CUADERNOS DE CITOPATOLOGÍA

J. RODRÍGUEZ COSTA - D. DE AGUSTÍN VÁZQUEZ

14

CITOLOGÍA GINECOLÓGICA (Vulvar; cérvico-vaginal; endometrial) INFECCIONES FÚNGICAS VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV)

Julio Rodríguez Costa
Domingo de Agustín Vázquez
Francisco Javier Torres Gómez
Emilio Mayayo Artal
Francesc Alameda Quitllet
Belén Lloveras Rubio
Lara Pijuan Andújar
Beatriz Bellosillo Paricio



CONTENIDO

■ PREFACIO	IX
■ PARTE I. CITOLOGÍA GINECOLÓGICA	1
■ Anatomía	3
■ Histología	3
Citología. Celularidad del frotis normal	4
La variación del frotis vaginal con el status hormonal	7
Sistema Bethesda	9
■ Citología vulvar	25
■ PARTE II. CITOLOGÍA ENDOMETRIAL	27
■ Introducción	29
Hallazgos benignos	29
Hallazgos hiperplásicos	31
Hallazgos neoplásicos	31
■ PARTE III. CITOLOGÍA DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS	35
■ Introducción	37
■ Generalidades	38
Patología infecciosa	40
Patología fúngica	40
■ Hongos más habituales en nuestro entorno	43
■ Hongos dimórficos	48
Hongos claros	50
Hongos oscuros	50
Otros hongos	51
■ Diagnóstico diferencial	52
■ PARTE IV: VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y CÁNCER DE CUELLO	
UTERINO	55
■ Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino	57
Métodos de determinación del virus del papiloma humano	57

■ PARTE V: PROCEDIMIENTOS EN CITOLOGÍA CERVICOVAGINAL	61
■ Procedimientos en citología cervicovaginal	63
■ PARTE VI: ICONOGRAFÍA	67
■ PARTE VII: BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA	143
■ Bibliografía recomendada	145
■ Índice analítico	151

PREFACIO

Desde que en 2003 comenzáramos a elaborar y escribir la colección "Cuadernos de Citopatología", con mucha ilusión y no menos incertidumbre, por fin, alcanzamos en este 2016 el deseo inicial de dejar para la historia de la Citopatología, una obra que aportara conocimientos, que lo hiciera de forma didáctica, que abordara e incluyera todos o casi todos los capítulos que tan vasta especialidad demanda y que completara esos conocimientos con una iconografía de calidad y con una bibliografía autorizada y seleccionada.

La colección se fragmentó en distintos apartados para que su adquisición, consulta y lectura fuera accesible a todos los bolsillos y a todas las especialidades relacionadas (que son muchas), para que cada una de ellas optara por la adquisición de su particular interés, y por uno o varios de los volúmenes si no pensaba coleccionar la totalidad de la obra.

La realización de la misma ha sido larga y trabajosa, en ocasiones con más de un obstáculo, pero gracias a la inestimable colaboración de nuestros colegas y amigos de muy distintos puntos de la geografía española, y con el soporte profesional y técnico de sus instituciones, hemos conseguido reunir un grupo de especialistas y medios hospitalarios que personalmente nos supone una gran satisfacción el haber contado con ellos, dados sus magníficos conocimientos que dan a estos Cuadernos prestigio y calidad. Es gracias a to-

dos ellos, sus colaboradores e instituciones a los que debemos en gran medida el éxito de esta colección.

Somos conscientes de que cualquier cosa es susceptible de mejora y, por tanto, habrá críticas (esperamos constructivas) en cuanto a determinados capítulos, pero deben tener la absoluta seguridad de que se ha intentado que todo fuera de lo más práctico y didáctico para cualquier especialista relacionado con la materia y principalmente, para nuestros residentes y citotécnicos. Es para ellos para quien va dedicada esta obra.

Por último, no podemos olvidar la impagable ayuda de la Editorial Díaz de Santos, encabezada por nuestro amigo Joaquín Vioque, que a pesar de los muchos avatares y épocas de crisis económica de envergadura, siguió apostando por nosotros y nuestras ilusiones, sin descanso. Gracias Joaquín.

Cómo no, todo esto no hubiera podido llegar a puerto si no hubiéramos contado con un sinfín de instituciones hospitalarias que representan a todos y cada uno de los autores.

