

## Discrepância cito-histológica: estudo de caso em citologia do canal anal

Silva A<sup>1</sup> †, Teixeira C<sup>1</sup> \*†, Seabra R<sup>1</sup> †, Freitas C<sup>2,3</sup>, Ribeiro M<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Escola Superior de Saúde – Instituto Politécnico do Porto (ESS-P.PORTO), Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de São João (CHSJ), Porto, Portugal

<sup>3</sup>Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto – IPATIMUP, Porto, Portugal

<sup>4</sup>Unilabs

† Estes autores contribuíram de igual modo na realização do trabalho

Recebido: março 2017/ Publicado: novembro 2017

<https://doi.org/10.26537/citotech.v0i3.2283>

### **\*Autor correspondente:**

Catarina Oliveira Teixeira

[catarina.oteixeira@hotmail.com](mailto:catarina.oteixeira@hotmail.com)

### **RESUMO**

O cancro anal é raro mas a sua incidência tem vindo a aumentar na população, essencialmente em indivíduos HIV positivo, nos quais a infeção por HPV tem maior persistência. A infeção por HPV de alto risco está associada à presença e progressão de lesões displásicas, precursoras de cancro anal. Por esta razão, os indivíduos HIV positivos são considerados um grupo de risco, devendo ser encaminhados para realização de rastreio de lesões do canal anal.

No presente artigo, é relatado o caso clínico de um homem de 53 anos, HIV positivo, com diagnósticos cito-histológicos discrepantes em que a avaliação citológica resultou na atribuição de diagnósticos de lesões de grau superior comparativamente às da histologia.

Este estudo de caso pretende alertar para a importância da realização de rastreios citológicos do canal anal, principalmente em indivíduos pertencentes a grupos de risco, e da avaliação de resultados discrepantes entre a citologia e a histologia.

**Palavras-chave:** citologia do canal anal, lesão intraepitelial de baixo grau, lesão intraepitelial de alto grau, vírus do papiloma humano, vírus da imunodeficiência humana.

## INTRODUÇÃO

O cancro anal é raro, surgindo em 1-2 pessoas em cada 100 000 na população em geral<sup>1</sup>. Contudo, existem fatores de risco que tornam as pessoas altamente vulneráveis a lesões no canal anal, nomeadamente a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a imunodepressão e o consumo de drogas injetáveis<sup>1</sup>. Os que têm maior risco de vir a desenvolver este tipo de cancro são os homens homossexuais ou bissexuais e HIV positivos, sendo que o rácio neste grupo é 70 em 100 000<sup>1</sup>.

Em Portugal são já realizados rastreios de citologia do canal anal, onde os pacientes indicados para a sua realização são essencialmente indivíduos portadores de HIV. O principal objetivo da citologia do canal anal é detetar lesões que possam progredir para lesões mais graves, tal como cancro anal. A citomorfologia de lesões no canal anal relacionadas com o vírus do papiloma humano (HPV) é semelhante à das lesões no colo do útero, pelo que os critérios de diagnóstico aplicados são semelhantes e a terminologia utilizada é a de *Bethesda*<sup>2</sup>.

A citologia do canal anal consiste na obtenção de uma amostra citológica representativa desta localização. Para haver uma boa colheita, o escovilhão tem de atingir a zona de transição ano-rectal. Com a amostra obtida podem realizar-se esfregaços convencionais ou lâminas de citologia de base líquida. A citologia de base líquida permite melhores resultados porque diminui a contaminação da amostra com material fecal e elimina os artefactos de fixação<sup>3</sup>.

A prevenção e deteção precoce do cancro anal são muito importantes devido ao impacto na sobrevida; enquanto 80% dos pacientes com cancro localizado têm uma sobrevida de 5 anos, a existência de metástases faz com que esse valor diminua para 30%<sup>3</sup>.

O objetivo deste artigo é apresentar o caso clínico de um homem seguido no Centro Hospitalar de São João, EPE que obteve diagnósticos citológicos e histológicos discrepantes em lesões precursoras do cancro anal, bem como discutir as razões que podem estar na origem dessas discrepâncias.

## HISTÓRIA CLÍNICA

Em junho de 2015, foi realizada uma citologia do canal anal, em meio líquido, a um homem de 53 anos, HIV positivo, com o resultado de lesão intraepitelial de alto grau (HSIL). Em dezembro de 2015, foi realizada uma biópsia ao canal anal. O diagnóstico foi de displasia de grau moderado do canal anal (AIN2), focal.

