

Aspectos histológicos do pólipo rinossinusal

Histological Aspects of Rhinosinusal Polyps

Luciano Gustavo Ferreira Couto ¹, Atilio Maximino Farnades ², Daniel Ferracioli Brandão ³, Dalisio de Santi Neto ⁴, Fabiana Cardoso Pereira Valera ⁵, Wilma T Anselmo-Lima ⁶

Palavras-chave: biópsia, classificação histológica, microscopia ótica, pólipo nasal.
Keywords: biopsy, histological classification, light microscopy, nasal polyp.

Resumo / Summary

Estudo de coorte contemporânea com corte transversal. As diferenças histológicas dos pólipos nasais e a sua possível implicação clínica são escassas em literatura, apesar de sua importância para um diagnóstico preciso. Os trabalhos existentes classificam amostras de pólipos sem a preocupação quanto à influência de tratamentos prévios, o que influenciaria o resultado obtido. **Objetivo:** Estudar morfológicamente, através da microscopia ótica, as alterações estruturais do pólipo nasal na ausência de qualquer tratamento prévio e classificá-lo, histologicamente, correlacionando com os estudos de literatura. **Material e Métodos:** Foram estudados 89 pacientes com polipose rinossinusal sem tratamento prévio. As amostras dos pólipos foram colhidas por biópsia ambulatorial e analisadas através de microscopia ótica após coloração com hematoxilina e eosina. **Resultados:** As amostras foram classificadas da seguinte forma: pólipo Edematoso ou Eosinofílico: 65 casos (73%); pólipo Fibroinflamatório: 16 casos (18%); pólipo com Hiperplasia de Glândulas Seromucinosas: 06 casos (6,7%) e pólipo com Atipia de Estroma: 2 casos (2,3%). **Discussão:** O padrão eosinofílico predominou nos pacientes com polipose rinossinusal na população estudada. Este padrão assemelha-se com os principais estudos que, no entanto não mencionam sobre tratamentos prévios. **Conclusão:** Após análise das características histológicas dos pólipos, observou-se que pólipos não tratados apresentam um padrão predominantemente eosinofílico.

Contemporary cohort cross-sectional study. Introduction: Despite its importance for an accurate diagnosis, histology differences among nasal polyps and its clinical implications are rarely reported in the literature. The existing papers classify polyp samples without concern for prior treatments, which could influence the results attained. **Aims:** carry out a morphological study, through light microscopy, of nasal polyps' structural alterations in the absence of any type of prior treatment and histologically classify it in relation to studies published in the literature. **Materials and Methods:** We studied 89 patients with nasosinusal polyps without prior treatment. Polyp samples were collected by outpatient biopsy and analyzed through light microscopy after dyeing with hematoxylin-eosin. **Results:** Samples were classified in the following way: Edematous or eosinophilic polyp 65 cases (73%); fibro-inflammatory polyp: 16 cases (18%); Polyp with Sero-mucinosse gland hyperplasia: 06 cases (6.7%) and polyp with stroma atypia: 2 cases (2.3%). **Discussion:** eosinophilic pattern prevailed in the patients with nasosinusal polyps of the population studied. This pattern is similar to the ones found in the major studies, which, however, do not mention prior treatment. **Conclusion:** after analyzing the polyps' histological characteristics, we noticed that the untreated polyps present a predominantly eosinophilic pattern.

¹ Médico otorrinolaringologista. Aluno regular de mestrado.

² Doutor em otorrinolaringologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Médico Contratado do Serviço de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP.

³ Mestre em Patologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

⁴ Mestre em Patologia. Professor do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP.

⁵ Doutora em otorrinolaringologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Médica Contratada do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

⁶ Professora Livre Docente do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professora Associada do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Profa. Dra. Wilma T. Anselmo-Lima - Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Av. Bandeirantes 3900 Ribeirão Preto SP 14049-900.

Tel. (0xx16) 3602-2862 - Fax (0xx16) 3602-2860.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 29 de dezembro de 2006. Cod. 3572.

Artigo aceito em 1 de setembro de 2007.

