

Relato de caso: existe associação entre lesão neoplasia intraepitelial cervical III com doença tireoidiana autoimune?

Case report: is there an association between lesion intraepithelial cervical III neoplasia with autoimmune thyroid disease?

Reporte de caso: ¿existe alguna asociación entre neoplasia intraepitelial cervical III por lesión con enfermedad autoinmune de tiroides?

Leonora Alves Ribeiro^{1*}, Gabriel Bianchi da Silva², Siderleu Pires Rosa Junior², Márcia Cristina Taveira Pucci Green¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de uma paciente, relacionando a infecção de HPV (papilomavírus humano) de alto risco oncogênico somado a uma lesão NIC III, com a doença tireoidiana autoimune. **Detalhamento do caso:** Trata-se de um relato de caso, do tipo descritivo transversal, feito a partir da análise do prontuário e do acompanhamento de uma paciente em seguimento no Ambulatório Escola, pertencente esse ao Complexo da Santa Casa de Misericórdia de Franca, e aprovado pelo Comitê de Ética da mesma fundação. Aborda-se o caso de uma paciente de 34 anos, com diagnóstico de hipotireoidismo há 2 anos, que apresentou ao rastreamento de câncer de colo uterino uma lesão intraepitelial de alto grau NIC II/III, sendo realizado conização para tratamento. Houve uma investigação sobre essas duas afecções e suas alterações na imunidade humoral e inata, além do estresse causado pela doença. **Considerações finais:** Conclui-se que analisando o curso da lesão NIC III e da doença tireoideana, visto que as duas doenças possuem uma importante associação com a imunidade, observamos uma possível relação entre tais patologias.

Palavras-chave: Lesão escamosa intraepitelial do colo uterino, Doenças da tireoide, Imunidade.

ABSTRACT

Objective: To report a case of a patient, relating HPV (human papillomavirus) infection of high oncogenic risk plus an NIC III lesion, with autoimmune thyroid disease. **Case details:** This is a case report, of a transversal descriptive type, made from the analysis of the medical record and the monitoring of a patient being followed up at the School Outpatient Clinic, belonging to the Santa Casa de Misericórdia de Franca Complex, and approved by the Ethics Committee of the same foundation. The case of a 34-year-old patient, diagnosed with hypothyroidism 2 years ago, who had a high-grade NIC II / III intraepithelial lesion for screening for cervical cancer, was submitted for treatment. There has been an investigation into these two conditions and their changes in humoral and innate immunity, in addition to the stress caused by the disease. **Final considerations:** It is concluded that analyzing the course of the NIC III lesion and thyroid disease, since the two diseases have an important association with immunity, we observe a possible relationship between such pathologies.

Key words: Squamous intraepithelial cervical injury, Thyroid diseases, Immunity.

RESUMEN

Objetivo: Informar un caso de un paciente que relaciona la infección por VPH (virus del papiloma humano) de alto riesgo oncogénico más una lesión NIC III, con enfermedad tiroidea autoinmune. **Detalle del caso:** Se trata de un caso clínico, de tipo descriptivo transversal, elaborado a partir del análisis de la historia clínica y el seguimiento de un paciente en seguimiento en el Ambulatorio Escolar, perteneciente al Complejo Santa Casa de Misericórdia de Franca, y aprobado por el Comité de Ética de la misma fundación. Se presenta el caso de una paciente de 34 años, diagnosticada de hipotiroidismo hace 2 años, que presentó una lesión

¹ Fundação Santa Casa de Misericórdia de Franca, Franca - SP.

*E-mail: leonora_alves@hotmail.com

² Universidade de Medicina de Franca (UNIFRAN), Franca - SP.

intraepitelial NIC II / III de alto grado para cribado de câncer de cérvix, sometida a conización para tratamento. Se ha investigado sobre estas dos condiciones y sus cambios en la inmunidad humoral e innata, además del estrés causado por la enfermedad. **Consideraciones finales:** Se concluye que analizando el curso de la lesión NIC III y la enfermedad tiroidea, dado que las dos enfermedades tienen una importante asociación con la inmunidad, se observa una posible relación entre dichas patologías.

Palabras clave: Lesión cervical intraepitelial escamosa, Enfermedad tiroidea, Inmunidad.

