



Atipias celulares asociadas a VPH y VIH, revisión de 40 casos

José Antonio Sánchez-Hernández,* José Antonio Rivera-Tapia,[‡]
Cynthia Karina Herrera-Castillo,* Guillermo Muñoz-Zurita,[§] Rocío Pérez y Terrón^{||}

Palabras clave:

Atipia celular, VPH,
VIH.

Key words:

Cellular atypia, HVP,
HIV.

* Laboratorio de
Biología Celular,
Facultad de Medicina.
[‡] Centro de
Investigaciones
en Ciencias
Microbiológicas del
Instituto de Ciencias.

[§] Departamento de
Farmacología, Facultad
de Medicina.

^{||} Escuela de Biología.

Benemérita
Universidad Autónoma
de Puebla.

Correspondencia:

Dr. José Antonio
Sánchez-Hernández
Departamento de
Biología Celular,
Facultad de
Medicina, Benemérita
Universidad
Autónoma de
Puebla.
13 Sur 2702,
Col. Volcanes,
72410,
Puebla, México.
E-mail: jart70@
yahoo.com

Recibido:
24/08/2016
Aceptado:
20/09/2016

RESUMEN

La inmunodeficiencia causada por la infección crónica de VIH incrementa el riesgo de adquirir virus del papiloma humano (VPH) o infecciones con VPH. Se revisaron 40 pacientes VIH positivas confirmadas por Western blot en el Hospital General del Sur de Puebla, México; también se les realizó una citología exfoliativa cervicovaginal (Papanicolaou), que fue teñida y procesada en el Laboratorio de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla de acuerdo con la técnica de tinción de Papanicolaou modificado. Durante las tomas de citología exfoliativa cervicovaginal se recogieron muestras con *cytobrush* del cérvix para realizar PCR; de los resultados obtenidos de las 40 personas, 31 resultaron positivas a algún serotipo de VPH; de ellas, 22 presentaron algún tipo de atipia celular (70.9%), lo que refleja una muy alta incidencia de atipias celulares en quienes padecen VIH y VPH al mismo tiempo.

ABSTRACT

The immunodeficiency caused by chronic HIV infection increases the risk of acquiring human papillomavirus (HPV) and HPV infections. Forty HIV-positive patients confirmed by Western blot in the Hospital General del Sur Puebla, México, were explored; all of them underwent an exfoliative cytology (Papanicolaou), which was stained and processed at the Laboratory of Cell Biology of the School of Medicine of the Benemérita Universidad Autónoma de Puebla according to the technique of modified Papanicolaou stain. During the taking of the cervicovaginal exfoliative cytology, samples from the cervix were taken with a cytobrush for PCR. Of the 40 patients, 31 were positive for any serotype of HPV; 22 of them had some type of cellular atypia (70.9%), which shows a very high incidence of cellular atypia in patients suffering from HIV and HPV simultaneously.

INTRODUCCIÓN

Una atipia celular se define como una alteración en la morfología de la célula con respecto a su tamaño o proceso de división; dichos cambios se pueden detectar al observar las células al microscopio y pueden ser causados por procesos inflamatorios o tumorales tanto benignos como malignos. Dependiendo de su intensidad, pueden dividirse en atipias de alto o bajo grado. Estas alteraciones adquieren un especial interés en la citología cervicovaginal (prueba de Papanicolaou) para la detección temprana del cáncer de cérvix. Para llegar al cáncer, la célula pasa previamente por la llamada «displasia», que es definida como una anomalía en el proceso de maduración de la célula; en cambio, la célula cancerosa se caracteriza por una modificación irreversible en el ADN que causa una alteración en su morfología y/o función.^{1,2}

El virus del papiloma humano (VPH o HPV) forma parte de grupos diversos de virus ADN pertenecientes a la familia de *Papillomaviridae* y representa una de las infecciones de transmisión sexual más comunes; produce lesiones papilomatosas y verrugosas. El mecanismo de contacto es directo; el cérvix y la zona T tienen mayor susceptibilidad a la infección. La inmunosupresión es un factor de riesgo que favorece la infección por VIH; las personas con este padecimiento suelen presentar con mayor frecuencia lesiones preinvasoras e invasoras al asociarse con el VPH, además de que las lesiones muestran una mayor propensión a presentar atipias celulares, incluyendo malignidad.^{3,4}

Por otro lado, la infección por VIH en una persona con VPH puede ser un factor que aumenta la posibilidad de una recaída o reactivación de genomas latentes de VPH o una mutación del genotipo, lo cual da una

inestabilidad genómica, con lo que resulta más fácil para el virus romper la membrana y provocar una lesión más grave; esto también depende del número de células CD4 que se encuentren presentes en la persona infectada: mientras menor sea el número de estas células, mayor será el riesgo de contraer VIH debido a que la afinidad será mayor por la inmunosupresión.⁵⁻⁷