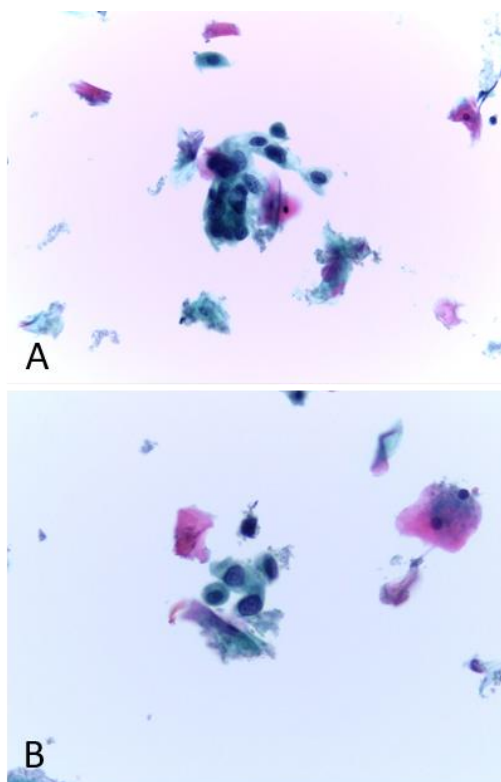
Nos *follow up* seguintes, nomeadamente em junho de 2016, foi realizada uma citologia e uma histologia em que a citologia manteve o resultado de HSIL e a histologia atribuiu o diagnóstico de AIN1. No mês de Agosto, o paciente realizou uma biópsia que manteve o diagnóstico de AIN1.

A citologia em estudo, de outubro de 2016, manteve o diagnóstico de HSIL.

Foi realizada a deteção e tipificação de HPV.

## ACHADOS CITOLÓGICOS

A citologia do canal anal, em meio líquido, de junho de 2015 apresentava-se satisfatória para avaliação, com fundo limpo, onde foi possível observar a presença da zona de transformação representada por células da junção ano-rectal e de células pavimentosas do estrato mais profundo, dispostas em grupos mais individualizados com aumento da relação núcleo/citoplasma, hiper cromasia nuclear, cromatina granular, anisocariose e pleomorfismo (**Fig.1**). Estas alterações celulares são compatíveis com o resultado de HSIL.



**Fig. 1** – Citologia em meio líquido (*ThinPrep®*) – Células parabasais com aumento da relação núcleo/citoplasma, hiperchromasia nuclear, cromatina granular, anisocariose e pleomorfismo – HSIL (**A** e **B**). Coloração de *Papanicolaou*. Ampliação: 400x.

Na avaliação da citologia do canal anal de outubro de 2016, considerada satisfatória para avaliação com presença da zona de transformação (**Fig.2A**), foi possível observar um fundo limpo com presença de células pavimentosas com aumento da relação núcleo/citoplasma, hiperchromasia nuclear, membrana nuclear irregular, cromatina granular, anisocariose e pleomorfismo, compatíveis com o diagnóstico de HSIL (**Fig.2A-D**).

### ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

A histologia do canal anal e da região perianal de dezembro de 2015 apresentou-se concordante com o diagnóstico da citologia do canal anal realizada previamente (junho de 2015), onde foi possível observar epitélio pavimentoso estratificado com coilocitose, lesão intraepitelial pavimentosa de baixo grau

do canal anal (AIN1) (**Fig.3A e B**) e focalmente lesão intraepitelial pavimentosa de alto grau do canal anal (AIN2) (**Fig.3A**).

Contudo, a histologia da biópsia do canal anal realizada em outubro de 2016 não foi concordante com o resultado da citologia anal realizada no mesmo dia. Observou-se mucosa revestida por epitélio pavimentoso estratificado com alterações cito-arquiteturais compatíveis com infecção por HPV, sem evidência de displasia ou alterações de malignidade, tendo sido atribuído o diagnóstico de AIN1.

