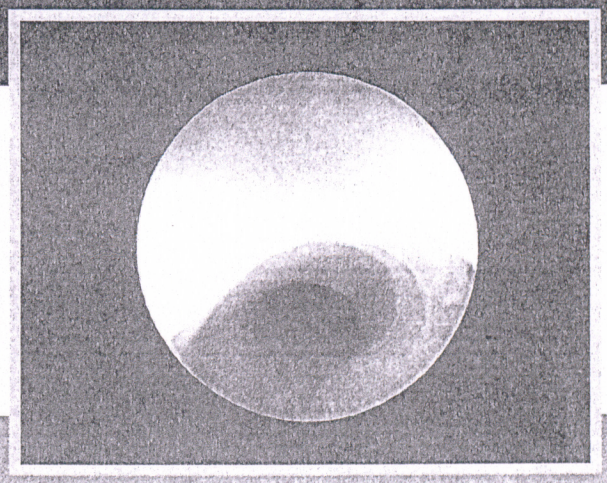
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

CUELLO UTERINO



Centro de Publicaciones
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

Centro de Publicaciones
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL CUELLO UTERINO
© 2016 Pontificia Universidad Católica del Ecuadór
© 2016 Editado por: Guillermo Páez Coello MD, PhD

Centro de Publicaciones
Av. 12 de Octubre y Robles
Apartado n.º 17-01-2184
Telf: (593) (02) 2991-711
publicaciones@puce.edu.ec

Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Dr. Fernando Ponce, S. J.
Rector

Dr. Fernando Barredo S.J.
Vicerrector

Dra. Graciela Monesterolo Lencioni
Directora General Académica

Mtr. César Eduardo Carrión
Director del Centro de Publicaciones

Alfonso Sánchez
Corrección de estilo

Comité Ejecutivo de Publicaciones:
Mercedes Mafla Simon
León Espinosa Ordóñez
Álvaro Mejía Salazar
César Eduardo Carrión

ISBN: 978-9978-77-261-4
DRA: 048425
Depósito legal: 005463

Prohibida la reproducción de este libro, por cualquier medio,
sin la previa autorización por escrito de los propietarios del Copyright.

Artes e Impresión:
Imprefepp. Telf. 2550-705

Tiraje: 500 ejemplares

Abril de 2016

ÍNDICE

Los Autores 9
Introducción 13

CAPÍTULO 1
BASES ANATÓMICAS, FISIOLÓGICAS Y MOLECULARES DEL CUELLO UTERINO
Dr. Francisco López, Dr. Guillermo Páez, Dra. Mónica García 17
Bibliografía 25

CAPÍTULO 2
MALFORMACIONES CERVICALES
Dra. Mónica García, Dr. Edgar Rivera 27
Duplicación 27
Agenesia/hipoplasia 28
Cambios inducidos por dietilbestrol 29
Bibliografía 31

CAPÍTULO 3
LESIONES BENIGNAS DE CÉRVIX
Dr. Francisco López, Dr. Guillermo Páez 33
1. PÓLIPO ENDOCERVICAL 33
Evolución del pólipo 34
Tratamiento 37
2. ENDOMETRIOSIS DE CÉRVIX 39
3. HIPERPLASIA MICROGLANDULAR 41

4. CÉLULAS CERVICALES REPARATIVAS 42
5. CÉLULAS DE ARIAS STELLA 43
6. NÚCLEOS DESNUDOS ENDOCERVICALES 44
7. MIOMA CERVICAL 45
8. QUISTES DE NABOTH 46
9. PAPILOMAS 47
10. QUISTES MESONÉFRICOS 47
Bibliografía 48

CAPÍTULO 4
CÉLULAS ENDOCERVICALES ATÍPICAS (ATIPIA GLANDULAR)

