

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR (NIV)

Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN)

Efraín A. Medina Villaseñor, Jorge A. Ojeda Ortiz, Elvia Neyra Ortiz,
Pedro Antonio Oliver Parra, Álvaro Jiménez Galindo, Jorge Armando Pérez Castro,
Silvia Jiménez Becerra.

Definición

La neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) es una lesión preinvasora del epitelio escamoso de la vulva. Inicialmente se describió como una atipia (leve, moderada a severa) o carcinoma *in situ*, terminología que se usó en 1976. No fue hasta 1987 que se recomendó el uso de la terminología de la ISSVD (*International Society for the Study of Vulvar Disease*): neoplasia intraepitelial vulvar NIV, en sustitución de la clasificación de 1976. La clasificación y su nomenclatura han cambiado en los últimos años, así como el conocimiento de la etiopatogenia en relación con la infección por el virus del papiloma humano (Tabla 2.1) (Figura 2.1, Figura 2.2). La última actualización se realizó en la conferencia de 2004 de la ISSVD, donde el término NIV 1 fue retirado. La nueva clasificación divide en dos grandes grupos a la neoplasia intraepitelial vulvar en NIV clásica NIV-u (usual o habitual en inglés) y NIV-d (diferenciada) (Tabla 2.2).

Epidemiología y factores de riesgo

La neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) era una condición poco frecuente hasta 1970 (sobre todo en mujeres mayores); a partir de esa década la incidencia de esta patología ha aumentado en todo el mundo, principalmente en las mujeres jóvenes, con una edad promedio de 38 años al momento del diagnóstico. Existen factores que parecen ser responsable

de esta mayor frecuencia en mujeres en edad reproductiva, se incluyen: el cambio de hábitos sexuales, el aumento del tabaquismo en mujeres cada vez más jóvenes y el diagnóstico precoz.

Los principales factores de riesgo para la NIV son: infección por virus del papiloma humano (principalmente por los tipos de alto riesgo 16 y 18, con menor frecuencia por otras variantes de alto potencial oncogénico como el 33, 35, 51, 52 y 68), distrofias vulvares, historia de enfermedades de transmisión sexual (*Chlamydia trachomatis*), presencia de neoplasia intraepitelial en otra área del tracto anogenital, inicio temprano de la actividad sexual, múltiples parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, inmunosupresión de cualquier etiología (VIH, trasplante de órgano, anemia aplásica), historia de cáncer del cuello uterino.

Otros factores con menor asociación son: la dieta, la herencia, los hábitos de higiene, la exposición profesional a las radiaciones, algunos productos químicos, enfermedades asociadas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, obesidad), atrofia vulvar, irritación crónica.

Histología

La NIV es un diagnóstico histológico basado en la pérdida de la maduración del epitelio asociado con núcleos grandes, hipercromáticos, pleomórficos y mitosis mayor. Por analogía con neoplasia intraepitelial cervical NIC, la clasificación de NIV fue descrita en tres grados, que se basa en el grado de atipia epitelial: NIV1 - cuando las células anormales se limitan al tercio inferior del epitelio (antes atipia leve o displasia) (Figura 2.3, Figura 2.4, Figura 2.5); NIV 2 - cuando las células anormales se limitan a los dos tercios inferiores del epitelio (antes displasia o atipia moderada); NIV 3 - las células atípicas afectan todo el epitelio (incluye la displasia severa y carcinoma *in situ*) (Figura 2.6, Figura 2.7).

Desde el punto de vista histopatológico, la NIV es un condiloma plano con o sin coilocitosis y colposcópicamente la lesión frecuentemente se presenta como lesiones acetoblanquecinas multifocales, ligeramente elevadas (Figura 2.8, Figura 2.9). Las NIV 2 y 3 presentan aneuploidía nuclear y figuras mitóticas anormales (Figura 2.6, Figura 2.7).