INTRODUÇÃO

A Polipose Nasal é uma doença inflamatória crônica não-neoplásica, comumente encontrada na prática clínica do otorrinolaringologista¹, com incidência estimada de 0,5 a 4% da população². Manifesta-se clinicamente com obstrução nasal, rinorréia anterior e posterior, anosmia e/ou hiposmia, cefaléia e diminuição geral do bem-estar^{3,4}. A maioria dos pólipos tem origem na mucosa nasal da região do meato médio, mas não se pode excluir outros sítios etmoidais envolvidos na origem das formações polipóides⁵.

A etiologia e a patogênese da polipose nasal têm sido discutidas desde a antiguidade⁶, porém, apesar do progresso já alcançado no entendimento da doença, especialmente quanto ao papel fundamental da inflamação, os mecanismos que levam ao crescimento dos pólipos nasais ainda permanecem desconhecidos⁷.

Tos e Morgensen⁸ descreveram histologicamente os pólipos rinossinusais como possuindo estroma mixóide, edematoso, infiltrado, predominantemente, por eosinófilos e recoberto por epitélio respiratório, que freqüentemente é acometido por hiperplasia ou metaplasia escamosa.

Há, no entanto, uma carência na literatura de estudos que se preocupem com as diferenças histológicas dos pólipos nasais e a possível implicação clínica que essa diferenciação possa ter, apesar de sua importância para um diagnóstico preciso⁹. Os escassos trabalhos existentes classificam amostras de pólipos colhidas durante cirurgias endoscópicas sem a preocupação quanto à influência de tratamentos prévios (tópicos ou sistêmicos) na estrutura histológica do pólipo nasal¹⁰⁻¹². Davidsson e Hellquist¹⁰ avaliaram 95 pacientes e observaram predomínio do padrão eosinofílico em 83,6% dos casos. No entanto, em 2001, realizamos estudo com microscopia ótica e eletrônica¹² em 17 pólipos nasais colhidos no ato cirúrgico e não observamos nenhum caso de pólipo eosinofílico. Por outro lado, o predomínio do padrão fibroinflamatório encontrado pode ter ocorrido por dois motivos: diferença de tipo histológico predominante, como o que ocorre na população asiática¹³, ou influência do corticóide tópico e sistêmico, que são rotineiramente fornecidos a nossos pacientes antes do tratamento cirúrgico.

Diante disso, decidimos estudar morfológicamente, através da microscopia ótica, as alterações estruturais da polipose rinossinusal de amostras colhidas na ausência de qualquer tratamento prévio medicamentoso, e classificar histologicamente os pólipos analisados, correlacionando-os com os estudos existentes na literatura.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram 89 estudados pacientes com polipose rinossinusal. Todos os pacientes inclusos estavam sem tratamento prévio com corticóide tópico ou sistêmico, anti-histamínico, antileucotrienos ou antibióticos no mínimo 30 (trinta) dias antes da realização da biópsia.

Após prévia orientação e consentimento, os pacientes foram submetidos à biópsia do pólipo nasal em ambiente ambulatorial. Amostras representativas da lesão foram obtidas com pinça sacabocado e remoção de 2 a 3 fragmentos por paciente. As amostras colhidas foram fixadas em solução de formalina (formol a 10%), emblocadas em parafina, cortadas na espessura de 5mm e coradas com hematoxilina e eosina. Os cortes histológicos seguiram preferencialmente o plano longitudinal do pólipo na montagem das lâminas.

Os pacientes tiveram suas amostras dos pólipos exaustivamente estudadas à microscopia ótica para caracterização de sua estrutura morfológica no Serviço de Patologia de nossa instituição. Os achados histológicos foram agrupados e os pólipos classificados segundo os seguintes critérios:

1. Edematoso ou eosinofílico: caracterizado pelo edema do estroma com a presença de numerosos eosinófilos e mastócitos, pela hiperplasia de células calciformes no epitélio respiratório e pelo espessamento da membrana basal que separa o epitélio do estroma edematoso.

2. Pólipo Fibroinflamatório: apresenta intenso infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos. A escassez de edema estromal e de hiperplasia de células calciformes também caracteriza esse padrão histológico.

3. Pólipo com Hiperplasia de Glândulas Seromucinosas: caracterizado por numerosas glândulas seromucinosas e estruturas ductais presentes num estroma de padrão edematoso.