Para finalizar, un tópico tan real "como la vida misma": ¡Mil veces gracias a nuestras familias!

Julio Rodríguez Costa Domingo de Agustín Vázquez

PARTE II

CITOLOGÍA ENDOMETRIAL

F. J. Torres Gómez

FEA de Anatomía Patológica. Agencia Pública Sanitaria Bajo Guadalquivir. Sevilla Miembro de la Junta Directiva de la SEC

■ INTRODUCCIÓN

El citólogo, a la hora de afrontar el diagnóstico de una toma endometrial, debe conocer ciertos datos clínicos que le serán de gran ayuda para emitir el diagnóstico. Consideramos imprescindible que el informe de petición de estudio citológico aporte los siguientes datos:

- Nombre de la paciente y datos de filiación (a efectos de identificación inequívoca).
- Edad (fundamental pues distintas patologías son más frecuentes en un rango etario que en otro).
- Datos clínicos que justifican el estudio.
- Identificación del día del ciclo a la hora de tomar la muestra (para ello, obviamente es necesario consignar la fecha de la última regla y el día de toma de la muestra; hacemos hincapié en este punto, pues no siempre se comunican ambos datos).
- · Tipo de ciclo.
- Estado hormonal (se incluye en este epígrafe la comunicación de tratamiento hormonal, si lo hubiere).
- Presencia de DIU.
- Otros datos que el clínico considere importante consignar. En nuestra opinión, los resultados de los estudios de imagen que se hayan podido realizar pueden resultar tremendamente útiles a la hora de realizar la valoración citológica, si bien es posible que dichas pruebas no hayan tenido lugar aún a la hora de tomar la muestra).

La obtención de la muestra se lleva a cabo mediante cepillado o canulación directa de la cavidad endometrial, siendo amplio el número de variantes del método descritas en la literatura. Con ambos procedimientos se obtiene, por lo general, material suficiente y representativo con el que afrontar el diagnóstico.

Este diagnóstico lleva aparejadas una serie de dificultades, debidas fundamentalmente a la falta de experiencia en el manejo de dichas muestras, a los cambios cíclicos propios del endometrio y a la presencia de distintos tipos celulares a nivel endometrial. Tales dificultades quedan reflejadas en la gran variabilidad intra e interobservador asociada al método. No obstante, en manos experimentadas, la citología endometrial puede obtener resultados equiparables a los obtenidos con la aplicación de técnicas diagnósticas más agresivas.

Atendiendo a las limitaciones inherentes a la interpretación de extendidos celulares de endometrio, resulta práctico englobar los distintos hallazgos observados en tres grupos:

- Hallazgos benignos.
- Hallazgos hiperplásicos.
- Hallazgos neoplásicos.

■ HALLAZGOS BENIGNOS

Se engloban dentro de la categoría de hallazgos benignos los correspondientes a un endometrio no patológico sometido a los cambios morfológicos propios de las distintas fases del ciclo menstrual.

En la *fase proliferativa* se observan grupos cohesivos y placas bidimensionales, densas, de células sin atipia (núcleos hipercromáticos y homogéneos rodeados de escaso citoplasma), ocasional presencia de luces glandulares (espacios "vacíos" en el seno de las placas celulares) y formación de empalizadas periféricas. Es precisamente en la periferia de estos grupos donde puede observarse con mayor detalle la morfología celular, y por tanto será en estas células donde se valore con más facilidad la presencia o ausencia de atipia. No debe extrañarnos identificar figuras de mitosis en la fase proliferativa. La morfología de tales grupos celulares puede ser de lo más caprichosa, pudiendo adquirir formas geográficas que han sido denominadas como "dedos de guante", "semilunas", "serpentina", etc. Las células estromales, con mayor discohesión, muestran características histiocitoides, de modo que no siempre será posible realizar su distinción respecto a los verdaderos histiocitos.

En la *fase secretora* las células que constituyen las placas muestran un citoplasma de mayor tamaño y frecuente vacuolización, tal como corresponde a la adquisición de capacidad secretora. Paralelamente, las células estromales, discohesivas, podrán presentar un hábito fusocelular (células mesenquimales) e irán adoptando un hábito epitelioide conforme se produce la decidualización.