INTRODUÇÃO

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é um vírus capaz de infectar células epiteliais dos indivíduos, podendo causar diversos tipos de complicações (LETO MG, et al., 2011). A mais significativa é causada pela sua infecção no colo do útero, que tem como maior consequência o câncer cervical, sendo o quarto câncer mais comum no mundo (INCA, 2019). O câncer cervical é precedido pela Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), classificada de acordo com alteração estrutural da célula e sua progressão nas camadas do epitélio.

A NIC I, lesão de baixo grau, fica limitada ao terço inferior do epitélio; NIC II atinge dois terços inferiores do epitélio e NIC III atinge todo epitélio. Sendo NIC II e NIC III lesões precursoras de alto grau do câncer de colo uterino, enquanto a NIC I é uma expressão citomorfológica da infecção do HPV, não sendo considerada uma lesão precursora, regredindo na maioria das vezes (FONSECA VF et al., 2012; INCA, 2016).

As infecções, em maior parte, são eliminadas logo em seu começo pelo sistema imune do hospedeiro, não causando a doença. Sua persistência corresponde um importante fator de risco para lesões cancerígenas no colo uterino, em especial pelos tipos HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35 e HPV45, nos quais permitem que oncoproteínas, particularmente E6 e E7, executem uma inibição no p53 e pRb, interferindo na proliferação celular e impedindo a apoptose no local (NUNES RA, et al., 2018; KUSS-DUERKPOP SK, et al., 2018).

Outros fatores de risco que incluem tal doença são imunossupressão, tabagismo, utilização de contraceptivos orais, atividade sexual precoce, idade avançada, inflamações crônicas e carência de micronutrientes antioxidantes como vitaminas C, folato e beta caroteno, sendo esses elementos que expõem mais o vírus ao colo uterino e diminuem a resposta imune do hospedeiro, ocasionando o aumento da replicação viral e de sua persistência no sítio infectado (SICHERO L, et al., 2020; BARASUOL MEC, et al., 2014).

A entrada do vírus se dá pelo ato sexual, no qual ele se inocula à mucosa do colo uterino, alcançando a camada basal, que se prolifera junto ao vírus e atinge a superfície do epitélio (PEREIRA RN, 2011). Na mucosa do epitélio escamoso cervical, as células de Langerhans (células dendríticas intraepiteliais), que são células apresentadoras de antígenos, apresentam os antígenos virais aos linfócitos T no linfonodo, tais células são mediadas pelos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA), problemas nesse processo aumentam o índice das lesões cervicais (CASSANDRI F, 2010).

Além disso, o hipertireoidismo é uma hiperfunção glandular da tireóide, caracterizado pela elevação dos hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), com consequente supressão do hormônio tiroestimulante (TSH) por feedback. A Tireotoxicose é uma síndrome clínica que surge com o aumento desses hormônios, apresentando sudorese, taquicardia, tremores, intolerância ao calor, palpitação, fadiga, pele quente e úmida, perda ou ganho de peso, dispneia, distúrbios menstruais e diarreia (MAIA AL, et al., 2013).

Sua principal etiologia em pessoas com idade abaixo dos 50 anos é a Doença de Graves (DG), caracterizada por anticorpos que se ligam aos receptores TSH, identificados como anti-receptores de TSH (anti-TRAb) que estão presentes em 90% com DG, que repercutem no aumento de T3 e T4 (CARVALHO GA, et al., 2013; VASCONCELOS JC, 2017).

O hipotireoidismo corresponde a queda de T3 e T4 por hipofunção da glândula e possui um quadro clínico descrito por fadiga, diminuição da memória, intolerância ao frio, ganho de peso, constipação, distúrbios menstruais, bradicardia, pele seca e unhas quebradiças (BORGES GT, 2011; ABREU LA, et al., 2016). A principal causa em regiões suficientes de iodo é a Tireoidite de Hashimoto (TH), doença autoimune

determinada pela invasão linfocitária na tireoide com produção de antiperoxidase (anti-TPO) e antitireoglobulina (anti-TG) contra antígenos da própria tireoide, levando a uma destruição do tecido tireoidiano (MARTINELLI TC, et al., 2019; VASCONCELOS JC, 2017).

Em concomitância, a doença tireoidiana autoimune (DAIT), que é representada pela DG e pela TH, dispõe do envolvimento na imunidade do indivíduo junto a fatores ambientais e genéticos. Nessas duas doenças há alterações em comum envolvendo a perda de auto tolerância imunológica e uma resposta imune acentuada (VASCONCELOS JC, 2017).

