

LA CITOLOGIA DIFERENCIAL DE LA ATIPIA KOILOCITOTICA

LEONCIO VEGA RIZO PATRON (*), RUBEN ROZAS
Instituto de Patología de la Facultad de Medicina, UNMSM.

Estudiando las displasias del cérvix uterino, Koss (4) halló una variedad con especiales características histopatológicas a la que denominó "atipia koilocitótica".

Llamada anteriormente "atipia verrucosa" por Fred W. Stewart, había sido previamente descrita por varios autores (1, 2, 7, 15), los que, sin embargo, de describirla y mostrar fotografías de ella, no hicieron énfasis en su carácter de lesión diferente a las de las otras displasias cervicales.

Al bautizar Koss esta lesión con el nombre de "atipia koilocitótica" hizo especial mención a sus caracteres histológicos diferenciales: su carácter vacuolar (koilos significa agujero en griego) y la atipia nuclear de las capas superiores epiteliales exocervicales. Este autor también mostró evidencias de alteraciones citológicas, relacionadas a ella.

En estudios previos (13, 14) mostramos la posibilidad de poder seguir la evolución de las displasias (tipo hiperplasia atípica) por medio de controles citológicos seriados. Para esto establecíamos una fórmula diferencial de las lesiones de este tipo, en las que era característico el aumento de la proporción de las células intermedias atípicas, fórmula que se alteraba cuando la lesión evolucionaba hacia el Carcinoma in situ, por aumento de las células basales y parabasales atípicas y disminución de la proporción de las intermedias atípicas.

Pensamos que si existe otro tipo histológico de displasia, como la que ahora nos ocupa, es conveniente determinar claramente sus caracteres citológicos diferenciales, así como su fórmula porcentual, para poder estar en capacidad de utilizar el mismo criterio anterior, al estudiar su evolución y un posible cambio al Carcinoma in situ.

El presente trabajo pretende determinar claramente los caracteres citológicos diferenciales de la "atipia koilocitótica" y establecer su fórmula porcentual.

(*) Profesor Asociado de Patología: Facultad de Medicina UNMSM.

MATERIAL Y METODOS

Hemos podido reunir 10 casos de esta lesión, con estudios citológicos e histológicos, del material archivado en el Instituto de Patología de la Facultad de Medicina de la U.N.M.S.M. en el Hospital Loayza de Lima. Este material corresponde a pacientes de los pabellones 5-I, 5-II, 9 así como a los consultorios externos del Hospital Loayza, durante los años 1962 a 1967.

En cada caso se obtuvieron una o más series de láminas para el estudio del material citológico, previos a la biopsia; en todos los casos se practicó biopsias del cérvix uterino en cruz.

Luego del diagnóstico histológico de la lesión, se procedió a un re-estudio del material citológico correspondiente, para establecer la correlación cito-histológica.

Las biopsias se practicaron utilizando la pinza de Gaylor, siendo los fragmentos tisulares obtenidos fijados inmediatamente en formol al 10%; luego de 10 a 24 horas de fijación, este material se incluyó en parafina, siendo los bloques cortados seriadamente a 7 micras de espesor y coloreados con Hematoxilina-eosina.

Los extendidos para el estudio citológico fueron obtenidos en cada caso del fondo posterior de la vagina (1 o 2 láminas) y del orificio externo del cérvix (1 o 2 láminas) con cureta de Ayre o torunda de algodón. La fijación se realizó en la mezcla de alcohol-éter en partes iguales y las láminas fueron coloreadas con el método de Papanicolaou.

En cada caso se determinaron los caracteres celulares diferenciales de esta lesión y se procedió al conteo diferencial porcentual de los diferentes tipos de células atípicas, siguiendo la clasificación previamente expuesta (13) en superficiales atípicas, intermedias atípicas, parabasales atípicas y basales atípicas.

RESULTADOS

Básicamente el estudio histopatológico de nuestros casos mostró, coincidentemente con Koss (4), que el carácter específico de la lesión está dado por la atipicidad nuclear focal con vacuolización citoplasmática, de células de las capas superiores del epitelio exocervical (Fig. Nº 2) y no debe ser confundida con otros tipos de vacuolización de las células epiteliales, sin atipia nuclear, bastante frecuentes, pero sin ninguna significación en relación al complejo displasias-Carcinoma in situ (Fig. Nº 1).

La lesión estaba localizada electivamente en la zona escamo-columnar en cuatro casos, pero se extendía a zonas bastante alejadas de ella en los seis casos restantes.

Hallamos dos formas histológicas diferentes de presentación de este tipo de displasia, ambas compatibles con la descripción inicial de Koss.



FIG. N° 1.—Col. H.E. (100 x) Epitelio del cervix uterino, mostrando vacuolización citoplasmática de las células de la capa intermedia y superficial. Sin embargo no se aprecia atipia nuclear. Este tipo de vacuolización citoplasmática es frecuente en el epitelio cervical, pero no tiene relación con la atipia koi-locitótica.

El primer tipo, al cual designaremos como "tipo A", corresponde a casos semejantes a los descritos por Koss como "moderados", y muestran que las capas basal y parabasal del epitelio están prácticamente normales o con mínima proliferación celular (Figs. 2 y 3). En el tercio externo del epitelio hay células con núcleos grandes, hiper cromáticos, irregulares; algunas de éstas tienen un aspecto picnótico. Están separadas por células sin alteración nuclear, con o sin vacuolización citoplasmática. En todos los casos se halló polimorfonucleares neutrófilos en el epitelio exocervical (exocitosis).