En la *fase menstrual* la descamación, inflamación, necrosis y hemorragia convergerán dificultando la interpretación de los grupos celulares. Estos estarán representados por agrupaciones tridimensionales de células epiteliales rodeados de células deciduales, ambas con llamativos signos degenerativos. Es, por tanto, un periodo poco propicio para obtener muestras destinadas al diagnóstico citológico.

En la *atrofia* es frecuente obtener extendidos escasamente celulares (grupos escasos y de menor tamaño, en ocasiones difíciles de obtener) con un fondo sucio rico en detritos.

Si bien es posible identificar la fase del ciclo atendiendo a criterios exclusivamente citológicos, la datación exacta de la muestra es menos reproducible, siendo prudente recurrir al estudio histológico en aquellos casos en los que este dato sea necesario para el manejo clínico de la paciente.

En la categoría de hallazgos benignos debemos incluir una serie de entidades cuyos hallazgos citológicos no cumplirían los criterios de hiperplasia o neoplasia. No obstante, su diferenciación respecto a lesiones hiperplásicas no siempre es posible atendiendo a criterios citológicos puros.

Endometritis

Caracterizándose la histología de la endometritis crónica por la presencia de células plasmáticas en el estroma endometrial, no debe de extrañarnos que sea el hallazgo de células plasmáticas en los extendidos el que nos oriente el diagnóstico. Teniendo en cuenta que la presencia tanto de linfocitos como de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos es un hallazgo frecuente en el endometrio no patológico, el diagnóstico de endometritis aguda debería orientarse en casos en los que existe una celularidad inflamatoria muy llamativa, así como datos clínicos que nos ayuden a corroborar el diagnóstico (la endometritis aguda suele cursar con sintomatología llamativa). Cuando la inflamación es muy intensa, las células del epitelio glandular pueden mostrar cambios inflamatorios-reactivos que pueden inducirnos a pensar en lesiones de mayor entidad. Es imprescindible interpretar las muestras en el contexto clínico correspondiente.

Distintas infecciones específicas pueden ser identificadas o al menos sugeridas atendiendo a criterios citológicos. Así, la presencia de bacterias, figuras fúngicas o cambios celulares (citopáticos) víricos pueden desvelar la etiología de la inflamación. La identificación de múltiples células gigantes puede hacer sospechar una etiología tuberculosa, aunque se trata de un hallazgo inespecífico no siempre presente que debe ser interpretado en relación a parámetros clínicos. El bacilo tuberculoso raramente será identificado en la muestra citológica, aún recurriendo a técnicas tales como el Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco.

· Cambios postradiación

Como sucede en la histología, en las muestras citológicas endometriales de pacientes que han recibido radiación se observan células con un aumento del tamaño nuclear y citoplasmático, conservándose el cociente entre ambos.

Los núcleos, hipercromáticos, pueden mostrar gran pleomorfismo. En el citoplasma es frecuente observar vacuolización y granulación. Los cambios descritos pueden ser indistinguibles de los expresados por lesiones neoplásicas, sobre todo en aquellos casos en los que el pleomorfismo es intenso.

Pólipo endometrial

A pesar de contar con información ecográfica que lo sugiera, es imposible diferenciar por citología un pólipo de una hiperplasia.

■ HALLAZGOS HIPERPLÁSICOS

Si bien el concepto de hiperplasia endometrial es histológico, desde el punto de vista citológico existen hallazgos que pueden orientar el diagnóstico:

- Material abundante.
- Mayor número de placas.
- Mayor número de células en cada placa.
- Mayor frecuencia de grupos tridimensionales.
- Bordes celulares indistintos.
- Células aumentadas de tamaño y pleomórficas ocasionales.
- Mayor frecuencia en la identificación de nucléolos.
- Mayor frecuencia de células estromales agrupadas.
- Ausencia de atipia celular.

Estos datos deben ser interpretados en relación a los datos clínicos que obligatoriamente deben de acompañar a la muestra, y aún así no siempre conseguiremos la precisión diagnóstica deseada (Figura 72).

