

Lesiones escamosas intraepiteliales en mujeres con lupus

Ulises Mercado*

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

Antecedentes: los estudios previos sugieren que existe una asociación entre lupus eritematoso sistémico, Pap cervical anormal y lesiones escamosas intraepiteliales; sin embargo, la causa subyacente de esta relación no es muy clara.

Objetivo: revisar la frecuencia de resultados de frotis de Pap anormal y lesiones escamosas intraepiteliales en mujeres con lupus eritematoso sistémico, comparado con controles sanos.

Pacientes y método: 62 mujeres con lupus eritematoso sistémico y 1,719 controles del mismo hospital. A las mujeres con Pap anormal se les tomó una biopsia y examen histopatológico. Sólo de una mujer se obtuvo información confidencial acerca de factores de riesgo tradicionales: tabaquismo, uso de anticonceptivos, enfermedades transmitidas sexualmente y número de parejas sexuales. En las mujeres con lupus eritematoso sistémico también se investigó la exposición a inmunosupresores y la actividad de la enfermedad (Mex-SLEDAI). Estudio de cohorte y retrospectivo.

Resultados: 22% (14/62) de las mujeres con lupus eritematoso sistémico tuvieron Pap anormal, comparado con 7% (120/1719) de los controles ($p<0.05$). El 92% (13/14) de las pacientes tuvo lesiones escamosas intraepiteliales, comparado con 22% (27/120) de los controles. Dos de las 13 pacientes tenían condilomas. Las mujeres con lupus eritematoso sistémico y lesiones escamosas intraepiteliales tuvieron mayor número de parejas sexuales y actividad (Mex-SLEDAI) de la enfermedad de base. No se encontró diferencia significativa en la duración de la enfermedad y en la exposición a inmunosupresores ($p>0.05$).

Conclusiones: el frotis de Pap anormal y las lesiones escamosas intraepiteliales son más comunes en pacientes con lupus eritematoso sistémico que en los controles. Las mujeres con lupus eritematoso sistémico y lesiones escamosas intraepiteliales tuvieron mayor actividad de enfermedad y número de parejas sexuales, pero no hubo diferencia significativa en la exposición a inmunosupresores.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, lesiones escamosas intraepiteliales, factores de riesgo tradicionales, inmunosupresores.

ABSTRACT

Background: previous studies have suggested an association between systemic lupus erythematosus (SLE), abnormal cervical smears and squamous intraepithelial lesions (SIL), but the underlying cause of this association is not well defined.

Objective: To review Pap smear and biopsy results in SLE women compared with healthy controls and to identify traditional risk factors associated with abnormal smears. Retrospective cohort study. Sixty-two SLE patients and 1719 controls were included. Women with abnormal Pap smear results were referred to colposcopic biopsy histology. Information on traditional risk factors was obtained. Among SLE patients, activity score (Mex-SLEDAI) and immunosuppressive drugs exposure also were determined.

Results: Fourteen (22%) out of 62 patients had abnormal Pap smear results, compared with 120 (7%) out of 1719 controls. Thirteen (92%) out of 14 patients showed SIL by histological examination, compared with 27 (22%) out of 120 controls. Two SLE women had condylomata. There were no significant differences in the use of immunosuppressive agents among SLE patients with and without SIL.

Conclusion: Abnormal Pap smears, SIL by biopsy and changes in the sexual behavioral were more common among SLE patients than in controls. The immunosuppressive drug exposure was not associated with abnormal Pap smears.

Key words: Systemic lupus erythematosus, squamous intraepithelial lesions, traditional risk factors, immunosuppressive drugs.

RÉSUMÉ

Antécédents: les études précédentes ont suggéré une association entre le lupus érythémateux disséminé (SLE), les souillures cervicales anormales et les lésions intraépithéliales squamouses (SIL), mais la cause sous-jacente de cette association n'est pas bien définie.

Objectif: Pour réexaminer la souillure de PAP et les résultats de biopsie dans des femmes de SLE comparées aux commandes saines et identifier des facteurs de risque traditionnels s'est associé aux souillures anormales. Étude de cohorte rétrospective. Soixante-deux patients de SLE et 1719 commandes étaient inclus. Les femmes avec des résultats anormaux de souillure de PAP étaient histologie colposcopique visée de biopsie. L'information sur des facteurs de risque traditionnels a été obtenue. Parmi des patients de SLE, l'exposition de points d'activité (Mex-SLEDAI) et de drogues immunsuppressives étaient également déterminées.

