

Infeção pelo Vírus do Papiloma Humano: discussão de um caso clínico no âmbito de citologia ginecológica

Eliseu C¹ *, Murça I¹, Sousa V^{2,3,4}, Agapito P^{1,3,4}

¹ Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Instituto de Anatomia Patológica e Patologia Molecular da Faculdade de Medicina na Universidade de Coimbra, Portugal

³ Serviço de Anatomia Patológica no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

⁴ Centro de Diagnóstico Anátomo-Patológico (CEDAP), Coimbra, Portugal

Recebido: outubro 2021/ Publicado: dezembro 2022

*Autor correspondente:

Catarina Eliseu

catarinaeliseu15@gmail.com

RESUMO

A infeção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) é um problema de saúde pública a nível mundial. Anualmente, e associado ao cancro do colo do útero (CCU), infeções persistentes por estipes oncogénicas estão na base do desenvolvimento de milhões de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas em mulheres. A citologia desempenha um papel fundamental na identificação destas lesões, uma vez que, quer o exame citológico convencional, quer o em meio líquido, consistem numa medida de prevenção essencial. Para além do baixo custo e fácil acesso, estes permitem a deteção de lesões pré-neoplásicas em mulheres que ainda não apresentem sintomas, para que possam receber o tratamento adequado e evitar que as lesões progridam para CCU. A atribuição de um diagnóstico em citologia nem sempre é fácil e diagnósticos diferenciais devem ser ponderados pelo citologista, de modo a evitar erros de interpretação. Neste trabalho, é apresentado um caso clínico de uma mulher de 70 anos, à qual foi realizado um esfregaço cervico-vaginal convencional e no qual era possível observar um epitélio atrófico com presença de células atípicas. Este tipo de epitélio pode fazer diagnóstico diferencial com lesões do colo do útero, nomeadamente com lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), pelo que é importante identificar e discutir as características citomorfológicas usadas para a atribuição do resultado citológico.

Palavras-chave: vírus do papiloma humano, cancro do colo do útero, citologia, epitélio atrófico, lesão intraepitelial de alto grau

INTRODUÇÃO

A nível mundial, de acordo com os dados fornecidos pelo *Global Cancer Observatory*, em 2020 foram detetados 604 127 novos casos¹ e cerca de 341 831 mortes por Cancro do Colo do Útero (CCU)¹. Embora mais incidente em países em desenvolvimento e de desenvolvimento médio, devido à falta de acesso a programas de rastreio, tratamento e prevenção², esta doença não deixa de ser um problema de saúde pública para os países desenvolvidos, onde Portugal se encontra inserido.

O Vírus do Papiloma Humana (HPV), um vírus de dupla cadeia de ácido desoxirribonucleico (DNA) e com mais de 200 genótipos diferentes identificados³, é o responsável pelo quadro epidemiológico acima referido. Pode levar à formação de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, nomeadamente quando ocorre infeção persistente por estirpes oncogénicas. Uma vez que a grande maioria das mulheres consegue eliminar a infeção pelo vírus de forma espontânea, esta deve ser considerada uma causa necessária, embora insuficiente para desenvolvimento de CCU².

Genótipos de HPV de alto risco incluem HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68⁴. No entanto, os genótipos 16 e 18 destacam-se dos restantes pela sua elevada capacidade carcinogénica amplamente estudada, sendo o HPV 16 fortemente associado a carcinomas epidermóides e o HPV 18 a adenocarcinomas⁵. É relevante mencionar que as estirpes de alto risco podem ainda contribuir para o aparecimento de cancro na vagina, vulva, pénis, ânus, cavidade oral, orofaringe e amígdala^{6,7}.

A transmissão deste vírus de distribuição ubíqua ocorre pelo contacto com a pele, pelo que pode facilmente ser transmitido nas relações sexuais, quer orais, quer anogenitais, mesmo que não ocorra penetração. Por outro lado, também pode ser transmitido através do contacto não sexual em meio hospitalar ou

familiar, como é o exemplo da via materno-fetal durante a gestação, intra e periparto⁸.