Cuatro casos de nuestra serie mostraban este tipo de lesión.

El segundo tipo histopatológico correspondía a casos en los que existía alteraciones no sólo en las capas superficiales del epitelio exocervical, sino que se hallaba lesiones también en las capas profundas.

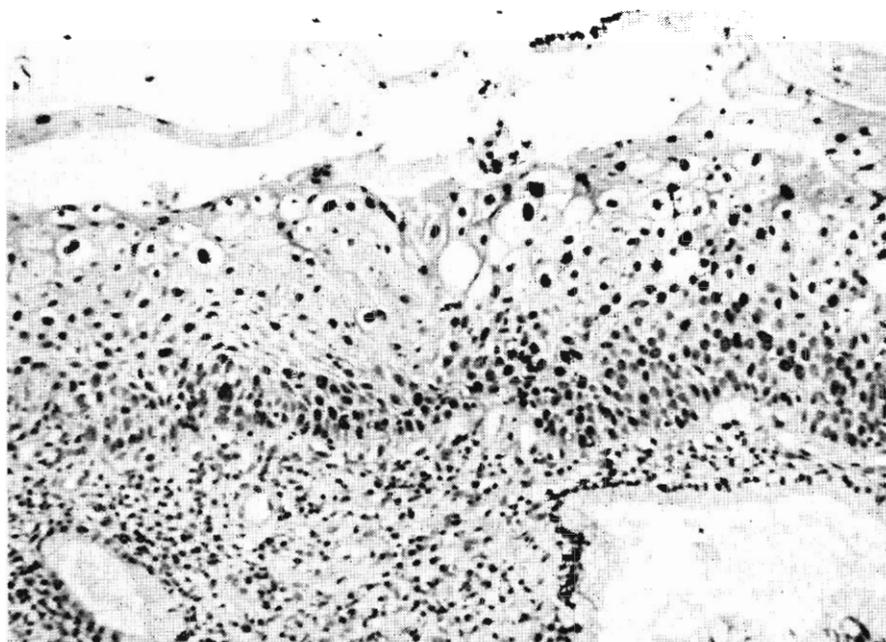


FIG. N° 2.—Col. H.E. (100 x) Cervix uterino mostrando en el epitelio exocervical, células con atipia nuclear, picnosis y vacuolización citoplasmática, localizadas en las capas superficiales: Atipia koilocitótica, tipo A.

CUADRO N° 1

Lesiones histopatológicas

	Edad	N° de serie	Atipia nuclear superficial.	Atipia nuclear basal	Vacuolización	Exocitosis	Inflam. crónica	Tipo
Caso 1	32	65-20621	+++	++	++	++	++	T. mixto
Caso 2	33	62-1090	+++	+	+++	++	++	T. A
Caso 3	47	64-14151	++	++	++	++	+	T. mixto
Caso 4	36	64-11516	++	+	+	++	+	T. A
Caso 5	40	64-15603	+++	+++	+++	+	++	T. B
Caso 6	33	63-10295	++	+	++	++	+	T. A
Caso 7	30	65-21287	++	++	++	+	+	T. A
Caso 8	38	66-31640	+		++	+	+	T. A
Caso 9	40	66-31182	+++	+++	+++	+	+	T. B
Caso 10	34	67-35538	++++	++++	++	++	++	T. B

Las capas superficiales mostraban lesiones semejantes a las descritas en el "tipo A", pero eran más generalizadas, no existiendo prácticamente células normales entre las células atípicas.

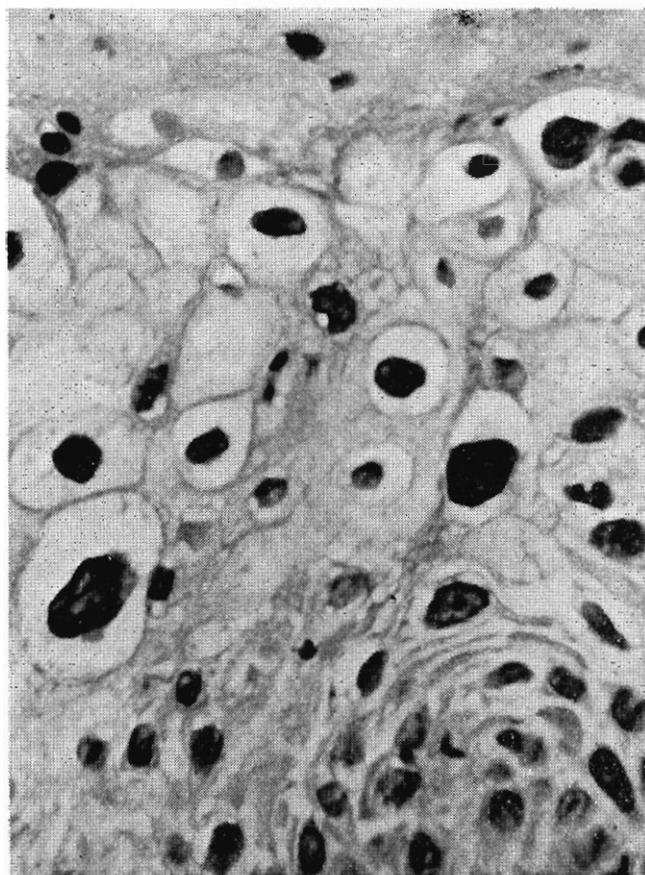


FIG. N° 3.—Col H.E. (420 x) A mayor aumento se aprecia el epitelio cervical mostrando en la parte inferior la capa basal sin atipicidad, en la capa intermedia y superficial se aprecia células con marcada atipia nuclear y vacuolización citoplasmática.

