

ESTADOS CARCINÓIDES PROSOPLÁSTICOS DA ECTO E DA ENDO-CERVIX

(Considerações à luz das recentes aquisições da escola americana)

PELO DR. WALDEMAR CASTRO

Motivam as presentes considerações, o termos surpreendido, em material de biópsias do colo uterino, freqüentes casos de metaplasia epidermóide da Endo-Cervix, e desejarmos focalizar, quer a concepção patogênica, quer o conceito evolutivo, hodiernamente admitido para estas lesões, pela escola americana.

Trataremos neste estudo, tão-somente, das lesões carcinóides do tipo progressivo ou prosoplástico, na impossibilidade de incluirmos concomitantemente, dada a vastidão do assunto, referências aos estados carcinóides anaplásticos, cujas bases histológicas muito se discute ainda hoje.

Como noções preliminares, a anteceder, as considerações que vamos fazer, concernente as lesões Carcinóides do colo uterino, do tipo já referido, destaquemos aquelas, que se relacionam com o rigoroso conceito da metaplasia Precancerosa.

Como bem esclarece Novak, o termo Pré-câncer, tem sido usado pelos autores, em diferentes sentidos.

Para uns, interpretado apenas como "*Estados de predisposição*" ao câncer, representados na sua quase totalidade, por lesões condicionadas a estados inflamatórios, por si mesmos de natureza benigna; para outros, como representando entretanto "*Estados de atividade celular*", considerados como de transição, entre os campos da benignidade e da malignidade.

Para Novak, a maioria das lesões desta espécie, não são absolutamente *fases de transição*, de um estado para outro, mas condições ou estados *apenas predisponentes*, que poderão evoluir para o câncer, se, sobre elas, eventualmente atuarem certos e determinados fatores, desencadeantes ou excitantes.

As bases histológicas dos estados Pré-cancerosos, sancionadas pelas observações autorizadas de R. Mayer, Novak e outros patologistas contemporâneos, residem nas alterações Anaplásticas e Prosoplásticas, tais como o polimorfismo, a inversão da polaridade, a basofilia, o hipercromatismo, as cinases celulares freqüentes, etc., modificações estas e outras, que se verificam, em ausência de qualquer comprometimento das basais.

Tais alterações ou modificações, em ausência dos eventuais fatores irritantes, que pela suas condições não só de ordem quantitativa, mas sobretudo qualitativa, sejam capaz de conduzi-las ao estado canceroso, jamais passarão ao estado de malignidade.

Assim sendo, o emprêgo do termo Pré-câncer, quando tomado no sentido de um estado que precede ao câncer, excede a rigorosa verdade científica, e desvirtua o seu verdadeiro significado.

Para contornar tais dificuldades, e evitar errôneas interpretações, criaram os patologistas americanos a expressão mais precisa e sugestiva de "*Estado carcinóide*."

Mas, convém lembrar que, entre nós, o termo Pré-câncer, criou raízes na terminologia médica, e, ao que parece, não haverá nenhum inconveniente, no seu uso, uma vez que seja tomado, no seu verdadeiro sentido isto é, de um estado lesional apenas *predisponente*, podendo ser ou não, seguido de um estado canceroso, sob a dependência em absoluto, da natureza e intensidade, de um ou mais fatores irritantes.

A patologia, aliás, está repleta de termos ou palavras, cuja etimologia, divorciada, há muito, do verdadeiro sentido científico, não impediu, no entanto, o seu uso, pela razão pura e simples de que, em matéria de linguagem, o uso tem, como sabemos, força de lei.

E, como exemplos tomados ao acaso, aí temos Epitelioma, Cirrose, ao lado de outros muitos, consagrados através dos tempos, até nossos dias, e que constituem valioso passaporte, para o já usado e aceito Pré-câncer.

METAPLASIA

Quando se deseja considerar os estados Carcinóides metaplássicos, nunca é demais lembrar as noções que, neste sentido, são prevaletentes, atualmente, em patologia.

Para alguns, a noção de metaplasia se confunde com aquela de metamorfose, sendo apenas uma questão de escola.

Para outros, a distinção, entre tais estados, é marcadamente nítida.

