

Artículo original

Infección por VPH en mujeres con artritis reumatoide

Diana E Flores Alvarado,* Rocío Ortiz López,** Mario Alberto Garza Elizondo,* Jacqueline Rodríguez Amado,* Brenda R Vázquez Fuentes,* Anajulia González Betancourt**

RESUMEN

Antecedentes: el virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor de riesgo de cáncer de cuello uterino, que sigue siendo la neoplasia más frecuente en nuestro país. Existen datos que muestran que los pacientes con inmunosupresión son más propensos a la infección por VPH.

Objetivo: determinar la frecuencia de la infección por VPH en pacientes con artritis reumatoide comparada con mujeres pareadas por edad de población abierta.

Material y métodos: estudio transversal, comparativo y observacional en mujeres con artritis reumatoide y mujeres sin enfermedad reumática a las que se les realizó citología cervical, detección y tipificación del VPH. Se analizaron los datos mediante las pruebas de la ji al cuadrado, exacta de Fisher, Mann Whitney y razón de momios.

Resultados: se incluyeron 77 mujeres con artritis reumatoide comparadas con un grupo de 77 mujeres sin artritis reumatoide y de edad similar. Se encontró una frecuencia de infección por VPH en 37 pacientes con artritis reumatoide (48%) contra 17 mujeres sin ésta (22%) [OR 3.1551 IC 95% (1.56 – 6.35) $p=0.001$]. Los tipos de VPH 83 y 59 fueron más frecuentes en las mujeres con artritis reumatoide mientras en los controles se encontró el 59, 81 y 54. No se encontró relación con la duración de la enfermedad, el uso de esteroides o inmunosupresión.

Conclusiones: la infección por VPH es más frecuente en mujeres con artritis reumatoide comparada con las que no tienen esta enfermedad reumática.

Palabras clave: cáncer cervicouterino, virus del papiloma humano, artritis reumatoide.

ABSTRACT

Background: Human papillomavirus (HPV) is the main risk factor for the development of cervical cancer, which remains the most common malignancy in our country. There are studies in which immunosuppressed patients have an increased risk of suffering an infection by HPV.

Objective: To determine the prevalence of HPV infection in patients with rheumatoid arthritis (RA) compared with women matched by age in an open population.

Materials and methods: A cross-sectional, comparative, and observational study in women with RA and women without rheumatic disease to whom cervical cytology, HPV detection and typing were performed. Data were analyzed using Chi² test, Fisher's exact, Mann-Whitney and odds ratio.

Results: The study included 77 women with RA matched by age and 77 women without RA. The frequency of HPV infection in 37 patients with RA (48%) against 17 women without RA (22%) [OR 3.1551 95% (1.56 - 6.35) $p = 0.001$]. HPV types 83 and 59 were more frequent in women with RA, while in the controls, types 59, 81 and 54 were found. No relation with the duration of the disease, steroid use, or immunosuppression was found.

Conclusions: HPV infection is more common in women with rheumatoid arthritis compared to those women without rheumatic disease.

Key words: Uterine cervical cancer, human papilloma virus, rheumatoid arthritis.

* Servicio de Reumatología.

** Departamento de Bioquímica.

Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL.

Correspondencia: Dra. Diana E. Flores Alvarado. Servicio de Reumatología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL. Av. Gonzalitos núm. 235 Nte., colonia

Mitras Centro, CP 64020, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: agosto, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Flores ADE, Ortiz LR, Garza EMA, Rodríguez AJ y col. Medicina Universitaria 2008;10(41):205-11.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.meduconuanl.com.mx

El cáncer cervicouterino es, hasta ahora, una de las neoplasias más comunes en todo el mundo, a pesar de que en países desarrollados la morbilidad y la mortalidad han disminuido en las últimas décadas gracias a las pruebas de detección oportuna. En México, es la primera causa de cáncer entre las mujeres, pues afecta a 30% de ellas y ocasiona cerca de 40 mil muertes anuales.¹

