

Concomitância de Carcinoma Espino Celular de Pênis e de Colo de Útero em um Casal. Aspectos citogenéticos.

- (1) Leonor Denaro Machado
(2) Alfredo Abrão
(3) Rafael Abrão Possik

- (3) Renato Sergio Lima Cappellano
(4) Jesus Carlos Machado
(5) Therezinha Regina Prupere Ogata

UNITERMOS: Concomitância em casal. Carcinoma de pênis e colo de útero. Alterações citogenéticas.

KEY WORDS: Concomitant in a couple. Carcinoma of penis and cervix uteri. Cytogenetic aberrations.

RESUMO: Os autores relatam o estudo citogenético em um casal de pacientes que apresentou, concomitantemente carcinoma espino celular de pênis e de colo de útero.

As aberrações cromossômicas encontradas compreenderam quebras, falhas, presença de cromossomos dicêntricos e fragmentos acêntricos, cromossomos marcadores, pulverização e poliploidia, sendo elas discutidas, tanto pelo seu significado biológico, quanto estatístico, nas diversas coletas de sangue realizadas durante o curso ativo da doença.

Anos mais tarde, quando os pacientes entraram em remissão completa, uma nova análise de seus cariótipos revelou-se normal, em relação ao grupo controle.

Introdução

Há exemplos, a filogênese, da associação entre o contato sexual e a contração de tumores, seja através do implante de células tumorais que vão encontrar um nicho propício para seu desenvolvimento, seja através da inoculação de outros agentes biológicos que venham favorecer o desenvolvimento de um processo neoplásico.

Dentre os animais, há a descrição, no cão, de um linfossarcoma (tumor de Sticker), que parece ser

transmitido pelo contato sexual e pelo transplante de células tumorais, durante o coito⁽²⁾.

Na espécie humana, há dados epidemiológicos que mostram que o carcinoma da cervix está relacionado com o comportamento sexual, sendo praticamente inexistente em mulheres sem nenhuma experiência sexual, mais comum entre mulheres casadas e tendo uma frequência elevada em mulheres que tiveram múltiplos parceiros. Tais fatos levam à forte sugestão de que o câncer da cervix comporta-se, epidemiologicamente, como uma doença venérea⁽⁶⁾.

Trabalho realizado no Laboratório de Citopatologia da Divisão de Patologia do Instituto Butantã, em colaboração com o Hospital A. C. Camargo, da Fundação Antonio Prudente, com auxílio do CNPq e FEDIB. Apresentado no VII Congresso Brasileiro de Citologia, novembro de 1976.

- (1) Chefe da Seção de Anatomia Patológica do Instituto Butantã e Responsável pelo Laboratório de Citopatologia da Divisão de Patologia do Instituto Butantã.
(2) Diretor do Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A. C. Camargo — Fundação Antonio Prudente.
(3) Titular do Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A. C. Camargo — Fundação Antonio Prudente.
(4) Diretor da Divisão de Patologia do Instituto Butantã e Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital A. C. Camargo — Fundação Antonio Prudente.
(5) Da Seção de Anatomia Patológica do Instituto Butantã.

Nos presentes casos em estudo, a concomitante evolução de carcinoma espino celular no pênis e no colo uterino em um casal, parece realmente sugerir esse modo de transmissão venérea.

No sentido de detectar o produto da atuação de algum agente comum que tivesse contribuído para o desenvolvimento da doença em ambos os cônjuges, realizamos o estudo citogenético desses pacientes e de sua prole, através de culturas temporárias de linfócitos do sangue periférico.

Material e Métodos

I.A.M., procedente de Campo Grande (Mato Grosso do Sul), sexo masculino, caucasiano, 40 anos, apresentou lesão ulcerada situada no sulco balanoprepucial, medindo aproximadamente 2,5 cm de diâmetro, com bordas pouco nítidas e infiltradas. Apresentava também edema linfático de pele do prepúcio até 1/3 proximal do pênis. Clinicamente, sua lesão foi classificada como $T_2N_0M_0$.

Exsudato da lesão do prepúcio, corado pelo método de Gram, mostrou a presença de bastonetes Gram- e cocus Gram +; coloração pelo método de Fontana não evidenciou a presença de treponemas.

