



## CASO CLÍNICO CASE REPORT

# P16INK4A EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ATROFIA CERVICOUTERINA Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO (NIC III): REPORTE DE CASO

### Resumen

**Introducción:** En pacientes posmenopáusicas los cambios atróficos del cérvix dificultan el diagnóstico colposcópico y cito-histológico, pues pueden simular lesiones premalignas, por lo cual, la detección inmunohistoquímica de p16INK4a sería útil como herramienta diagnóstica diferencial entre estos cambios; sin embargo, es necesario aportar evidencias desde la perspectiva clínica. **Caso clínico:** Paciente posmenopáusica con colposcopia insatisfactoria y hallazgos cito-histológicos sugestivos pero no conclusivos de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC III). La detección inmunohistoquímica de p16INK4a fue negativa. El estudio histológico de la conización diagnóstica/terapéutica no reportó lesión intraepitelial o maligna. Este caso permite aportar evidencia a favor del p16INK4a como biomarcador diferencial entre cambios atróficos y premalignos, con lo cual se podrían evitar intervenciones innecesarias. Para el desarrollo del manuscrito se contó con consentimiento informado de la paciente objeto de estudio y consentimiento institucional de la Universidad de Cartagena y la subdirección científica de la E.S.E. Clínica "Maternidad Rafael Calvo".

**Palabras clave:** p16INK4a, neoplasia cervical, atrofia cervical.

### p16INK4a in the differential diagnosis between cervical atrophy and high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III): report of a case

### ABSTRACT

**Introduction:** Uterine cervix atrophic changes in postmenopausal women can mimic premalignant lesions, difficulting colposcopy and citopathology diagnosis. Immunohistochemical detection of p16INK4a could be useful as a diagnostic tool to differentiate between these changes. However, clinical evidence must be provided in order to accept this technique. **Case report:** Postmenopausal patient with insatisfactory colposcopy and cyto-histopathology findings suggestive but not conclusive of high grade cervical intraepithelial neoplasia. p16INK4a immunohistochemical detection was negative and histology of diagnostic/therapeutic conization did not find intraepithelial lesion or malignancy. This case is a con-

tribution favouring p16INK4a as a differential biomarker between atrophic and premalignant changes in order to avoid unnecessary interventions. Both patient's informed consent and Universidad de Cartagena and E.S.E. Clínica "Maternidad Rafael Calvo" scientific subdirection institutional consent were obtained for the writing of this presentation.

**Key words:** p16INK4a, cervical neoplasm, cervical atrophy.

### INTRODUCCIÓN

En el cérvix uterino de posmenopáusicas, el hipoestrogenismo representa cambios atróficos sugestivos de lesiones premalignas en estudios

LÍA BARRIOS<sup>1</sup>, ORLANDO BORRE<sup>2</sup>, EUSEBIO CONTRERAS<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico especialista en patología

<sup>2</sup> Médico especialista en obstetricia y ginecología

<sup>3</sup> Estudiante de medicina

Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia

Artículo recibido el 26 de enero de 2012 y aceptado para publicación el 7 de febrero de 2012.

Correspondencia:

Dra. Lía Barrios García

Departamento de ciencias básicas, Facultad de Medicina, Campus de Zaragocilla, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

Teléfono (móvil): 3157140154 – 3014181870.

Correo electrónico: lbarriosg@unicartagena.edu.co.

El material contenido en el manuscrito no ha sido remitido ni publicado en otra revista biomédica

Financiación: Recursos propios de los autores.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Presentado como poster en el IX Congreso Colombiano de Menopausia, Medellín 2011, galardonado con mención especial.

*Rev Per Ginecol Obstet.* 2012; 58: 51-53

colposcópicos<sup>(1)</sup> y cito-histológicos<sup>(2)</sup>, cuya disociación<sup>(3)</sup>



y mayor proporción de falsos positivos<sup>(4)</sup> se traduce en intervenciones innecesarias<sup>(4,5)</sup>, en especial, cuando no se administra terapia estrogénica local<sup>(6)</sup>. Se ha propuesto la detección inmunohistoquímica de p16INK4a en estudios citohistológicos como biomarcador de malignidad inducida por cepas oncogénicas del virus del papiloma humano (VPH)<sup>(7)</sup>, para diferenciar entre cambios atróficos y premalignos<sup>(8-10)</sup>. Sin embargo, es necesario aportar evidencia de su utilidad como herramienta diagnóstica desde la perspectiva clínica.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 67 años de edad (menarquía a los 13 años, grávida 11, paridad 9, abortos 2; menopausia a los 54 años, quien acude al servi-

cio patología cervical y colposcopia de la E.S.E. Clínica “Maternidad Rafael Calvo” de Cartagena de Indias, Colombia, remitida desde el servicio asistencial primario por lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE-AG), en citología cervicouterina.