4. Pólipo com Atipia de Estroma: sua característica marcante é a presença de células estromais bizarras e atípicas. As células podem ser irregulares e hiperclonáticas.

O estudo foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e aprovado de acordo com o processo nº 8484/2005.

RESULTADOS

Foram estudados 89 pacientes com diagnóstico clínico e, posteriormente, histológico de polipose rinossinusal sendo 56 homens e 33 mulheres. Apresentavam idade entre 18 e 76 anos, média de idade de 48 anos.

As 89 amostras dos pólipos foram analisadas e classificadas segundo 4 padrões histológicos encontrados durante a análise.

Dessa forma, encontramos um amplo predomínio do pólipo edematoso ou eosinofílico, totalizando 65 casos ou 73% do total estudado (Figuras 1 e 2). O segundo padrão histológico predominante foi o fibroinflamatório, classificado em 16 amostras, num percentual de 18% dos casos (Figuras 3 e 4).

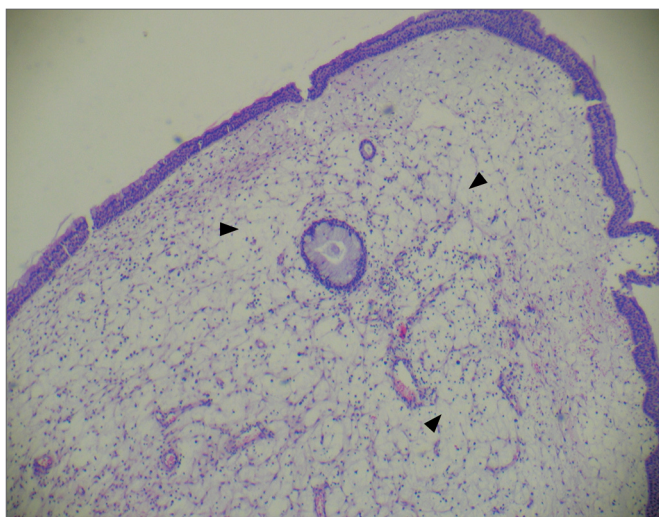


Figura 1. Pólipo edematoso ou eosinofílico numa visualização panorâmica. Observa-se o edema da região do estroma com amplos espaços intercelulares (setas). O edema estromal é parcialmente preenchido por fluido intercelular formando espaços pseudocísticos (H&E x 40).

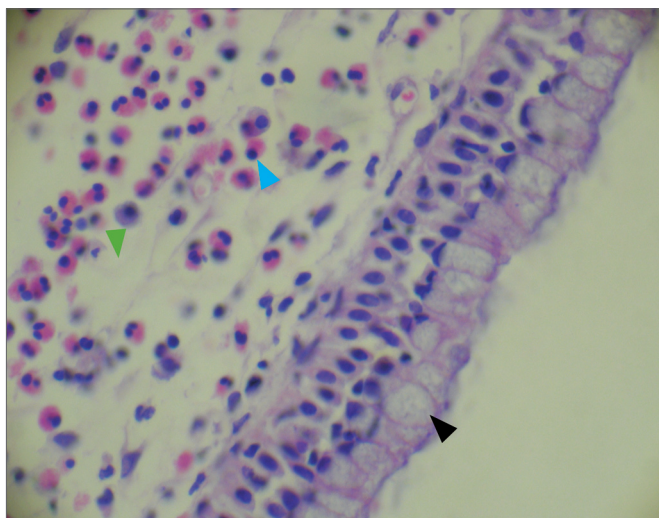


Figura 2. Pólipo edematoso ou eosinofílico onde observa-se uma pronunciada hiperplasia de células caliciformes no epitélio (seta preta), amplos espaços intercelulares caracterizando o edema do estroma (seta verde) e a predominância dos eosinófilos (seta azul) dentre as células inflamatórias (H&E x 400).