Las capas inferiores basal y parabasal mostraban franca hiperplasia atípica con núcleos grandes hiper cromáticos, ligeramente irregulares y numerosas mitosis (Figs. 4 y 5). Estas lesiones eran semejantes a las observadas en otros tipos de displasia (hiperplasia atípica).

Sin embargo, en todos estos casos era todavía posible apreciar cierto grado de estratificación y la polaridad de la capa basal estaba conservada, no llenando los criterios para el diagnóstico histopatológico del carcinoma in situ.

Las células con atipia nuclear y vacuolización citoplasmática se hallaban en estos casos situadas en las capas superiores, pero también se hallaban en las capas profundas (intermedia baja) del epitelio, y en general mostraban mayor discariosis que en el tipo anterior. Las células discarióticas vacuoladas se hallaban unas junto a las otras, sin células normales que las separaran.

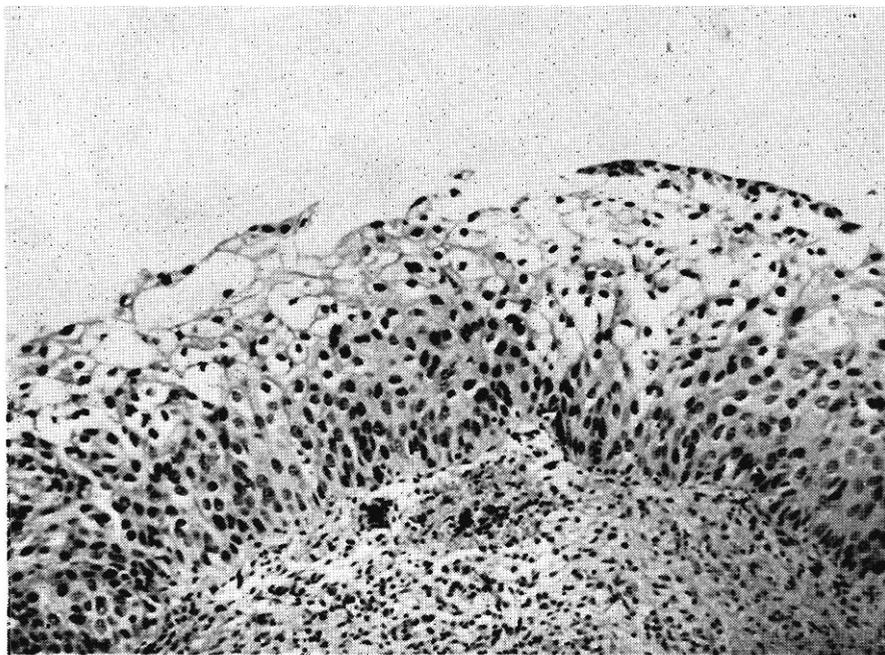


FIG. N° 4.—Col H.E. (100 x).—Atipia koilocitótica del tipo B; se aprecia hiperplasia de las células de las capas basal y parabasal con mínima atipia y marcada vacuolización citoplasmática y atipia nuclear en las capas superiores.

A esta variedad la llamamos "tipo B", habiendo correspondido 4 de nuestros casos a esta descripción.

En dos casos se observó que en zonas la lesión correspondía a la que llamamos del "tipo A", pero en otras mostraba las características del "tipo B", apreciándose una gradual transición entre uno y otro tipo histológico. A estos casos los llamamos mixtos (Cuadro N° 1).

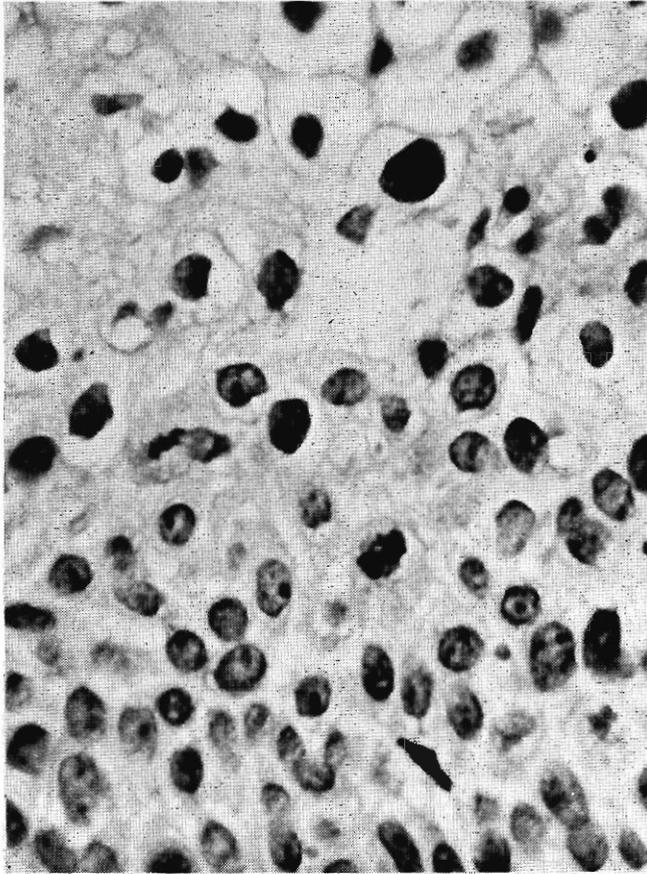


FIG. N° 5.—Col H.E. (420 x) Atipia koilocitótica, tipo B. A mayor aumento se aprecia en las capas superiores la vacuolización citoplasmática y la atipia nuclear, y en las inferiores la hiperplasia de las células de las capas basal y parabasal, apreciándose en esta zona mitosis.