No se conoce el origen de esta neoplasia, pero se han descrito múltiples factores de riesgo: inicio de vida sexual y embarazo a edad temprana, multiparidad, promiscuidad y tabaquismo. Se acepta, sin embargo, que la infección crónica por virus del papiloma humano (VPH), en especial de los tipos 16 y 18, es el factor necesario –aunque no suficiente– para padecer cáncer cervicouterino (principalmente invasor), puesto que se ha identificado este virus en más de 95% de las mujeres afectadas por lesiones intraepiteliales cervicales y este tipo de cáncer.¹⁻⁷

La existencia del virus del papiloma humano se vincula no sólo con la actividad sexual de las mujeres sino también de las parejas de pacientes asintomáticas infectadas, aunque existe la posibilidad de que otros factores genéticos y ambientales participen en la evolución de la enfermedad.⁶⁻¹⁹

La infección cervical asintomática por VPH ocurre en 5 a 40% de las mujeres con vida sexual activa y guarda una estrecha correlación con la edad; de tal manera que 20% de las mujeres que tienen entre 20 a 25 años de edad y 6% de las mayores de 30 años se infectan con este virus.²⁰

Un estudio realizado en México por Torroella-Kouri y col., en población mexicana, detectó la infección por el virus del papiloma humano en 69 pacientes (87%) con cáncer cervicouterino (en más de 50% de los casos se identificó el tipo 16), y en 17% de la población normal de control.²¹

Los diferentes tipos de virus del papiloma humano pueden dividirse en categorías de riesgo bajo o alto, según la frecuencia con la que ocasionan neoplasias. Esto depende de la elevada capacidad de unión entre las proteínas codificadoras E6 y E7 del virus de alto riesgo con los productos de los genes supresores de tumores. Entre los de alto riesgo, los más frecuentes son: 16, 18, 31 y 33, aunque otros como 6, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 y 82 también se consideran dentro de este grupo.^{22,23} No hay que olvidar que existe un continuo movimiento

entre los diferentes tipos de VPH; por ejemplo, el tipo 83 hasta hace poco se clasificaba como de bajo riesgo, y recientemente se ha vinculado con la evolución del cáncer cervicouterino, por lo que se plantea su ubicación en la categoría de alto riesgo.²⁴ Además de la infección crónica por VPH de alto grado de malignidad, otros estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que el riesgo de sufrir lesiones intraepiteliales cervicales es proporcional al número de especímenes positivos para VPH y que la presencia de un tipo no excluye la sobreinfección con otro tipo diferente.²⁵⁻²⁷

La infección crónica por VPH produce inmunodeficiencia subclínica con una pérdida en la relación CD4-CD8. Esta alteración inmunológica puede explicar por qué las personas inmunodeficientes sufren neoplasias genitales.²⁸

En algunos estudios se ha establecido que el consumo de drogas citotóxicas e inmunosupresoras, como la ciclofosfamida y la azatioprina, aumentan el riesgo de padecer neoplasias. Algunos autores reportan que el cáncer cervicouterino se vincula con el trasplante renal,²⁹ y que padecer lesiones intraepiteliales cervicales o cáncer es 17 veces más frecuente en pacientes inmunosuprimidos.³⁰ En mujeres infectadas por el VIH se ha encontrado que el VPH incrementa el riesgo de sufrir lesiones intraepiteliales cervicales, cáncer, o ambos, e incluso el cáncer cervicouterino es un criterio diagnóstico para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.³¹

Se sabe que en las enfermedades reumáticas autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide, hay un menoscabo de la homeostasis del sistema inmunológico, y que la población que tiene estas enfermedades está en mayor riesgo de tener infecciones y posiblemente neoplasias por la desregulación inmunitaria.³² En la artritis reumatoide, un agente desconocido en la mayor parte de los casos dispara la respuesta de predominio celular con participación de los linfocitos TCD4+Th1 que principalmente producen IFN-γ y FNT.³² De manera adicional, los esquemas terapéuticos diseñados para el tratamiento de estas enfermedades incluyen drogas citotóxicas inmunosupresoras que incrementan el riesgo de padecer infecciones y quizás neoplasias.³²

Algunos autores reportan aumento de anomalidades citológicas, lesiones intraepiteliales y cáncer cervicouterino en mujeres con lupus eritematoso sistémico.³³⁻³⁸ Esta asociación se ha observado en el tratamiento del lupus

eritematoso sistémico con corticoesteroides, citotóxicos, ciclofosfamida o azatioprina.