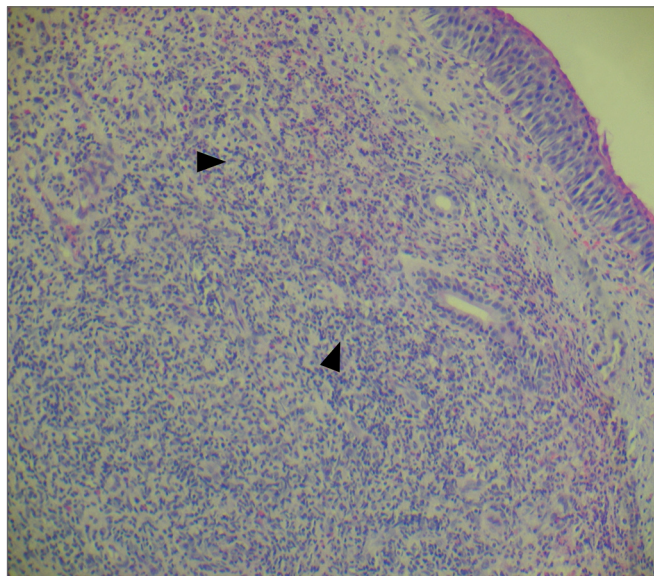


Figura 3. Pólipo fibroinflamatório com ausência de edema estromal e de hiperplasia de células caliciformes (suas principais características). Observa-se um intenso infiltrado inflamatório no estroma (setas) com predomínio de linfócitos (H&E x 40).

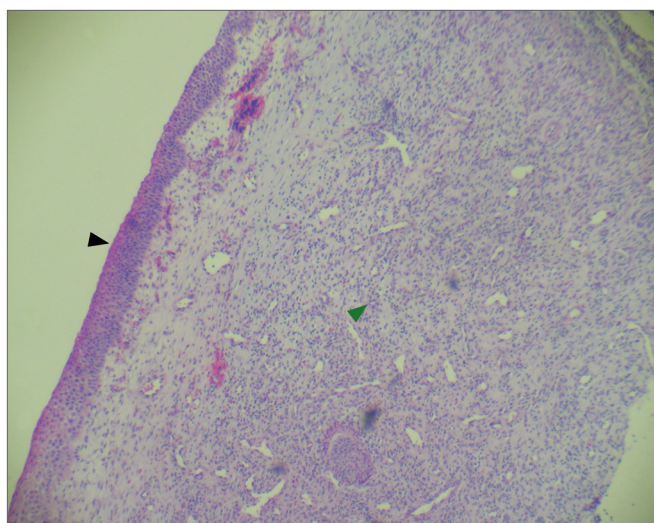


Figura 4. Pólipo fibroinflamatório com intenso infiltrado de células inflamatórias no estroma (seta verde) e metaplasia escamosa do epitélio (seta preta) (H&E x 40).

Em menor prevalência encontramos o pólipo com hiperplasia de glândulas seromucinosas que pode ser caracterizado em 6 casos ou 6,7% do total (Figura 5). O tipo histológico mais raro em nosso estudo foi o pólipo com atipia de estroma. Nesse último, só 2 casos reuniram características marcantes e suficientes para serem incluídos nesse padrão histológico, perfazendo 2,3% das amostras (Figura 6). O gráfico ilustra os resultados obtidos.

Para a análise estatística dos resultados foi utilizado o método do Qui-Quadrado, considerando $p < 0,05$.

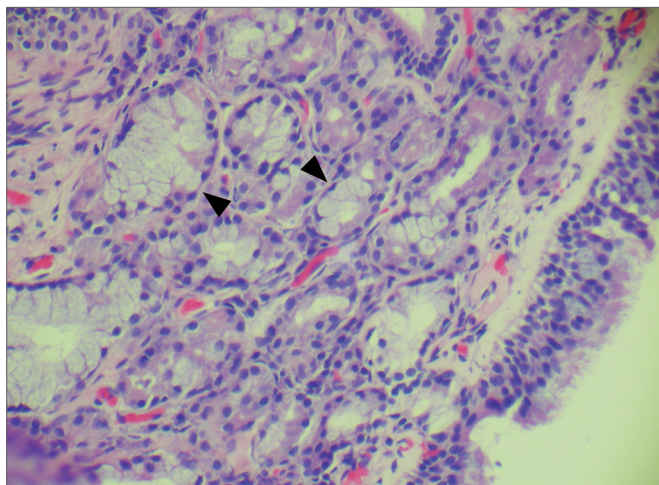


Figura 5. Pólipo com hiperplasia de glândulas seromucinosas. A abundância de glândulas (setas) e estruturas ductais é o que diferencia esse pólipo do tipo edematoso ou eosinofílico (H&E x 200).