La terminología actual distingue la neoplasia intraepitelial vulvar NIV en:

- a) relacionada con el virus del papiloma humano, de tipo basaloide, verrugoso, mixta, generalmente mal diferenciada (anteriormente NIV grado 2,3)
- b) tipo diferenciada, no relacionada con el virus del papiloma humano. La NIV 1 ya no se incluye en la terminología, porque corresponde al condiloma plano o bien representa cambios en la capa basal relacionados con los efectos citopáticos de infección por VPH donde no hay auténtico potencial oncogénico. (Figura 2.3)
- La NIV clásica o indiferenciada se caracteriza histológicamente por un crecimiento epitelial anormal con falta o defecto de la maduración celular a lo largo del epitelio, aneuploidía nuclear y figuras mitóticas anormales. Cuando la lesión está formada por población celular uniforme de tipo basal no diferenciado la lesión se denomina NIV “basaloide”, mientras que cuando contiene una población celular altamente pleomorfa con queratinización celular individual, multinucleación, formación de verrugas/papilomas y un patrón superficial hiperqueratinizado, la lesión se clasifica como NIV “verrugosa”.
 - La NIV diferenciada no relacionada con el VPH contiene atipias nucleares localizadas sólo en el tercio inferior, o incluso sólo en la capa celular basal, del epitelio estratificado. Las atipias nucleares vistas en estas lesiones son similares a las atipias relacionadas con el proceso de reparación. Los dos tercios superiores del epitelio no presentan anomalías celulares.

Historia natural

La NIV puede desaparecer tanto de manera espontánea o tras resección quirúrgica incompleta, pueden persistir o progresar, si no se tratan pueden ocasionar un carcinoma infiltrante.

No se considera que la NIV 1 precede a la NIV 2,3, pero puede ser un indicador de alto riesgo de desarrollo de una NIV clásica o indiferenciada.

La NIV relacionada con virus del papiloma humano es el precursor de los carcinomas basaloides no queratinizantes y de los epidermoides verrugosos de la piel de la vulva.

Los que se producen en las mujeres en edad avanzada son histológicamente de tipo bien diferenciado, queratinizante, se diagnostican en

un estadio avanzado y tienen tasas de supervivencia significativamente peores. Este tipo de lesión es el precursor del carcinoma epidermoide queratinizante bien diferenciado de la vulva.

El potencial de progresión de NIV indiferenciado es controvertido, se ha reportado que solo el 6.4% de los casos de NIV3 pueden progresar a cáncer invasor, independientemente de si recibieron el tratamiento o no, pero en general se acepta una tasa de progresión relativamente baja.

Características clínicas

No hay signos clínicos específicos o síntomas de NIV, un número importante de mujeres son asintomáticas, cuando la paciente refiere algún síntoma, puede presentar prurito (40% casos), que puede ser grave o de difícil solución, otros síntomas incluyen ardor vulvar, dispareunia, fluido transvaginal, edema y despigmentación de la piel de la vulva.

La duración de los síntomas puede ser de pocas semanas a muchos años; a la exploración física puede encontrarse lesiones blanquecinas, rojo o pigmentadas, lesiones maculares o papulares en relieve, planas o elevadas.

- NIV-u (clásica o indiferenciada): El síntoma más frecuente es el prurito y sensación de escozor en el 50% de los casos. Se presenta en mujeres jóvenes y está relacionada con el VPH, tiene una distribución multifocal (Figura 2.8) y multicéntrica (Figura 2.9) y puede estar asociada a condilomas acuminados (Figura 2.10, Figura 2.11, Figura 2.12, Figura 2.13) o neoplasia intraepitelial anogenital. Los surcos interlabial, la horquilla y el perineo son los sitios más frecuentemente afectados por lesiones multifocales, las lesiones pueden ser confluentes y amplias, involucrando a los labios superior e inferior y la región perianal. La NIV verrugosa puede ser multifocal y multicéntrica, con afectación de la piel perianal y del epitelio cervical en alrededor del 50% de los casos.
- NIV-d (diferenciada): Se presenta en mujeres ancianas (mayor prevalencia 75 a 79 años), refieren prurito crónico, con distribución unifocal (figura 2.14) y unicéntrica y evoluciona a partir de dermatosis vulvares sintomáticas de larga evolución como la hiperplasia escamocelular o el liquen escleroso.

La ubicación principal es en las zonas de pelo, la lesión es unilateral y menor a 1.5 cm.

Diagnóstico

La colposcopia (vulvoscopia) puede identificar pequeñas lesiones satélites, uni o multifocales que podrían pasar desapercibidas a la exploración visual. Estas lesiones se asocian a lesiones cervicales de alto grado, por lo que se debe completar una colposcopia del cuello uterino.