Hallazgos citopatológicos

En nuestros diez casos diagnosticados histológicamente como correspondientes a la denominada "atipia koilocitótica", se hallaron evidencias citológicas de los dos fenómenos que caracterizan esta lesión, la atipia nuclear y la vacuolización citoplasmática, siendo el porcentaje de células atípicas en las que se halló la vacuolización variable, fluctuando entre el 5 y el 20%.

Además de la franca vacuolización citoplasmática, un porcentaje algo mayor de las células atípicas mostraba evidencias de "halo perinuclear", que posiblemente está relacionado con la formación de las vacuolas mayores (Fig. N° 6), pudiendo constituir su fase inicial.

El estudio de las vacuolas mostró que estaban llenas de glicógeno, demostrable por la coloración de PAS, con digestión por la diástasa.

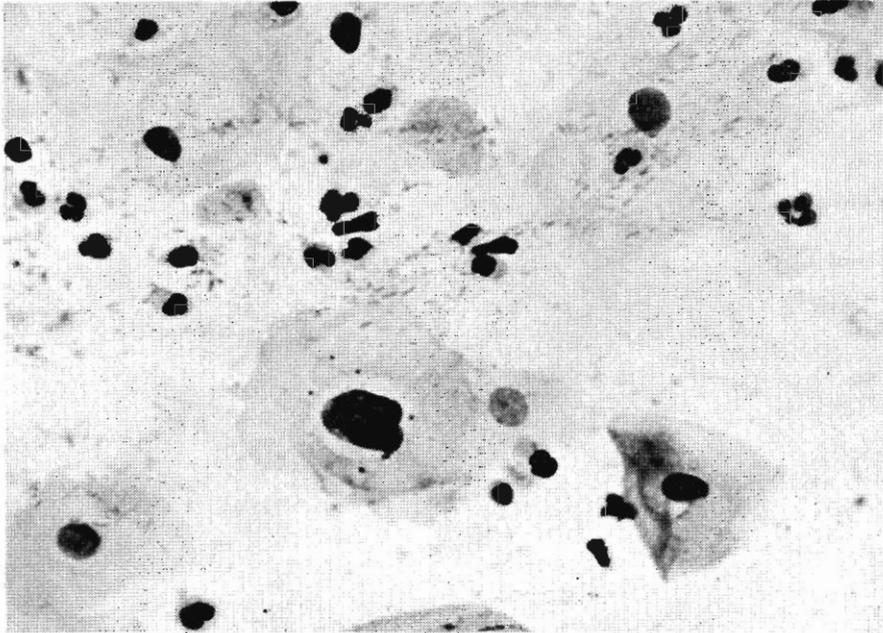


FIG. N° 6.—Col Papanicolaou (420 x) Célula intermedia atípica, mostrando "halo perinuclear". Además sobre la célula intermedia atípica se aprecia dos imágenes correspondientes a tricómonas vaginalis.

En todos los tipos de atipia koilocitótica hallamos diferentes grados de infestación tricomoníásica (Fig. N° 6).

La vacuolización se presentaba predominantemente en las células intermedias atípicas y era muy neta en células con marcada atipia nuclear (Figs. 7 y 8).

En los casos correspondientes al "tipo B" de nuestra serie, la vacuolización y la atipicidad nuclear, si bien se hallaba también en las células intermedias atípicas, aumentaron porcentualmente las células parabasales y basales atípicas con vacuolización.

El estudio porcentual de los tipos de células atípicas predominantes en estos casos mostraba (Cuadro N° 2) que las células predominantes eran las intermedias atípicas, como sucede en los otros tipos de displasia. Este hallazgo es semejante al que hemos reportado en otros tipos de lesiones displásicas (14), así como a los resultados de otros autores (3, 8, 9). La diferencia entre las fórmulas citológicas de los tipos A y B es mínima, pero es evidente un ligero aumento de las células basales y parabasales atípicas en el tipo B.

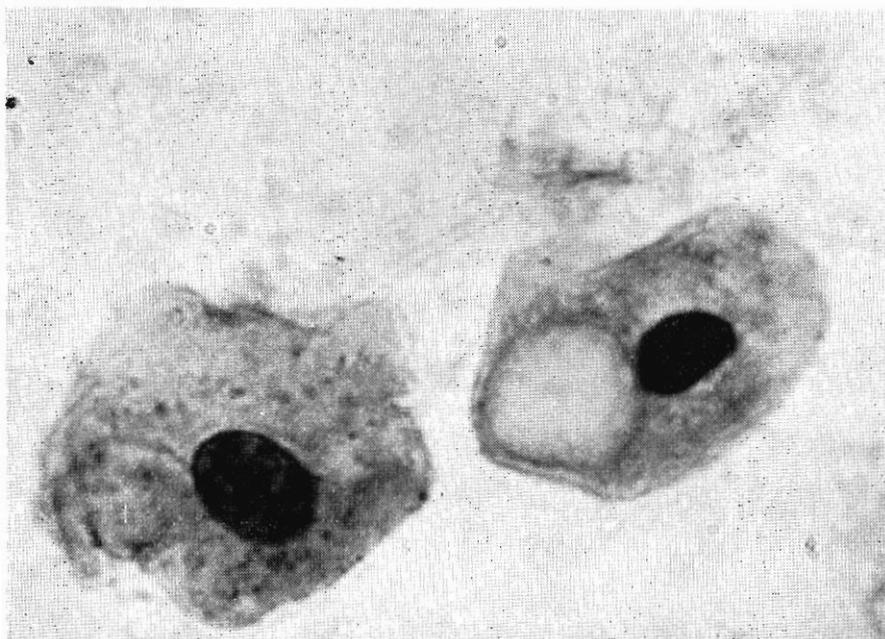


FIG N° 7.—Col. Papanicolaou (1000 x). Citología correspondiente a un caso de atipia koilocitótica mostrando dos células intermedias superficiales. a célula de la derecha muestra clara vacuola citoplasmática.

