

Relato de dois casos de condiloma imaturo: descrição dos achados colposcópicos, cervicográficos, cito-histológicos e moleculares

Primeira submissão em 09/11/07
Última submissão em 07/06/08
Aceito para publicação em 09/07/08
Publicado em 20/06/08

Report of two cases of immature cervical condyloma: description of colposcopic, cervicographic, cytohistological and molecular findings

Álvaro Piazzetta Pinto¹; Patrícia Krunn²; Ricardo Rossi Cardoso³

unitermos	resumo
<p>Metaplasia imatura</p> <p>Condiloma</p> <p>Papilomavírus humano</p>	<p>Por meio da descrição de dois casos, os autores visam chamar a atenção para a forma de apresentação do condiloma imaturo ou metaplasia papilar imatura atípica (MPIA), assim como para as dificuldades de detecção citológica, classificação histológica e interpretação adequada. As características do condiloma imaturo ao colposcópico e na cervicografia foram relacionadas com seu aspecto histopatológico e com o padrão colposcópico do condiloma acuminado típico cervical. Exames citopatológicos resultaram negativos ou com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Em um dos casos foi realizada captura híbrida para papilomavírus humano (HPV), que identificou tipos virais de alto e baixo grau. A partir do estudo dos casos concluiu-se que: a) o condiloma imaturo pode ser identificado por exame colposcópico ou cervicográfico, podendo ser precedido ou acompanhado do diagnóstico citológico de ASCUS ou detecção de HPV por teste molecular; b) a caracterização histopatológica dessas lesões como de baixo grau evita o tratamento cirúrgico desnecessário.</p>

abstract	key words
<p><i>Based on the report of two cases, we aim to highlight the presentation of immature condyloma or atypical papillary immature metaplasia (AIM) as well as the difficulties in its cytological detection, histopathological classification and accurate interpretation of results. The colposcopic and cervicographic characteristics of the immature condyloma were related to its histopathological features and the colposcopic standard of acuminated condyloma. Cytopathological exam results were negative or presented atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS). In one case, a hybrid capture test for human papillomavirus (HPV) was carried out, what identified viral types of high and low grades. The study concluded that: 1) immature condylomas may be identified by means of colposcopic or cervicographic exam, and may be preceded or followed by a cytological diagnosis for ASCUS or HPV detection using molecular test; 2. histopathological characterization of these lesions as low grade avoids unnecessary surgical treatment.</i></p>	<p>Immature metaplasia</p> <p>Condyloma</p> <p>Human papillomaviruses</p>

1. Professor adjunto do Departamento de Patologia Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR); diretor e citopatologista do Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia ANNALAB.

2. Graduanda do curso de Medicina da UFPR.

3. Ginecologista e obstetra.

Este trabalho foi realizado no Instituto de Pesquisa em Patologia do Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia ANNALAB, em Curitiba-PR.

Introdução

O diagnóstico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LIEBG) traz consigo grande responsabilidade. Quando um patologista emite esse diagnóstico e a lesão é destruída, a paciente pode voltar a ser vista em intervalo anual. Os diagnósticos citológico e histológico devem ser concordantes, e, se houver suspeita de lesão de maior grau, é indicada a repetição da colposcopia⁽⁸⁾.

A metaplasia papilar imatura atípica (MPIA) é uma variante pouco comum de LIEBG. Descrita inicialmente por Crum *et al.*⁽⁴⁾ em produtos de conização, essa entidade é uma exceção ao conceito de que as lesões intra-epiteliais escamosas imaturas devem ser interpretadas histologicamente como de alto grau (LIEAG). O mesmo autor que descreveu inicialmente a MPIA, em 1983, recomenda, em sua última revisão, que o termo condiloma imaturo é preferível por refletir melhor a sua patogênese, resultando em resposta clínica apropriada^(1, 4).

O condiloma imaturo está freqüentemente associado ao papilomavírus humano (HPV) de baixo potencial oncogênico^(3, 14), identificado por meio de teste molecular. Em uma minoria de casos pode ser detectado também HPV de alto potencial oncogênico, como, por exemplo, o tipo 16⁽¹²⁾.