No hay signos colposcópicos específicos para NIV, sin embargo el uso de vulvoscopia permite delimitar las lesiones y facilita identificar multifocalidad de la enfermedad, se valoran características como: topografía (uni o multifocalidad), configuración de la superficie plana, alta o micropapilar), tono (blanco, rojo u oscuro), grado de cambios acetoblanco, vasos sanguíneos (ausentes, punteado, mosaico) (Figura 2.14, Figura 2.15). Se utiliza ácido acético a 3-5%, se debe esperar de 3-5 minutos, para poder valorar los posibles cambios anormales en la vulva.

Las zonas sospechosas requieren biopsia dirigida con colposcopio, estas se realizan bajo anestesia local con pinza o biopsias escisionales o incisionales para la confirmación histopatológica. En ocasiones se requieren múltiples biopsias dependiendo de la distribución de las lesiones y su aspecto clínico.

La prueba de azul de toluidina en ocasiones puede ser útil, a pesar de la alta tasa de falsos positivos en la piel normal excoriada (fisuras, infecciones) y falsos negativos (hiperqueratosis).

Diagnostico diferencial

Se debe tener precaución para hacer el diagnóstico diferencial de NIV con otros procesos patológicos de la vulva con el fin de evitar provocar estrés psicosexual así como tratamientos inadecuados como los procesos ablativos o escisionales que frecuentemente se ofrecen a pacientes jóvenes con micropapilomatosis vulvar o vulvovaginitis.

El diagnostico diferencial incluye: Psoriasis, queratosis seborreica, candidiasis, micropapilosis labial, dermatitis seborreica de contacto, queratosis, vestibulitis vulvar, entre otras.

Tratamiento

Se debe hacer una perfecta correlación entre los síntomas, los signos y la histología antes de iniciar cualquier tratamiento. Es importante considerar que el tratamiento destructivo local así como el manejo quirúrgico

debe ser realizado por manos expertas, después de haber descartado cáncer invasor de la vulva.

1. NIV clásica o indiferenciada (relacionada con VPH)

Este tipo de lesiones presentan una alta tasa de regresión por lo que pueden ser tratadas de forma conservadora.

Existen muchos tratamientos médicos y quirúrgicos disponibles para la NIV relacionadas con el VPH, todos con altas tasas de recurrencia, por lo que se necesitan múltiples intentos para conseguir la curación. Las principales razones de fracaso y recidiva después del tratamiento se deben a que existen lesiones multicéntricas que no son incluidas en el campo de tratamiento, la otra causa es la reactivación del ADN de VPH latente en tejido adyacente en la región vulvoperineal.

Los tratamientos médicos disponibles son la crema de imiquimod al 5% (tasas de respuesta completa de 13-100%, respuesta parcial de 30-50%). La crema de 5-fluorouracilo al 5% (tasas de curación varían 20-80%, media de 40%; tiene efectos adversos que han disminuido su recomendación). Otras opciones de tratamiento médico incluyen retinoides, ácido tricloroacético.

Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen: escisión amplia, vulvectomía simple, resección quirúrgica de la piel de la vulva con o sin trasplante de piel, vaporización con láser/escisión, electroescisión/fulguración y la crioterapia.

2. NIV diferenciada

El tratamiento ideal para la NIV diferenciada no relacionada con el VPH es la aplicación tópica de esteroides potentes que traten la enfermedad subyacente y eviten los ciclos de prurito rascado.

La prevención puede realizarse con la vacunación profiláctica de los tipos 16 y 18 que probablemente evitará la mayoría de los casos de lesiones NIV relacionadas con el VPH.

La NIV no relacionada con el VPH se previene mejor tratando las dermatosis subyacentes con esteroides tópicos y con la higiene genital.