Numerosos estudios reportan una alta incidencia de neoplasias asociadas con VPH en personas con VIH; también se ha observado en los frotis un mayor número de coilocitos. Por todo lo anterior, podemos aseverar que el VIH puede facilitar la adquisición del VPH y favorecer la aparición de atipias celulares.⁸⁻¹¹

La finalidad de la presente investigación es corroborar si la coinfección de VIH y VPH favorece la aparición de atipias celulares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se examinaron 40 pacientes VIH positivas que fueron confirmadas por Western blots realizados en el Hospital General del Sur de Puebla, México; también se les realizó una citología exfoliativa cervicovaginal (Papanicolaou); las muestras obtenidas fueron teñidas y procesadas en el Laboratorio de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla de acuerdo con la técnica de tinción de Papanicolaou modificado. Asimismo, se obtuvieron muestras del cérvix con *citobrush* para realizar PCR y determinar los tipos virales de VPH que se pudieran encontrar en las pacientes con VIH. El material obtenido fue transportado en una solución tampón TE (Tris-HCL y ácido etilendiaminotetraacético en pH de 8). La identificación de genotipos de VPH se realizó mediante PCR utilizando los siguientes *primers*: MY09/11 y GP5 + GP6 y se usaron *primers* para el gen de la actina como control interno. Los productos de PCR fueron separados por electroforesis en gel de agarosa al 2% y se visualizaron bajo luz ultravioleta; dichos productos fueron procesados en un secuenciador AbiPrism 310 (Applied Biosystems) utilizando GP5+ en primer lugar en todas las reacciones de secuenciación. Los datos fueron analizados con el *software* SPSS versión 9.0 (SPSS inc., Chicago, IL, EE.UU). El genotipaje fue realizado en las instalaciones del Laboratorio de BIMODI Querétaro, México (Biología Molecular Diagnóstica).

RESULTADOS

De las 40 pacientes a quienes se les realizó el estudio, 31 fueron detectadas como positivas para VPH en la prueba de PCR; de ellas, nueve no presentaron atipias celulares

(29.1%); 17 (54.8%) mostraron lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG, según la clasificación de Bethesda); cinco (16.1%) tuvieron lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG, según la clasificación de Bethesda).

El total de personas con VPH que presentaron atipias celulares fueron 22 (70.9%).

Nueve mujeres fueron detectadas como negativas para VPH en la prueba de PCR; de ellas, seis no presentaron atipias celulares (66.6%) y tres mostraron LIEBG (33.3%). El total de pacientes sin VPH que tuvieron atipias celulares fue de tres (33.3%).

DISCUSIÓN

Las mujeres con VPH duplican el riesgo de adquirir VIH en caso de que hubiese un contacto infectante con dicho virus, ya que tiene una etapa transitoria productiva que dura alrededor de seis meses, lo cual causa una inestabilidad en el genoma y una activación del sistema inmune dado principalmente por macrófagos y linfocitos T. Estos se han visto aumentados en epitelio cervical, ya que son células diana primarias para el virus del VIH, dándole susceptibilidad de ser adquirido debido a la pérdida de las células CD4. Por otro lado, el VPH puede llegar a producir citoquinas que aumentan la transcripción y la replicación del VIH una vez adquirido; es decir, implica un daño más drástico a las células en un tiempo menor. Otra causa que puede aumentar el riesgo de adquirir VIH en personas con VPH es la proteína E7 del VPH del tipo 16, la cual estimula la E-cadherina, lo que podría aumentar la permeabilidad de la mucosa genital al VIH; además, las células de Langerhans pueden internalizar el VIH. En las pacientes que padecen VIH y VPH, al microscopio se observan coilocitos en promedio de una a cuatro células por campo; dichos coilocitos son menos numerosos en quienes sólo padecen VPH.⁸⁻¹²

La evolución de las lesiones producidas por el VPH es más evidente cuando el recuento de células CD4 se encuentra por debajo de los límites considerados como normales, ya que hay una incapacidad para combatir el VPH. Esto incrementa el riesgo de sufrir lesiones displásicas intraepiteliales escamosas de cuello, cérvix, vulva y ano, además de verrugas, en pacientes que también padecen VIH debido a la inmunidad comprometida; en ellas se producen lesiones preinvasoras e invasoras con mayor frecuencia y el riesgo de desarrollar cáncer aumenta alrededor de ocho veces. En nuestros resultados, 70.9% presentaron algún tipo de atipia celular.