Como antecedentes pessoais, o paciente tinha contato com alcatrão e também apresentou uma blenorragia há 8 anos.

O diagnóstico anátomo-patológico foi de carcinoma espino celular, não havendo metástase em 16 gânglios ressecados da região ingüino crural.

Sua cônjuge, E.G.M., também procedente de Campo Grande (Mato Grosso do Sul), sexo feminino, caucasiana, 35 anos refere, concomitantemente, na anamnese, corrimento vaginal pruriginoso há cerca de 1 ano. Nos últimos 5 meses, relata a presença de dor e sangramento vaginal após o coito. Refere também emagrecimento de 3 Kg no último mês, sem causa aparente.

A paciente foi hysterectomizada, e ao exame anátomo-patológico, é dado o diagnóstico de carcinoma espino celular micro invasivo de colo uterino.

O exame citogenético de linfócitos da corrente periférica foi realizado a partir de 3 coletas de sangue do paciente I.A.M. e 1 coleta de sangue da paciente E.G.M., em seringa heparinizada.

Culturas temporárias desses linfócitos, com estímulo pela fitohemaglutinina e bloqueio de metáfases pela colchicina, de acordo como é descrito pela técnica de Moorhead et al ⁽⁵⁾, foram realizadas.

A primeira coleta de sangue do paciente I.A.M., foi realizada no momento do ato cirúrgico e, portanto, sem ter sido ainda aplicada qualquer sorte de terapia. A segunda coleta foi realizada 3 meses depois e 5 meses depois (a partir de sua data de admissão no Hospital), foi realizada uma 3.ª coleta desse paciente, conjuntamente com a única coleta de sangue da paciente E.G.M..

De cada cultura, células em metáfase foram analisadas e suas anomalias cromossômicas em número e forma, foram descritas.

Os resultados foram analisados estatisticamente por aplicação do teste de X^2 com a correção de Yates.

A cada cultura realizada, correspondeu a realização de uma cultura controle, de um doador voluntário em higidez.

RESULTADOS

A Tabela I mostra, nas diferentes coletas e seus respectivos controles, a gama de aneuploidias encontradas, o total de células analisado em cada cultura e a porcentagem de cada classe celular, realizadas nos 2 pacientes em questão.

As células de 45 cromossomos, presentes nas culturas de ambos os pacientes, além de estarem representadas por números estatisticamente não significativos, não apresentaram qualquer constância na perda de seus elementos, devendo ser portanto interpretadas como perdas decorrentes de artefatos técnicos ou mesmo perdas por eventuais erros divisionais. As perdas aconteceram nos grupos C, D e E.

O fato que nos parece de maior significado biológico, foi a classe de células com número diploide normal, mas com anomalias de cariótipo. Estas compreendiam, na 1.ª coleta do paciente I.A.M., rearranjos estruturais que levaram à pseudodiploidia. Nas demais coletas do mesmo paciente, essa classe de células, também estatisticamente significativa, envolvia a presença de quebras e falhas de cromátides, sem comprometimento preferencial de grupo ou região cromossômica envolvida nesse processo (Fig. 1).

Já, na paciente E.G.M., essa classe de células normais quanto ao número, mas anômala quanto à estrutura cariotípica, tem sua importância apenas pelo significado biológico, mas não pelo seu significado estatístico (7,25%). As anomalias aí encontradas foram presecção de fragmentos puntiformes, fragmentos lineares, falhas e quebras de cromátides, além de uma célula pseudodiploide com presecção de cromossomo dicêntrico e fragmento acêntrico (Fig. 2).