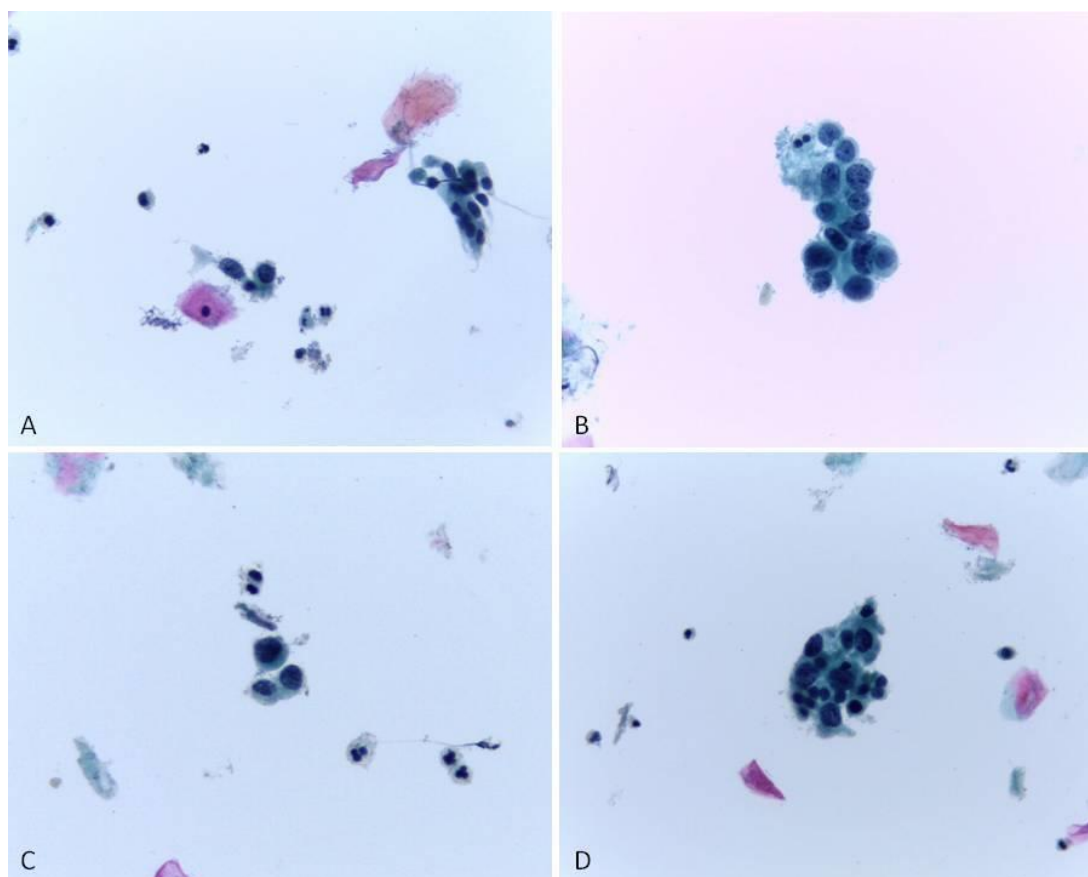
### DETEÇÃO E TIPIFICAÇÃO DE HPV

Simultaneamente ao estudo citológico, em 2016 foi realizada a detecção e tipificação de HPV através do teste *Cobas®*, o qual permite a tipificação de HPV dos tipos 16 e 18 e detecção conjunta de “outros” tipos HPV de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68). Verificou-se a positividade do teste *Cobas®* para a presença de “outros” tipos de HPV de alto risco, sendo negativo para os tipos de HPV 16 e 18.

### DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A citologia do canal anal permite detectar lesões precursoras (AIN1, AIN2 e AIN3), as quais podem evoluir para carcinomas<sup>4-6</sup>. Apesar das lesões precursoras do cancro anal possuírem uma baixa prevalência, alguns estudos mostram que tem vindo a aumentar, principalmente em homens que mantêm relações sexuais com outros homens<sup>4-6</sup>.

Numa citologia do canal anal são encontradas células epiteliais pavimentosas nucleadas superficiais e intermediárias e células pavimentosas anucleadas, bem como células metaplásicas e células colunares rectais – que representam a zona de transição ano-rectal localizada na linha pectínea<sup>2</sup>. Em comparação com a citologia cervico-vaginal, as alterações reparadoras, na citologia do canal anal, são menos frequentes, enquanto as



**Fig. 2** – Citologia em meio líquido (*ThinPrep*®) – Células pavimentosas com aumento da relação núcleo/citoplasma, hiper cromasia nuclear, membrana nuclear irregular, cromatina granulosa, anisocariose e pleomorfismo (**A-D**). Na **Fig.2A**, verifica-se, ainda a presença de um grupo de células colunares rectais, representativas da zona de transformação ano-rectal. Coloração de *Papanicolaou*. Ampliação: 400x.