En el estudio de Tam y col., se reportó que la incidencia de lesiones intraepiteliales e infección por virus del papiloma humano concomitantes con lupus eritematoso sistémico fue de 11.8% en ambas situaciones, en comparación con 2 (OR 6.6 IC 3.2-13.7) y 7.3% en mujeres del grupo control (OR 1.7 IC 0.9-3.3), respectivamente.³⁹ En cuanto a las neoplasias, hay reportes de la asociación de artritis reumatoide y linfomas (principalmente linfoma difuso de células B grandes) en los que se aborda el estudio del papel que juegan como factores de riesgo algunos parámetros, como: actividad de la enfermedad, administración de metotrexate y posiblemente la terapia biológica con agentes bloqueadores de FNT- α .⁴⁰⁻⁴⁵ Además, debido a que estos pacientes reciben drogas inmunosupresoras para el control de la enfermedad, puede considerarse que también tienen mayor riesgo de sufrir procesos infecciosos, como el del papiloma humano. Existen pocos datos sobre la frecuencia de infección por VPH en la artritis reumatoide. En un estudio efectuado recientemente en México, que incluyó 40 pacientes con artritis reumatoide, 27.5% tenían infección por VPH, cifra similar a la reportada en 174 mujeres del grupo control (31%, $p = 0.66$). En 80% de los casos positivos para infección, los tipos fueron: de alto riesgo (16 y 18). Los factores de riesgo fueron escolaridad primaria o menor (OR 1.8), pareja no circuncidada (OR 12.9) y migración de la pareja a Estados Unidos (OR 10.7).⁴⁶

Debido a la escasa información que existe sobre la frecuencia de la infección por el virus del papiloma humano en mujeres con artritis reumatoide, y con el conocimiento de que es un factor fuertemente vinculado a una de las neoplasias más comunes en México, el objetivo de este estudio es determinar si el VPH es más frecuente en mujeres con este padecimiento que en las que no lo tienen.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal, comparativo y observacional, de septiembre de 2005 a agosto de 2006, al que se incluyeron mujeres mayores de 18 años de edad que habían acudido a consulta de reumatología y que tenían diagnóstico de artritis reumatoide con base en los criterios del Colegio Americano de Reumatología publicados en 1987. Los controles fueron los familiares de pacientes que

acudieron a la consulta de reumatología o mujeres sanas que asistieron de manera espontánea para su evaluación a la consulta de ginecología, reumatología, o ambas, del Hospital Universitario. Las mujeres dieron su consentimiento informado a este estudio, previamente registrado y autorizado por el comité de ética local.

Se excluyó a las pacientes que rechazaron la citología cervical por cualquier motivo y cuya muestra obtenida no fue suficiente para el análisis. Los grupos de estudio se compararon por edad. A través del expediente o de un cuestionario aplicado el mismo día de la toma de la citología cervical se obtuvieron los siguientes datos: edad, consumo de alcohol, edad del primer embarazo, inicio de vida sexual activa, multiparidad, tabaquismo, enfermedades comórbidas, condiloma, infecciones vaginales, múltiples parejas sexuales e historia de enfermedades de trasmisión sexual.

Citología cervical

Una enfermera capacitada en la realización de citologías cervicales tomó las muestras ecto y endocervicales con un cepillo especial para citología. Una vez que se hizo el cepillado, se colocó el espécimen en una laminilla de vidrio y se le aplicó un aerosol fijador de tejidos. La citología cervical la interpretó un citopatólogo, cuyos reportes se basaron en la clasificación de Bethesda de 2001. Las lesiones se dividieron según la gravedad en: intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG) e intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG). Las LIEBG se subdividieron en las que tienen coilocitosis y las que no, pero con anomalidades escamosas. De igual forma, las LIEAG se dividieron en las indicativas de NIC2 y de NIC3.