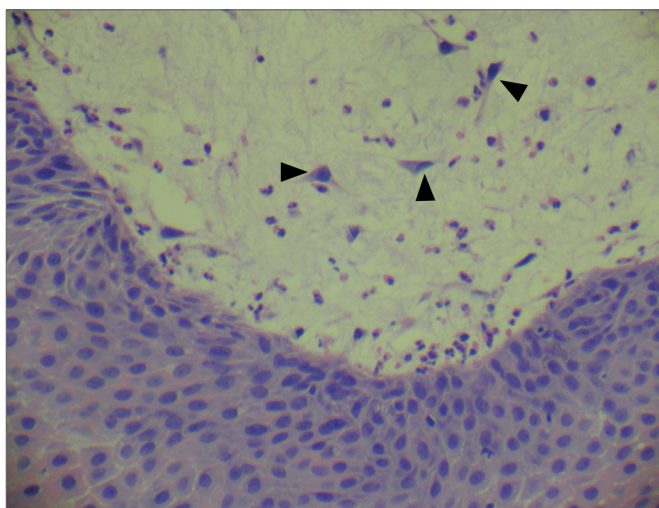


Figura 6. Pólipo com atipia de estroma com a presença de células de aspecto atípico (setas). As células tendem a ser hiper cromáticas e com projeções citoplasmáticas estreladas. Ocasionalmente, toda a extensão do pólipo pode exibir essas atipias (H&E x 200).

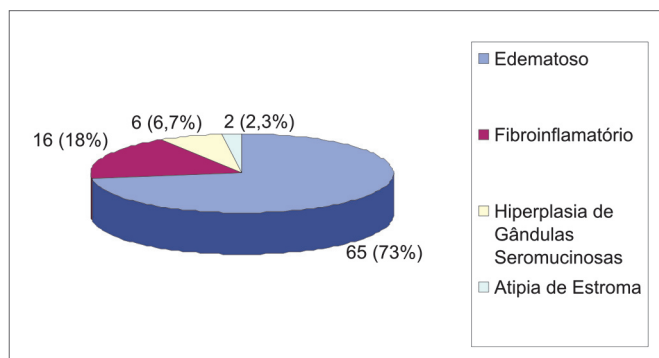


Gráfico 1. Classificação Histológica do Pólipo Nasal (número absoluto de casos e equivalente percentual encontrados).

Tabela 1. Classificações histológicas do pólipo nasal de acordo com os diferentes estudos da literatura.

Estudo x Classificação Histológica	Kakoi e Hiraide 1987 ¹¹	Davidsson e Hellquist 1993 ¹⁰	Serra et al. 2001 ¹⁷	Couto et al. 2006
Edematoso/Eosinofílico	105(60%)	82(86,3%)	00	65(73%)
Fibroinflamatório	23(13%)	7(7,3%)	14(82,4%)	16(18%)
Com Hiperplasia de Glândulas Seromucinosas	47(27%)	5(5,3%)	1(5,8%)	6(6,7%)
Com Atipia de Estroma	00	1(1,1%)	00	2(2,3%)
Fibrótico	00	00	2(11,8%)	00
Total Casos	175	95	17	89

DISCUSSÃO

Os estudos da fisiopatologia do pólipo nasal buscam um melhor entendimento da patologia para, conseqüentemente, um planejamento terapêutico mais adequado. Os corticosteróides tópicos nasais são o tratamento de escolha da polipose nasal, e sua ação principal é de suprimir várias fases do processo inflamatório e reduzir o edema e o influxo de células inflamatórias na mucosa respiratória. Outras opções de tratamento como os corticosteróides sistêmicos e, até mesmo, antibióticos como os macrolídeos, também exercem um efeito antiinflamatório no pólipo nasal e sinusal¹⁴⁻¹⁶. Dessa forma, a estrutura morfológica do pólipo nasal pode sofrer alterações significativas decorrentes do tratamento clínico medicamentoso, em especial, do uso de corticosteróides tópico e sistêmico. Partindo desse pressuposto, nosso estudo preocupou-se em analisar a histologia do pólipo nasal de pacientes sem tratamento prévio medicamentoso.