Dr. Francisco López 51
Células glandulares atípicas A.G.C 52
Células glandulares atípicas que sugieren neoplasia 53
Diagnóstico 53
Células glandulares atípicas no especificadas de otra manera AG NOS 53
Asociación con el Virus de Papiloma Humano 54
Edad 54
Guías de manejo 55
Dificultades diagnósticas de las lesiones glandulares benignas de endocérvix con presencia de células atípicas no relacionadas con procesos neoplásicos 56
Diferencias diagnósticas y terapéuticas entre endocérvix y exocérvix 58
Tratamiento 60
Bibliografía 62

CAPÍTULO 5
LESIONES PREMALIGNAS DE EXOCÉRVIX

Dr. Guillermo Páez, Dr. Antonio Domínguez 65
Bibliografía 69

CAPÍTULO 6
PATOLOGÍA MALIGNA DE ENDOCÉRVIX

Dr. Francisco López, Dr. Fernando Endara 71
1. ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL *IN SITU* 71
Histopatología 72
Tratamiento 73
2. ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL INVASOR 74
3. TUMORES POCO FRECUENTES 77
a) Glassy Cell Carcinoma 77
b) Carcinoma Adenoescamoso 78
c) Carcinoma neuroendocrino 80
d) Adenocarcinoma Villoglandular de Cérvix 81
4. TUMORES METASTÁSICOS DE CÉRVIX 81
Bibliografía 83

CAPÍTULO 7
LESIONES MALIGNAS DE EXOCÉRVIX

Dr. Guillermo Páez 85
Bibliografía 98

CAPÍTULO 8
PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN CÉRVIX

Dr. Francisco López, Dr. Guillermo Páez, Dr. Arturo Achard, Dr. Edgar Rivera, Dr. Guillermo López 101
Aspectos Microscópicos de la Patología Cervical 101
Estadios Clínicos oncológicos del Cáncer de Cérvix 111
Lesiones Glandulares de Cérvix 115
Inmunocitoquímica-Inmunohistoquímica 115
Colposcopia 116

Procedimientos para el tratamiento de lesiones intraepiteliales 119
Tipos de Tratamiento 121
Bibliografía 136

CAPÍTULO 9
HISTEROSCOPIA

Dr. Arturo Achard, Dr. Francisco López 141
- ENDOCERVICOSCOPIA - MICROCOLPOHISTEROSCOPIA 142
  Indicaciones y contraindicaciones de la Histeroscopia Diagnóstica en Consultorio y sin Anestesia 149
- DIAGNÓSTICO DE PATOLOGIA DE ENDOCÉRVIX 150
  CONTRAINDICACIONES 150
  Preparación de la Paciente 151
  Equipamiento e instrumental en Videohisteroscopia Diagnóstica 152
  Posibles Accesorios de Instrumental 153
  Documentación 154
  Medios de Distensión 155
- ENDOMAT 156
  Instrumental accesorio para Histeroscopia Diagnóstica o Bettocchi 157
  Técnica Histeroscópica 159
  Elección de la fecha de Histeroscopia 159
  Procedimiento 160
  Bibliografía 163

CAPÍTULO 1

BASES ANATÓMICAS, FISIOLÓGICAS Y MOLECULARES DEL CUELLO UTERINO

El aparato reproductor femenino se deriva de los conductos epiteliales formados dentro del mesonefros. Los conductos de *Müller* o paramesonéfricos forman la capa epitelial de los órganos reproductores, se desarrollan junto a los conductos mesonéfricos de *Wolff* que representan su localización anatómica inicial durante el desarrollo embrionario [1].

Se desarrollan de manera cefálica-caudal guiados por los conductos de *Wolff*, previamente estructurados. La elongación caudal hacia el seno urogenital se produce en parte por la proliferación en la porción terminal del conducto [1].

La fusión de los conductos paramesonéfricos alrededor del día 54 posfertilización resulta en la formación del canal uterovaginal, que es el precursor del cuerpo uterino, el cérvix y la porción superior de la vagina.