Lecturas recomendadas

1. Ferenczy A. Vulvar Intraepithelial Neoplasia. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer, editores. Colposcopy: Principles and Practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009; p. 367-379.
2. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2010; p. 53-72.
3. Ojeda Ortiz J. Neoplasia intraepitelial vulvar. En: Torres Lobatón A, editor. Cáncer ginecológico. 1a ed. México, D.F.: Mc Graw Hill; 2003. p. 103-112.
4. Bornstein J, *et al.* Terminology of the Vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. J Lower Genital Tract Disc 2011;16: 290 – 295.
5. Haefner HK, Mayeaux EJ. Vulvar Abnormalities. En: Mayeaux EJ, Cox JT, editores. Modern Colposcopy. Textbook and Atlas. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2012. p.432-471.
6. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.268-340.
7. Creasman WT. Preinvasive Disease of the Vagina and Vulva and Related Disorders. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA:Elsevier; 2012.p32-50.

Tabla 2.1

Clasificación de la Neoplasia intraepitelial vulvar NIV

1976	1987*	2004*
Atipia leve	NIV 1	Cambios reactivos a VPH
Atipia moderada	NIV2	NIV, tipo indiferenciada o clásica**
Atipia severa	NIV3**	
Carcinoma <i>in situ</i>		
	NIV diferenciado	NIV, tipo diferenciada

*Clasificación de la ISSVD-*International Society for the Study of Vulvar Disease*.

**Incluye NIV de tipo verrucoide, basaloide y mixto (basoverugoso)

Tabla 2.2

Características de la NIV, ISSVD 2004

Características	Clásica o indiferenciada Tipo basoverrugoso	Diferenciada
Edad Media	38años	67años
Pico de prevalencia	40 a 44 años	75 a 79 años
Distribución	Multicéntrica	Unicéntrica
Virus del papiloma humano VPH	Positivo (VPH 16)	Negativo
Frecuencia	90-95%	5-10%
Enfermedades asociadas	Condilomas acuminados Neoplasia intraepitelial anogenital	Dermatosis vulvares: Liquen escleroso Hiperplasia escamocelular
Progresión para cáncer invasor	5.7%	32.8%
Tiempo de progresión para cáncer	41.4 meses	22.8 meses

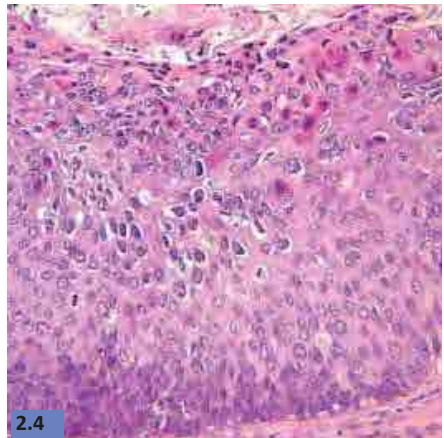
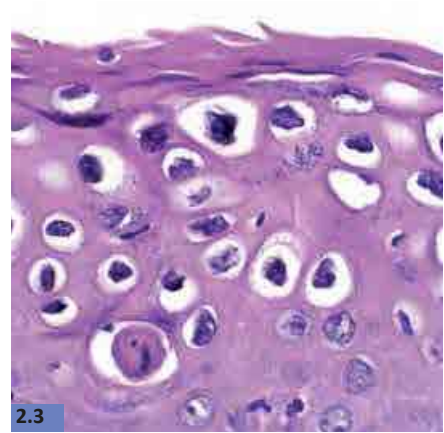
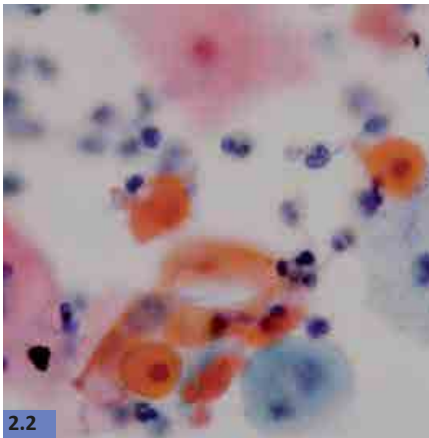
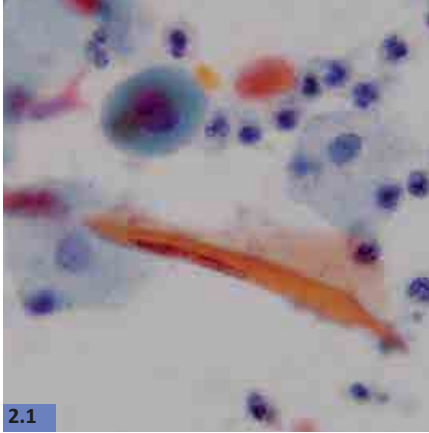


Figura 2.1. Citología de Vulva. Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV).

