

# Vasculite granulomatosa necrosante isolada de colo uterino associada à infecção por papilomavírus humano

Nilton Salles Rosa Neto<sup>1</sup>, Fernando Henrique Carlos de Souza<sup>1</sup>, Christina Shiang<sup>2</sup>, Luís Balthazar Saldanha<sup>3</sup>, Samuel Katsuyuki Shinjo<sup>4</sup>, Ari Stiel Radu Halpern<sup>4</sup>

## RESUMO

Vasculites de órgão único, ou isoladas, já foram descritas em diversos órgãos e seu achado pode ser acidental. Relatamos um caso de vasculite granulomatosa necrosante isolada de colo uterino em uma paciente de meia-idade, previamente hígida, sexualmente ativa, e cuja pesquisa de DNA de papilomavírus humano (*Human Papiloma Virus* - HPV) por captura híbrida foi positiva. Não foi identificado comprometimento sistêmico e, como houve excisão completa da lesão, optou-se pelo acompanhamento clínico. Há poucos relatos, na literatura, de acometimento do trato genital feminino de forma isolada, alguns com presença simultânea de lesões que podem ser causadas pelo HPV, postulando-se uma associação patogênica.

**Palavras-chave:** vasculite de órgão único, vasculite granulomatosa necrosante, papilomavírus humano.

## INTRODUÇÃO

As vasculites sistêmicas são doenças que acometem múltiplos órgãos e apresentam uma variedade de sinais e sintomas. Entretanto, há uma forma denominada vasculite primária de órgão único, que pode ou não manifestar-se clinicamente e, em alguns casos, o tratamento pode ser curativo pela simples excisão da lesão. Acredita-se que sua etiopatogênese seja menos complexa do que nos casos de acometimento sistêmico e o seu estudo pode propiciar entendimento do mecanismo de desenvolvimento das lesões.<sup>1,2</sup>

As vasculites de órgão único (VOU) dividem-se em uni- ou multifocais. As VOU são identificadas na maioria das vezes de maneira incidental, durante investigação de outros processos, como os inflamatórios, neoplásicos ou infecciosos. Apesar de localizadas, elas podem corresponder à manifestação inicial de uma doença sistêmica; portanto, a pesquisa de outros possíveis focos deve ser realizada ao diagnóstico e o acompanhamento ambulatorial clínico e radiológico mantido rotineiramente.<sup>1</sup>

Os padrões histológicos encontrados nas VOU variam, ocorrendo as formas granulomatosas e as não granulomatosas, e podem afetar vasos de pequeno, médio ou grande calibre. Atualmente, evita-se atribuir a essas lesões nomes como granulomatose de Wegener (GW) ou poliarterite nodosa (PAN) localizadas, haja vista serem entidades clínicas bem definidas previamente.<sup>1</sup>

As VOU podem estar presentes em diversos tecidos e órgãos. No entanto, a sua presença no trato genital feminino é rara, podendo ser encontradas no miométrio, nos ovários, nas tubas uterinas, no paramétrio e, mais comumente, no colo uterino.<sup>3-10</sup> Uma revisão de 120.000 amostras cirúrgicas (histerectomias ou amputações do colo de útero) revelou 46 casos de vasculite ginecológica (0,04%), dos quais 30 em colo uterino. A indicação cirúrgica nestes casos decorreu de queixas ginecológicas como sangramento, massas pélvicas e esfregaço de colo uterino alterado (exame de Papanicolaou).<sup>6</sup>

Recebido em 19/01/2009. Aprovado, após revisão, em 17/07/2009. Declaramos a inexistência de conflito de interesse.

1. Médicos-residentes do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

2. Médica-assistente da Divisão de Anatomia Patológica do HC-FMUSP.

3. Professor Doutor do Departamento de Patologia da FMUSP. Médico-assistente da Divisão de Anatomia Patológica do HC-FMUSP.

4. Professor Colaborador Médico da Disciplina de Reumatologia da FMUSP. Médico-assistente do Serviço de Reumatologia do HC-FMUSP.