Metaplasia haverá, toda vez que se verificar uma transformação, ao mesmo tempo celular e intercelular, de um tecido maduro ou diferenciado, num outro igualmente diferenciado e de tipo diferente, o qual será normal, quanto as suas características histológicas, porém heterotópico, ou anormal quanto a sua sede. A adaptação imposta a um tecido, por novas condições funcionais, termina acarretando modificações morfológicas, mais ou menos acentuadas, no sentido regressivo ou anaplástico, como p. ex. sucede com a adaptação do tecido conjuntivo fibroso para conjuntivo mucóide, ou no sentido oposto, isto é, progressivo ou prosoplástico, como p. ex., no caso da adaptação do conjunto fibroso para cartilaginoso ou ósseo.

A metaplasia será relativa, quando a transmutação tecidual, no sentido de uma organização mais elevada ou mais rudimentar, se processar de modo incompleto, e, absoluta, quando semelhante transmutação se verificar, no grau máximo da progressividade ou da regressividade.

Na Ecto-cervix, quando se verifica no epitélio pavimentoso, a metaplasia no sentido epidermóide, porém de um modo incompleto, teremos o quadro de uma metaplasia relativa, e quando completa, dar-se-á então o caso de uma metaplasia absoluta.

Quando, no epitélio pavimentoso da Ecto-cervix, se verificar uma transmutação anaplástica parcial, indetificar-se-á o tipo da metaplasia relativa, e quando completa,

para um tipo de células muito jovens, teremos, então, a metaplasia anaplástica absoluta.

Não mais se admite, hoje, a antiga noção da metaplasia direta, do velho mestre Virchow, ou da passagem de um tecido adulto, para outro adulto e diferente, sem que semelhante transição seja previamente precedida de uma fase de regressão ao estado de tecido indiferenciado, que poderá permanecer como tal, assim como poderá se diferenciar, dando lugar a um estado prosoplástico ou metaplástico progressivo.

Em suma, o que se conclui e admite, hoje, é que toda metaplasia ou transmutação tecidual seja resultante de um fenômeno indireto.

A metamorfose, para alguns, é um fenômeno indireto de transformação puramente celular, e não tecidual, atingindo células isoladas, ou grupos de células.

Na metamorfose verdadeira, os fenômenos de transformação celular, acham-se integrados na tríade alteratia: morfológica, estrutural e funcional.

Na pseudo-metamorfose, observa-se, apenas, simples deformação celular e jamais mutações estruturais ou funcionais.

O epitélio cilíndrico glandular, que se achata, por um fenômeno mecânico de compressão, em virtude do acúmulo de secreção, numa cavidade glandular, nos fornece o exemplo de uma pseudo-metamorfose, pois, não havendo fundamental alteração das células, quer do ponto de vista estrutural, quer do funcional, cessados os fenômenos de compressão, voltam elas, rapidamente, à sua forma primitiva.

A intensa e completa transformação morfológica, estrutural e funcional, das células do sistema retículo-endotelial, na sua passagem ao estado de macrófagos, oferecem o exemplo típico da metamorfose verdadeira, em virtude da qual as referidas células jamais readquirem os seus primitivos atributos morfológicos e funcionais.

Ao nível do epitélio pavimentoso pluri-extraticado da Ecto-cervix, a metaplasia prosoplástica pode se dicotomizar em simples e leucoplásica.

A metaplasia leucoplásica ou epidermição inflamatória, manifesta-se sempre com

fenômenos de hiperacantose e reação inflamatória no cório.

Vejamos, num quadro de conjunto, como se podem sistematizar tais alterações no epitélio pavimentoso:

Existem três modalidades de Metaplasia simples ou Epidermização simples do Epitélio pavimentoso do colo:

1.º — Epiderminação completa, constituída por:

Camada basal
" filamentosas
" granulosa
" córnea

2.º — Epidermização incompleta, constituída por:

Camada basal
" filamentosas
" granulosa esboçada
" córnea esboçada

3.º — Epidermização falsa, constituída por:

Camada basal
" filamentosas
" de células laminadas que simulam uma ceratinização.