Se observan células queratinizadas atípicas de núcleo alargado que tiñen naranja con el Papanicolaou. 40 x

Figura 2.2. Citología de Vulva. Neoplasia Intraepitelial vulvar (NIV).

Fondo inflamatorio, abundantes células queratinizadas (color naranja), núcleos crecidos, hiper cromáticos.

Figura 2.3. Biopsia de Vulva. Infección por virus del papiloma humano.

Acanthosis del epitelio con la presencia de coilocitos en el epitelio superficial con halos perinucleares prominentes. (H-E).

Figura 2.4. Neoplasia intraepitelial vulvar de bajo grado (NIV 1), pérdida de la maduración de epitelio limitada al tercio inferior con la presencia de coilocitos en el tercio superior. (H-E).

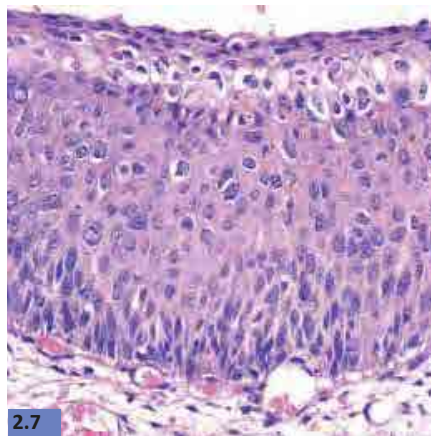
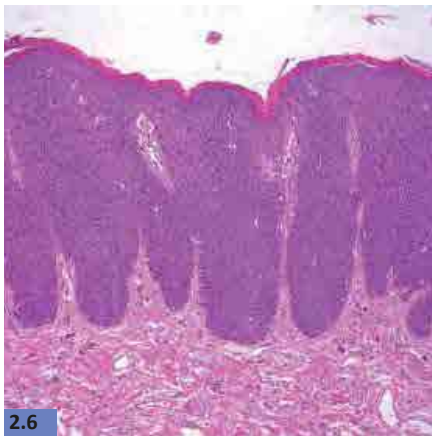
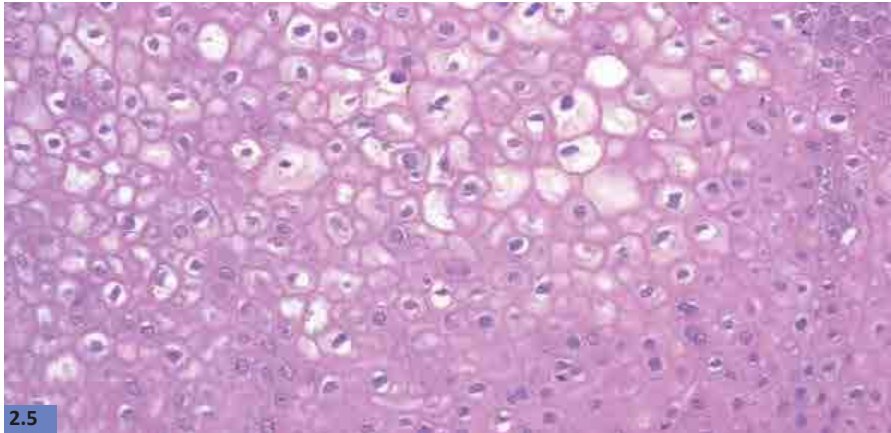


Figura 2.5. Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV 1). Lesión de bajo grado. En esta biopsia se observan abundantes coilocitos. (Tinción H&E, 400X).

Figura 2.6. Neoplasia intraepitelial vaginal (NIV 3). Lesión de alto grado. Todo el espesor del epitelio presenta displasia celular. (Tinción H&E. 400X).

Figura 2.7 Neoplasia intraepitelial vulvar de alto grado (NIV alto grado). Tercio inferior y medio con pérdidas de la maduración, atipia y pleomorfismo tercio superior con cambios de infección por el virus del papiloma humano. (H-E).