Some-se a isto os linfócitos T helper são classificados em Th1 e Th2. As células Th1 são produtores de Interleucina (IL) 2, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Interferon gama (INF- γ), os quais aumentam a ação dos linfócitos T CD8 e realizam a ativação dos macrófagos, sendo importante para a defesa contra organismos intracelulares. As células Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, as quais são citocinas que contribuem para produção de imunoglobulinas (JUNIOR MD, et al., 2010). São específicas da DG as citocinas Th2, que exercem uma elevação nos autoanticorpos dos Linfócitos B através da imunidade humoral, ao passo que na TH há predominância das citocinas do Th1 que proporciona o aumento da resposta imune celular e a apoptose (VASCONCELOS JC, 2017).

As citocinas agem na DAIT iniciando ou difundindo a resposta autoimune na tireoide, promovendo reações inflamatórias através dos linfócitos B e T, os quais exercem a produção de anticorpos e lesão tecidual no local, além de aumentarem o Complexo Principal de Histocompatibilidade II (MHC II) no tecido tireoidiano (SOARES DV, et al., 2014).

Analisando o curso da lesão NIC III e da doença tireoideana, visto que as duas doenças possuem uma importante associação com a imunidade, observamos uma possível relação entre tais patologias. Diante disso, iremos relatar um caso em que a paciente possui as duas doenças, comparando ambas com a literatura atual, observando se há ou não concordância imunológica com tais patologias.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente, sexo feminino, 34 anos, cabelereira, natural e residente da cidade de Franca no estado de São Paulo. Em acompanhamento com ginecologista a partir do dia 03/10/16 no ambulatório escola da UNIFRAN para consulta de rotina no qual houve coleta do material de exame citopatológico do colo do útero e coleta de anamnese que se identificou hipotireoidismo diagnosticado há 2 anos, em acompanhamento clínico e tratado com Levotiroxina 25mcg até dezembro de 2016, quando cessou seu uso por orientação médica.

O relatório do exame citopatológico revelou alterações nas células epiteliais escamosas com provável lesão intraepitelial de alto grau (NIC 2/3). Sendo assim a conduta realizada no dia 23/11/16 foi proceder com um exame anatomopatológico e biópsia do colo uterino, para confirmação da lesão. No dia 01/02/2017, em consulta no ambulatório, foi analisada e diagnosticada, através dos exames citopatológico e anatomopatológico colhidos anteriormente, lesão intraepitelial de alto grau NIC II/III. À vista disso, a conduta tomada no dia 08/02/17 foi a realização de conização para prevenir o avanço para um possível adenocarcinoma e acompanhamento ginecológico.

No dia 04/11/19, em consulta de rotina, foram solicitados exames para dosagem de TSH, T4 livre e anti-TPO para acompanhamento de Hipotireoidismo, já que a paciente relatou que cessou o tratamento por indicação de médico no qual realizava acompanhamento clínico. No dia 02/03/20, em consulta no ambulatório, foram analisados os exames com os seguintes resultados: TSH 3,29 μ UI/mL (Valor de referência 0,4 a 4,5 mU/L) T4 livre 0,8 ng/dl (Valor de referência 0.7–1.8 ng/dl) e anti-TPO 36 UI/ml (Valor de referência menor que 35 UI/ml) e em história coletada paciente referiu calafrios, fadiga, sonolência, mialgia, ciclo menstrual irregular e ganho de peso de 5kg em 4 meses.

Decorrente disso, encaminhamos paciente para acompanhamento em endocrinologista para avaliação e tratamento de Hipotireoidismo e acompanhamento ambulatorial em ginecologia para prevenção de câncer de colo uterino.

DISCUSSÃO

Alguns sintomas da paciente possuem concordância com o quadro de TH, que correspondem à queda do metabolismo basal, que inclui o calafrio, fadiga, sonolência, mialgia, ciclo menstrual irregular e ganho de peso (ABREU LA, et al., 2016; BORGES GT, 2011). Apesar dos valores de T4 e TSH estarem dentro do limite de normalidade, o anti-TPO se encontra acima do valor de referência, sendo um exame marcador da DAIT que indica uma boa probabilidade de a paciente possui-la e se associado com o quadro clínico, sugere um possível TH (PEREIRA TA, et al., 2015).