Résultats: Quatorze (22%) sur 62 patients a eu des résultats anormaux de souillure de PAP, comparés à 120 (7%) sur 1719 commandes. Treize (92%) sur 14 patients ont montré SIL par l'examen histologique, comparé à 27 (22%) sur 120 commandes. Deux femmes de SLE ont eu le condylomata. Il n'y avait aucune différence significative dans l'utilisation des agents immunsuppressifs parmi des patients de SLE avec et sans SIL.

Conclusion: Les souillures de PAP anormales, les SIL par biopsie et les changements du comportemental sexuel étaient plus communs parmi des patients de SLE que dans les commandes. L'exposition de drogue immunosuppressive n'a pas été associée aux souillures de PAP anormales.

Mots clés: Lupus érythémateux disséminées, lésions intra épithéliales squameuses, facteurs de risque traditionnels, drogues immuno-suppressives.

RESUMO

Antecedentes: os estudos precedentes sugeriram uma associação entre manchas cervicais erythematosus (SLE) de lúpus sistêmico, anormais e lesões intraepitelial escamosas (SIL), mas a causa subjacente desta associação não é bem definida.

Objetivo: Para rever a mancha de Pap e os resultados da biópsia nas mulheres de SLE comparadas com os controles saudáveis e identificar fatores de risco tradicionais associados com as manchas anormais. Estudo de corte retrospectivo. Sessenta e dois pacientes de SLE e 1719 controles eram incluídos. As mulheres com resultados anormais da mancha de Pap foram referidas a histologia colposcópica da biópsia. A informação em fatores de risco tradicionais foi obtida. Entre pacientes de SLE, a exposição da contagem da atividade (Mex-SLEDAI) e das drogas imunossupressoras igualmente era determinada.

Resultados: Quatorze (22%) fora de 62 pacientes tiveram os resultados anormais da mancha de Pap, comparados com os 120 (7%) fora de 1719 controles. Treze (92%) fora de 14 pacientes mostraram SIL pela examinação histológica, comparada com os 27 (22%) fora de 120 controles. Duas mulheres de SLE tiveram o condylomata. Não havia nenhuma diferença significativa no uso de agentes imunossupressores entre pacientes de SLE com e sem o SIL.

Conclusão: As manchas de Pap anormais, SIL pela biópsia e as mudanças no comportável sexual eram mais comuns entre pacientes de SLE do que nos controles. A exposição da droga imunossupressora não foi associada com as manchas de Pap anormais.

Palavras chave: Lesões intraepitelial erythematosus de lúpus sistêmico, escamoso, fatores de risco tradicionais, drogas imunossupressoras.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad sistémica con inflamación crónica y auto-anticuerpos séricos contra componentes normales del núcleo. La causa de la enfermedad se desconoce, pero se cree que es resultado de factores genéticos, ambientales y hormonales. Debido a la inflamación crónica y la coexistencia de autoanticuerpos, la mayoría de los enfermos de lupus eritematoso sistémico requieren tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroides e inmunosupresores de acuerdo con la intensidad del caso. Además de las manifestaciones clínicas del lupus, estas mujeres tienen que enfrentar el riesgo de lesiones escamosas intraepiteliales y cáncer.

Los estudios previos sugieren que el frotis de Pap anormal y las lesiones escamosas intraepiteliales son más comunes en pacientes con lupus eritematoso sistémico; sin embargo, las determinantes de esta asociación no son muy claras. Estas asociaciones pueden estar relacionadas con: 1) el lupus eritematoso sistémico *per se*; 2) el huésped;

3) el uso de inmunosupresores en un huésped susceptible a infección por genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano, agentes causales de lesiones escamosas intraepiteliales y cáncer; y 4) los factores de riesgo tradicionales incluyen: tabaquismo, uso de anticonceptivos, número de parejas sexuales y enfermedades transmisibles sexualmente, como la sífilis, la gonorrea, los condilomas, las clamidias y el herpes genital.¹⁻⁶

OBJETIVO

Revisar los resultados de frotis de Pap anormal y biopsias de cuello uterino de mujeres con lupus eritematoso sistémico y controles sanos e identificar los factores de riesgo asociados con lesiones escamosas intraepiteliales. En las mujeres con lupus eritematoso sistémico también se investigó la exposición a fármacos inmunosupresores y la actividad de la enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes de 62 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología, vistos en la consulta externa de Reumatología de 1994 a 2007. Se excluyeron las pacientes sin actividad sexual. Se obtuvo información de los resultados de frotis de Pap, biopsias de cuello uterino y factores de riesgo tradicionales. Las

* Profesor de Inmunología Clínica, internista y reumatólogo. Hospital General Mexicali ISESALUD y Universidad Autónoma de Baja California.