A classe de células com 47 cromossomos, presentes na 2.ª coleta do paciente I.A.M. e na coleta única da paciente E.G.M. não estão representadas de forma estatisticamente significativa. É válido no entanto comentar, pela sua singularidade que, das 6 células com 47 cromossomos encontradas na cultura do paciente I.A.M., 4 delas apresentaram consistentemente um elemento extra, menor que os elementos do grupo 21-22, sendo o restante do cariótipo, normal (Fig. 3). Uma célula, apresentou um elemento extra de aspecto unicromatídico, com estrutura naturalmente bandeada, situado na periferia celular (Fig. 4). A última célula portadora de 47 elementos, apresentou seu elemento extra periférico, com grau de condensação diferente dos demais, atado, por filamentos, ao nucleolo (Fig. 5). Apesar da bai-

TABELA I
Frequência das Classes de Células Encontradas em cada Cultura dos 2 Pacientes

Tipos de células	2n=45	2n=46 normal	2n=46 anômala	2n=47	Poliploides	Degeneradas	Pulverizadas	Total
Coletas								
I.A.M. (1. ^a coleta)	1 5.88%	1 5.88%	4 23.53%	—	—	8 47.06%	1 5.88%	17
Controle	1 4.35%	17 73.91%	4 17.39%	1 4.35%	—	—	—	23
I.A.M. (2. ^a coleta)	7 6.19%	81 71.68%	13 11.50%	6 5.31%	3 2.65%	—	—	113
Controle	8 8%	88 88%	—	—	4 4%	—	—	100
I.A.M. (3. ^a coleta)	3 11.11%	18 66.66%	4 14.81%	—	2 7.41%	—	—	27
E.G.M. (coleta única)	3 4.35%	34 49.28%	5 7.25%	2 2.90%	25 36.25%	—	—	69
Controle	1 1.85%	52 96.30%	1 1.85%	—	—	—	—	54

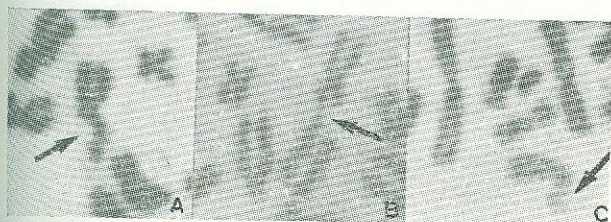


Fig. 1 — Paciente I.A.M. — A e B (2.^a coleta) mostrando quebra em 1 cromátide; C (3.^a coleta), mostrando quebra nas 2 cromátides.

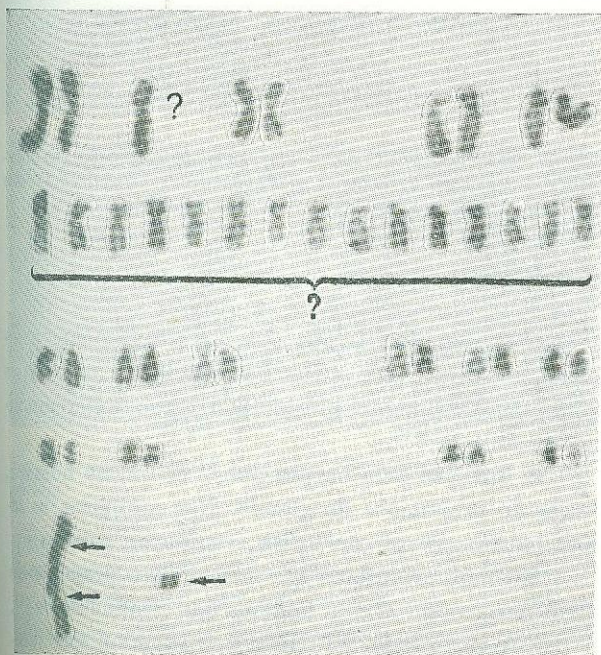


Fig. 2 — Paciente E.G.M. — Célula pseudodiploide, com fórmula cromossômica 46, A2-C-, dicêntrico e fragmento acêntrico extras.