El extremo caudal del canal uterovaginal migra hacia abajo para encontrarse con el seno urogenital en un punto denominado *tubérculo mülleriano*, donde se forma el orificio vaginal y el himen. Cerca del día 66, la estratificación de células en esta área da lugar a los bulbos sinovaginales, que proliferan para formar una placa vaginal sólida hacia el día 77. Las células centrales de la placa

vaginal se degeneran para formar la luz vaginal. Las glándulas endocervicales y los fondos de saco vaginales aparecen entre los 91 días (semana 13) y las 15 semanas, proporcionando los primeros signos claros del cérvix. [2, 3, 4]

Los mecanismos moleculares que regulan la elongación todavía no son completamente comprendidos. Se han realizado varios estudios en los cuales se puede ver que el **gen Lhx1** codifica el factor **LIM** (LIM-*homeodomain transcription factor*), esencial para el desarrollo del aparato reproductor masculino y femenino. El **gen Lhx1** es expresado en los conductors de *Wolff* y *Müller* y su eliminación específica en el conducto de *Wolff*, resulta en su degeneración y la consiguiente alteración de los conductos de *Müller*. La pérdida de la expresión del **gen Lhx1** en el *conducto epitelial de Müller* conduce al bloqueo de su elongación y a la hipoplasia uterina caracterizada por pérdida de la capa endometrial completa (epitelio glandular y estroma) y de la capa interna circular del miometrio pero no de su capa externa longitudinal. El análisis molecular indica que el gen Lhx1 actúa de manera autónoma dentro de la célula para mantener la elongación de los conductos de Müller, en las células progenitoras [1].

Los conductos paramesonéfricos atraviesan una serie de cambios durante su desarrollo en los que intervienen varios factores moleculares. Al inicio de su desarrollo existe una relación importante con las células del epitelio celómico que expresan ***Lim1*** y que son específicas del conducto. Las proteínas ***LIN11***, ***ISL1*** y ***MEC3*** se caracterizan por la presencia de digitaciones dobles de zinc llamadas dominio LIM y de factores de enlace que interactúan con los ***dominios LIM*** de las proteínas nucleares capaces de unirse a una gran variedad de factores de transcripción.

La invaginación de los conductos para alcanzar el conducto mesonéfrico, está inducida por el **gen WNT4** y el mesonefros produce las proteínas ***WNT9b***, parte de un grupo de glucoproteínas que

actúan como factores de señalización extracelular, codificadas por los genes **WNT**, para guiar la elongación ductal iniciada en las células proliferativas de la zona cefálica y alcanzar el seno urogenital. La proteína ***Pax 2*** también interviene en la elongación y mantenimiento del conducto [1].

Si existe una falla en la fusión de uno o de los dos conductos paramesonéfricos, si no ocurre el desarrollo de uno o los dos conductos o es incompleto, puede ocurrir la duplicación o agenesia del cérvix.

El cérvix normal es de forma fusiforme, con las porciones más estrechas en los orificios interno y externo. Después de la menarquia, el cérvix representa la mitad a un tercio de la longitud del útero y mide 3 a 5 cm de longitud y 2 a 3 cm de diámetro (en mujeres pre púberes, el cérvix es dos veces la longitud del fondo; esta relación se invierte con la edad). La parte vaginal es la porción visible del cérvix que protruye a la vagina. La parte vaginal está rodeada por una reflexión de la pared vaginal en cada lado que termina en los fondos de saco anterior, posterior y lateral. El cérvix supra vaginal es la porción intraabdominal del cérvix que se encuentra por encima del punto donde se unen las paredes vaginales; el peritoneo posterior al cérvix supravaginal forma el revestimiento del fondo de saco de Douglas.