Endereço para correspondência: Dr. Ari Stiel Radu Halpern. Disciplina de Reumatologia, FMUSP. Av. Dr. Arnaldo, 455 – 3º andar, sala 3133, CEP 01246-903, Cerqueira César – São Paulo, SP. Tel: (11) 3061-7492/ Fax: (11) 3061-7490. E-mail: ari@artrite.com.br

A maioria dos achados histológicos evidenciava necrose fibrinoide; alguns apresentavam células gigantes e em apenas um descreveu-se presença de granuloma, contudo caseoso. Dentre estes 46 casos, uma paciente já apresentava o diagnóstico de PAN, ao passo que, no acompanhamento médio de 3 anos, três outras pacientes desenvolveram sintomas sistêmicos, sendo um caso de arterite de células gigantes (ACG) e dois de PAN.<sup>6</sup>

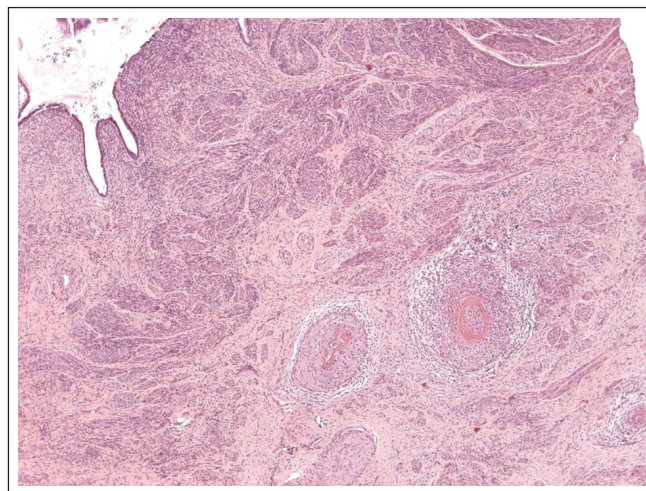
Postula-se que, em casos de VOU do trato genital feminino, algumas das comorbidades ginecológicas, como cervicite, neoplasia intraepitelial ou carcinoma, possam ter papel na patogênese da inflamação do vaso sanguíneo.<sup>1</sup>

Assim sendo, relatamos um caso de VOU unifocal em trato genital feminino, provavelmente desencadeada pelo papilomavírus humano (HPV), e revisamos a literatura a respeito do assunto.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 49 anos, branca, divorciada, procedente de São Paulo-SP, previamente hígida, sexualmente ativa. Avaliada inicialmente em unidade básica de saúde na qual foi evidenciada, durante exame Papanicolaou de rotina, lesão intraepitelial de alto grau (neoplasia intraepitelial cervical - NIC - II e III) no colo uterino. Encaminhada para um serviço de referência onde se realizaram colposcopia com biópsia dirigida e avaliação complementar de doenças sexualmente transmissíveis. Apresentava resultados negativos de sorologias para HIV, sífilis, hepatites B e C, e pesquisa de *Chlamydia* e *Neisseria* na uretra e na vagina. O exame anatomopatológico (AP) mostrou cervicite crônica com processo inflamatório crônico ativo e a pesquisa de DNA de HPV por captura híbrida resultou positiva (foi utilizada sonda multidetectora de 13 tipos virais oncogênicos, sem capacidade discriminativa quanto ao tipo específico). Indicou-se a conização do colo uterino. O AP da cirurgia revelou cervicite crônica com metaplasia escamosa imatura e vasculite granulomatosa necrosante (Figuras 1 e 2). Por este achado, a paciente foi encaminhada para uma avaliação reumatológica pela possibilidade de ser uma vasculite sistêmica de forma localizada.

A paciente negava sintomas respiratórios ou urinários, parestesias, lesões cutâneas e oculares e sintomas constitucionais. Exames complementares mostraram provas inflamatórias normais, anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos (ANCA) negativo, fator antinúcleo (FAN) nuclear pontilhado fino denso 1/160, presença do autoanticorpo anti-Ro (SSA) pelo método de ELISA e dosagem dos componentes do complemento normal. Não havia alteração em sedimento urinário e suas tomografias de tórax e seios da face, além de ultrassom



**Figura 1.** Corte histológico da parede do colo uterino mostrando processo inflamatório comprometendo artérias. Coloração de hematoxilina-eosina, 50 x.