DISCUSION

Nuestros resultados muestran que la lesión conocida como "atipia koilocitótica", además de presentar un cuadro histopatológico definido, presenta un cuadro citológico con caracteres que, pensamos, pueden permitir diagnosticar esta lesión por métodos citológicos.

El hallazgo de atipia moderada, localizada principalmente en las células del tipo intermedio, sumada a la vacuolización hallada en un porcentaje de estas células, es indudablemente de valor diagnóstico.

Histológicamente diferenciamos dos tipos de atipia koilocitótica en nuestro material: el primero, histológicamente está caracterizado por atipia nuclear y vacuolización citoplasmática, localizada en las capas superiores epiteliales, con normalidad de las capas basales, a esta lesión la denominamos "tipo A". El segundo tipo está caracterizado por atipicidad nuclear de diferente grado en las capas epiteliales inferiores, semejante a la observada en otros tipos de displasia, sumada a la lesión de atipia y vacuolización de las capas superiores.

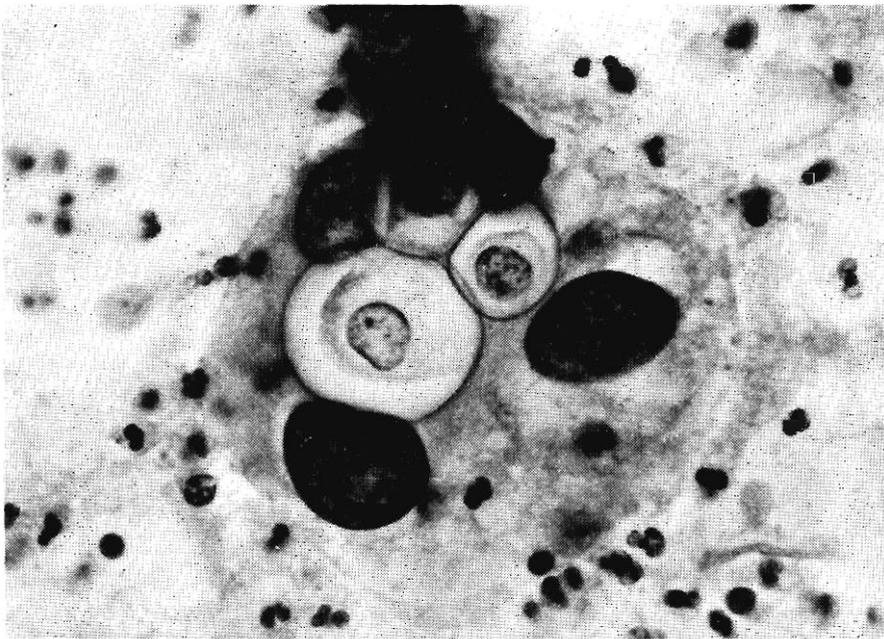


FIG. N° 8.—Col. Papanicolaou. (1000 x). Grupo de células correspondientes a un frotis en un caso de atipia koilocitótica. Las células son de los tipos intermedio y parabasal atípico. Se aprecia clara vacuolización perinuclear.

Es posible que ambas lesiones no sean más que fases de un mismo proceso, el cual inicialmente presentaría la atipia superficial con vacuolización y posteriormente se produciría la reacción hiperplásica de las células de las capas inferiores.

Otra posibilidad sería que ambas fueran lesiones diferentes, teniendo en común la vacuolización citoplasmática.

En dos de nuestros casos hemos hallado ambos tipos de lesión, observando la gradual transición de un tipo en el otro. En base a esta observa-