Três são, também as modalidades da Metaplasia ou Epidermização leucoplásica:

1.º — Leucoplasia completa, constituída por:

Hipergranulose
Hiperacantose com divertículos no cório
Hipergranulosa
Hiperkeratose
Infiltração inflamatória no cório.

2.º — Leucoplasia incompleta, constituída por:

Hiperacantose
Parakeratose
Infiltrado de células redondas no cório

3.º — Leucoplasia falsa, constituída por:
Hiperacantose
Infiltrado de células redondas no cório.

Na hiperplasia simples observam-se duas modalidades:

1.º — Hiperplasia simples inflamatória:

Hiperacantose — Não
Inflamação — Sim

2.º — Hiperplasia simples essencial:

Hiperacantose — Sim
Inflamação — Não

De acôrdo com os conceitos atuais, espostos pelos mais autorizados patologistas, o valor comparativo destes diferentes estados é o seguinte:

1.º — As Metaplasias simples:

São Heterotopias congênicas ou alterações residuais sem valor pré-canceroso.

2.º — As Metaplasias leucoplásicas:

São, segundo Hinselman, Matrelof, estados pré-cancerosos, por excelência.

3.º — As pré-leucoplasias:

São lesões pré-cancerosas, não só pela possibilidade de evoluírem para leucoplasia, como darem diretamente, lugar a lesões cancerosas.

4.º — As falsas leucoplasias:

São consideradas lesões pré-cancerosas, pela acantose que apresentam.

5.º — As hiperplasias simples essenciais:

São consideradas lesões pré-cancerosas quando invadem o estroma, com ou sem ruptura basal.

6.º — As hiperacantôses:

São consideradas lesões pré-cancerosas, porque traduzem um desequilíbrio epitelial-conjuntivo, base objetiva de toda evolução cancerosa.

METAPLASIA EPIDERMÓIDE DO EPITÉLIO CILÍNDRICO DA ENDO-CERVIX

Intermináveis divergências não logravam comum acôrdo, quando os trabalhos recentes de Krompecher, Momigliano, Novak e outros pesquisadores, da atualidade, trouxeram a luz novas descobertas e verificações, e lançaram as bases de uma nova doutrina, concernente ao mecanismo íntimo da epidermização do epitélio cilíndrico da mucosa uterina.

Para os referidos patologistas, a existência de estratos germinativos, não constitui prerrogativa ou apanágio, dos epitélios pavimentosos estratificados, mas, semelhantes estratos celulares, fazem parte ou integram as estruturas epiteliais cilíndricas, uni ou pluriestratificadas.

Os "estratos germinativa" dos referidos epitélios cilíndricos seriam constituídos por células indiferentes, de caráter embrionário, dotadas de um poder ou capacidade dimórfica facultativa, tal como o epitélio primitivo do canal de Müller, capaz portanto de dar origem aos dois epitélios, cilíndrico e pavimentoso, existentes no útero.

Tais células basais destinam-se-iam, na sua evolução normal, ao nível da Ecto-cervix, a formação do epitélio pavimentoso, e na Endo-cervix, bem como no Endométrio, à formação do epitélio cilíndrico.

Tal "Estrato germinativo", ora admitido pelos patologistas contemporâneos, não é idêntico, morfológicamente, ao estrato basal dos epitélios pavimentosos, quiçá muito conhecido.

Suas células não formam uma camada contínua, uniforme, perfeitamente unida, como sucede ao nível basal dos epitélios pavimentosos, mas se apresentam, como células dispostas, aqui e ali, de um modo descontí-

nuo, oferecendo do ponto de vista citológico uma morfologia variável, (indiferentismo celular), com núcleos por vêzes hiper cromáticos e aspecto citoplásmico claro, vesiculoso.

Tais células estão alojadas entre o epitélio cilíndrico e o tecido conjuntivo subjacente, e, nos estados patológicos, tornam-se mais evidentes, pois não só aumentam consideravelmente de número, dada por vêzes a intensa proliferação do epitélio de revestimento do endométrio, como se tornam individualmente mais exuberantes, nos seus atributos estruturais.

Nestas condições anormais chegam, por vêzes, a constituir um estrato de aspecto contínuo e muito nítido, como tivemos oportunidade de observar, num epitélio glandular de um caso de Endometrioma ovariano, estudado pelo Prof. Martins Gomes. (Caso 811).

