

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL (NIA)

Anal intraepithelial neoplasia (AIN)

Efraín A. Medina Villaseñor, Carlos Eduardo Aranda Flores,
Pedro Antonio Oliver Parra, Elvia Neyra Ortiz, Álvaro Jiménez Galindo,
Silvia Jiménez Becerra.

Definición

La neoplasia intraepitelial anal (NIA), es una entidad poco conocida, que se caracteriza por la presencia de cambios celulares de displasia en el epitelio del canal anal, afecta la piel perianal y el conducto anal, incluyendo la zona de transición. Histopatológicamente se define por la presencia de un cambio progresivo (total o parcial) del epitelio normal del canal anal por células inmaduras que tiene características de células basales. Esta entidad representa el estadio precursor de carcinoma escamoso anal.

La NIA está asociada con el virus del papiloma humano (VPH). La NIA se clasifica en: NIA grado 1, donde existen anormalidades del núcleo que incluyen el tercio distal del epitelio; NIA grado 2, hay afectación de los dos tercios del epitelio; NIA grado 3, hay anomalías en toda la extensión del epitelio. También se clasifica como NIA de bajo grado (NIABG) el cual equivale a NIA grado 1; y NIA de alto grado (NIAAG), que equivale a NIA grado 2 y 3.

Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia de la neoplasia intraepitelial anal (NIA), se ha reportado en el 96% de los hombres homosexuales anorreceptivos y 39% en mujeres, pero no se tienen cifras bien establecidas. Su prevalencia es alta en pacientes anorreceptivos y más aun cuando existe inmunosupresión como

es el caso de los pacientes con VIH. En algunos estudios se ha encontrado una prevalencia de NIA cercana al 52% en hombres homosexuales con VIH, a diferencia de hombres homosexuales VIH cero negativos donde se encontró una prevalencia de NIA en el 17%, con un índice de progresión de bajo a alto grado del 62% en un periodo de dos años. La prevalencia de NIA en base a citología anal es del 18-23% a lo largo de todos los grupos de edad, desde menores de 25 años hasta 55 años.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de la neoplasia intraepitelial anal es la infección del virus del papiloma humano (VPH). La transmisión de este por contacto anorreceptivo, principalmente en hombres homosexuales, es la asociación estadística más significativa para el desarrollo de NIA. Los factores relacionados directamente con el desarrollo de NIA son: número elevado de parejas sexuales, tabaquismo, condilomas genitales y anales, y las relaciones anorreceptivas. La infección por VIH también se considera un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones de alto grado. Existen otros factores: como el uso de anticonceptivos y la infección por otros virus, como por ejemplo, *el virus del herpes simple, el citomegalovirus o el virus de Epstein-Barr.*

Histología

En la Neoplasia intraepitelial anal Grado 1, existe buena maduración, con mínimas anomalías nucleares y pocas mitosis, las células indiferenciadas están en capas profundas, principalmente en el tercio inferior. Existen algunas figuras mitóticas.

En la NIA grado 2 hay cambios celulares displásicos en la mitad o los dos tercios inferiores del epitelio, con anomalías nucleares más definidas que la NIA grado 1. Se observan figuras mitóticas en la mitad inferior del epitelio.

En la NIA grado 3, la diferenciación y la estratificación pueden faltar por completo o existir solo en una parte de la superficie del epitelio, existen abundantes figuras mitóticas y las anomalías nucleares están confinadas a toda la extensión del epitelio (Figura 4.1).

Historia natural

Los factores que se han relacionado con la evolución (regresión a progresión) de las lesiones de NIA son: la infección por el VIH, el potencial

oncogénico del VPH, la carga viral, la coinfección por serotipos diferentes del VPH, o de otros virus (por ejemplo *herpes simple*) y factores específicos del huésped, tales como el estado inmunológico general y local o aspectos más completos de biología molecular. La neoplasia intraepitelial anal puede evolucionar a cáncer anal, pero desconoce el riesgo exacto de progresión.

Características clínicas

Los condilomas genitales anales son la manifestación clínica más frecuente de la infección por el VPH en la región anal y perianal (Figura 4.2). A pesar de ello, la mayoría de los individuos infectados presentan una infección subclínica (detección únicamente de lesiones asintomáticas) o bien latente (solo se detecta la presencia del VPH sin lesión alguna). Para describir los datos clínicos de la neoplasia intraepitelial anal se clasifican las lesiones en: bowenoide (5%), eritroplásico (10%), leucoplásico (55%) y verrugoso (30%).