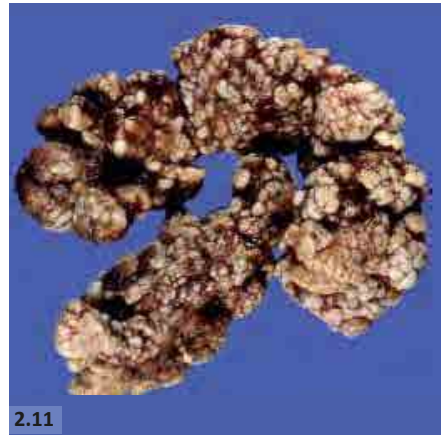


Figura 2.8. Vulvoscopya, Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). Distribución multifocal.

Figura 2.9. Vulvoscopya, Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). Distribución multicéntrica.

Figura 2.10. Vulvoscopya, Condilomas acuminados.

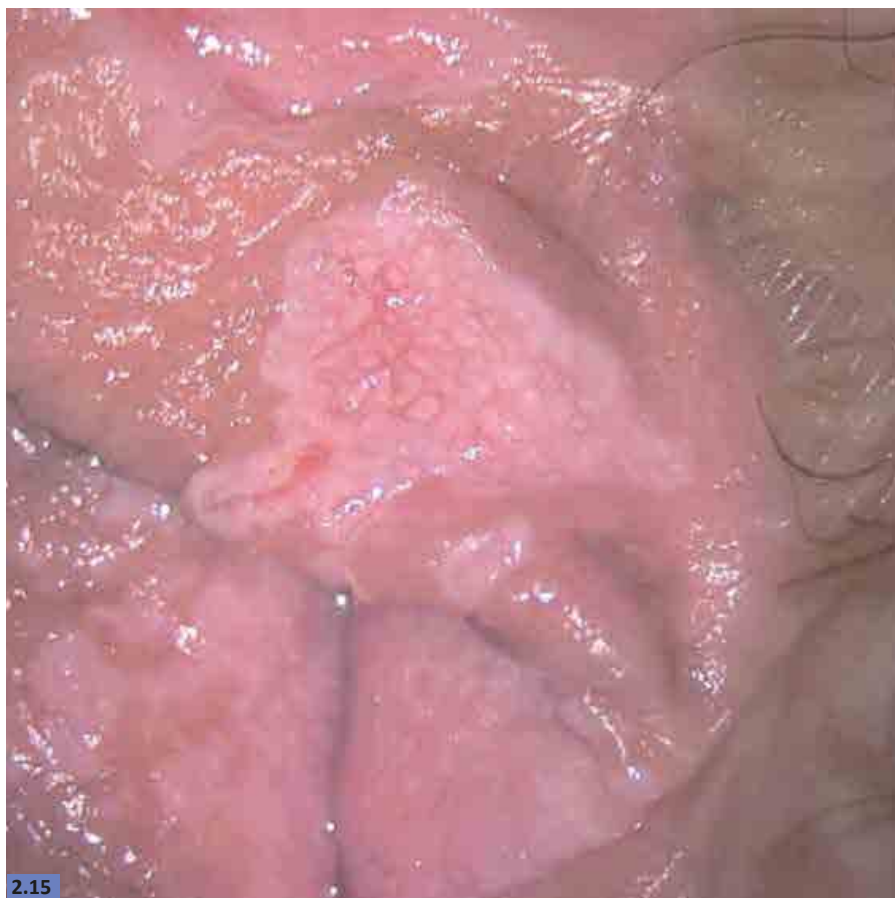
2.11. Condiloma acuminado. Pieza quirúrgica, aspecto macroscópico. Tumor de aspecto verrugoso constituido por múltiples estructuras papilas que confluyen entre sí.



Figura 2.12. Condiloma acuminado, pieza quirúrgica, aspecto macroscópico. Superficie de corte en la que se identifica un estroma fibroso recubierto por un epitelio blanco grisáceo de aspecto verrugoso.

Figura 2.13. Condiloma acuminado. Hiperplasia epitelial de aspecto verrugoso revistiendo las estructuras papilares.(H-E).

Figura 2.14. Vulvoscopia, Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). Distribución unifocal, se observa puntilleo (punteado).



2.15

Figura 2.15. Vulvoscopy, Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). Mosaico.