Em relação aos fatores de risco, sabe-se que existe uma maior prevalência em mulheres com idades inferiores a 25 anos e que quanto mais cedo iniciam a vida sexual e quanto maior o número de parceiros com que contactam, maior a probabilidade de contrair a infeção⁵. Por outro lado, mulheres que estejam simultaneamente infetadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresentam não só maior risco para desenvolver múltiplas infeções por estirpes de HPV de alto risco, como também de apresentarem uma progressão mais severa para lesão intraepitelial pavimentosa de alto grau (HSIL) e CCU².

Nos casos em que a infeção por HPV persiste, a descontinuidade ou falta de integridade do epitélio pavimentoso permite que as estirpes oncogénicas do vírus iniciem o processo carcinogénico, ao nível das células da camada basal. Esse processo começa com a sobre expressão das oncoproteínas E6 e E7. A oncoproteína E6 vai levar à degradação da proteína p53, também conhecida como “proteína guardiã do genoma”, desregulando desta forma o ciclo celular e a apoptose. Por outro lado, a oncoproteína E7 sobre expressa promove a degradação da proteína retinoblastoma. Como consequência, haverá uma proliferação desregulada de células infetadas por HPV, dando origem a uma condição pré-neoplásica, também denominada por displasia. Essa condição apresenta um largo espetro que vai desde displasia ligeira a *carcinoma in situ*. Ao longo do tempo, essas lesões pré-neoplásicas podem transformar-se em lesões malignas².

Os testes de rastreio têm como principal objetivo a deteção de lesões de alto grau em mulheres que não apresentem sintomas, para que possam receber o tratamento adequado e evitar que as lesões progridam para CCU. Em relação aos esfregaços citológicos, corados pelo método de *Papanicolaou*, podem ser

realizados de forma convencional ou em meio líquido. De seguida, é feita a análise microscópica das células colhidas do exocolo e endocolo⁹. Os critérios para classificação e diagnóstico destas amostras encontram-se definidos em *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*^{5,9}. Perante um resultado citológico de atipia, as mulheres podem ainda ser submetidas a exame por colposcopia, biópsia, repetição da análise citológica e/ou teste para deteção do HPV².

Devido ao carácter assintomático das lesões pré-malignas, é de extrema importância a existência de programas de prevenção da doença⁶. Para além do rastreio e da educação da população em relação a práticas sexuais seguras, as campanhas de vacinação são também indispensáveis para diminuição da prevalência e incidência de infeção por HPV.

APRESENTAÇÃO DO CASO

O caso descrito neste trabalho resulta da análise de uma lâmina de citologia cervico-vaginal convencional de uma mulher de 70 anos. No que diz respeito às informações clínicas, a utente teve em 2016 uma citologia com resultado de Células Pavimentosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US).

Recentemente, a doente foi submetida a um exame ginecológico, no decorrer do qual se realizou o esfregaço cervico-vaginal descrito de seguida. Do ponto de vista clínico, apresentava condiloma vulvar de dimensões reduzidas e colo friável com região esbranquiçada central.

A amostra foi corada pelo método de *Papanicolaou* e no exame microscópico era possível observar um epitélio atrófico, bem como a presença de células com alteração da relação núcleo/citoplasma, núcleos hiper cromáticos com bordos irregulares e citoplasmas densamente queratinizados.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DO CASO

Relativamente à qualidade da amostra, esta foi considerada satisfatória para avaliação, de acordo com a classificação de *Bethesda*⁹. Na observação microscópica identificou-se um epitélio atrófico, compatível com a idade da utente e associado à diminuição dos níveis de estrogénio¹⁰. Para além das células parabasais, características deste tipo de epitélio, era possível observar uma célula intermediária com aumento nuclear, membrana nuclear irregular, núcleo hiper cromático com a presença de um sulco e citoplasma queratinizado (**Figura 1**).