Histologicamente, o condiloma imaturo caracteriza-se por áreas de proliferação celular escamosa imatura de aspecto papilífero, com atipia citológica variável e tendência a estender-se pelo canal endocervical^(3, 7, 12, 14). Difere do condiloma típico (maduro) por não apresentar coilocitose e outros sinais histológicos de infecção viral. Todavia, quando amostrada extensamente, a lesão revela áreas de condiloma típico. Em alguns casos é demonstrada ainda a presença concomitante de LIEAG. O diagnóstico citológico é difícil, e os esfregaços são freqüentemente interpretados como anormais por células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)^(7, 10) ou considerados dentro dos padrões de normalidade⁽¹⁰⁾.

O presente estudo visa, a partir da experiência dos autores na avaliação de dois casos de condiloma imaturo, chamar a atenção para a forma de apresentação inicial da lesão e para as dificuldades na detecção citológica e na classificação histológica dessa entidade.

Relato dos casos

Por meio de métodos de visualização da cérvix, colposcopia e cervicografia, foram identificadas lesões nos dois casos alvos do presente estudo. Em seguida, os tecidos anormais foram biopsiados e caracterizados histologicamente. Os exames citopatológicos anteriores e concomitantes

à biópsia foram revistos. Em um dos casos foi realizada captura híbrida para HPV.

Caso 1

Mulher de 29 anos, ao ser submetida a exame colposcópico e posterior cervicografia, revelou lesão de aspecto micropapilomatosa, com epitélio esbranquiçado e zona de transformação imatura (**Figura 1**). Procedeu-se então à biópsia, e na histopatologia foram identificadas áreas de arquitetura papilífera, com proliferação de células escamosas imaturas exibindo aumento da relação núcleo-citoplasma, contornos nucleares pouco nítidos e cromatina uniformemente distribuída (**Figura 2**). A lesão foi então caracterizada histologicamente como MPIA (condiloma imaturo). O exame citopatológico havia sido interpretado originalmente como negativo para malignidade, satisfatório para a análise, porém limitado pela ausência de células metaplásicas e/ou endocervicais. Após a revisão observaram-se três a quatro células escamosas com coilocitose. Foi realizado exame de captura híbrida para HPV, que constatou a presença de HPVs de baixo e alto potenciais oncogênicos.

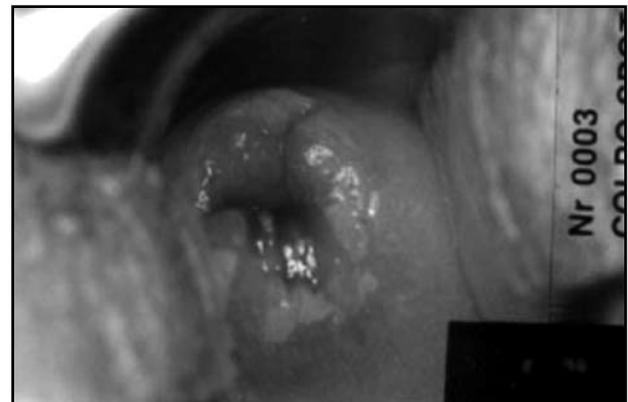


Figura 1 – Imagem cervicográfica de condiloma imaturo (caso 1): lesão micropapilomatosa em lábio anterior e epitélio acetobranco em lábio posterior do colo uterino

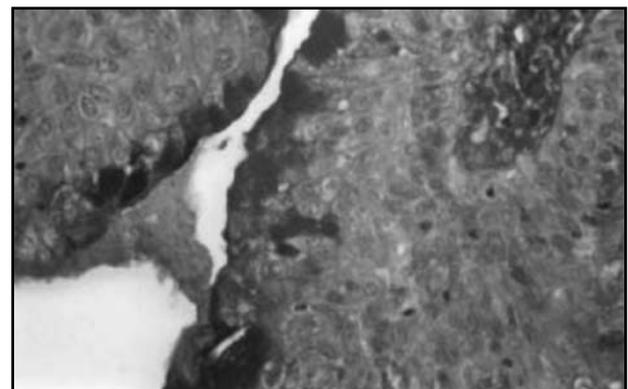


Figura 2 – Histopatologia do condiloma imaturo (caso 1): lesão papilar composta de epitélio metaplásico imaturo com atipias discretas, ausência de coilocitose e presença de células endocervicais na superfície. Em destaque (setas), áreas citoplasmáticas mais escuras nas células superficiais revelam a presença de muco intracitoplasmático (coloração de PAS, aumento de 400x)

Caso 2

Adolescente de 17 anos mostrou, ao exame colposcópico, lesão de aspecto vegetante, com epitélio branco acentuado, zona de transformação imatura, compatível com condilomatose de colo uterino (**Figura 3**). O exame citopatológico foi interpretado como ASCUS e revelou múltiplas células escamosas metaplásicas imaturas e em maturação, com atipias nucleares discretas, eventual orangeofilia citoplasmática e binucleação ou multinucleação (**Figura 4**). Realizada biópsia, o diagnóstico histológico foi de MPIA (condiloma imaturo).