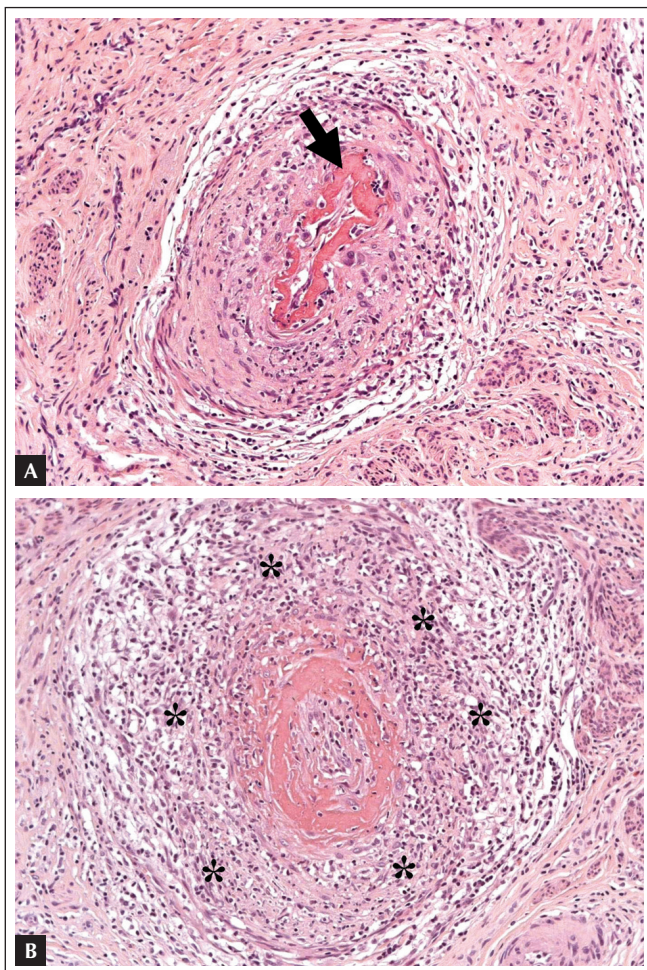
transvaginal de controle pós-operatório, encontravam-se todos dentro da normalidade. Devido à ausência de manifestações sistêmicas e à retirada completa da lesão, optou-se por uma conduta expectante.

## DISCUSSÃO

Este relato trata da associação entre VOU unifocal com padrão de vasculite granulomatosa e necrosante ANCA negativo e a infecção por HPV. Os resultados do exame citológico de rotina e da primeira biópsia motivaram a exérese cirúrgica do colo uterino. Somente o AP revelou a presença da vasculite. A investigação não identificou comprometimento sistêmico e descartou a presença de outras infecções e neoplasias, corroborando o diagnóstico de VOU, provavelmente secundária ao HPV.

O HPV é uma família de vírus que infecta a mucosa e a pele. Já foram identificados cerca de 70 tipos não oncogênicos e 30 tipos oncogênicos, classificados segundo a distribuição de ácidos nucleicos no genoma viral. A lesão patognomônica do HPV na célula é a coilocitose, ou seja, a vacuolização perinuclear associada à atipia nuclear. Apenas um terço das mulheres com infecções por HPV nas quais houve detecção do DNA apresentam alteração citopatológica reconhecida.<sup>11,12</sup> Por outro lado, não há relatos de associação direta entre o HPV e as lesões granulomatosas ou necrosantes.

A vasculite necrosante de órgão único foi primeiramente descrita em 1951 por Plaut, *apud* Ganesan *et al.*, que relatou 88 casos de vasculite incidental no apêndice. O achado



**Figura 2.** Vasculite necrosante em artéria de colo uterino. **A)** Necrose fibrinoide (contorno luminal – seta); **B)** Infiltrado inflamatório misto transmural com destruição parcial da parede arterial (toda a circunferência arterial é representada por processo granulomatoso – \*). Coloração de hematoxilina-eosina, 200 x.