Detección del VPH

Se tomó una segunda muestra del endocérvidox con el procedimiento descrito, y se colocó en un medio de transporte con base de metanol (marca PreservCyt de Amplicor Roche); después, se envió al departamento de bioquímica de la Facultad de Medicina de la UANL para su procesamiento. Se obtuvo el ADN de esta muestra mediante la amplificación de la región L1, con el método de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y, posteriormente, se tipificó mediante hibridación reversa de los productos amplificados colectados con sondas específicas (Amplicor de Roche) para los siguientes tipos de VPH: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 66, 68, MM4, MM7, MM8 y MM9.

Los datos de las pacientes se analizaron con estadística descriptiva de las medias, con desviaciones estándar de distribución normal y medianas, y rangos para variables de distribución no normal. El análisis univariado de correlaciones se hizo con estadística paramétrica a través de la prueba de la ji al cuadrado.² La medida utilizada para estimar la asociación entre los posibles factores de riesgo y la positividad del VPH es la razón de momios con intervalo de confianza de 95%.

RESULTADOS

Las poblaciones de pacientes con artritis reumatoide comparadas con mujeres de edad similar, sin enfermedad reumática autoinmunitaria, fueron muy semejantes, con excepción de la exposición a tabaco y alcohol, ya que las segundas estuvieron más expuestas (cuadro 1). La infección por virus del papiloma humano se encontró en 37 mujeres con artritis reumatoide (48%), en comparación con sólo 17 (22%) del grupo control [OR 3.1551 IC 95% (1.56-6.35) $p = 0.001$] (figura 1).

No se apreciaron diferencias en la evolución de la enfermedad, el consumo de esteroides o la actividad del padecimiento cuando se analizaron los factores vinculados con el incremento de infección por VPH (cuadro 2).

La frecuencia de la infección por tipos de virus del papiloma humano que pertenecen al grupo de alto riesgo fue

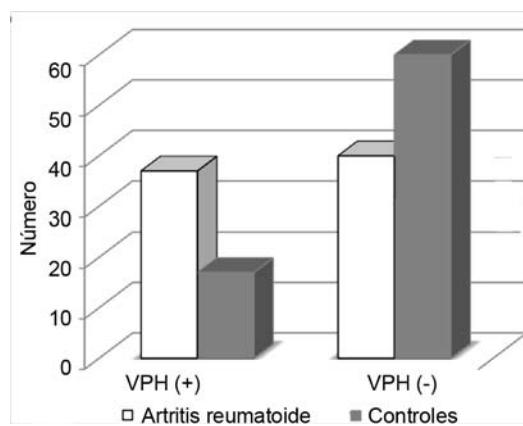


Figura 1. Prevalencia de la infección de VPH en mujeres con artritis reumatoide y sin AR, de la misma edad de la Ji al cuadrado OR 3.1551, IC 95% (1.56-6.35), $p = 0.001$.

más alta en la población con artritis reumatoide comparada con el grupo control (10 vs 15%, respectivamente). El tipo más común en la población de estudio fue el 83, que se encontró en cinco mujeres, cuatro de ellas con artritis. Todas estas mujeres tenían una citología con alteraciones inflamatorias inespecíficas. En la población con artritis reumatoide, los tipos de VPH más frecuentes fueron el 83, seguido del 59, que es de alto riesgo; en tanto que en las mujeres sin enfermedad reumática fueron el 73 y el 59 (ambos de alto riesgo). Quince pacientes tuvieron infec-

Cuadro 1. Características de la población con artritis reumatoide comparadas con mujeres pareadas por edad sin enfermedad reumática