El VPH magnifica la inmunosupresión ya causada de por sí por el VIH y puede desencadenar la reactivación de los genomas del virus del papiloma latentes. Esto se

debe a que en las mucosas, los genomas de VPH pueden persistir en la capa basal del epitelio y, con la depleción de los linfocitos T, se estimula el aumento del número de copias de ADN viral; en dicho momento, puede haber reaparición de microlesiones, o reactivación de infecciones latentes.¹²

Complementando lo dicho anteriormente, la administración de tratamientos retrovirales TARGA en pacientes con VPH y VIH disminuye la prevalencia, favorece la eliminación más rápida de las lesiones intraepiteliales escamosas y reduce la carga viral del VPH (serotipos oncogénicos); dicha terapia, además de restaurar parcialmente el estado inmunitario —lo cual disminuye la persistencia del VPH y la incidencia de neoplasias y precánceres—, tiene efectos protectores, posponiendo la evolución de las lesiones en las mujeres con dicha terapia. Se calcula que las mujeres VIH y VPH positivas progresan a cáncer cervicouterino 10 años antes que las mujeres que no lo presentan o que son tratadas con terapia antirretroviral; el intervalo entre el cáncer *in situ* y el cáncer invasor se ve afectado debido a la rápida acumulación de daño genético adicional en las células con capacidad para inducir la detención del ciclo celular y apoptosis; esto se ve obstaculizado por la degradación mediada por E6 y p53, además del daño que pueda llegar a producirse por un ritmo mayor en la proliferación de células epiteliales por un ciclo celular disfuncional.^{7,8}

La vacuna contra el VPH, incluyendo los tipos de VPH de alto riesgo 16 y 18, es eficaz contra la infección de este virus, disminuyendo los factores que pueden ayudar a una invasión más rápida de VIH; sin embargo, sólo es una protección parcial.⁴

CONCLUSIÓN

Las pacientes con VIH y VPH tienen una mayor probabilidad de daño a las células del epitelio cervical en un periodo menor, con una mayor posibilidad de evolucionar a una lesión premaligna o maligna por la inmunidad comprometida con una frecuencia hasta ocho veces mayor que los cánceres sin ninguna asociación viral, según la literatura. De acuerdo con la presente investigación, 70.9%

presentó algún tipo de atipia celular; consideramos que se trata de un porcentaje muy alto debido a la asociación de VIH y VPH.

REFERENCIAS

1. Caraballo L, Salazar N, Lorenzo C, González-Blanco M, Carrillo C, Hernández D. Infección por virus de papiloma humano: asociación entre infección genital y anal-perianal. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010; 70 (4): 254-264.
2. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92 (18): 1500-1510.
3. Soh J, Rositch AF, Koutsky L, Guthrie BL, Choi RY, Bosire RK et al. Individual and partner risk factors associated with abnormal cervical cytology among women in HIV-discordant relationships. *Int J STD AIDS.* 2014; 25 (5): 315-324.
4. Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D, Smith-McCune KK, Shiboski S, Gravitt PE et al. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2012; 26 (17): 2211-2222.
5. Maglennon GA1, McIntosh PB, Doorbar J. Immunosuppression facilitates the reactivation of latent papillomavirus infections. *J Virol.* 2014; 88 (1): 710-716.
6. Reigosa-Yániz AR. Sobre el virus del papiloma humano (VPH), su historia natural y diagnóstico. *Salus.* 2012; 16 (1): 3-4.
7. Mbulawa ZZ, Johnson LF, Marais DJ, Coetzee D, Williamson AL. The impact of human immunodeficiency virus on human papillomavirus transmission in heterosexually active couples. *J Infect.* 2013; 67 (1): 51-58.
8. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, Palefsky JM, Xue X, Watts DH et al. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis.* 2010; 201 (5): 681-690.
9. Veldhuijzen NJ, Snijders PJ, Reiss P, Meijer CJ, van de Wijgert JH. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10 (12): 862-874.
10. Ramírez JA, García AJ, Ramos G, Trujillo A, Blanco E. Hallazgos citopatológicos en cérvix de pacientes infectadas por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Hosp Gral Quebrada* 2003; 2 (1): 9-13.
11. Auvert B, Lissouba P, Cutler E, Zarca K, Puren A, Taljaard D. Association of oncogenic and nononcogenic human papillomavirus with HIV incidence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 53 (1): 111-116.
12. Grases PJ, Tresserra-Casas F, López-Marín L. Cuello uterino: atipias y lesiones premalignas no invasoras. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2006; 66 (2): 81-90.