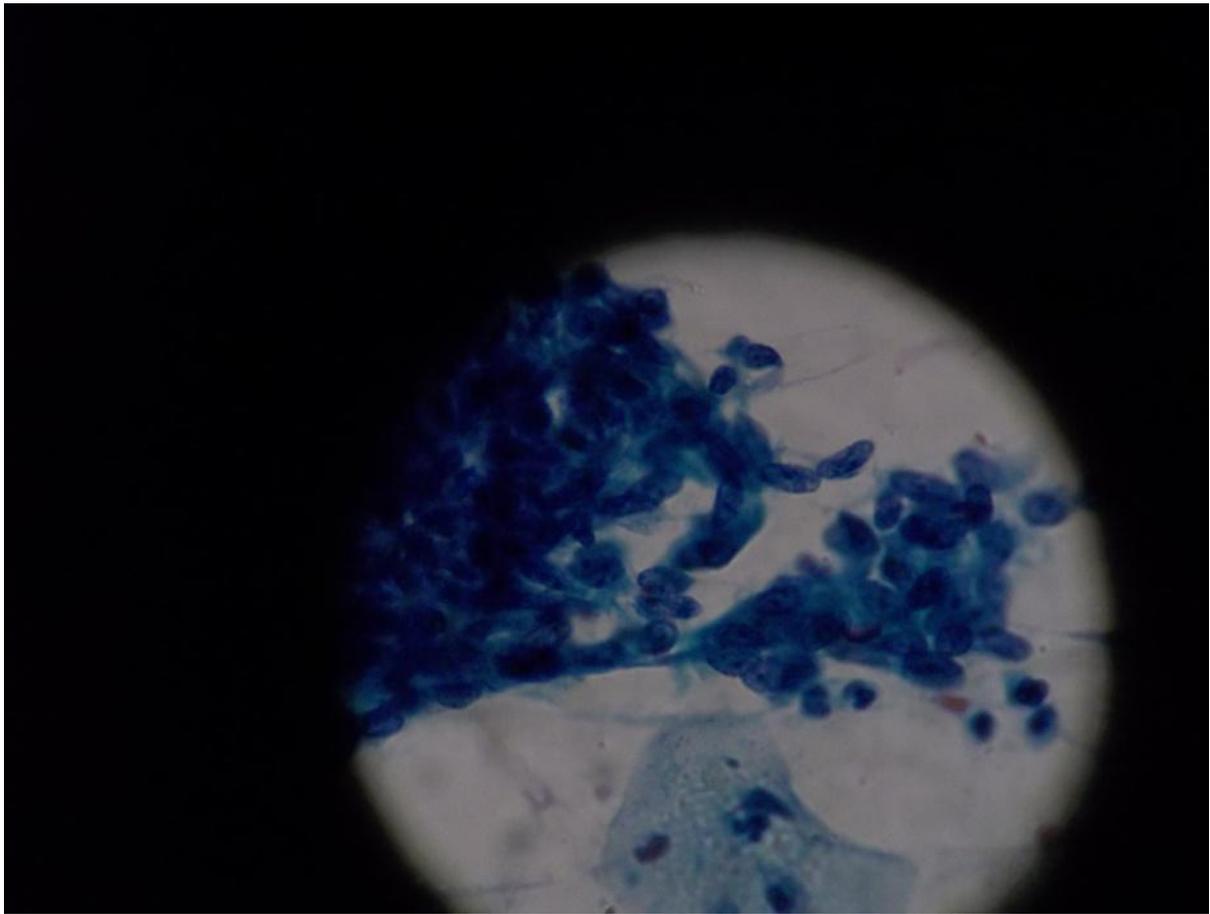
Fuente: Unidad de Citología de Referencia - Hospital de Villa de Merlo - Zonas Sanitarias Departamentos Junín y Chacabuco - San Luis - Argentina.

Figura VII. Grupo de células endocervicales con multinucleación e hipercromasia.



Fuente: Unidad de Citología de Referencia - Hospital de Villa de Merlo - Zonas Sanitarias Departamentos Junín y Chacabuco - San Luis - Argentina.

Figura VIII. Colgajo endocervical con marcada superposición nuclear e hipercromasia.



Fuente: Unidad de Citología de Referencia - Hospital de Villa de Merlo - Zonas Sanitarias Departamentos Junín y Chacabuco - San Luis - Argentina.