Correspondencia: correo electrónico: ulisesmercado@uabc.mx
Recibido: enero, 2009. Aceptado: marzo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Mercado U. Lesiones escamosas intraepiteliales en mujeres con lupus. Ginecol Obstet Mex 2009;77(9):423-7

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

pacientes se compararon con 1,719 mujeres de la población general que acudieron al mismo hospital de enero de 2004 a diciembre de 2006. Se utilizó el sistema binario de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado. En las pacientes con lupus eritematoso sistémico se analizaron el tratamiento utilizado y la actividad de la enfermedad mediante el índice validado Mex-SLEDAI,⁷ un índice ≥ 4 se consideró lupus activo.

Análisis estadístico. Se utilizaron medias, porcentajes y razón de momios con intervalos de confianza de 95%. Para datos nominales se usaron la prueba exacta de Fisher y la prueba de la ji al cuadrado. Una $p<0.05$ se consideró significativa.

RESULTADOS

La edad media de las mujeres con lupus eritematoso sistémico fue de 41 años (límites 18 y 62) y la de los controles de 37 años (límites 19 y 65) ($p>0.05$). Hubo una diferencia significativa en los resultados de Pap anormal entre las pacientes y los controles ($p<0.05$). En 13/14 pacientes con lupus eritematoso sistémico, la biopsia reveló lesiones escamosas intraepiteliales, comparado con 27/120 controles ($p<0.05$); no se encontró diferencia significativa en la frecuencia de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado. Tampoco se observó una diferencia significativa en el consumo de tabaco ($p>0.05$), uso de anticonceptivos ($p>0.05$) y número de parejas sexuales ($p>0.05$), excepto dos de las mujeres con lupus eritematoso sistémico tenían condilomas (cuadro 1).

El cuadro 2 muestra las características entre los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Diez de trece pacientes con lesiones escamosas intraepiteliales tuvieron

una forma grave (mielopatía transversa con vasculitis cutánea, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, nefritis o serositis), mientras 37/48 mujeres sin lesiones escamosas intraepiteliales tuvieron presentación mucocutánea articular. No se encontró diferencia en la edad, la duración de la enfermedad (>5 años o <5 años) y en la exposición a fármacos inmunosupresores. Las mujeres con lupus eritematoso sistémico y lesiones escamosas intraepiteliales tuvieron mayor actividad de la enfermedad (Mex-SLEDAI), ocurrencia de condilomas y múltiples parejas sexuales.

Seguimiento. Las pacientes con lupus eritematoso sistémico y las controles son objeto de pruebas permanentes para cáncer cervicouterino en el departamento de displasias. Sólo a tres pacientes se les hizo histerectomía y las restantes tuvieron frotis de Pap normal. El tratamiento de las pacientes con lupus eritematoso sistémico y condilomas es complejo. Una de ellas cursa con anemia hemolítica y la otra con vasculitis cutánea, artritis y trombocitopenia.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que la elevada frecuencia de frotis de Pap anormal y lesiones escamosas intraepiteliales por examen histopatológico es más común en las mujeres con lupus eritematoso sistémico, que en las controles sanas. Hay varias hipótesis que tratan de explicar esta relación: el lupus eritematoso sistémico *per se*, el tratamiento con fármacos inmunosupresores y la concurrencia de factores de riesgo tradicionales. El lupus eritematoso sistémico se caracteriza por alteraciones inmunitológicas e inflamación crónica, que son factores de riesgo

Cuadro 1. Características de las mujeres con lupus eritematoso sistémico y mujeres de la población general

Variable	Lupus eritematoso sistémico N=62	Controles N=1719	P	Razón de momios IC 95%
Edad, años (rango)	41 (18-62)	37 (15-65)	NS	
Pap anormal (%)	14 (22)	120 (6.8)	<0.05	3.3 (3.9-7.5)
Lesiones escamosas intraepiteliales, biopsia (%)	13 (92)	27 (22)	<0.05	44.7 (5.6-958)
Bajo grado (%)	8 (60)	11 (40)	NS	
Alto grado (%)	5 (38)	16 (25)	NS	
Enfermedad por transmisión sexual (%)	2	0	NS	
≥ 2 parejas sexuales (%)	10 (76)	15 (55)	NS	
Anticonceptivos (%)	2 (15)	7 (25)	NS	
Tabaquismo (%)	3 (23)	7 (22)	NS	

Cuadro 2. Sujetos con lupus eritematoso sistémico con y sin lesiones escamosas intraepiteliales