La hiperplasia endometrial se clasifica en función de criterios histológicos en simple y compleja, y atendiendo a criterios citológicos, en atípica y no atípica. La hiperplasia endometrial atípica es considerada como preneoplásica y no es posible distinguirla del adenocarcinoma desde el punto de vista citológico. La hiperplasia sin atipia, simple o compleja, por su parte, puede confundirse citológicamente con lesiones no hiperplásicas del endometrio tales como pólipos o endometriosis. Nos encontramos por tanto en un cuadro citológico a caballo entre lo que se considera normal y lo que se considera neoplásico, un escenario inespecífico en el que se puede sugerir y casi nunca afirmar la presencia de hiperplasia.

■ HALLAZGOS NEOPLÁSICOS

Adenocarcinoma endometrioide

El adenocarcinoma de endometrio y la hiperplasia atípica comparten rasgos que impiden realizar una distinción desde el punto de vista citológico. Ambas entidades se caracterizan principalmente por la aparición de atipia llamativa, de forma que esta se convierte en el hallazgo centinela que nos debe de alertar y hacernos pensar que estamos ante una lesión maligna o premaligna. Dichos extendidos se caracterizan por:

- Material abundante.
- Placas irregulares ricamente celulares.
- Pérdida de cohesión celular.
- Pérdida de polaridad celular.
- Grupos tridimensionales.
- Formación de papilas y rosetas.
- Atipia y/o pleomorfismo nuclear (hipercromatismo, irregularidad del contorno nuclear, cromatina gruesa, anisocariosis).
- Nucleolos evidentes.
- Material detrítico, hemático e inflamatorio (asociado a invasión y desdiferenciación).

Debemos destacar el hecho de que distintas lesiones no neoplásicas pueden mostrar atipia que nos haga pensar en una neoplasia. Por el contrario, las neoplasias bien diferenciadas pueden confundirnos con procesos no neoplásicos.

Textos especializados en citología endometrial proponen hacer una clasificación citológica del adenocarcinoma endometrioide en neoplasia de bajo y de alto grado. Las lesiones de bajo grado están mejor diferenciadas y las células neoplásicas se disponen en grupos tridimensionales con mayor cohesividad aunque también es posible observar células sueltas. Los grupos papilares son más frecuentes en este tipo de adenocarcinomas en los que, aunque existe anisocariosis, hipercromasia, presencia ocasional de nucléolos y aumento del coeficiente núcleo-citoplasma, la atipia no es tan acusada como en las neoplasias de alto grado, en las que se evidencia pleomorfismo nuclear y celular, irregularidades del contorno nuclear, nucléolos evidentes, polinucleación y figuras de mitosis, algunas de ellas atípicas. Si atendemos al fondo de los extendidos, comprobaremos que en el caso de los adenocarcinomas bien diferenciados, este suele ser limpio y escasamente inflamatorio, mientras que los adenocarcinomas de alto grado presentan fondos sucios, hemorrágicos e inflamatorios con gran cantidad de detritos. En ambos casos se apreciará gran celularidad en los extendidos, de modo que en la mayoría de las ocasiones, si la toma ha sido correcta, dispondremos de suficiente material para realizar un diagnóstico (Figuras 73 a 75).

Si bien existen distintas variantes histológicas de adenocarcinoma endometrial, es prudente, atendiendo a criterios de reproducibilidad, limitar el diagnóstico citológico al diagnóstico genérico del grupo y confiar tal clasificación al estudio histológico posterior (Figura 76). Entre los datos que pudieran orientar alguna de estas variantes destacamos:

 Mórulas o células escamosas metaplásicas o neoplásicas con o sin queratinización: adenocarcinoma con diferenciación escamosa.

- Vacuolas citoplasmáticas con mucina (PAS +) o células con morfología en anillo de sello: adenocarcinoma mucinoso.
- Mayor número de estructuras papilares neoplásicas: adenocarcinoma villoglandular.
- Células pleomórficas con citoplasma claro y vacuolado: adenocarcinoma de células claras.
- Células pleomórficas constituyendo estructuras papilares y presencia de cuerpos de psammoma (infrecuentes): adenocarcinoma seroso.
- Celularidad neoplásica heterogénea: adenocarcinomas de tipo mixto.
- Células con núcleos pequeños y amoldados con cromatina "en sal y pimienta": carcinoma de célula pequeña.
- Células pleomórficas sin rasgos propios: carcinoma indiferenciado.