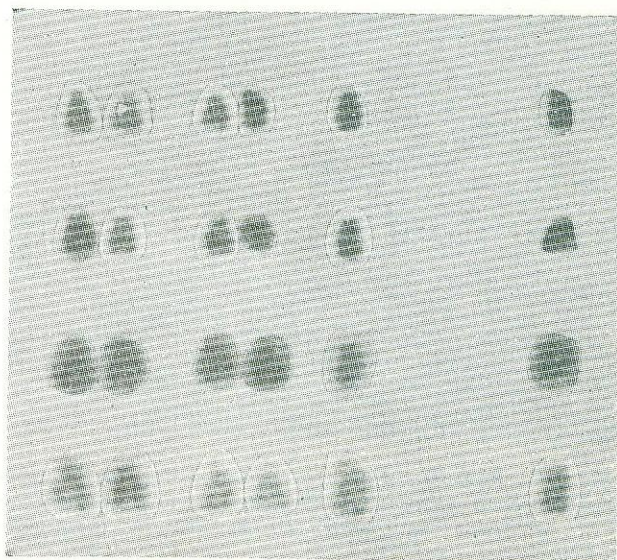


Fig. 3 — Paciente I.A.M. (2.^a coleta) — Representação dos cromossomos do grupo G (21-22,Y) e fragmentos acêntricos, nas 4 células de fórmula 46,XY + fragmento.

xa frequência desses dois eventos, poder-se-ia pensar que esses elementos extras estivessem influenciando em processos de regulação do metabolismo celular, decorrente do próprio estado mórbido do paciente. O fato de um desses elementos ter sido encontrado em estreita correspondência com o nucléolo, poderia reforçar essa nossa hipótese.

Nas duas células de 47 cromossomos encontradas na cultura da paciente E.G.M., o elemento extra era um acrocêntrico grande, maior que os do grupo D e com cromátides mais espessas (Fig. 6).

Há autores⁽¹⁰⁾ que descrevem, em cancer de ovário, cromossomos marcadores com tal morfologia.



Fig. 4 — Paciente I.A.M. (2.^a coleta) — Célula de fórmula 46,XY + unicromatídico (seta).

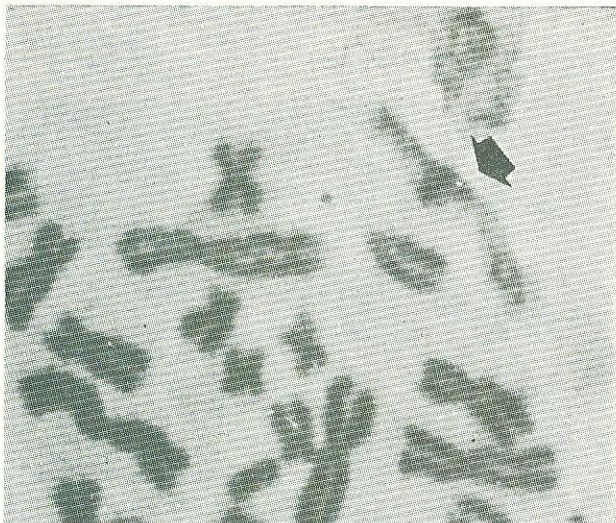


Fig. 5 — Paciente I.A.M. (2.^a coleta) — Detalhe do cariótipo de célula portadora de 47 elementos, com cromossomo extra periférico (seta), atado ao nucléolo por filamentos.

Fato biológico e estatisticamente significativo, na primeira cultura do paciente I.A.M., foram duas classes de células que denominamos “metáfases degeneradas” e “pulverizadas”. Os cromossomos dessas células apresentavam-se morfologicamente alterados, supercontraídos e com aspecto de contigüidade entre os elementos (Fig. 7).

Na cultura da paciente E.G.M., a classe de células poliploides, com diferentes graus de poliploidia, foi estatisticamente significativa (Fig. 8).

O exame citogenético realizado nas duas filhas do casal propósito não revelou anormalidades dignas de nota.

Nova cultura de linfócitos realizada após, nos dois pacientes em questão, também apresentou um quadro cariotípico dentro dos limites da normalidade.