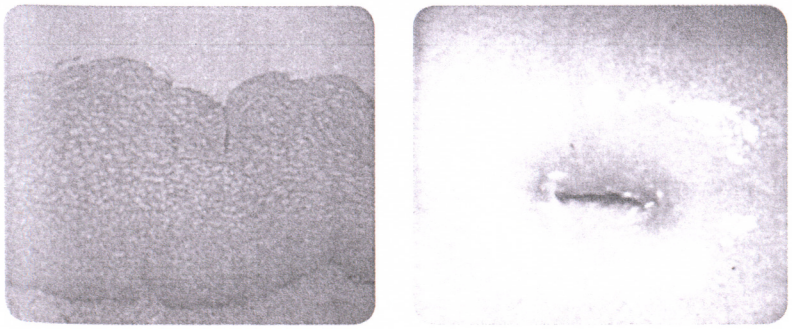


Figura 1-1. Epitelio y mucosa exocervical (fotos Dr. F. López A.)

El cuello uterino consiste en una combinación de tejido fibroso, muscular y elástico, con predominio del primero. Su superficie es lisa y de coloración rosada cuando está recubierta por el epitelio escamoso, que constituye un filtro translúcido.

El ectocérvix es la parte del cuello uterino visible durante el examen con el espéculo, mientras el endocérvix es la parte del canal cervical invisible en todo su trayecto a la colposcopia y visible a la histerosocopia. Así como el ectocérvix no es sinónimo de epitelio pavimentoso en su totalidad, el endocérvix tampoco es sinónimo de epitelio glandular [2].

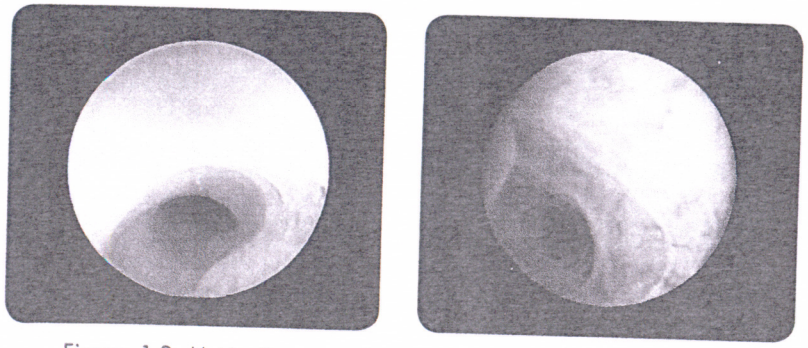


Figura 1-2. Unión Escamocolumnar. Cortesía del Dr. Arturo Achard

Para evitar divergencias de localización, las lesiones deben ser definidas en relación con la unión escamocolumnar, que podrá ser localizada por el colposcopista, el histeroscopista y por el patólogo, en las piezas operatorias.

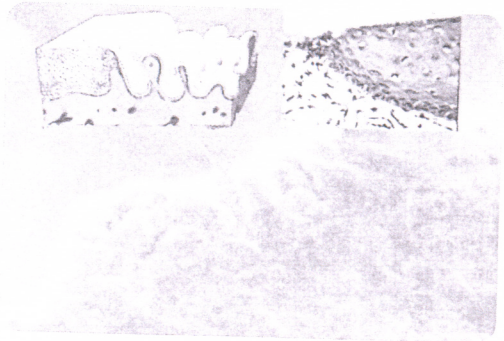


Figura 1-3. Unión escamo cilíndrica.
Cortesía de la Dra. Isa de Mello

El canal endocervical podrá ser sede tanto de epitelio pavimentoso como de epitelio glandular, según el sitio de la unión escamocolumnar. El epitelio pavimentoso estratificado, epitelio epidermoide o epitelio malpighiano, mide aproximadamente 0,5 mm de espesor, comprende de 15 a 20 capas de células, que están sometidas, desde la profundidad hasta la superficie, a una maduración caracterizada por el aumento del tamaño de las células y la reducción del volumen del núcleo.