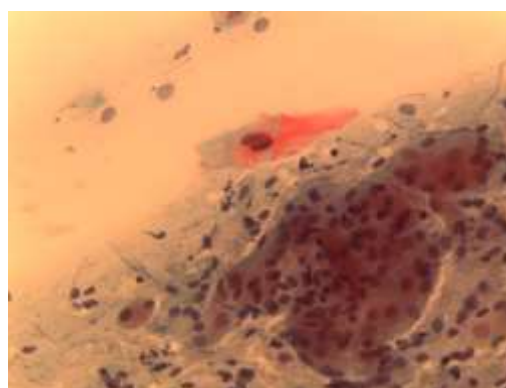


Figura 1 – Esfregaço cervico-vaginal onde se observa a presença de uma célula com atipia ligeira num epitélio atrófico. Coloração pelo método de *Papanicolaou*. Ampliação: 40x.

Também se verificou a presença de células imaturas com atipia evidente, nomeadamente, elevada alteração da relação núcleo/citoplasma, núcleos hiper cromáticos, membranas nucleares fortemente irregulares e citoplasmas densamente hiperqueratinizados (**Figura 2 e Figura 3**).

Por fim, noutra campo, podia-se notar numa célula que, embora apresentasse os mesmos padrões de alteração celular referidos anteriormente, a forma muito irregular do seu citoplasma sugeria a morfologia observada em células malignas de carcinoma epidermoide (**Figura 4**).

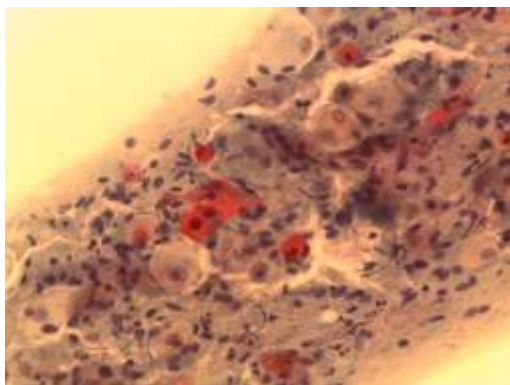


Figura 2 – Esfregaço cervico-vaginal onde se observam algumas células com atipia severa em epitélio atrófico. Coloração pelo método de Papanicolaou. Ampliação: 40x.

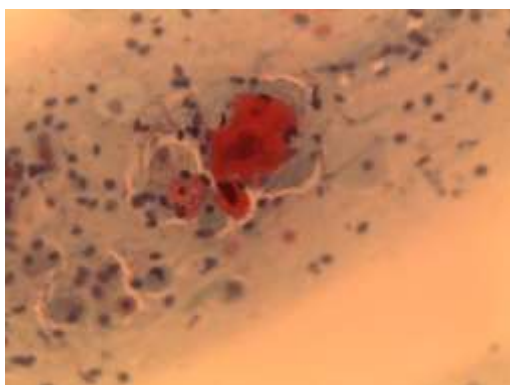


Figura 3 - Esfregaço cervico-vaginal onde se observa a presença de uma célula com atipia severa num epitélio atrófico. Coloração pelo método de Papanicolaou. Ampliação: 40x.

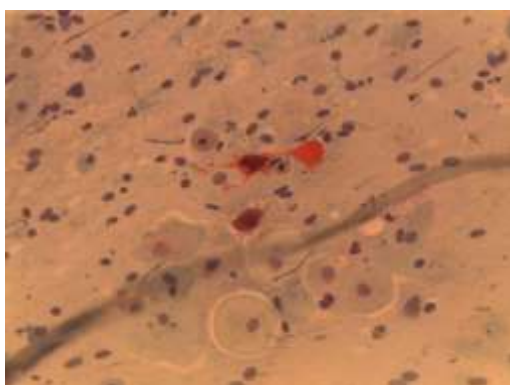


Figura 4 - Esfregaço cervico-vaginal onde se observa a presença de uma célula com atipia severa. Coloração pelo método de Papanicolaou. Ampliação: 40x.