Em 1987, Kakoi e Hiraide¹¹, numa série de 175 pacientes subdividiram os pólipos em:

- Edematoso: 60%
- Cístico ou Glandular: 27%
- Fibroso: 13%

Em 1993, Davidsson e Hellquist¹⁰ analisaram 95 pacientes e classificaram histologicamente os pólipos em 4 categorias:

- Edematoso, eosinofílico ou “alérgico”: 86,3%
- Fibroinflamatório: 7,3%
- Com Hiperplasia de Glândulas Seromucinosas: 5,3%
- Com Atipia de Estroma: 1,1%

Em 1996, Hellquist analisou com detalhes as diferenças histológicas dos tipos de pólipos encontrados no seu primeiro estudo⁹. Seu trabalho tornou-se, dessa forma, a principal referência na literatura sobre a classificação morfológica da polipose nasal. Nossos achados permitiram

agrupar os pólipos em padrões histológicos semelhantes aos descritos por Hellquist. Apesar do criterioso estudo realizado, não observamos nenhum caso que reunisse características distintas e suficientes para receber atenção especial como um possível novo e desconhecido padrão histológico de pólipos nasal.

Observamos, no presente estudo, que uma combinação dos diferentes padrões histológicos encontrados pode estar presente num único pólipo. Isto dificultou, em alguns casos, a caracterização adequada da amostra. Adotamos, assim, uma classificação de acordo com as características mais relevantes do pólipo.

As classificações histológicas dos estudos citados anteriormente analisam amostras de pólipos colhidas durante cirurgias endoscópicas funcionais. Não há nenhuma referência quanto ao uso prévio ou concomitante de medicações. Porém, como a opção cirúrgica é levantada em casos de falha no tratamento clínico ou casos de polipose extensa, entendemos que não houve ausência de tratamento prévio à cirurgia, e conseqüentemente à biópsia, nesses casos. Em 2001, Souza et al. encontrou, em 17 casos estudados, 14 pólipos fibroinflamatórios, 1 com hiperplasia de glândulas e 2 que foram chamados de fibróticos¹². Entretanto, nesse estudo não foi evidenciado nenhum pólipo eosinofílico, provavelmente porque todos os pacientes estavam sob tratamento com corticóide tópico nasal e sistêmico no momento da biópsia. Analisando os resultados de Souza et al., apesar do número reduzido de casos estudados, talvez os pólipos sob o efeito sistemático de tratamento medicamentoso, em especial do uso do corticóide tópico nasal, possam ter tido suas características histológicas alteradas principalmente no sentido de uma diminuição do edema estromal e um predomínio conseqüente das células inflamatórias nesse espaço.

Observamos um padrão eosinofílico predominante em 73% das amostras, seguido pelo fibroinflamatório em 18%. Estes dados vão de acordo com os apresentados por Davidsson e Hellquist¹⁰. A Tabela 1 mostra, comparativamente, os resultados dos diferentes trabalhos que estudaram as diferenças estruturais do pólipo rinossinusal. O pólipo com atipia de estroma foi encontrado em 2 casos. Macroscopicamente tem a mesma aparência de qualquer outro pólipo. Histologicamente, as células miofibroblásticas estromais tendem a exibir núcleos hiper cromáticos e aumentados e projeções citoplasmáticas estreladas. O desconhecimento da existência desse tipo de pólipo, bem como de suas características histológicas, pode levá-lo a ser confundido com neoplasia. A ausência de mitoses é a característica principal que distingue o pólipo com atipia de estroma de uma neoplasia.

Comparando nossos achados com os dados de Davidsson & Hellquist (1993), a análise estatística mostrou diferença significativa no percentual do pólipo eosinofílico (73% Couto et al. (2007) < 86,3% Davidsson &

Hellquist (1993) $p < 0,05$) e do pólipo fibroinflamatório (7,3% Davidsson & Hellquist (1993) < 18% Couto et al. (2007) $p < 0,05$).