- **Bowenoide:** son lesiones bien delimitadas, rojas o cafés, pápulas elevadas y placas que simulan una papilosis bowenoide.
- **Eritroplásico:** es una o más áreas eritematosas con o sin erosión, con maculas en la superficie mucosa simulando una eritroplasia de Queyrat.
- **Leucoplásico:** son lesiones planas, delimitadas, acetopositivas con puntillado vascular.
- **Verrugoso:** son lesiones exofíticas blanco o grisáceas, irregulares e hiperqueratinizadas. Estas lesiones son consideradas de alto grado y están asociadas con el VPH 16.

Las lesiones de bajo grado pueden ser planas o elevadas; lisas, micropapilares, granulosas o papilares. Suelen adquirir un leve o intenso color blanquecino al ser tratadas con ácido acético al 3% (Figura 4.3). Las alteraciones vasculares son fundamentalmente con punteado y ocasionalmente en mosaico (Figura 4.4, Figura 4.5). Con frecuencia, las NIA de bajo grado se presentan como un área indistinguible con alteraciones micropapilares y tinción parcial de lugol (Figura 4.6).

Las lesiones de alto grado son habitualmente acetoblanca y planas con punteado grueso y patrones en mosaico (Figura 4.7); típicamente

son negativas con la tinción de lugol, las aéreas engrosadas o blanquecinas y las que presentan punteado grueso o patrones en mosaico corresponden con más frecuencia NIA de alto grado (Figura 4.8). En la NIA 3 puede haber ulceraciones superficiales y friabilidad del epitelio (Figura 4.9), la tinción de lugol es con frecuencia negativa.

Existen otros hallazgos normales o anómalos que pueden no estar relacionados con el VPH como es el caso de criptas anales, colgajos anales, fisuras anales, hemorroides, ulceraciones anales y tejidos cicatricial (Figura 4.10).

Diagnóstico

La historia clínica es fundamental para identificar a los grupos de riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial anal. Lo más habitual es que los pacientes con NIA estén asintomáticos y no presenten ninguna lesión característica en la exploración física. El diagnóstico de la infección por el VPH solo puede hacerse mediante técnicas de detección y caracterización del genoma del VPH, ya que no es posible realizar cultivos virales y los métodos de detección de oxígeno son poco sensibles. En caso de presentar alguna lesión sospechosa se realizara biopsia de la lesión para diagnóstico histopatológico confirmatorio.

- Citología anal

El objetivo de la citología anal es tomar muestras de todo el canal anal, desde la parte distal de la ampolla rectal hasta el borde del ano. La citología líquida ofrece mejores resultados, ya que evita factores como interferencias por el material fecal, sequedad de las muestras o artefactos mecánicos. Los componentes normales de la citología anal incluyen células cilíndricas rectales procedentes del recto distal, células epidermoides metaplásicas de la zona de transformación anal, células epidermoides no queratinizadas y células epidermoides anucleadas procedentes de la parte dista del canal anal. Los resultados se clasifican de acuerdo a sistema Bethesda, utilizando los mismos parámetros de la citología cervical (Figura 4.11, Figura 4.12). Cuando existe un resultado anormal de la citología se recomienda la realización de la anoscopia. Esta prueba diagnóstica por su baja morbilidad y su accesibilidad es la primera maniobra a realizar en la consulta para diagnóstico con seguimiento de estos pacientes.

- Anoscopia de alta resolución

El objetivo de la anoscopia de alta resolución es visualizar sistemáticamente todo el canal anal y la piel perianal con el fin de determinar la presencia o ausencia de lesiones asociadas a VPH. Esta herramienta diagnóstica es útil para identificar la NIA subclínica, limitar el área de la lesión, selección de la toma de biopsia y tratamiento. La técnica consiste en colocar el colposcopio a 30cm del ano, aplicar ácido acético en la región perianal y la mucosa anal, así mismo, se aplica solución de lugol y la interpretación es igual que la colposcopia. Tras la aplicación de ácido acético al 3%, se identifica transitoriamente un epitelio blanquecino que puede corresponder a NIA de bajo grado o alto grado, o bien ser un área de metaplasia epidermoide. Cuando el paciente es referido por alteraciones de la citología anal, es importante aplicar más de una vez ácido acético. En las lesiones se valora la capacidad de blanqueamiento con ácido acético, márgenes, alteraciones vasculares, contorno de la superficie y tinción de lugol.

Las lesiones suelen ser de un color blanco brillante, blanco calcáreo o gris, aunque en ocasiones es un tono algo distinto apenas visible al resto del epitelio. El borde de la lesión puede aparecer borroso y ser difícil de diferenciar de la mucosa rectal. El patrón vascular puede aparecer punteado o patrones en mosaico, con frecuencia gruesos. Los vasos sanguíneos atípicos están dilatados, abigarrados y no presentan ramificaciones, se asocian a las lesiones de alto grado y cáncer anal. Los vasos verrugosos forman bucles y con frecuencia están asociados a papilas verrugosas. Las lesiones pueden ser planas, ligeramente elevadas por engrosamiento del epitelio con granularidad o micropapilas asociadas o elevadas. Con la aplicación de lugol el epitelio normal presenta un color oscuro color caoba, así como varias verrugas. La tinción negativa no es específica de la NIA.