DISCUSION

En esta investigación, el hallazgo de 23 % de AGC de origen endocervical coexistiendo con LSIL y HSIL se ubica en un valor medio respecto a otras investigaciones que arrojan valores desde 0.18 % hasta 53 % (6, 7, 14-17). Esta disparidad podría estar relacionada a fallas inherentes en la interpretación citológica de AGC y/ o a la modalidad de toma de muestra por inclusión o ausencia de cepillado endocervical. Mientras no se realice un consenso acerca del protocolo a seguir frente a estos hallazgos, algunos autores proponen ampliar la pesquisa mediante alguna de las siguientes prácticas especializadas: examen colposcópico, curetaje endocervical, biopsia guiada, conización con fines diagnóstico- terapéuticos y si la paciente tiene más de 35 años: curetaje uterino más test de DNA- HPV (3,4,17) y/ o panel de anticuerpos (p16, INK4a, CEA, Ki67, P53 y ER/ PR) a fin de distinguir aquellas lesiones glandulares más propensas a progresar a malignidad de aquellas reactivas y benignas (16). Reportes dan cuenta que el riesgo de progresión a adenocarcinoma *in situ* (AIS) se ubica entre el 9 y el 41 % en pacientes con diagnóstico previo de LSIL y HSIL coexistiendo con AGC (6,7,14-16). Investigar el hallazgo de AGC de origen endocervical en pacientes con LSIL y HSIL incluyendo esta categorización en el informe, implica proceder adecuadamente en el seguimiento de pacientes en estadios pre- cancerosos.

AGRADECIMIENTOS

Un reconocimiento especial a las Bioquímicas especialistas en Citología María Esther ARNAUDO y Ana María SOLUSOGLIA por sus valiosos aportes en la concreción del presente trabajo acudiendo con prontitud a mi solicitud cada vez que fue requerida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herzog TJ, Monk BJ. Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 566-71.
2. Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P, Helmerhorst TC. Prognostic Factors in adenocarcinoma of uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92: 262-7.
3. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel Cm Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta- analyses. *Vaccine* 2006; 24 (suppl 3): 78-89.
4. Lin CT, Tseng CJ, Lai CH, Hsueh S, Huang HJ, Law KS. High- risk HPV DNA detection by Hybrid Capture II, an adjunctive test for mildly abnormal cytologic smears in women more of 50 years of age. *J Reprod Med* 2000; 45: 345-50.
5. Scheneider V. Diag. microscopic de infecc de *Papiloma virus humano*. *Clin Obstetr Ginecol* 1989; 1: 143-50.
6. Corredor Sanchez E, Castillo M. Prevalencia de lesión escamosa intraepitelial en pacientes con atípías de células glandulares. Hallazgos colposcópicos e histopatológicos en una institución de referencia en Bogotá, Colombia. *Rev Colombiana de Obstetr y Ginecol* 2008; 59: 118-23.
7. Mattoshinho de Castro Ferraz Mda G, Focchi J, Stavale JN, Nicolau SM, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Atypical glandular cells of undetermined significance: cytologic predictive value for glandular involvement in high grade squamous intraepithelial lesions. *Acta Cytologic* 2003; 47: 154-8.
8. Geier C, Wilson M, Creasman W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 64-9.
9. Solomon D, Davey D, Kurgan R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2012; 287: 2114-9.
10. Rosa, M, Mohamnadi, A. Revisión sobre citología de cuello uterino con énfasis en la clasificación de Bethesda 2001. Conferencia IX Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica 05/ 2007.
11. National Cancer Institute Workshop. The Bethesda System for reporting cervical vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262: 931-4.

12. Levine L y col. Atypical glandular cells: new Bethesda terminology and management guidelines. *Obstetr Gynecol Surv* 2003; 58: 399-406.
13. Costoya M. Médica patóloga del Centro de Diagnóstico Susana Vighi, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. En [http://www.sociedaddecitologia.org.ar/casos clinicos](http://www.sociedaddecitologia.org.ar/casos_clinicos); consultado en marzo 2013
14. Kennedy AW, Salmieri SS, Wirth SL, Biscotti CV, Tuason LJ, Travarca MJ. Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance detected on cervical cytology screening. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 14-8.
15. Mood NI, Eftekhari Z, Haratian A, Saeedi L, Rahimi-Moghaddam P, Yarandi F. A cytologic study of atypical glandular cells detected in cervical smears during cervical screening tests in Iran. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 257-61.
16. Dexeus D. Conducta ante lesiones glandulares cervicales. Tratamiento del Adenocarcinoma "*in situ*". Ponencia. XIX Congreso AEPCC, Oviedo, España, Nov 2006.
17. Liang J, Mittal KR, Wei JJ, Yee H, Chiriboga L, Shukla P. Utility of p 16INK4a, CEA, Ki67, P53 and ER/ PR in the differential diagnosis of benign, premalignant and malignant glandular lesions of the uterine cervix and their relationship with Silverberg scoring system for endocervical glandular lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 71-5.