Comentário: Devido à imaturidade das células atípicas identificadas, o diagnóstico de atipias escamosas de significado indeterminado – não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H) – seria uma possibilidade. Entretanto, devido ao grau discreto de atipia, à orangeofilia e ao maior volume do citoplasma de algumas células, optou-se na ocasião pelo diagnóstico de ASCUS.

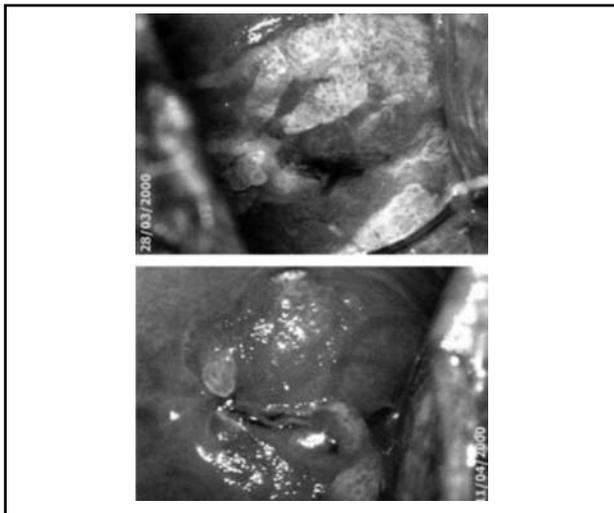


Figura 3 – Imagem colposcópica de condiloma imaturo (caso 2): A: zona de transformação com lesão exofítica papilomatosa extensa em lábio anterior e posterior do colo uterino; B: observa-se regressão das lesões após biópsia dirigida

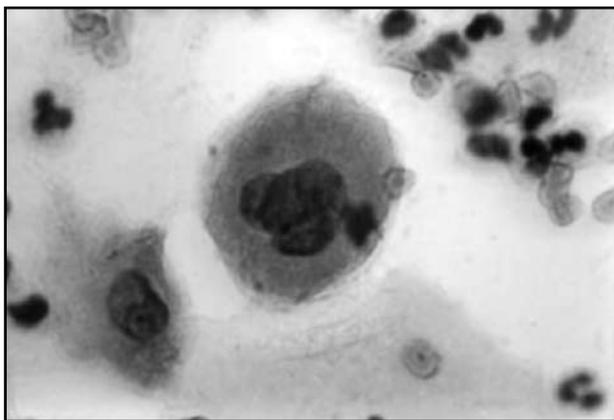


Figura 4 – Citologia do condiloma imaturo (caso 2): esfregaço contendo célula metaplásica atípica, com núcleos múltiplos hiper cromáticos, de carioteca discretamente irregular (coloração de Papanicolaou, aumento de 1.000x)

Discussão

O condiloma imaturo (MPIA) representa uma LIEBG que envolve parte da zona de transformação e a endocér-vix^(5, 12, 14), estando associado ao HPV de baixo potencial oncogênico. Pelo seu aspecto morfológico papilífero, presença de células exibindo certo grau de atipia e padrão de crescimento metaplásico pode, em alguns casos, ser mal interpretada como LIEAG, ou diagnosticada erroneamente como carcinoma papilífero de colo uterino. A identificação histológica do condiloma imaturo é fundamental para que se proceda à conduta terapêutica mais apropriada.

Nos casos relatados, a visualização da cérvix por meio dos exames colposcópico e cervicográfico orientou a investigação complementar diagnóstica do condiloma imaturo. As lesões costumam apresentar-se de forma semelhante à condilomatose de colo uterino, exibindo áreas com epitélio esbranquiçado e morfologia vegetante ou papilífera (**Figura 5**).