Variable	Con lesiones escamo-sas intraepiteliales	Sin lesiones escamo-sas intraepiteliales	P	Razón de momios (IC 95%)
	N=13	N=48		
Edad, años (media)	41	45	NS	
Límites	(28-53)	(18-63)		
Duración del lupus eritematoso sistémico, en años				
>5	8	34	NS	
<5	5	14	NS	
Prednisona+citotóxicos	7	15	NS	
Actividad de lupus (Mex-SLEDAI ≥4)	10	10	<0.05	12.6 (2.9-32.3)
Enfermedad por transmisión sexual	2	0	<0.05	
≥2 parejas sexuales	10	8	<0.05	13.3 (5.8-42.6)

para cáncer. Las pacientes con enfermedad grave reciben combinaciones de inmunosupresores; sin embargo, los inmunosupresores pueden ser responsables de malignidad (y reactivación del virus del papiloma humano).⁸ Paradójicamente, la reducción en la inflamación del lupus eritematoso sistémico por los inmunosupresores puede disminuir los posibles riesgos de tumor maligno. Por tanto, la relación entre lupus y lesiones escamosas intraepiteliales es muy compleja. Hasta ahora, no hay estudios con asignación al azar que separen los efectos de la enfermedad del efecto de los inmunosupresores.

Algunos investigadores han encontrado^{3,4} una asociación entre lesiones escamosas intraepiteliales y exposición a inmunosupresores en 23% de 80 pacientes, comparado con el 11% de 80 controles. En otro informe,⁴ la combinación de prednisona y ciclofosfamida intravenosa se asoció muy estrechamente con lesiones escamosas intraepiteliales en 25% (2/8) de los pacientes, en el lapso de tres años. Nosotros y otros investigadores⁶ no encontramos tal relación. En alguna etapa de la enfermedad ambos grupos de pacientes con lupus eritematoso sistémico recibieron inmunosupresores por vía oral o intravenosa y antimialáricos.

Otros investigadores encontraron asociación significativa entre lesiones escamosas intraepiteliales y factores de riesgo tradicionales, como enfermedades de transmisión sexual y uso de anticonceptivos² en 13% de 1,015 mujeres con lupus eritematoso sistémico. Nuestro estudio no mostró diferencia significativa entre mujeres con lupus eritematoso sistémico y controles en el uso de anticonceptivos, tabaquismo y número de parejas sexuales, excepto

en la ocurrencia de condilomas; un reporte previo⁹ también encontró esta asociación.

El subgrupo de 13 mujeres con lupus eritematoso sistémico y lesiones escamosas intraepiteliales tuvo mayor actividad, más parejas sexuales y enfermedades trasmisibles que el subgrupo de 48 mujeres sin lesiones escamosas intraepiteliales. Esto indica que el lupus, *per se*, y los cambios en la conducta sexual son factores de riesgo; además de la susceptibilidad a infecciones por los inmunosupresores y reactivación del virus del papiloma humano. Sobre bases celulares y epidemiológicas, la trasmisión sexual de genotipos de alto riesgo del virus del papiloma es un prerrequisito para cáncer cervical; sin embargo, nosotros no detectamos el papiloma virus debido al diseño del estudio.

A pesar de las limitaciones de la pequeña muestra de pacientes y la naturaleza del diseño retrospectivo, los frotis de Pap anormales se confirmaron por examen histopatológico. Por tanto, con base en nuestros resultados y en la bibliografía médica, se recomienda el tamizaje rutinario de cáncer cervicouterino para todas las mujeres con lupus eritematoso sistémico y vigilancia estrecha en quienes tienen anormalidades del Pap. Seguramente que los estudios prospectivos confirmarán nuestras observaciones.

REFERENCIAS

1. Dhar PJ, Kmak D, Bhan R, Pishorodi L, et al. Abnormal cervicovaginal cytology in women with lupus: A retrospective cohort study. Gynecol Oncol 2001;82:4-6.

2. Bernastky S, Ramsay-Goldman R, Gordon C, et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004; 43:1386-9.
3. Nyberg G, Eriksson O, Westberg G. Increased incidence of cervical atypia in women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy. *Arthritis Rheum* 1981;24:648-50.
4. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004;31:1763-7.
5. Canoso J, Cohen A. Malignancy in a series of 70 patients with lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974;17:383-90.
6. Tam LS, Chan AY, Chan PK, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619-25.
7. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992;19:1551-58.
8. Nath R, Mant C, Luxton J, Hughes G, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Care & Res* 2007;57:619-25.
9. Schneider V, Kay S, Lee H. Immunosuppression as a high risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1983;27:220-4.