- Biopsia anal

El estudio histológico mediante biopsia directa de las lesiones constituye la prueba de referencia para el diagnóstico y evaluación de la gravedad de la NIA. Mediante esta técnica se puede clasificar las lesiones en función de su gravedad (NIA 1, 2 y 3). La biopsia se debe dirigir hacia las lesiones colposcópicamente sugestivas de alteración. Se realizan retirando

aéreas de tejido menor a 2-3 mm. Las biopsias internas no requieren anestesia, mientras que las externas necesitan anestesia local. Se pueden usar diversas soluciones hemostáticas (solución Monsel, nitrato de plata) para controlar la hemorragia en caso que se presente. Cuando se realiza una biopsia se le debe de indicar al paciente que sufrirá de pequeñas hemorragias durante varios días al defecar. Puede haber complicaciones como infecciones, hemorragias que afortunadamente llegan a ser raras. En estos pacientes debe evitarse el coito anal durante las dos semanas siguientes a la toma de la biopsia.

- Otras pruebas diagnósticas

Recientemente se han descrito otras técnicas diagnosticas como es el caso del uso de índigo carmín o incluso técnicas más sofisticadas de foto-diagnóstico, las cuales han tenido resultados positivos.

Diagnostico diferencial

La neoplasia intraepitelial anal (NIA), puede presentarse en forma de ulcera anal, cuyo diagnostico diferencial debe incluir otras infecciones de transmisión sexual anal como sífilis, herpes simple, etc. Ante cualquier lesión dudosa hay que realizar una biopsia para estudio histopatológico.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es eliminar la neoplasia intraepiteial anal para evitar la progresión de la enfermedad a cáncer y con una alteración mínima de la función anal principalmente la continencia de sólidos y gases. Se ha descrito todo tipo de técnicas de exeresis, desde la resección quirúrgica hasta la ablación, tratamiento citotóxicos tópicos y algunos grupos han propuesto la utilización de fármacos inmunomoduladores como el imiquimod. También se está estudiando un posible tratamiento basado en la vacunación contra el VPH.

- Tratamientos médicos

Entre los tratamientos que pueden utilizarse en la consulta incluyen la ablación química y física de las lesiones. La ablación química de las lesiones de NIA, con acido dicloroacético o tricloroacético en solución del 80-90%, es un tratamiento eficaz para las lesiones pequeñas y de poco

espesor. Actualmente existen distintas técnicas para la ablación física entre las que se encuentran electrocauterización, crioterapia, coagulación infrarroja y terapia con láser. La crioterapia puede utilizarse exclusivamente para lesiones externas, y al igual que la ablación química requiere varios episodios de tratamiento. La coagulación infrarroja es eficaz en el tratamiento de lesiones extensas (que involucran hasta el 50-70% de la circunferencia de canal anal), esta técnica tiene menos riesgos que la intervención quirúrgica.

- Tratamiento quirúrgico

Si la biopsia indica NIA de alto grado con características sugestivas de invasión, los pacientes deben someterse a escisión de la zona alterada para establecer correctamente el diagnóstico. Las indicaciones para realizar un tratamiento quirúrgico son la existencia de lesiones extensas o casi circunferenciales, lesiones significativas, lesiones distales del canal anal cerca del borde del ano, recurrencias reiteradas y pacientes con enfermedades asociadas como plaquetopenia o hemorroides graves.

Lecturas recomendadas

1. Darragh TM, Berry JM, Palefsky JM. Anal Disease. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer, editores. Colposcopy: Principles and Practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009; p. 311-340.
2. Aranda Flores CE, Solorza Luna G, Vera Gaspar D, Ojeda Ortíz J, *et al.* Neoplasia intraepitelial anal. Gac Mex de Oncología GAMO 2006; 5: 121-123.
3. Charúa-Guindic L, Esquivel-Ocampo EA, Villanueva-Herrera JA, Jiménez-Bobadilla B, *et al.* La neoplasia intraepitelial anal y la infección por virus del papiloma humano en pacientes anorreceptivos. Rev Gastroenterol Mex 2009; 74: 195-201.
4. Bornstein J, *et al.* 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2012;120:166-72.
5. Darragh TM, Berry JM, Jay N, Palefsky JM The Anal Canal and Perianus: HPV Related Disease. En: Mayeaux EJ, Cox JT, editores. Modern Colposcopy. Textbook and Atlas. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2012. p.484-538.