Na DAIT, um dos fatores associados com a patogênese seria uma infecção viral que poderia promover a produção de citocinas, induzindo a expressão de HLA classe II em células que não integram diretamente com o sistema imunológico, produzindo células T auto-reativas, mantendo, assim, a resposta autoimune na tireoide. Considerando isso, a infecção viral pelo HPV no colo uterino da paciente poderia produzir citocinas que agiriam no tecido tireoidiano indiretamente, levando a uma expressão do HLA no local e a uma nova resposta autoimune ou propagando uma já existente (SOARES DV, et al., 2014).

As citocinas são fatores cruciais para o desenvolvimento da DAIT, já que atraem linfócitos para a infiltração da glândula tireoidiana (VASCONCELOS JC, 2017), assim como nas variações genéticas codificadores de citocinas, as quais são consideradas uma condição que predispõe a esta doença (SOARES DV, et al., 2014). Posto isso, as IL-4 e IL-10, que promovem a liberação de IL-6, influenciam as células T reguladoras no desenvolvimento da DG.

Enquanto que na TH há participação de IL-2, TNF- α e INF- γ (VASCONCELOS JC, 2017). Sendo assim, pode ser que a lesão intraepitelial no colo uterino induzida pelo HPV, que causa o aumento de IL-6 produzida pelo linfócito Th2 e TNF- α pelo linfócito Th1 (GUIMARÃES MV, et al., 2011), tenha propagado uma reação autoimune no tecido tireoidiano já existente, já que a paciente possuía um diagnóstico de hipotireoidismo antes do aparecimento da lesão cervical. Na NIC e no carcinoma invasivo e escamoso do colo uterino em que possuem um aumento das células de Langerhans no local da infecção encontra-se um melhor prognóstico (CASSANDRI F, et al., 2012).

Já em pacientes com lesões de alto grau cervical, há um menor número de linfócitos T CD4+ os quais produzem IL-2, IFN- γ e TNF- α enquanto em Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US), Lesão Intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e Lesão Intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) possuíam uma menor porcentagem de Linfócitos TCD8 que produziam IL-2 e considerando que um dos mecanismos de escape do HPV seja a infecção do epitélio sem a lise celular, ocasionando uma resposta imunológica celular atenuada, sem liberação de citocinas, que conseqüentemente não ativaria as células de Langerhans (GUIMARÃES MV, et al., 2011), conclui-se que a imunossupressão seja fator que exacerba a progressão da lesão cervical com aumentando a replicação viral no local.

Já a DAIT possui uma acentuada resposta imune do hospedeiro, no qual há perda da tolerância imunológica das células de defesa, produzindo linfócitos autoreativos. Na TH há um aumento da concentração sérica dos linfócitos T helpers, evidenciando uma resposta imunológica aumentada (VASCONCELOS JC, 2017).

Tendo em vista o aumento da incidência das patologias geradas pelo HPV nos paciente que fazem uso de terapia imunossupressora, nos transplantados ou portadores de AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida), nos permite visualizar que a resposta da imunidade mediada por células é fundamento no desenvolvimento do HPV, além de que a associação entre a imunossupressão e HPV aumenta o risco de inúmeros carcinomas de células escamosas de tecidos epiteliais (VANGIPURAM R, et al., 2018; SARDINHA R, et al., 2015). Sabe-se que as características das citocinas, do paciente infectado pelo HPV, possuem expressão elevada de IL-6, produzida pelo linfócito Th2, e TNF- α , pelo linfócito Th1, sendo que os valores aumentavam em lesões de alto grau (GUIMARÃES MV, et al., 2011).

Além disso, as taxas de linfócitos T CD4+ e T CD8+ reduzem nos pacientes com infecção pelo HPV, mesmo em HIV (vírus da imunodeficiência adquirida) negativos (VANGIPURAM R, et al., 2018; SARDINHA R, et al., 2015). A Paciente desse relato possivelmente com doença tireoideana teve uma evolução comparável a um paciente com imunossupressão.