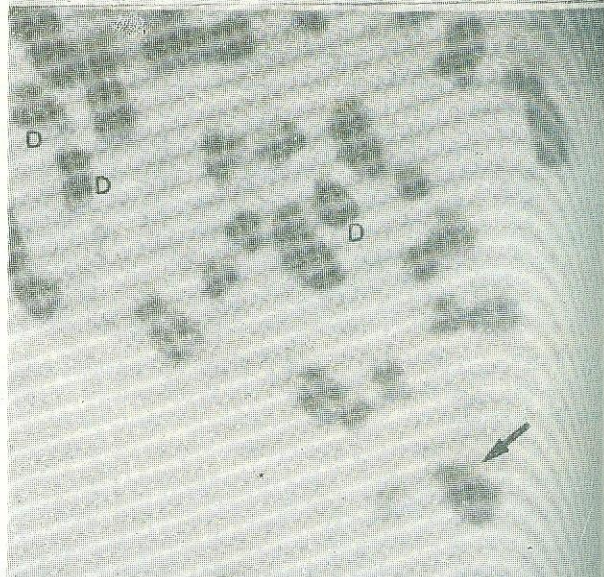
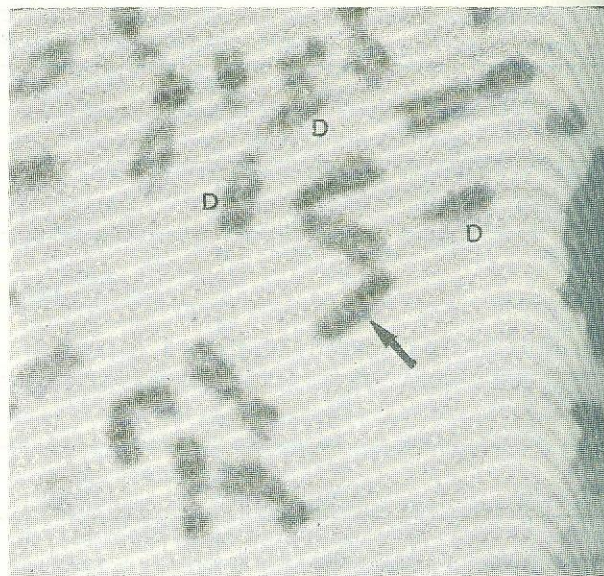


Fig. 6 — Paciente E.G.M. — Aspecto do cromossomo marcador (seta), em relação a cromossomos do grupo D das respectivas células.

Discussão

O câncer genital tem sido freqüentemente associado à presença de vírus herpes tipo 2 ou herpes genitalis, geralmente considerado como venereamente transmitido (4,7).

A infecção pelo herpes tipo 2 causa, no homem, lesões do prepúcio e da glândula. Nas mulheres, as lesões podem ocorrer na vulva, vagina ou cervix.

Há mesmo autores que associam a presença de vírus herpes tipo 2, com homens não circuncidados (4).

Por outro lado, há dados que sugerem que fatores hormonais possam também tomar parte na etiologia do carcinoma cervical, fatores esses conjugados à presença do vírus. Tal fato explicaria a baixa fre