À citopatologia, freqüentemente é possível identificar alguns aspectos do condiloma imaturo, como células metaplásicas imaturas com graus variáveis de atipia, e presença de binucleação. Contudo, o diagnóstico de condiloma imaturo não pode ser realizado apenas com base nos achados citopatológicos^(3, 12). Um estudo⁽¹⁰⁾ recente de nosso grupo demonstrou que essa dificuldade diagnóstica estende-se também aos condilomas acuminados maduros ou LIEBGs acuminadas do colo uterino. Nesse estudo, esfregaços citológicos de seis condilomas imaturos, 13 condilomas maduros e quatro condilomas mistos (com áreas maduras e imaturas) foram revistos por três citopatologistas. Desses 23 condilomas cervicais histologicamente diagnosticados, apenas seis (26%) foram caracterizados citologicamente como LIEBG, sendo os restantes classificados como negativos (30,4%) ou ASCUS (43,4%).

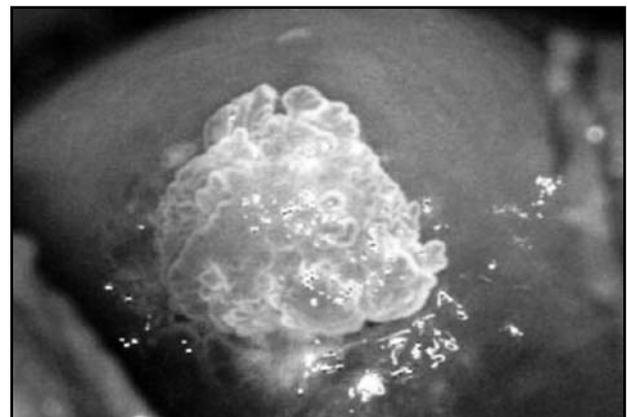


Figura 5 – Imagem colposcópica de condiloma acuminado típico: lesão acetorreativa com projeção digitiforme com eixo vascular central e superfície irregular

Caracteristicamente, o condiloma imaturo não apresenta áreas de coilocitose, porém é freqüente a sua relação com áreas de condiloma acuminado maduro do colo uterino^(3, 10, 12, 14), o que pode explicar a presença de células exibindo efeito coilocitótico na revisão citológica do caso 1. Esse mesmo fato foi verificado por Mosher *et al.*⁽⁷⁾.

A histopatologia parece ser o método diagnóstico que melhor caracteriza a lesão. A presença de células com graus variados de atipia, epitélio com padrão de crescimento metaplásico e ausência de efeito coilocitótico define o diagnóstico histopatológico de condiloma imaturo^(3, 7, 12, 14). Em alguns casos, a biópsia pode revelar associação entre condiloma imaturo, LIEAG^(7, 12) e condilomatose típica de colo uterino^(7, 12, 14).

As técnicas de captura híbrida para HPV permitem identificar o(s) tipo(s) de vírus envolvido(s) com o aparecimento das lesões^(1, 2, 13). Geralmente são observados HPVs de baixo potencial oncogênico, principalmente dos tipos 6 e 11^(3, 7, 14). Em alguns casos são evidenciados concomitantemente HPVs de alto e baixo potenciais oncogênicos⁽⁷⁾, similarmente ao observado no caso 1.

O diagnóstico diferencial com metaplasia escamosa regenerativa, LIEBG acuminada (condiloma exofítico maduro de colo uterino) e carcinoma papilífero deve ser sempre considerado. Na metaplasia escamosa imatura com atipias, uma entidade mal definida⁽⁹⁾, diferente do que ocorre no condiloma imaturo, a atipia nuclear com cromocentros proeminentes e as proliferações papilares normalmente não são encontradas⁽⁶⁾. Estudos recentes recomendam que a caracterização definitiva dessa alteração deva ser feita por imuno-histoquímica para o p16 e/ou o CK17, e não somente

com base nos achados cito e histopatológicos⁽¹¹⁾, uma vez que também pode haver confusão diagnóstica com as lesões intra-epiteliais de alto grau (neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) III). Já no condiloma exofítico, o efeito citopático viral (coilocitose) costuma ser visualizado com maior freqüência que no condiloma imaturo. Entretanto, a literatura demonstra que, quando se obtém uma amostra extensa de um condiloma imaturo, freqüentemente há áreas de condiloma típico (maduro) associadas^(7, 12). A relação com lesões de alto grau é menos comum, sendo relatada em pouco mais de 20% dos casos. No carcinoma papilífero, a presença de maior grau de atipia, sobreposição nuclear e mitoses geralmente é suficiente para que se faça o diagnóstico diferencial com o condiloma imaturo. Em casos em que haja dificuldade para se reconhecer esses elementos, um marcador de proliferação celular como o Ki67 pode ser utilizado⁽¹²⁾.