Patología neoplásica maligna no epitelial

Tanto a nivel cervical como endometrial, la presencia de neoplasias no epiteliales malignas es sumamente infrecuente, de ahí que se atesore escasa experiencia en su diagnóstico citológico, ya nos refiramos a una toma convencional o a una toma directa de la lesión. Su localización preferente en niveles más profundos que el epitelio impide que tales células sean descamadas de modo espontáneo, e incluso forzado, y por ello su presencia en las muestras citológicas convencionales es más que ocasional.

El principal cometido del estudio citológico es sugerir el diagnóstico, que en última instancia deberá descansar en la histología. Podemos clasificar las neoplasias no epiteliales en cuatro grupos:

- · Sarcomas.
- Linfomas/ procesos linfoproliferativos.
- Melanomas.
- Otros.

Los hallazgos citológicos en cada caso serán superponibles a los observados en otras localizaciones no ginecológicas. De modo esquemático citaremos los rasgos citológicos más significativos:

En los *sarcomas* la celularidad de los extendidos es heterogénea, pudiendo estos ser hipercelulares o hipocelulares. Las células adoptan un hábito fusiforme, epitelioide, estrellado o pleomórfico, con uno o más núcleos atípicos en los que destaca la presencia de uno o más nucléolos. La presencia de diátesis tumoral es variable. Destacamos, por su importancia a nivel ginecológico, el sarcoma del estroma endometrial y el leiomiosarcoma.

- Leiomiosarcoma: células fusiformes sueltas o conformando haces más o menos cohesivos, con núcleos hipercromáticos, ovalados y romos, y núcleolos llamativos en un fondo hemorrágico y/o inflamatorio. No siempre será posible identificar estriación citoplasmática. En los extendidos se pueden identificar células gigantes neoplásicas y no neoplásicas acompañantes. Si bien el diagnóstico de neoplasia mesenquimal maligna (sarcoma) puede establecerse atendiendo a criterios citológicos, la categorización como leiomiosarcoma requiere de técnicas inmunohistoquímicas que demuestren la naturaleza muscular de lesión.
- Sarcoma del estroma endometrial: aquellos casos de bajo grado muestran características citológicas que se solapan con las de las células estromales endometriales no patológicas, siendo las diferencias en la mayoría de los casos sutiles o inexistentes. Conviene, pues, atender a técnicas de imagen, a la clínica y a la inmunocitoquímica para realizar el diagnóstico diferencial. En cualquier caso, la ausencia de células epiteliales en los extendidos y una discreta anisocariosis

pueden ayudarnos a orientar un diagnóstico que debiera ser establecido con la histología. Los casos de *alto grado*, indiferenciados, muestran un grado de pleomorfismo celular suficiente como para ser diferenciados de los de bajo grado si bien la concurrencia de necrosis tumoral será de gran ayuda diagnóstica aun cuando el diagnóstico definitivo deba de ser establecido por la histología con el apoyo de la inmunohistoquímica.

En los *linfomas*, las células linfoides, sueltas, muestran un fenotipo homogéneo, con núcleos hipercromáticos rodeados de muy escaso citoplasma. La identificación de cuerpos linfoglandulares, no siempre presente, puede ayudar a orientar un diagnóstico que será confirmado con estudios inmunocitoquímicos.

Los *melanomas*, como en otras localizaciones, tienen un fenotipo extremadamente variable, de modo que siempre se debe de incluir en los diagnósticos diferenciales de neoplasias malignas. La presencia de pigmento melánico, no siempre presente, puede ser útil a la hora de orientar el diagnóstico.

Mucho más infrecuentes son otras neoplasias que pueden asentar en endocérvix y endometrio (carcinosarcoma, sarcoma de Kaposi, coriocarcinoma, etc.), que exhiben características citológicas superponibles a las de cualquier otra localización.

Como conclusión debemos y queremos destacar el importante papel que la citología juega en el diagnóstico y manejo de las lesiones glandulares del aparato genital femenino si bien debemos ser conscientes en todo momento de las limitaciones del método y delegar en la histología la categorización de una serie de entidades cuyo cuadro citológico no es lo suficientemente específico como para emitir un diagnóstico de certeza.