El canal cervical, que en promedio mide 3 cm de longitud y unos pocos milímetros de ancho, conecta la cavidad uterina con la vagina. El orificio cervical externo es pequeño, redondo y central en mujeres nulíparas, pero es más probable que sea irregular, transverso en mujeres multíparas. El orificio cervical interno normalmente no mide más de 3 mm de diámetro en mujeres no embarazadas. La vagina se encuentra en ángulo de 90° en un útero normal en anteversión, así el orificio cervical externo se enfrenta a la pared posterior de la vagina y el cérvix se ubica entre la vejiga y el recto.

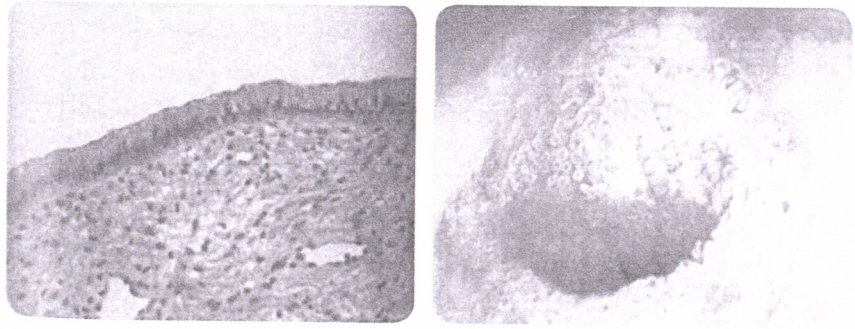


Figura 1-4.
Presencia de epitelio cilíndrico en exocérvix después de la aplicación de ácido acético. Cortesía de la Dra. Isa de Mello

El cérvix se encuentra sostenido por los ligamentos uterosacros, que rodean al cuello y la vagina y se extienden lateral y posteriormente hacia la segunda a cuarta vértebras dorsales y los ligamentos cardinales, que son bandas fibromusculares que se abren en abanico lateralmente desde el segmento uterino y el cérvix a las paredes laterales de la pelvis. El aporte sanguíneo proviene de una rama descendente de la arteria uterina y el drenaje linfático es a los ganglios parametriales, luego a los ganglios obturador, iliaco interno e iliaco externo con un drenaje secundario a los ganglios linfáticos presacros, iliaco común y paraaórtico. El aporte nervioso es autonómico (simpático y parasimpático). Los nervios entran por la parte superior del cérvix a cada lado y forman dos plexos laterales semicirculares, llamados plexo de Frankenhauser, una parte terminal del plexo presacro [4, 5].

El epitelio glandular o epitelio cilíndrico está constituido por una sola capa de células cilíndricas, con núcleo redondeado y basal (*es importante tener en cuenta que el epitelio glandular no tiene membrana basal)* y contiene moco en el polo apical. Junto a las células productoras de moco se encuentran células ciliadas. Bajo la capa continua de células cilíndricas, aparecen, de trecho en trecho, pequeñas células achatadas con citoplasma casi imperceptible; estas son las células de reserva, a partir de las cuales la mucosa se regenera y se atribuye a las mismas un papel importante en la histogénesis de ciertas displasias.

Las *células de reserva* poseen la capacidad de transformarse en células columnares o escamosas. Su origen aún es controversial; existen teorías que las derivan de las células columnares, de células müllerianas o incluso de las células estromales [6].

La mucosa glandular, de origen mülleriano, no es lisa, reviste el exocérvix y la primera porción del canal, presenta numerosas papilas conectivas, con un eje vascular central, en dirección al orificio interno. La mucosa forma surcos verticales u oblicuos que corresponden a los pliegues del "árbol de la vida" de los anatomistas. En el fondo de esos surcos, el epitelio cilíndrico se invagina en el tejido conectivo y forma glándulas con numerosas ramificaciones ciegas en todas las direcciones. Esa topografía aparentemente invasiva de las glándulas del cuello, explica las dificultades de diagnóstico cuando este epitelio es sometido a un proceso metaplásico o se maligniza [6].