histopatológico é indistinguível entre as formas sistêmicas e localizadas. Entretanto, quando a doença é sistêmica, mesmo apresentando-se somente em um determinado órgão, espera-se encontrar outros órgãos acometidos, ou alterações das provas inflamatórias e, em alguns casos, a presença do ANCA. As formas localizadas de GW, particularmente do trato respiratório,

com ou sem ANCA, podem evoluir com comprometimento sistêmico da doença ou com cronificação da lesão, mesmo localizada e, portanto, necessitando de imunossupressores para controle clínico.<sup>5</sup>

A lesão histológica de VOU tende a ser de comprometimento de pequenos vasos, bem delimitada ao órgão acometido, com pouco infiltrado inflamatório. Já foram relatados casos em retina, sistema nervoso central, mama, vesícula biliar, estômago, intestino delgado, apêndice, bexiga e próstata, entre outros. Os poucos casos no trato genital feminino foram em ovário, tubas uterinas, útero e colo uterino.<sup>1</sup>

Uma recente revisão<sup>4</sup> propôs a divisão em dois tipos:

- a) forma PAN-símile, na qual se encontraria vasculite necrosante isolada, com infiltrado inflamatório intra- e perivascular e necrose fibrinoide de parte ou de toda a parede do vaso, ocorrendo, porém, em apenas um segmento da artéria e, na maioria das vezes, comprometendo apenas uma artéria;
- b) a forma ACG-símile, com identificação de células gigantes, linfócitos e macrófagos, e acometendo vasos de pequeno e médio calibres.

Dentre os casos classificados como PAN-símile já foram descritos 16 relacionados com a NIC, seis relacionados com o câncer cervical e três relacionados com a cervicite crônica.<sup>4</sup> No entanto, não se mencionou relação direta entre a presença do HPV e o desenvolvimento da vasculite, apesar de já ter sido sugerido o papel da inflamação crônica ou da neoplasia na sua etiopatogênese.

No presente caso, observou-se a presença de VOU unifocal no trato genital feminino, um quadro raro, provavelmente desencadeado pela presença de HPV. A presença do FAN e do anti-Ro não foram relevantes para o presente caso.

Frente à suspeita de que as vasculites sistêmicas ocorram em resposta aos estímulos infecciosos é interessante notar, como no caso descrito, o possível papel da infecção pelo HPV como determinante do aparecimento de uma vasculite necrosante granulomatosa isolada localizada no colo uterino. A identificação do HPV, mesmo nos casos em que não há lesões citológicas sugestivas, poderia auxiliar o esclarecimento da etiopatogênese das vasculites isoladas do trato genital.



REFERÊNCIAS  
REFERENCES

1. Hernandez-Rodriguez J, Molloy ES, Hoffman GS. Single-organ vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(1):40-6.
2. Quinet RJ, Zakem JM, McCain M. Localized versus systemic vasculitis: diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5(2):93-9.
3. Pilch H, Schäffer U, Günzel S *et al.* (A)symptomatic necrotizing arteritis of the female genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91(2):191-6.
4. Hoppé E, de Ybarlucéa LR, Collet J, Dupont J, Fabiani B, Puéchal X. Isolated vasculitis of the female genital tract: a case series and review of literature. *Virchows Arch* 2007; 451(6):1083-9.
5. Burke AP, Virmani R. Localized vasculitis. *Semin Diagn Pathol* 2001; 18(1):59-66.
6. Ganesan R, Ferryman SR, Meier L, Rollason TP. Vasculitis of the female genital tract with clinicopathologic correlation: a study of 46 cases with follow-up. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19(3):258-65.
7. Abu-Farsakh H, Mody D, Brown RW, Truong LD. Isolated vasculitis involving the female genital tract: clinicopathologic spectrum and phenotyping of inflammatory cells. *Mod Pathol* 1994; 7(5):610-5.
8. Woywodt A, Schneider W, Morack G, Kettritz R, Goebel U. Necrotizing small-vessel vasculitis confined to the uterine cervix. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(6):368-72.
9. Patel RK, Carrick K. Giant cell arteritis of the female genital tract: report of a case and review of the literature. *South Med J* 2005; 98(4):469-71.
10. Marrogi AJ, Gersell DJ, Kraus FT. Localized asymptomatic giant cell arteritis of the female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 10(1):51-8.
11. Long HJ 3rd, Laack NN, Gostout BS. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(12):1566-74.
12. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590):890-907.