Baseado no estudo destas células, Momigliano e outros afastam as demais doutrinas, que até então disputavam a primazia, no interpretar o mecanismo da epidermização glandular do útero, entre elas, as doutrinas da dispersão embrionária e a da propagação em superfície, da Endo-cervix, espalhada, esta última, sobretudo, por Mayer.

A falta de observação comprobatória, de formas positivas de passagem, entre os epitélios pavimentoso e cilíndrico, tem contribuído muito, para anular a doutrina da transformação direta.

Mesmo a metaplasia indireta, com a sua desdiferenciação, acarretaria uma regressão celular tão acentuada, que a célula, em chegando a um estado quiçá degenerativo, ficaria impossibilitada, dessa forma, a uma reação progressiva, para um tipo tecidual tão elevado, como sói acontecer com o epidermóide.

A concepção hodierna, do fenômeno metaplásico, ao nível do epitélio cilíndrico do útero, resume-se na possibilidade, das células basais d'este epitélio evoluírem no sentido epidermóide, assim como poderão fazê-lo no sentido cilíndrico, dado que, tais células, representam o epitélio primitivo do canal de Müller e, por conseguinte, são dotadas de um dimorfismo facultativo próprio, que lhe concede a faculdade de evoluírem, num sentido ou noutro, conforme as eventuais circunstâncias.

O epitélio mucíparo da Endo-cervix possui, desde a sua origem, uma dupla potencialidade evolutiva: mucípara e epidérmica; a primeira manifestando-se no estado normal, e a segunda nos estados patológicos, sob a forma de metaplasia epidermóide.

A metaplasia epidermóide do epitélio cilíndrico do canal cervical, de revestimento ou glandular, oferece várias fases no seu desenvolvimento ou evolução.

De acôrdo com estas fases evolutivas metaplásicas, os epiteliomas daí originados, podem oferecer variantes nos seus aspectos.

Existe uma fase incipiente, desta metaplasia, que os métodos comuns de coloração histológica não conseguem evidenciar, conforme demonstram Grigouróff e Regaud.

Quando, na base do epitélio cilíndrico mucíparo surgem raras células redondas, pequenas, isoladas, os métodos comuns de coloração nada evidenciam de particular nesses elementos, mas, a aplicação de métodos argênticos, (Metodo del Rio Ortega), evidenciam, desde logo, a formação de fibrilas junto aos núcleos.

Nesta fase, já existe, no entanto, uma metaplasia epidermóide incipiente.

Evoluindo o processo metaplásico, as referidas células redondas vão se acumulando e estratificando, na base do epitélio cilíndrico, e adquirindo então uma diferenciação epidermóide, que já se evidencia pelos métodos ordinários de coloração.

CONCEITO EVOLUTIVO DA METAPLASIA EPIDERMÓIDE DO EPITÉLIO CILÍNDRICO DO ÚTERO

Divergem radicalmente as opiniões emitidas neste sentido, quicá a de maior interesse prático, em toda esta questão, de metaplasia epidermóide do epitélio cilíndrico do útero.

Qual o verdadeiro sentido evolutivo da epidermização do epitélio cilíndrico? Constitui a referida metaplasia um verdadeiro estado Pré-canceroso? A maioria dos patologistas consideram a epidermização do epi-

télio do útero, como um estado pré-canceroso, tomado este, no sentido verdadeiro, que já referimos no início deste trabalho, isto é, o de um estado que predispõe ao câncer e não em plena evolução para o câncer, como muitos, erradamente, assim o consideram.

Há casos, em que a evolução para a malignidade, se processa de um modo insofismável, não obstante a falta de observação, quanto a fase ou estágio de transição, de uma lesão para outra.

O fato de não se ter surpreendido, até o presente, uma fase de transição, entre a epidermização e o câncer, não invalida tal possibilidade. Na opinião de abalizados patologistas (Schmitz e outros,) se nem todos os estados Pré-cancerosos de epidermização cilíndrica se transformam em câncer, não é menos verdade, que a quase totalidade dos cânceres epidermóides do epitélio cilíndrico do útero se seguem à metaplasias epidermóides do mesmo epitélio.