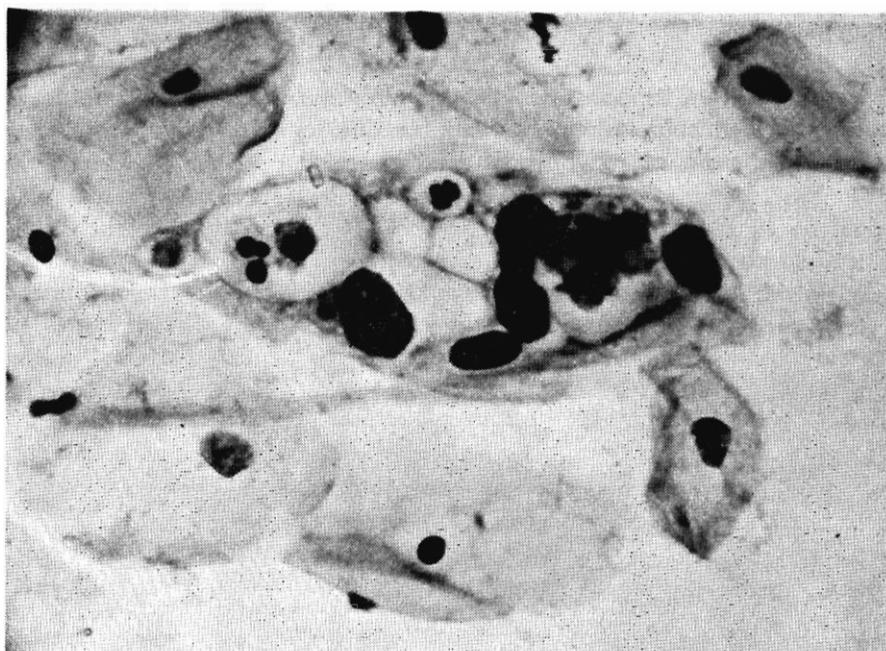


FIG. N° 9.—Col. Pap. (420 x). Citología de otro caso correspondiente a un cuadro histológico de displasia koilocitótica. Se aprecia varias células intermedias con franca atipia nuclear y marcada vacuolización citoplasmática.

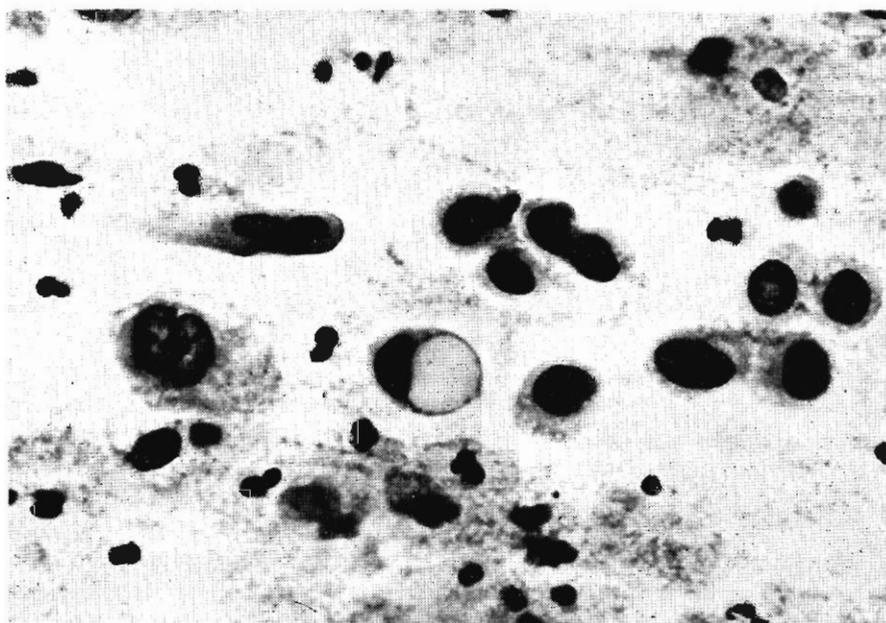


FIG. N° 10.—Col Pp. (420 x). Citología de la displasia koilocitótica. En el centro del campo se aprecia una célula, probablemente basal con marcada vacuolización citoplasmática, la que rechaza el núcleo a un extremo de la célula dando un aspecto semejante al de las células en "anillo de sello" características de los adenocarcinomas mucoides.

ción pensamos que ambos tipos histopatológicos no son más que fases de evolución de la misma lesión. Es probable que la lesión del "tipo B" corresponda a un estudio más avanzado del proceso.

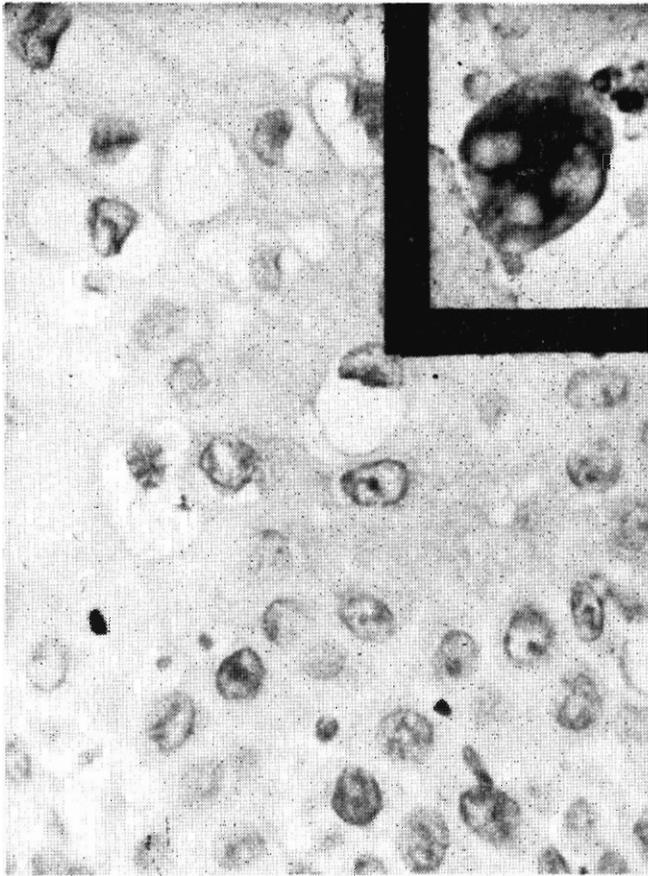


FIG. N° 11.—Col. E.H. (420 x). El aspecto histológico de los cambios correspondientes a la atipia koiliciótica: vacuolización citoplasmática y atipia nuclear, se hallan principalmente en las células de la capa intermedia.