O número de esfregaços citológicos com epitélio atrófico tem vindo a aumentar devido ao aumento progressivo do envelhecimento da

população¹⁰, facto que remete para a importância de reconhecer as características principais deste tipo de epitélio, bem como os diagnósticos diferenciais, para evitar erros de interpretação¹⁰. De acordo com a literatura, erros de triagem e interpretação podem levar a subdiagnósticos de HSIL, ocorrendo especialmente em esfregaços onde existe predominância de células atípicas com características de lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL). A presença de LSIL pode tornar difícil observar as escassas células com características de HSIL e/ou, por outro lado, distrair o citologista para a sua presença¹¹. Por outro lado, uma interpretação falso-positiva de HSIL pode ocorrer na presença de células metaplásicas atípicas ou aglomerados de células hiperchromáticas num fundo de epitélio atrófico¹¹. Deste modo, por vezes, é difícil a distinção entre as alterações não patológicas (como a atrofia, em que o epitélio se torna mais fino e constituído por células basais e parabasais imaturas⁹) e as alterações displásicas. Para além disso, problemas de fixação da amostra e a secagem ao ar dos esfregaços cervico-vaginais convencionais, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, estão associados ao aparecimento de artefactos, como o aumento nuclear, e consequentes erros de interpretação. Nestes casos, a utilização da citologia de base líquida revela-se vantajosa em relação ao método convencional¹⁰. Existem, ainda, estudos que referem que a administração local de estrogénio previamente à realização da colheita cérvico-vaginal reduz a probabilidade de um esfregaço atrófico e facilita a interpretação citológica^{10,12}.

No caso clínico em discussão, devido à ausência de diátese tumoral e ao facto dos campos apresentados serem os únicos em que havia a presença de células com alterações celulares, o diagnóstico diferencial de carcinoma epidermoide foi excluído.

Por outro lado, poderia também fazer diagnóstico diferencial com LSIL com hiperqueratose associada. No entanto, a ausência de coilocitos e a atipia bem marcada que era possível observar nesta lâmina, rapidamente levaram a que essa hipótese fosse igualmente descartada.

É também importante mencionar que um epitélio atrófico pode ser confundido com HSIL quando existe um ligeiro aumento da relação núcleo/citoplasma e um aumento generalizado do núcleo das células, com contornos nucleares regulares e bem definidos, cromatina uniformemente distribuída e onde também é possível observar hiper cromasia. Na lesão de alto grau, a cromatina pode ser fina ou grosseira e é uniformemente distribuída. O contorno da membrana nuclear é bastante irregular, frequentemente demonstrando formações dentadas ou fendilhação. Geralmente, os núcleos são hiper cromáticos, mas podem ser normocromáticos ou até hipocromáticos. As células apresentam elevada relação núcleo/citoplasma e os nucléolos estão ausentes na maior parte das vezes^{9,11}. No entanto, é possível observar nucléolos ocasionalmente, quando a lesão de alto grau se estende para *ressessus glandulares*⁷⁻⁹.

Como foi mencionado anteriormente, apesar de estarmos na presença de um epitélio atrófico, observam-se, de facto, células com atipia marcada, com membranas nucleares fortemente irregulares e citoplasmas densamente hiperqueratinizados.

Se por um lado, os campos em que existiam alterações celulares eram compatíveis com os aspetos citológicos de HSIL, por outro, a escassez de células com atipia, em relação ao resto do epitélio, conduziu à atribuição de um resultado citológico de Células Pavimentosas Atípicas, não se podendo excluir Lesão de Alto Grau (ASC-H).