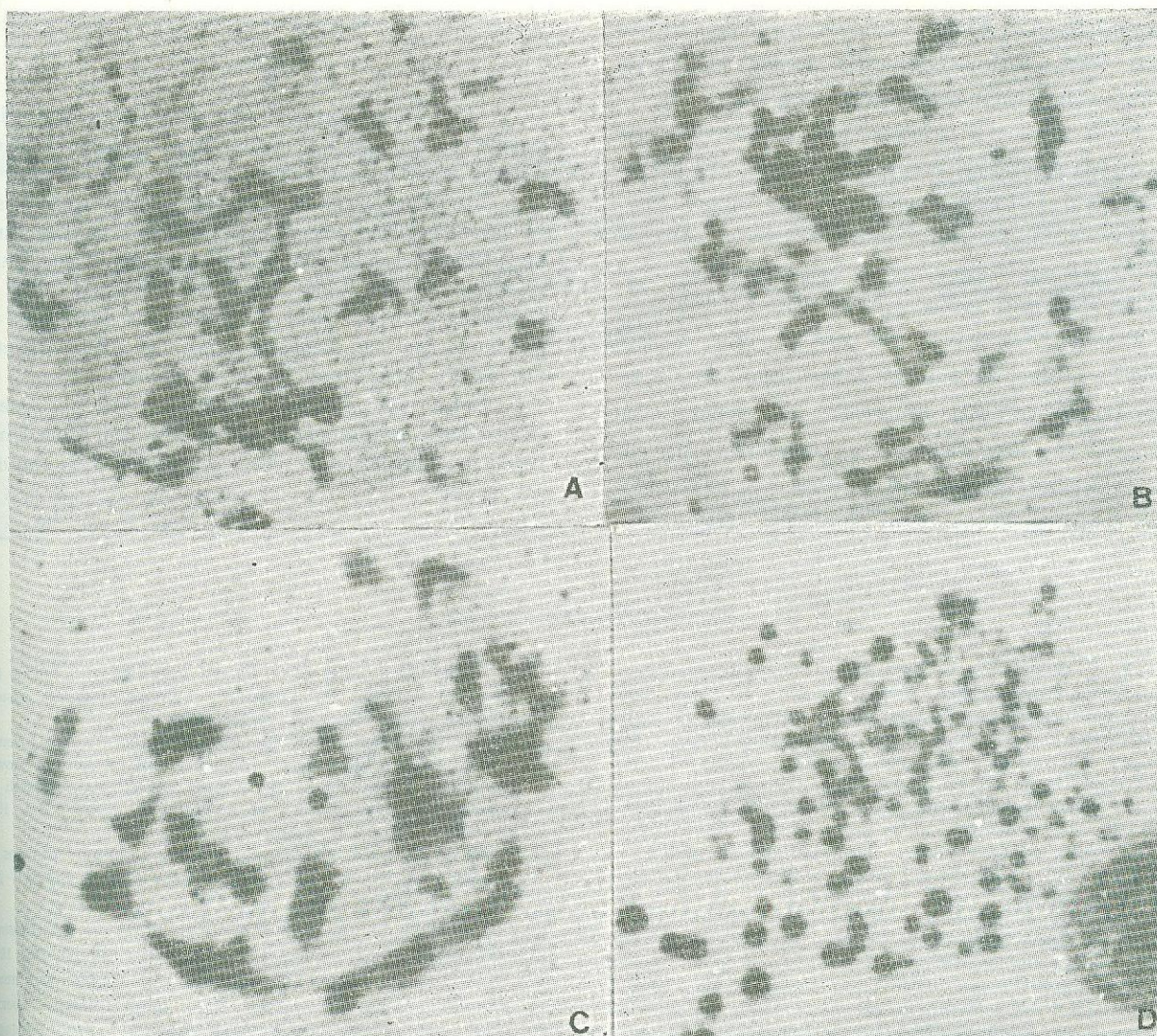


Fig. 7 — Paciente I.A.M. (1.^a coleta) — Diferentes graus de degeneração cromossômica (A.B.C.), culminando com a pulverização dos cromossomos (D).

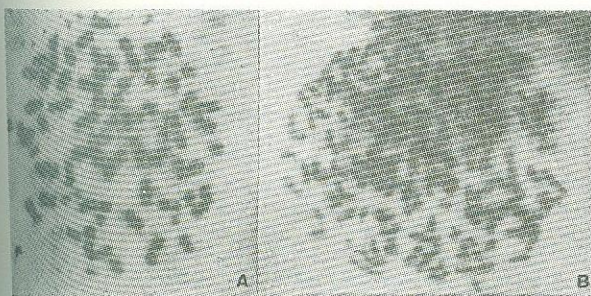


Fig. 8 — Paciente E.G.M. — Diferentes graus de poliploidia.

quência de carcinoma de pênis, em face à relativamente alta frequência de herpes genital no homem ⁽⁸⁾.

De fato, nos casos aqui estudados, a dosagem de anticorpos ao vírus herpes simples tipo 1 realizada no paciente I.A.M., revelou-se alto, em relação ao grupo controle. Embora os mais freqüentemente associados ao câncer genital sejam os vírus herpes sim-

ples tipo 2, sabe-se que entre os tipos 1 e 2 existe reação cruzada de antigenicidade.

Uma infecção por vírus herpes também pode acarretar aberrações cromossômicas.

Assim, Hampar e Ellison ⁽³⁾, estudaram o efeito causado pelo vírus herpes simples tipos 1 e 2 sobre os cromossomos de uma linhagem celular de hamster, evidenciando quebras nas regiões centrométricas e de constrição secundária dos cromossomos, com formação de fragmentos acêntricos.