La colposcopia (figura 1) resultó en prueba de Schiller negativa, Lugol positiva e insatisfactoria por entropía de la zona de la transformación escamo – columnar. Se realizó legrado endocervical por impresión diagnóstica de lesión oculta y/o cervicitis atrófica.

El estudio histológico del legrado (figura 2) reportó fragmentos sueltos de epitelio escamoso, cuya marcada atrofia no permitía evaluar la secuencia de maduración; núcleos celulares

ligeramente pleomorfos e hipercromáticos, sugestivos pero no conclusivos de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC III). El endocérnix estaba representado por material mucoide acelular, por lo cual se sugirió ampliar estudios para un diagnóstico definitivo. Estas mismas muestras resultaron negativas a la detección inmunohistoquímica de p16INK4a (figura 3) (anticuerpo monoclonal a dilución 1:20, clon E6H4, Dako-Cytomation®, interpretación según criterios de Klaes-2002).

Se practicó conización diagnóstica/terapéutica, cuyo estudio histológico confirmó cervicitis atrófica y no encontró hallazgos compatibles con neoplasia intraepitelial o maligna.

### DISCUSIÓN

El caso descrito aporta evidencia a favor de la detección inmunohistoquímica de p16INK4a en estudios citohistológicos, como herramienta diagnóstica diferencial entre cambios atróficos y aquellos asociados a transformación maligna. Así, se convierte un diagnóstico citohistológico basado en una morfología estática en una forma dinámica de interpretar y diferenciar los eventos moleculares, a partir de la cual se orientaría una mejor práctica clínica que evitara intervenciones innecesarias. Es necesario ampliar estudios para una posible validación como herramienta diagnóstica, para casos como el descrito en este reporte.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freeman T, Walker P. Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. Best

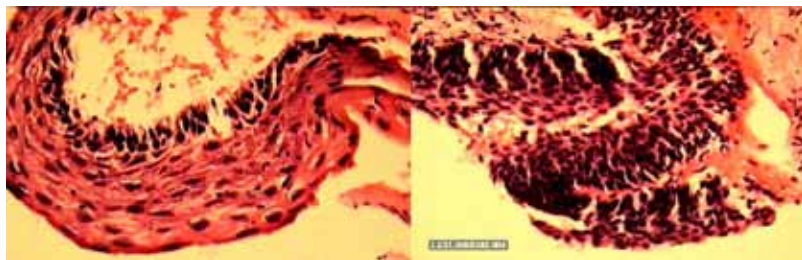
Figura 1. Colposcopia insatisfactoria por entropía de la zona de transformación escamo – columnar. Schiller negativo y Lugol positivo.



Figura 2: Cortes histológicos con hallazgos sugestivos de NIC III.



Figura 3: Detección inmunohistoquímica p16INK4a negativa.





- Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011;25(1):653-65.
2. Piccoli R, Mandato D, Lavitola G, Acunzo G, Bifulco G, et al. Atypical squamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: Implications for management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140:269-74.
  3. Halford J, Walker K-A, Duhig J. A review of histological outcomes from peri-menopausal and post-menopausal women with a cytological report of possible high grade abnormality: an alternative management strategy for these women. *Pathology.* 2010;42(1):23-7.
  4. Khan A, Saleh S, Singer P. Why do women visit colposcopy clinic after menopause? *Maturitas.* 2009;63(S1):129.
  5. Boulanger J, Gondry J, Verhoest P, Capsie C, Najas S. Treatment of CIN after menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95:175-80.
  6. Chuery A, Speck N, de Moura K, Belfort PN, Sakano C, Ribalta JC. Efficacy of vaginal use of topical estradiol in postmenopausal women with urogenital atrophy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(2):143-5.
  7. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, et al. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009;35:210-20.
  8. Jackson JA, Kapur U, Ersahin C. Utility of p16, Ki-67, and HPV test in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and atrophy in women older than 50 years with 3- to 7-year follow-up. *Int J Surg Pathol.* 2011 [Publicación electrónica antes de impresión].
  9. Cremer M, Alonzo T, Alpasch A. Diagnostic reproducibility of cervical intraepithelial neoplasia 3 and atrophy in menopausal women on hematoxylin and eosin, ki-67, and p16 stained slides. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14(2):108-12.
  10. Qiao X, Bhuiya T, Spitzer M. Differentiating high-grade cervical intraepithelial lesion from atrophy in postmenopausal women using ki-67, cyclin e, and p16 immunohistochemical analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2005;9(2):100-7.