De acordo com a classificação de *Bethesda*, a categoria ASC-H é atribuída a uma minoria dos casos de células pavimentosas

atípicas cujas alterações observadas citologicamente são sugestivas de uma lesão de alto grau. Por norma, as células encontram-se isoladas ou em pequenos grupos com menos de 10 células⁹. Importa referir que não existe diferença no *follow-up* entre os diagnósticos citológicos de ASC-H e HSIL¹³.

CONCLUSÃO

Esfregaços cervico-vaginais convencionais de mulheres pós-menopáusicas podem ser difíceis de interpretar e, por isso, levar a erros de diagnóstico.

No presente caso clínico, baseado na escassa celularidade, atribuiu-se um resultado de ASC-H a esta citologia, no entanto, a histologia realizada a *posteriori* revelou tratar-se de uma Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) 3. A histologia de CIN3 revela geralmente atipia difusa, perda de maturação das células e expansão de células basais imaturas em direção à superfície do epitélio¹⁴.

Alterações compatíveis com HSIL não só apresentam maior risco de evolução para CCU, como também podem ser encontradas em 0,5% das citologias ginecológicas, sendo que destes, mais de 95% são positivos para HPV^{14,15}.

De um ponto de vista citológico, conforme referido acima, as células podem aparecer isoladas ou em agregados sinciciais. O padrão da cromatina pode variar, sendo, no entanto, uniformemente distribuída. O contorno da membrana nuclear é irregular. Geralmente, as células apresentam elevada relação núcleo/citoplasma e os nucléolos estão ausentes. A identificação correta destas características nem sempre é possível, mas está na base da atribuição de um resultado citológico correto de HSIL.

Financiamento

Não houve bolsas/subsídios para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Globocan 2020. Estimated number of new cases in 2020. Word Heal Organ [Internet]. 2020;419:1. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>
2. Basu P, Mittal S, Bhadra Vale D, Chami Kharaji Y. Secondary prevention of cervical cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2018 Feb;47:73–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.012>
3. Denny L. Human papilloma virus in gynaecology. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:1.
4. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2020;65:98–108. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>
5. Bibbo M, David WC. Comprehensive cytopathology. 3rd Editio. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, ©2008.; 2008. 1104 p.
6. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2018;47:14–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>
7. Wild CP, Stewart BW, Weiderpass E, editors. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention [Internet]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2020. Available from: <http://publications.iarc.fr/586.%0A%0A>
8. Ryndock EJ, Meyers C, Meyers C. Expert Review of Anti-infective Therapy A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus? 2014;7210.
9. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-11074-5>
10. Miki M, Imaeda Y, Takahashi H, Iwata A, Tsukamoto T, Nomura H, et al. Lower accuracy of cytological screening for high-grade squamous intraepithelial neoplasia in women over 50 years of age in Japan. Int J Clin Oncol [Internet]. 2022;27(2):427–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-021-02065-w>
11. Gupta R, Sodhani P, Mehrotra R, Gupta S. Cervical high-grade squamous intraepithelial lesion on conventional cytology: Cytological patterns, pitfalls, and diagnostic clues. Diagn Cytopathol. 2019;47(12):1267–76.
12. Bateson DJ, Weisberg E. An open-label randomized trial to determine the most effective regimen of vaginal estrogen to reduce the prevalence of atrophic changes reported in postmenopausal cervical smears. Menopause [Internet]. 2009 Jul;16(4):765–9. Available from: <https://journals.lww.com/00042192-200916040-00027>
13. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. 2020;24(2):102–31.
14. Suvarna KS, Layton C & Bancroft JD (Eds.). (2018). Bancroft's theory and practice of histological techniques E-Book. Elsevier health sciences. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20150001435>
15. Hornick, Jason L. & Jo, Vickie Y. (Edits.). (2018). Clinics Review Articles. Surgical Pathology Clinics. Cytopathology. Elsevier.