Características	AR <i>n</i> = 77	Controles <i>n</i> = 77	Valor de <i>p</i>
Edad (años)*	48 ± 9.8	47.7 ± 10.1	0.987
Ingestión de alcohol**	7	17	0.022
Edad al primer embarazo (años)*	22 (15-42)	21 (15-43)	0.192
Inicio de vida sexual activa (años)*	21 (13-42)	20 (14-40)	0.112
Multiparidad (≥ 4)**	35	23	0.057
Tabaquismo**	11	20	0.058
Enfermedades comórbidas**	12	13	0.771
Condiloma**	0	1	0.309
Infecciones vaginales**	13	13	0.941
Múltiples parejas sexuales (≥ 4)***	1	2	0.312
Historia de enfermedades de trasmisión sexual***	5	1	0.102
Citología cervical anormal***	4	1	0.068

*Mann Whitney, **Ji al cuadrado, ***Exacta de Fisher.

Cuadro 2. Características de la población con AR y con infección de VPH comparadas con la población sin infección

Características n = 77	VPH (+) n = 37	VPH (-) n = 40	Valor de p
Edad (años)*	38.8 ± 9.9	42.6 ± 8.9	0.227
Edad al primer embarazo (años)*	23.9 ± 10.9	21.8 ± 11.6	0.237
Inicio de vida sexual activa (años)*	22.7 ± 7.8	20.1 ± 8.9	0.100
Multiparidad (≥ 4)**	13	12	0.715
Tabaquismo**	5	6	0.852
Múltiples parejas sexuales (≥ 4)***	2	2	0.650
Historia de enfermedades de trasmisión sexual***	2	3	0.709
Ingestión de alcohol**	3	4	0.773
Enfermedades comórbidas**	4	8	0.267
Duración de la enfermedad (años)*	6.2 (1-15)	7.7 (0.9-39)	0.695
Enfermedad activa**	22	26	0.9119
Tratamiento con prednisona**	18	13	0.3865
Tratamiento con inmunosupresores**	36	40	0.7206

*Mann Whitney, **Ji al cuadrado, ***Exacta de Fisher.

ción múltiple, 9 de ellas con artritis; los tipos presentes fueron 59, 83, 6, 11 y 51; en seis mujeres sin artritis se encontraron los tipos 59, 73, 53 y 84.

DISCUSIÓN

En la actualidad, la infección crónica por virus del papiloma humano, en especial de los tipos 16 y 18, tiene un rol central en la evolución del cáncer cervicouterino y se encuentra, incluso, en 99.7% de las mujeres con lesión intraepitelial cervical y cáncer cervicouterino.²⁻⁵ Varios estudios han reportado mayor frecuencia de infección por VPH en mujeres con inmunosupresión, como las que han recibido un trasplante o han sido tratadas con inmunosupresores.^{30,31}

En este estudio se reportó que la tasa de infección por VPH en esta población de estudio que acudió a la consulta de reumatología, ginecología, o ambas, del Hospital Universitario José Eleuterio González en Monterrey, fue de 37.5%, similar a la reportada en mujeres asintomáticas, según la investigación de Liaw y col.²⁶

Sólo se ha realizado un estudio de artritis reumatoide en población mexicana en el que se encontró una frecuencia de infección por VPH de 27.7%, a diferencia

de esta investigación, en la que fue de 48%.⁴⁶ Es posible que los pacientes con artritis reumatoide contraigan más infecciones por VPH relacionado con condiciones propias de la población local, ya que en ella el número de parejas sexuales es muy bajo, por lo que se esperaría una frecuencia menor de infección en comparación con lo que se ha mencionado en pruebas realizadas en otros países. Otro factor que puede considerarse es que tal vez una mayor proporción de mujeres de esta población tenga algún grado de inmunosupresión y, por ende, se incremente el riesgo de infección; sin embargo, la actividad de la enfermedad en este estudio no pareció ser un factor determinante, ya que al buscar discrepancias entre las mujeres con y sin infección no hubo una diferencia significativa. Un tercer punto a considerar son los cambios en los diversos estratos poblacionales que las llevan, en algunos casos, a migrar a Estados Unidos.