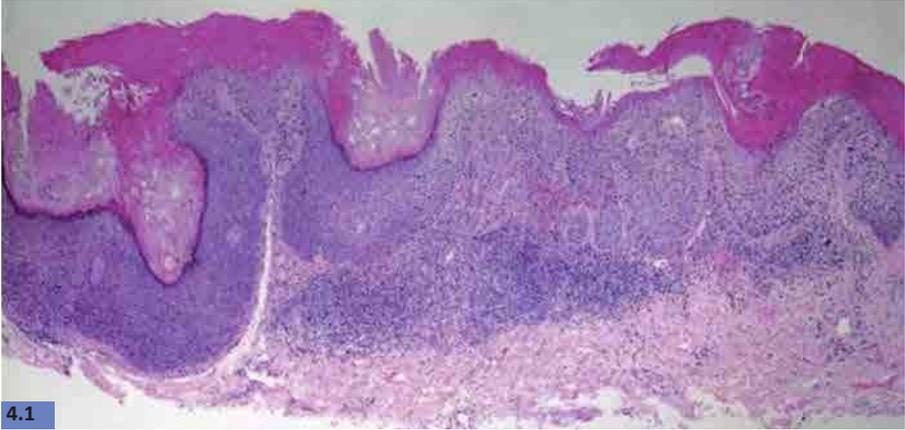


Figura 4.1. Neoplasia intraepitelial anal, NIA de alto grado, Carcinoma in situ. La tipia celular afecta todo el espesor del epitelio sin rebasar la membrana basal (H&E, 100 X).

Figura 4.2. Condiloma exofítico, NIA de bajo grado, anoscopia de alta resolución.

Figura 4.3. Lesión acetoblanca tenue. Neoplasia intraepitelial anal, anoscopia de alta resolución.

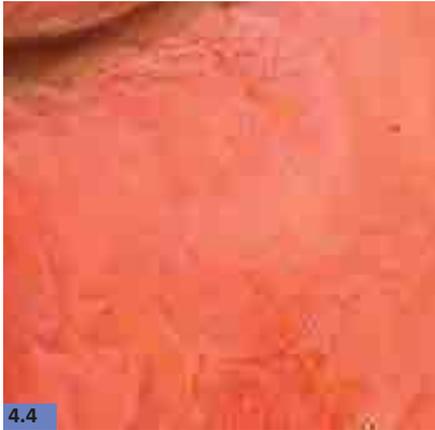


Figura 4.4. Puntilleo. Neoplasia intraepitelial anal, anoscopia de alta resolución.

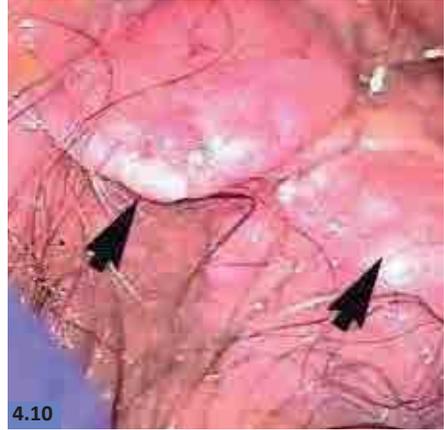
Figura 4.5. Mosaico en Neoplasia intraepitelial anal, anoscopia de alta resolución.

Figura 4.6. Prueba de Lugol, negativa parcial. Neoplasia intraepitelial anal de bajo grado, anoscopia de alta resolución.

Figura 4.7. Epitelio acetoblanco denso, neoplasia intraepitelial anal de alto grado, anoscopia de alta resolución.



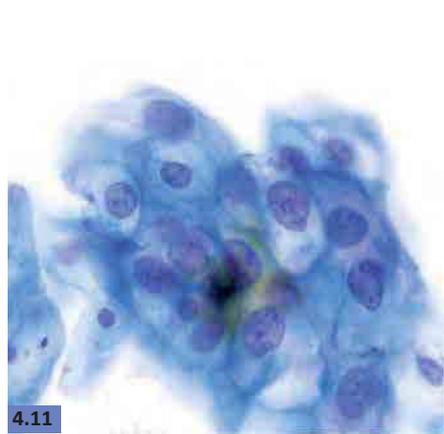
4.8



4.10



4.9



4.11

Figura 4.8. Vasos sanguíneos atípicos.
Neoplasia intraepitelial anal de alto grado, anoscopia de alta resolución.

Figura 4.9. Neoplasia intraepitelial de alto grado, ulceración y friabilidad,
anoscopia de alta resolución.

Figura 4.10. Neoplasia intraepitelial perianal. Se observa tumor perianal externo, la biopsia confirmó NIA de alto grado.

Figura 4.11. Lesión de bajo Grado en una citología anal. Pérdida de la relación núcleo citoplasma. (tinción de Papanicolaou, 400X).



4.12

Figura 4.12. Citología. NIA, lesión de alto grado, con cambios oncocíticos. (Papanicolou, 400X).