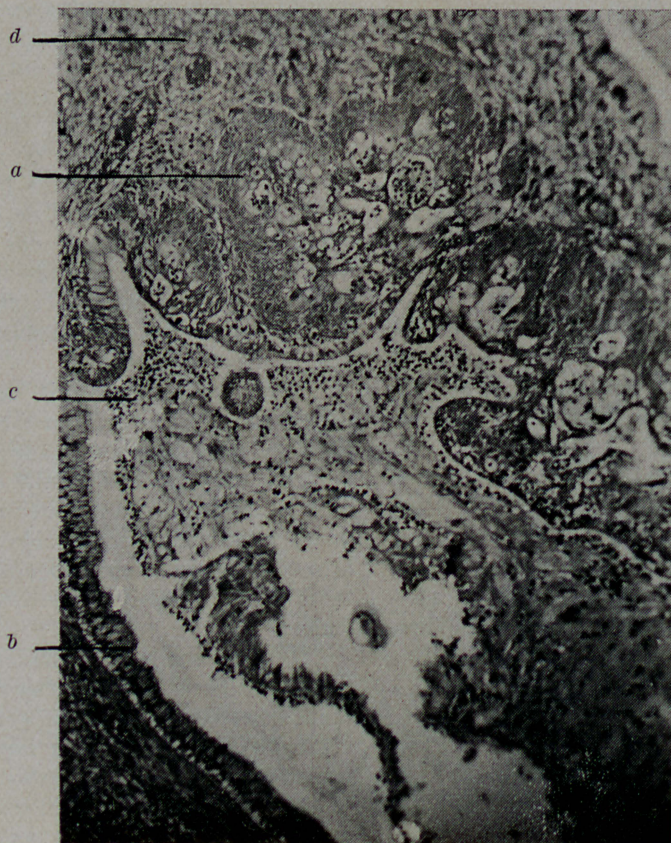
Mas, um outro fator deve ser agora ponderado, de acôrdo com estudos mais recentes, o qual deve ser levado em alta consideração, toda vez que, diante de um quadro de epidermização do epitélio cilíndrico, e quicá do pavimentoso do colo do útero, tentarmos estabelecer um prognóstico evolutivo, tanto quanto possível, aproximado da verdade.

E' que, sendo tais estados metaplásicos conseqüentes a ações intensivas e mais ou menos persistentes, de fatores varios, especialmente *inflamatórios* e *hormonais*, a interpretação evolutiva da lesão metaplásica só poderá ser feita, com exato critério, uma vez que se disponha de dados seguros, quanto a qualidade e a intensidade de ação, dos fatores existentes em causa.

Variará, pois, a interpretação, no caso de epidermização uterina, concernente ao maior ou menor grau de *predisposição* ao câncer, de acôrdo com a natureza, e a intensidade de ação, dos referidos fatores metaplasio gênicos.

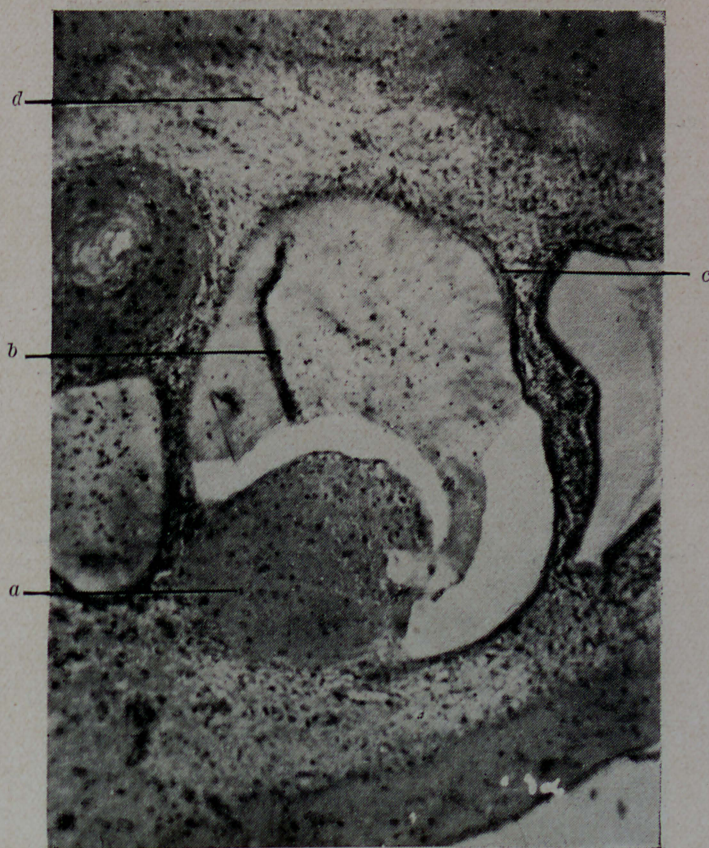
E' o que se deduz, dos recentes estudos de Robert Mayer e Momigliano.