A partir da observação desses casos é possível concluir que o condiloma imaturo se associa às lesões identificadas ao exame colposcópico ou cervicográfico e pode ser precedido do diagnóstico de ASCUS (ou ASC-H) ou da detecção de HPV por teste molecular. A precisa caracterização histológica dessas lesões como de baixo grau evita o tratamento desnecessário por conização ou cirurgia de alta freqüência. Por isso seu reconhecimento correto é necessário para que se proceda à conduta mais adequada.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao professor Edson Luis Tissot por ter cedido gentilmente a imagem referente à Figura 1 deste manuscrito.

Referências

1. BERGERON, C. *et al.* Human papillomaviruses associated with cervical intraepithelial neoplasia. Great diversity and distinct distribution in low and high grade lesions. *Am J Sur Pathol*, v. 16, n. 7, p. 641-9, 1992.
2. CHANG, D. Y. *et al.* Prevalence of single and multiple infection with human papillomaviruses in various grades of cervical neoplasia. *J Med Microbiol*, v. 46, n. 1, p. 54-60, 1997.
3. CRUM, C. P.; CIBAS, E. S.; LEE, K. R. Pathology of early cervical neoplasia. In: *Contemporary issues in surgical pathology*. New York: Churchill Livingstone, 1997. 288p.
4. CRUM, C. P. *et al.* Atypical immature metaplasia (AIM). A subset of human papilloma virus infection of the cervix. *Cancer*, v. 51, n. 12, p. 2214-9, 1983.
5. DUGGAN, M. A. Cytologic and histologic diagnosis and significance of controversial squamous lesion of the uterine cervix. *Mod Pathol*, v. 13, n. 3, p. 252-60, 2000.
6. KANG, G. H. *et al.* Papillary immature metaplasia of the uterine cervix: a report of 5 cases with an emphasis on the differential diagnosis from reactive squamous metaplasia, high-grade squamous intraepithelial lesion and papillary squamous cell carcinoma. *J Korean Med Sci*, v. 16, n. 6, p. 762-8, 2001.
7. MOSHER, R. E. *et al.* Cytologic correlates of papillary immature metaplasia (immature condyloma) of the cervix. *Diagn Cytopathol*, v. 18, n. 6, p. 416-21, 1998.
8. NUCCI, M. R.; CRUM, C. P. Redefining early cervical

- neoplasia: recent progress. *Adv Anat Pathol*, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2007.
9. PARK, J. J. *et al.* Atypical immature metaplastic-like proliferations of the cervix: diagnostic reproducibility and viral (HPV) correlates. *Hum Pathol*, v. 30, n. 10, p.1161-5, 1999.
 10. PINTO, A. P. *et al.* Value of cytology in papillary condylomatous lesions of the cervix. *Acta Cytologica*, v. 51, n. 1, p. 51-60, 2007.
 11. REGAUER, S.; REICH, O. CK17 and p16 expression patterns distinguish (atypical) immature squamous metaplasia from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Histopathology*, v. 50, n. 5, p. 629-35, 2007.
 12. TRIVIJITSILP, P. *et al.* Papillary immature metaplasia (immature condyloma) of the cervix: a clinicopathologic analysis and comparison with papillary squamous carcinoma. *Hum Pathol*, v. 29, n. 6, p. 641-8, 1998.
 13. VUOPALA, S. *et al.* Detection and typing of human papillomavirus infection affecting the cervix, vagina and vulva. Comparison of DNA hybridization with cytological, colposcopic and histological examinations. *Arch Gynecol Obstet*, v. 253, n. 2, p. 75-83, 1993.
 14. WARD, B. E. *et al.* Papillary immature metaplasia of the cervix: a distinct subset of exophytic cervical condyloma associated with HPV- 6/11 nuclei acids. *Mod Pathol*, v. 5, n. 4, p. 391-5, 1992.

Endereço para correspondência

Álvaro Piazzetta Pinto
Laboratório de Citopatologia e Anatomia Patológica
ANNALAB; Instituto de Pesquisa em Patologia
Av. Marechal Deodoro, 235
CEP 80020-907 – Curitiba-PR
Telefax: (41) 3029-5002
e-mail: alvaropi1@gmail.com