Para células embrionárias de pulmão humano em cultura, Aya et al. ⁽¹⁾ descreveram que o vírus herpes simples induzia quebra cromossômica; Stich et al ⁽¹¹⁾ descreveram efeitos mais extremos, incluindo fragmentação cromossômica.

O'Neil & Miles ⁽⁹⁾, referem várias anomalias cromossômicas produzidas por ambos os tipos 1 e 2 do vírus herpes simples, em linhagens celulares per-

manentes (HEL e HEK) e cultura temporária de linfócitos. Nestas últimas, exposição ao vírus por 24 horas, acarretou pulverização cromossômica.

Pelas alterações citogenéticas encontradas nas culturas de linfócitos do sangue periférico dos pacientes aqui estudados, sugere-se que algum fator biológico esteja realmente atuando face ao material genético, uma vez que fatores físicos (radiações) e químicos (drogas) foram possivelmente excluídos.

Fato significativo é que essa dinâmica de formação de aberrações cromossômicas, numéricas e estruturais, não foi mais observada anos depois, após a remissão completa de ambos os pacientes, o que parece sugerir que no curso ativo da doença, havia realmente a influência de algum fator extra, atuante.

SUMMARY

The authors describe the cytogenetic study in a couple who presented, concomitantly, spinal cell carcinoma of penis and cervix uteri.

The chromosomal abnormalities found consisted on breaks, gaps, presence of dicentric chromosomes and acentric fragments, marker chromosomes, pulverization and poliploidy, and these abnormalities are discussed both by their biological and statistical significance on the different blood samples collected, during the active course of the disease.

Some years further, when the patients entered in complete remission, a new analyse of their karyotypes revealed normal when compared with the control group.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AYA, T.; MAKINO, S. & YAMADA, M. — Chromosome aberrations induced in cultured human leukocytes by herpes simplex virus infection. *Proc. Japan Acad.* 43: 239-244, 1967.
2. HALL, W. C.; NIELSEN, S. W. & McENTEE, K. — Tumours of the prostate and penis. *Bull. WHO*, 53: 247-256, 1976.
3. HAMPAR, B. & ELLISON, S. A. — Chromosomal aberrations induced by an animal virus. *Nature*, 192: 145-147, 1961.
4. JASEY, W.; NAHAMIAS, A. & NAIB, Z. M. — Genital herpes simplex infectio: present knowledge and possible relationship to cervical cancer. *Amer. J. Obst. Gynecol.*, 101: 718-729, 1968.
5. MOORHEAD, P. S. et al. — Chromosome preparations of leukocyte cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.* 20: 613-616, 1960.
6. MUNOZ, N. — Effect of hormonal imbalance and herpesvirus type 2 on the uterine cervix of the mouse in: WHO — International Agency for Research on Cancer ed., *Oncogenesis and herpesvirus*. Lyon, WHO, 1972. p. 443-446.
7. NAHAMIAS, A. J. et al — Genital infection with type 2 herpesvirus hominis: a commonly occurring venereal disease. *Brit. J. Vener. Dis.*, 45: 294-298, 1969.
8. NAHAMIAS, A. J.; NAIB, Z. M. & JOSEY, N. E. — Genital herpes and cervical cancer — Can a causal relation be proven: a review. In: WHO — International Agency for Research on Cancer ed., *Oncogenesis and herpesvirus*. Lyon, WHO, 1972. p. 403-408.
9. O'NEILL, F. J. & MILES, C. P. — Chromosome changes in human cells induced by herpes simplex type 1 and 2. *Nature*, 223: 851-852, 1969.
10. POGOSIANZ, H. E. & PRIGOGINA, E. L. — Chromosome abnormalities and carcinogenesis. *Neoplasma*, 19: 319-325, 1972.
11. STICH, H. F.; HSU, T. C. & RAPP, F. — Viruses and mammalian chromosomes I: localization of chromosome aberrations after infection with herpes simplex virus. *Virology*, 22: 439-445, 1964.