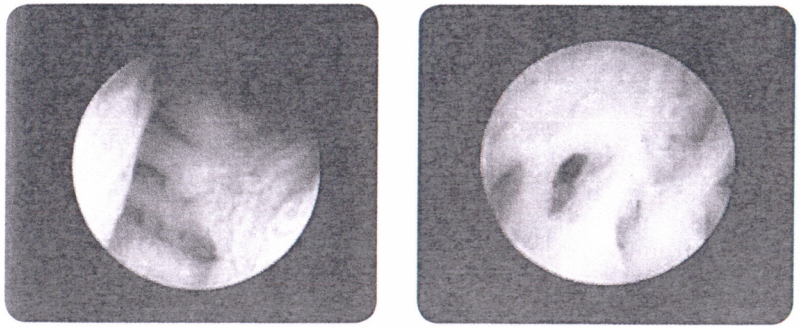


Figura 1-5. Pliegues del "Árbol de la Vida". Cortesía del Dr. Arturo Achard

El tejido conectivo está formado por una sustancia fundamental, el líquido intersticial, especie de gelatina proteica, que contiene vasos, células conjuntivas, fibras de colágeno y fibras de reticulina. La proporción de sustancia fundamental y de los elementos fibrilares es muy variable. En la profundidad, el tejido conectivo es rico en fibras con estructura homogénea, y acelular; toma el nombre de tejido conectivo compacto. Al contrario del tejido conjuntivo superficial, su estructura es más homogénea, débil y contiene glándulas. Posee vasos en mayor número y más estrechos, con paredes finas, llamado *tejido conjuntivo esponjoso.*

En contraste con el cuerpo del útero, que es principalmente un órgano muscular, el estroma cervical es predominantemente

colágeno, con algo de tejido elástico y células musculares lisas (15%).

La porción vaginal del cérvix normal está completamente cubierta con un epitelio liso, rosado, escamoso estratificado no queratinizado, similar al revestimiento de la vagina. La unión escamocolumnar es el punto en el cual el epitelio escamoso del exocérvix se une al epitelio columnar del canal endocervical. El epitelio columnar a veces se extiende hacia el OCE (ectropión), particularmente en recién nacidas y durante la pubertad y adolescencia. En mujeres posmenopáusicas, la unión escamocolumnar puede encontrarse más alta en el canal, suele no observarse.

El epitelio cervical y vaginal, incluyendo el moco que produce el epitelio columnar, responden a los cambios de las concentraciones de estrógenos y progesterona. El estrógeno estimula la producción de un moco profuso, fluido, alcalino, mientras que la progesterona causa un moco escaso, denso y ácido [6].

BIBLIOGRAFÍA

1. Hashimoto R. (2003). *Development of the human Müllerian duct in the sexually undifferentiated stage.* Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol; 272 (2); 514-9.
2. Grimbizis GF, Campo R. (2010). *Congenital malformations of the female genital tract: the need for a new classification system.* Fertil Steril; 94: 401-407.
3. Acien P. Acien MI. (2011). *The history of female genital tract malformation classification and proposal of an updated system.* Hum Reprod Update; 17: 693-705.
4. Hricak H, Chang YC, Cann CE, Parer JT. (1190). *Cervical incompetence: preliminary evaluation with MR imaging.* Radiology; 174:821.
5. Martini, F. H., Timmons, M. J., &Tallitsch, R. B. (2012). *Human Anatomy.* (7th Edition). San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
6. Young B, O'Dowd G, Woodford P (eds.). (2014). *Wheaters's Functional Histology.* (6th Edition). Churchill Livingston.
7. Randall ME, Fracasso PM, Toita T, et al. (2013). *Principles and Practice of Gynecologic Oncology.* (6th Edition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 21: 598-660.