En la parte superior derecha un aspecto del frotis citológico coloreado con el método de Papanicolaou mostrando una célula intermedia con atipia nuclear y vacuolización citoplasmática. La citología y la biopsia corresponden a la misma enferma.

En lo que respecta a la relación de este tipo de displasia con el carcinoma in situ, se ha mencionado que en casos de carcinoma in situ perfectamente catalogados, es posible hallar focos de este tipo de lesión. Koss (5) ha-

lló en 40 casos de carcinoma in situ, 4 con lesiones de este tipo. Nosotros hemos hallado 3 casos de carcinoma in situ con focos correspondientes a esta lesión. Pensamos, pues, que la atipia koilocitótica tiene el mismo significado y las mismas posibilidades evolutivas que las demás displasias.

En lo que corresponde a los hallazgos citológicos, hemos evidenciado dos elementos importantes: 1) el predominio de células intermedias atípicas en forma semejante a lo que sucede en otras displasias; y 2) el hecho de que en todos estos casos un porcentaje de las células atípicas mostraba evidencias de vacuolización citoplasmática.

CUADRO N° 2

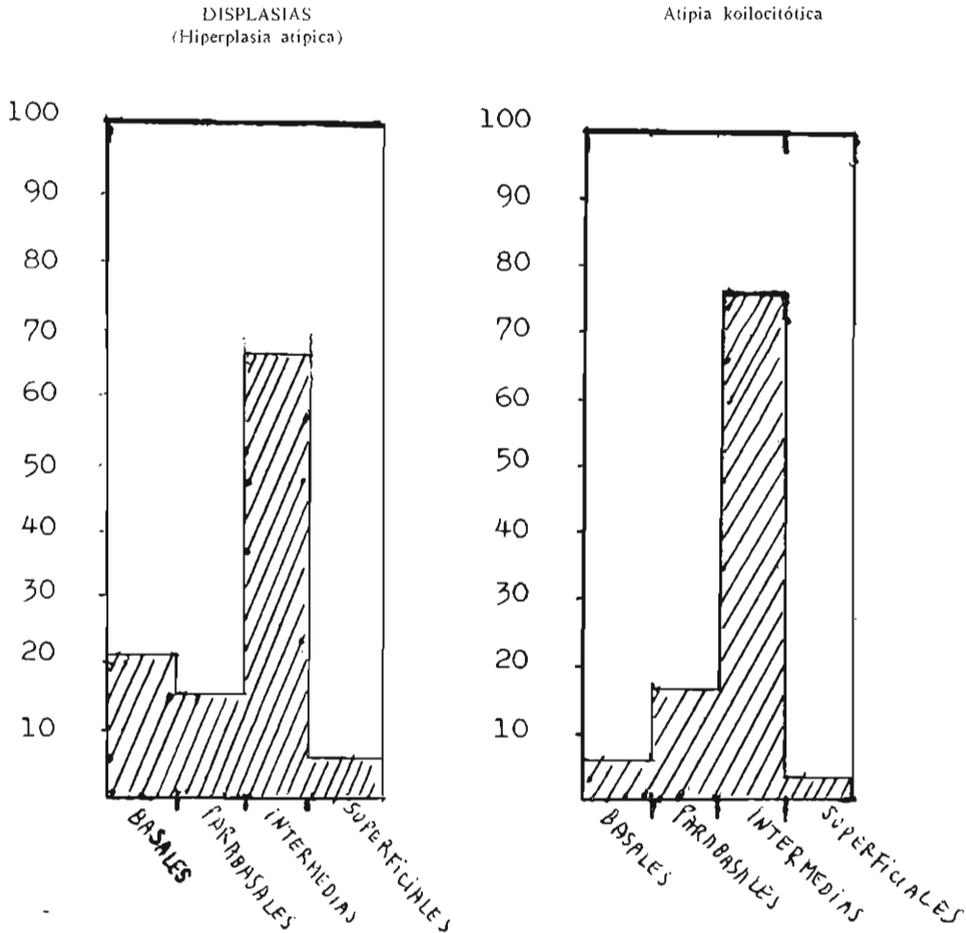
Lesiones citológicas

N° de serie	Cel. basal. atípica	Cel. parabasal. atíp.	Cel. interm. atípica	Cel. superf. atípica	Tricomoniasis	Vacuolización	Halo perinuclear
Caso 1 65-19859	2%	18%	72%	8%	+++	11%	23%
Caso 2 62-1088	10%	14%	76%	—	++	5%	30%
Caso 3 64-14110	2%	20%	78%	—	++	9%	16%
Caso 4 64-11529	3%	14%	81%	—	+++	6%	27%
Caso 5 64-15485	5%	15%	81%	—	++	5%	28%
Caso 6 63-10387	10%	14%	63%	—	++	14%	16%
Caso 7 65-21304	3%	17%	81%	1%	+++	8%	29%
Caso 8 66-31648	2%	16%	81%	3%	+	7%	19%
Caso 9 66-30997	1%	6%	83%	10%	++	8%	21%
Caso 10 67-35494	10%	23%	65%	2%	+	10%	14%

El porcentaje de las células intermedias atípicas variaba de 66 a 83%, siendo las células atípicas predominantes en el cuadro citológico; las células basales y parabasales atípicas las seguían en frecuencia, observándose que en los casos en los cuales se presentaba hiperplasia atípica de las capas inferiores (tipo B) aumentaba el porcentaje de las células basales y parabasales atípicas, las que, sin embargo, en ningún caso sobrepasaron del 33%.