**METAPLASIA EPIDERMÓIDE INCOMPLETA
DO EPITÉLIO CILÍNDRICO**



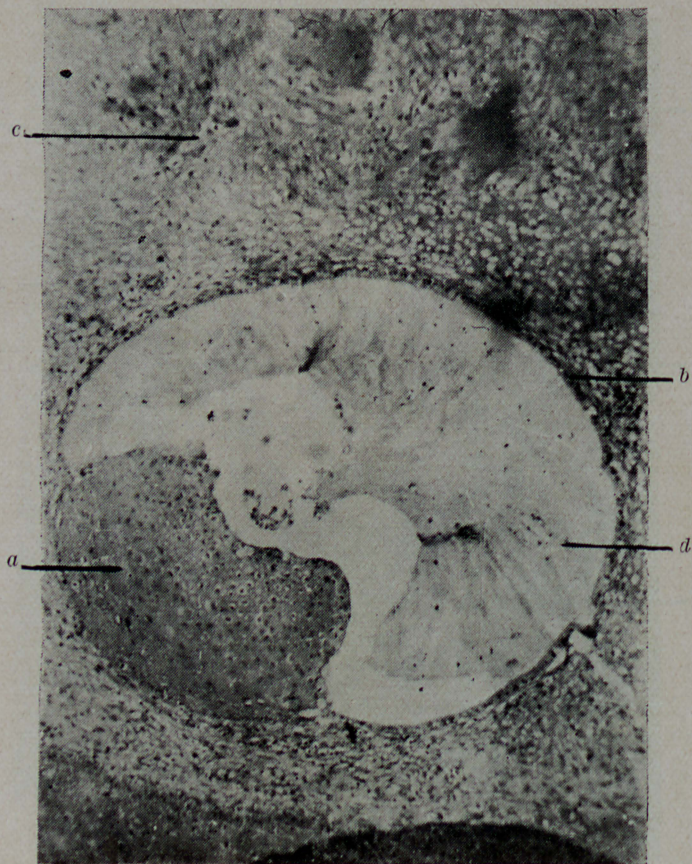
Colo uterino - Endo-cervix - Registro n.º 3125
a — Zonas de metaplasia epidermóide contendo
glandulas mucíparas em regressão.
b — Epitélio cilíndrico glandular.
c — Muco - pus na cavidade glandular.
d — Cório da mucosa da Endo-cervix.

**METAPLASIA EPIDERMÓIDE INCOMPLETA
DO EPITÉLIO CILÍNDRICO**



Celo uterino — Endo - cervix — Registro n.º 1227
a — Núcleo de metaplasia epidermóide do epitélio
cilíndrico glandular.
b — Massa mucóide acumulada na luz glandular.
c — Epitélio cilíndrico de revestimento glandular.
d — Cório do colo uterino.