Apesar de que a DAIT e a NIC guardem uma possível relação imunológica com as citocinas produzidas pela lesão do HPV, que realizaria a propagação da doença autoimune na tireoide, deve-se considerar que a doença tireoidiana possui como patogênese o aumento da imunidade no hospedeiro, enquanto que as lesões epiteliais cervicais necessitam de uma imunossupressão para seu desenvolvimento, o que contraria a associação entre as doenças, podendo apenas ser uma casualidade da paciente. À vista disso, necessitaria de novos estudos na literatura que pudessem expor uma ligação direta entre as duas doenças, frente a suas patogênicas e a correlação com o sistema imunológico, já que a literatura encontra-se desprovida de estudos que associam as duas doenças.

REFERÊNCIAS

1. ABREU LA, et al. Relevância do Rastreamento do Hipotireoidismo na Prática Clínica. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 2016; 15(1): 39-45.
2. BARASUOL MEC, SCHMIDT DB. Neoplasia do Colo do Útero e seus Fatores de Risco: Revisão Integrativa. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 2014; 6(3): 139-153.
3. BORGES GT. Hipotireoidismo Na Gravidez e no Pós-Parto. Dissertação (Mestrado em Medicina área científica de Endocrinologia). Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2011.
4. CARVALHO GA, et al. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2013; 57(3): 193-204.
5. CASSANDRI F, et al. Expressão de S100, CD68 e moléculas de MHC classe II em lesões cervicais de alto e baixo grau induzidas por HPV. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2012; 45(1): 3-8.
6. CASSANDRI F. Identificação “In situ” de células de Langerhans, macrófagos e moléculas MHC de classe II em Pacientes Infectadas pelo Papilomavírus Humano, com Lesões de Alto e Baixo Grau, em Campo Grande, MS. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2010.
7. DÉBORA V. SOARES, MÁRIO VAISMAN. Imunopatogenia da tireoidite de Hashimoto. *Revista brasileira de alergia e imunopatologia*, 2014; 244.
8. FONSECA VF, et al. Neoplasia Intraepitelial Cervical: da Etiopatogenia ao Desempenho da Tecnologia no Rastreamento e no Seguimento. *Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis*, 2012; 24(1): 53-61.
9. GUIMARÃES MV, et al. Resposta imune ao HPV e as neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV: perfil de citocinas. *Revista Femina*, 2011; 39(5): 276-280
10. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Rio de Janeiro: INCA, 2016.
11. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
12. JÚNIOR MD, et al. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2010; 50(5): 552-580.
13. KUSS-DUERKOP SK. DNA Tumor Virus Regulation of Host DNA Methylation and Its Implications for Immune Evasion and Oncogenesis. *Viruses*, 2018; 10(2): 82.
14. LETO MG. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2011; 86(2): 306-3017.
15. MAIA AL, et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2013; 57(3): 205-232.
16. MARTINELLI TC, et al. Cardiomegalia Associada ao Hipotireoidismo Clínico. *Revista Medicina*, 2019; 98(1): 81-85.
17. NUNES RA. Innate immunity and HPV: friends or foes. *Clinics*, 2018; 73 (1): 549.
18. PEREIRA RN. Detecção do Genoma do Papilomavírus Humano em Estudantes Universitárias, com Idades entre 18 e 25 anos, da Região de São Luís de Montes Belos – Goiás. Dissertação (Mestrado em Genética). Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2011.
19. PEREIRA TA, NEVES C, ESTEVES C, CARVALHO D, LUÍS D, MEDINA JL. Hipotireoidismo Subclínico, Tireoidite Autoimune e Fatores de Risco Cardiovascular, 2015; 29(3): 69-74.
20. SARDINHA R, BRÁS F, RIBEIRO V, PACHECO A. Infecção pelo VIH e HPV – Importância Clínica. *ACTA Obstetrícia e Ginecologia Portuguesa*, 2015; 9(3): 241-249.
21. SICHERO L, et al. The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2020; 53(2): 9560.
22. SOARES DV, VAISMAN, M. Imunopatogenia da tireoidite de Hashimoto. *Revista Brasileira de Alergia e imunopatologia*, 2014.
23. VANGIPURAM R, TYRING, SK. Malignidades associadas à AIDS. HIV / AIDS-Associated Viral Oncogenesis, 2018; 1-21.
24. VASCONCELOS JC. Doença Autoimune da Tireoide (Doença de Graves e Tireoidite de Hashimoto): Estudo de Marcadores Celulares de Apoptose e Proliferação Celular e a Relação com Características Clínicas, Laboratoriais e Anatomopatológicas. Dissertação (Mestrado em Ciências, na área de Clínica Médica). Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2017.