La fórmula porcentual de la atipia koilocitótica, pues, es bastante semejante a la de la hiperplasia atípica (Cuadro N° 3).

El criterio anterior se relaciona con el diagnóstico citológico de "displasia".



Cuadro N° 3. Cuadro comparativo entre la displasia común (hiperplasia atípica) y la displasia koilocitótica, mostrando las frecuencias de los diferentes tipos de células atípicas en cada caso.

El segundo criterio, correspondiente a la presencia de la vacuolización citoplasmática de las células atípicas, sería el que nos llevaría a establecer el diagnóstico del tipo de displasia.

Ambos hallazgos citológicos nos permiten afirmar en un frotis citológico la presencia de la displasia y su tipo: "atipia koilocitótica".

La relación entre la tricomoniasis vaginal y lesiones displásicas del tipo de la atipia koilocitótica, ya ha sido previamente mencionado (5) e incluso se

han hecho estudios experimentales que han demostrado que existe una relación de causa a efecto entre la exposición experimental a la tricomoniasis en ratas, y la producción de estas lesiones (10). Los hallazgos en nuestra serie refuerzan esta relación entre la tricomoniasis vaginal y lesiones del tipo de la displasia koilocitótica.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

Se ha estudiado 10 casos de la llamada "atipia koilocitótica" histológica y citológicamente, para determinar los caracteres histopatológicos, así como la correlación que existe entre éstos y la citología exfoliativa en estas enfermas.

Se ha hallado que existe dos variedades morfológicas, que posiblemente sólo correspondan a dos fases evolutivas de la lesión; una llamada por nosotros "tipo A", caracterizada sólo por atipia nuclear y vacuolización en las capas epiteliales superficiales; la llamada "tipo B", en cambio, además de estas lesiones presentaba hiperplasia atípica en las capas basal y parabasal.

Citológicamente se ha determinado que el mayor porcentaje de las células atípicas en estos casos corresponde a las intermedias (66 al 83%) y que en un porcentaje significativo se halla vacuolización citoplasmática. Pensamos que ambos criterios unidos permiten establecer el diagnóstico de esta lesión por métodos de la citología exfoliativa.

SUMMARY

The authors studied 10 cases of the so-called "koilocitotic atypia" from the files of the Institute of Patology of the Medical School of San Fernando in Loayza Hospital, Lima.

Two different histological patterns of this lesion were described, which probably correspond to different phases of evolution.

It was determined the citological picture corresponding to this lesion which shows a main porcentaje of atypical intermediate cells, some of them with clear cytoplasmatic vacuolization.

REFERENCIAS

1. AYRE, J.E. The vaginal smear. "Precancer" cell studies using a modified technique. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 58: 1205-1219, 1949.
2. VON HAMM, E. Some observations in the field of exfoliative cytology. *Am. J. Clin. Path.* 24: 652-662, 1954.
3. JENNY, J.W., WACEC, A.: The cytological picture versus the histological grade of differentiation of the carcinoma in situ. *Acta cytologica* 6: 208-210, 1962.
4. KOSS, L.G. and DURFEE, G. R.: Cytological changes preceding the appearance of in situ carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 8: 295-301, 1955.
5. KOSS, L. G. and DURFEE, G. R.: Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: Cytologic and pathologic study of koilocitotic atipia. *Ann. New York Acad. Sc.* 63: 1245-1261, 1956.
6. KOSS, L. G.: *Diagnostic cytology and its hispathologic bases.* J. B. Lippincott Co. 1961.
7. LAPID, L. S. and GOLDBERGER, H.A.: Exfoliative diskariotic cells associated with atypical cervical lesions. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 61: 1324-1328. 1951.
8. LERCH, V., OKAGAKI, T., AUSTIN, J. H., KEVORKIAN, A. Y. and YOUNGE, P. A. Cytologic findings in progress of anaplasia (Dysplasia) to carcinoma in situ. A progress report. *Acta cytologica* 7: 183-186, 1963.
9. OKAGAKI, T., LERCH, V., YOUNGE, P. A., MAC KAY, D. C. and KEVORKIAN, A. Y.: Diagnosis of Anaplasia and Carcinoma in situ by differential cell counts. *Acta cytologica* 6: 343-347, 1962.
10. PATTEN, S. F. Jr., HUGHES, B. A. and REAGAN, J. W.: An experimental Study of the Relationship between *Trichomonas Vaginalis* and Dysplasia in the Uterine Cervix. *Acta cytologica*, 7: 187-190, 1963.
11. REAGAN, J. and HAMONIC, M. J.: Uterine Cervix Displasia. Part IV: The Cytology of Early Cancer. *Ann. of New York Academy of Sc.* 63: 1236-1244, 1955.
12. SCAPIER, J., DAY, E. and DURFEE, G. R.: Intraepithelial carcinoma of the Cervix. *Cancer* 5: 315-323, 1952.
13. VEGA RIZO-PATRON L.: Evolución de las displasias del crevix uterino Control citológico. Presentado en el III Cong. Panam. de Citología exfoliativa. Lima 1965.
14. VEGA RIZO-PATRON, L. et al: Métodos cuantitativos citológicos en el diagnóstico diferencial del Carcinoma in situ y la displasia cervical. *Ginec. y Obst.* 12: 75-92, 1966.
15. WESPIE, H. J. *Early Carcinoma of the Uterine Cervix: Pathogenesis and Detection.* Grune & Stratton, New York, N. Y. 1949.