O estudo de Davidsson & Hellquist (1993) baseou-se em análise de prontuários de pacientes portadores de polipose nasossinusal operados. Em nenhum momento há referência quanto ao uso de medicação no período pré-operatório, não sendo possível estabelecer qualquer ligação causal intrínseca para as diferenças percentuais encontradas. Pode-se aventar, como possíveis razões para essa diferença, uma influência das diferenças populacionais e uma possível carga de subjetividade que pode acompanhar a análise histológica das lâminas, independentemente dos critérios e da experiência do examinador, já que em uma mesma amostra podem ser identificadas diferentes características histológicas do pólipo.

Dessa forma, o presente estudo é o único preocupado em analisar amostras isentas da influência de tratamento prévio. Os resultados seguiram a mesma prevalência de tipos histológicos encontrada por Hellquist em 1996, porém com algumas diferenças proporcionais, destacando-se um maior número de casos do tipo fibroinflamatório e uma discreta incidência do tipo edematoso ou eosinofílico.

CONCLUSÕES

Esse trabalho permitiu uma análise ampla e exaustiva das características histológicas do pólipo nasal de uma quantidade representativa de pacientes isentos de tratamento prévio.

Na ausência de influência medicamentosa, as características histológicas do pólipo nasal apresentaram maior prevalência de pólipos edematosos/eosinofílicos, seguido por pólipos fibroinflamatórios, corroborando com os achados mais representativos da literatura sobre esse assunto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen JS, Eisma R, Leonard G, LaFreniere D, Kreutzer D. Characterization Of The Eosinophil Chemokine Rantes In Nasal Polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:416-20.
2. Caplin I, Haynes JT, Sphan J. Are Nasal Polyps an Allergic Phenomenon? *Ann Allergy* 1971;29:631-4.
3. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, Cauwenberge PV. Nasal Polyposis: From Cytocines to Growth. *Am J Rhinol* 2000;14(5):279-90.
4. Valera FCP, Anselmo-Lima WT. Evaluation of Efficacy of Topical Corticosteroid for the Clinical Treatment of Nasal Polyposis: Searching for Clinical Events that may Predict Response to Treatment. *Rhinology* 2007;45(1):59-62.
5. Larsen PL, Tos M. Origin of Nasal Polyps. *Laryngoscope* 1991; 101:305-12.
6. Lederer FL. The problem of nasal polyps. *J Allergy* 1959;30:420-32.
7. Coste A, Rateau JG, Bernaudin R, Peynegre R, Escudier E. Nasal Polyposis Pathogenesis: A Flow Cytometric and Immunohistochemical Study of Epithelial Cell Proliferation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996;116:755-61.
8. Tos M, Morgensen C. Pathogenesis of Nasal Polyps. *Rhinology*

-
- 1977;15:87-95.
9. Hellquist HB. Histopathology. *Allergy and Asthma Proc.* 1996;17(5):237-42.
10. Davidsson A, Hellquist HB. The So-Called "Allergic" Nasal Polyp. *ORL J Relat Spec* 1993;55:30-5.
11. Kakoi H, Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987;103:137-44.
12. Souza BB, Serra MF, Dorgam JV, Sarreta SMC, Melo VR, Anselmo-Lima WT. Polipose Nasossinusal: Doença inflamatória Crônica Evolutiva. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003;69(3):318-25.
13. Zhang N, Holtappels G, Claeys C, Huang G, van Cauwenberge P, Bachert C. Pattern of Inflammation and Impact of *Staphylococcus Aureus* Enterotoxins in Nasal Polyps of Southern China. *Am J Rhinol* 2006;20:445-50.
14. Stoop AE, van der Heijden HAMD, Biewenga J, van der Baan S. Eosinophils in Nasal Polyps and Nasal mucosa: An immunohistochemical Study. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(2):616-22.
15. Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Cauwenberge PV. Pharmacological Management of Nasal Polyposis. *Drugs* 2005;65(11):1537-52.
16. Badia L, Lund V. Topical Corticosteroids in Nasal Polyposis. *Drugs* 2001;61(5):573-8.