Las mujeres con artritis reumatoide tuvieron mayor frecuencia de infección por VPH de alto riesgo (15%) en comparación con las que no tenían enfermedad reumatólogica autoinmunitaria (10%). El tipo de VPH más aislado fue el 83, y se encontró en todos los casos de alteraciones inflamatorias inespecíficas en la citología. Su elevada frecuencia llama la atención, ya que se ha vinculado con

el cáncer cervicouterino,⁴⁷ y posiblemente deba buscarse este tipo en todas las mujeres de la región analizada, especialmente en las que tengan disfunción inmunológica o inmunosupresión. El tipo de VPH no es el único factor a tomar en cuenta entre los factores de riesgo, también la carga viral parece ser un cofactor o promotor de la enfermedad.¹¹

En diversos estudios se ha demostrado que la infección múltiple se manifiesta, incluso, en 4.7%.^{44,46,77} En esta población estudiada se encontró más de un tipo de VHP en 10% (14 mujeres, 9 con artritis reumatoide y cinco sin la enfermedad), en quienes la combinación más frecuente fue 83, 84. De acuerdo con los resultados observados en este estudio, la inmunosupresión producida por el padecimiento puede ser un factor que explique la elevada frecuencia de infección múltiple.

En este, como en otros estudios, no se pudo demostrar incremento en la incidencia de anomalías en la citología cervical en pacientes inmunosuprimidas. Debido a que todas tomaron esteroides, no es posible excluir estos medicamentos como factor predisponente de la infección. Este estudio tiene una implicación práctica, y es que a las mujeres con artritis reumatoide debe hacérseles, cada seis meses, una citología cervical con la intención de detectar infección por VPH. La limitación del estudio es que no se determinaron la escolaridad, la migración, ni el número de parejas sexuales. La detección temprana de la infección por VPH antes de su progresión a una lesión intraepitelial o cáncer cervicouterino permite la aplicación de medidas curativas definitivas, lo que a su vez contribuye a disminuir la incidencia y el número de muertes causadas por este cáncer. Este trabajo realizado en pacientes con artritis reumatoide plantea el beneficio adicional de las vacunas disponibles para la prevención de los tipos de virus del papiloma humano vinculados con mayor frecuencia con el cáncer.

Se requieren más estudios para evaluar el curso de las infecciones del VPH, su persistencia y el tiempo de evolución necesario para que la citología resulte anormal.

En conclusión, el riesgo de infección por VPH en mujeres que padecen artritis reumatoide es 3.15 veces mayor que en las mujeres de la misma edad saludables. Estos resultados también dan sustento a la noción de que el personal de atención a la salud debe promover la prevención del cáncer cervicouterino con la monitorización periódica de las citologías cervicales, así como por el diagnóstico

temprano de la infección por VPH, que es un factor necesario para la evolución del cáncer cervicouterino.

REFERENCIAS

- Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, et al. Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993;1(53):919-23.
- Basil JB, Horowitz IR. Cervical carcinoma: contemporary management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:727-42.
- Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003;9:348-59.
- Monsonego J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer* 2003;108:329-33.
- Zur Hausen H. Intracellular surveillance of persisting viral infections. Human genital cancer results from deficient cellular control of papillomavirus gene expression. *Lancet* 1986;2:489-91.
- Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002;89:183-90.
- Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;20:28.
- Franco EL. Measurement errors in epidemiological studies of human papillomavirus and cervical cancer. *IARC Sci Publ* 1992;181:97.
- Franco EL. Viral etiology of cervical cancer: a critique of the evidence. *Rev Infect Dis* 1991;13:1195-206.
- Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, et al. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis* 1996;174:679-89.
- Koutsy L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
- Nyari TA, Kalmar L, Deak J, Szollosi J, et al. Prevalence and risk factors of human papilloma virus infection in asymptomatic women in southeastern Hungary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:99-100.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
- Unger ER, Duarte-Franco E. Human papillomaviruses: into the new millennium. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:653,66,vii-viii.
- Ghaderi M, Nikitina Zake L, Wallin K, Wiklund F, et al. Tumor necrosis factor A and MHC class I chain related gene A (MIC-A) polymorphisms in Swedish patients with cervical cancer. *Hum Immunol* 2001;62:1153-8.
- Ghaderi M, Wallin KL, Wiklund F, Zake LN, et al. Risk of invasive cervical cancer associated with polymorphic HLA DR/DQ haplotypes. *Int J Cancer* 2002;100:698-701.
- Giuliano AR, Siegel EM, Roe DJ, Ferreira S, et al. Dietary intake and risk of persistent human papillomavirus (HPV) infection: the Ludwig-McGill HPV Natural History Study. *J Infect Dis* 2003;188:1508-16.

18. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. The interval between menarche and age of first sexual intercourse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. *J Pediatr* 2002;141:718-23.
19. Pham TH, Nguyen TH, Herrero R, Vaccarella S, et al. Human papillomavirus infection among women in South and North Vietnam. *Int J Cancer*. 2003;104:213-20.
20. Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study. *Sex Transm Dis* 2003;30:593-9.
21. Torroella-Kouri M, Morsberger S, Carrillo A, Mohar A, et al. HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervixes. *Gynecol Oncol* 1998;70:115-20.
22. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
23. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
24. Albrecht V, Chevallier A, Bongan A, Lefebvre JC, Giordanengo V. Immunohistochemical and molecular study of severe cervical dysplasia associated with HPV-83. *Gynecol Oncol* 2007;105:252-5
25. Liaw KL, Hsing AW, Chen CJ, Schiffman MH, et al. Human papillomavirus and cervical neoplasia: a case-control study in Taiwan. *Int J Cancer* 1995;62:565-71.
26. Liaw KL, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis* 2001;183:8-15.
27. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1365-71.
28. Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ* 2003;169:431-4.
29. Kay S, Frable WJ, Hume DM. Cervical dysplasia and cancer developing in women on immunosuppression therapy for renal homotransplantation. *Cancer* 1970;26:1048-52.
30. Sillman F, Stanek A, Sedlis A, Rosenthal J, et al. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:300-8.
31. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock T. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:1343-9.
32. Kelly HB. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Textbook of Rheumatology. Vol. 1. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:1015-27.
33. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus* 2001;10:394-400.
34. Dhar JP, Kmaka D, Bhan R, Pishorodi L, et al. Abnormal cervical cytology in women with lupus: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2001;82:4-6.
35. Berthier S, Mougin C, Vercherin P, Desmurs H, et al. Does a particular risk associated with papillomavirus infections exist in women with lupus? *Rev Med Interne* 1999;20:128-32.
36. Bateman H, Yazici Y, Leff L, Peterson M, Paget SA. Increased cervical dysplasia in intravenous cyclophosphamide-treated patients with SLE: a preliminary study. *Lupus* 2000;9:542-4.
37. Nyberg G, Eriksson O, Westberg NG. Increased incidence of cervical atypia in women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy. *Arthritis Rheum* 1981;24:648-50.
38. Blumenfeld Z, Lorber M, Yoffe N, Scharf Y. Systemic lupus erythematosus: predisposition for uterine cervical dysplasia. *Lupus* 1994;3:59-61.
39. Tam LS, Chan AYK, Chan PKS. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619-25.
40. Chakravarty E, Genovese MC. Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:35-43.
41. Baecklund E, Askling J, Rosenquist R, Ekbom A, Klareskog L. Rheumatoid arthritis and malignant lymphomas. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:254-61.
42. Baecklund E, Ekbom A, Sparre P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998;317:180-1.
43. Baecklund E, Sundstrom C, Ekbom A, Catrina AI, et al. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthritis Rheum* 2003;48:1543-50.
44. Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum* 2003;48:963-70.
45. Cibere J, Sibley J, Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum* 1997;40:1580-6.
46. Rojo CEW, González LL, Montoya FH. Prevalencia y factores asociados con infección por el virus del papiloma humano cervical en artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2007;3(Suppl 1):12.
47. Albrecht V, Chevallier A, Bongan A, Lefebvre JC, Giordanengo V. Immunohistochemical and molecular study of severe cervical dysplasia associated with HPV-83. *Gynecol Oncol* 2007;105:252-5.