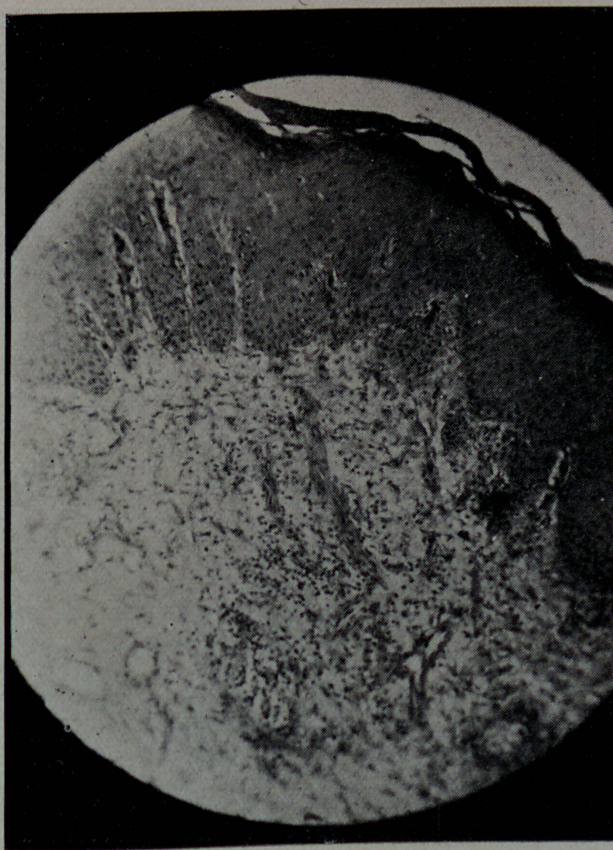
**METAPLASIA EPIDERMÓIDE
DO EPITÉLIO CILÍNDRICO**



Colo uterino — Endo-cervix — Registro — 1427

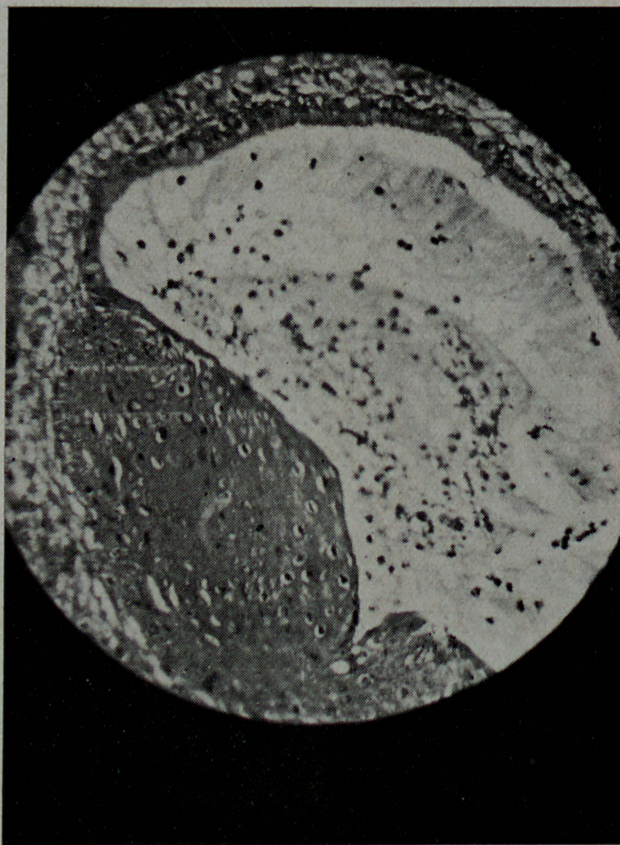
- a — Placa de metaplasia epidermóide.
- b — Epitélio cúbico glandular-metamorfose.
- c — Cório da mucosa do colo.
- d — Muco na cavidade glandular.

**METAPLASIA EPIDERMÓIDE
DO EPITÉLIO PAVIMENTOSO**



Colo uterino — Ecto - cervix — Registro n.º 2525
 a — Camada ou estrato córneo.
 b — Camada ou estrato granuloso.
 c — Camada ou estrato filamentososo em acantose.
 d — Cório conjuntivo infiltrado de leucócitos —
 Leucoplasia.

**METAPLASIA PAVIMENTOSA DO
EPITÉLIO CILÍNDRICO**



Colo uterino — Endo - cervix — Registro n.º 1427
a — Placa de metaplasia epidermóide incompleta.
b — Epitélio cilíndrico glandular.
c — Muco-pus na cavidade glandular.
d — Cório da mucosa do colo.