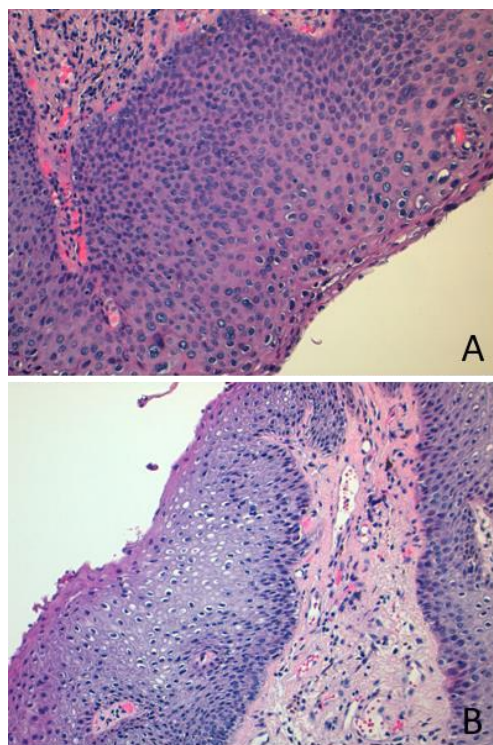
lesões queratinizantes surgem mais vezes<sup>2</sup>. Adicionalmente, o diagnóstico diferencial entre HSIL e carcinoma invasor pode ser problemático porque o conteúdo fecal pode ser difícil de diferenciar dos detritos necróticos associados à diátese tumoral<sup>2</sup>.

Na literatura revista, os valores de especificidade e sensibilidade da citologia anal são díspares, devido à heterogeneidade dos critérios avaliados<sup>7</sup>. Contudo, a especificidade ronda os 32% a 59% e a sensibilidade 69% a 93%<sup>4</sup>.

No presente estudo de caso, existe uma divergência entre o resultado citológico atribuído e o diagnóstico histológico final. Esta discrepância pode estar relacionada com vários fatores, nomeadamente a escassez de bibliografia de apoio ao estudo da citologia do

canal anal, a experiência recente no *screening* destas amostras, assim como a fatores relacionados com o método de colheita.

No que diz respeito à avaliação de amostras citológicas do canal anal, um diagnóstico histológico de displasia moderada (AIN2) corresponde a um resultado citológico de HSIL (que inclui lesões de displasia moderada e grave). Contudo, apesar da displasia moderada observada apenas na biópsia de dezembro de 2015, foi possível constatar a presença de HSIL em todas as citologias do canal anal realizadas. A colheita de amostras citológicas e histológicas pode ser feita em locais relativamente diferentes devido à instrumentação utilizada. Assim, a realização da



**Fig. 3** – Representação histológica da biópsia do canal anal e da região perianal – evidência de infecção por HPV, AIN1 (A e B) e AIN2 focal (A). Coloração de Hematoxilina e Eosina, Ampliação: 200x.

biópsia pode não ter sido tão profunda como a colheita citológica, podendo o escovilhão utilizado na colheita da amostra citológica ter conseguido alcançar uma parte mais profunda do canal anal.

O aumento da incidência das lesões do canal anal na população masculina está associado à infecção por HPV<sup>4-6,8,9</sup>. Por sua vez, a infecção por HPV tem, ainda, uma maior prevalência em indivíduos imunocomprometidos devido à infecção por HIV ou em indivíduos transplantados imunodeprimidos, os quais apresentam, consequentemente, uma maior incidência de lesões intraepiteliais do canal anal<sup>4-6,8,9</sup>. Por este motivo, é aconselhada a estes indivíduos a realização de rastreio citológico anal, a qual é prática comum em algumas unidades hospitalares em Portugal, como é o caso do Centro Hospitalar São João, EPE.

A infecção por vários tipos de HPV de alto risco está associada à presença e progressão de lesões displásicas<sup>9</sup>. Em indivíduos HIV positivos, com lesões AIN 2/3, a infecção por HPV é mais frequente por tipos de alto risco, principalmente do tipo 16, 18, 58 e 45. Por sua vez, em lesões AIN1 a infecção ocorre tanto por tipos de HPV de alto risco como de baixo risco, principalmente dos tipos 6, 11, 16, 39 e 42<sup>5</sup>.

O teste Cobas® permite a deteção e tipificação de HPV de alto risco. No entanto, os tipos de HPV de baixo risco, por exemplo 6 e 11, que são alguns dos principais tipos incidentes nas lesões AIN1, também podem estar na origem do desenvolvimento de cancro anal por desenvolvimento deste tipo de lesões precursoras. A persistência do vírus pode levar ao desenvolvimento de lesões ou ao seu agravamento.

O risco de indivíduos infetados com HIV desenvolverem cancro anal, mesmo quando sujeitos a terapias retrovirais ativas pode ocorrer, uma vez que o tratamento não elimina o risco de desenvolver alterações displásicas<sup>4,9</sup>. Isto pode explicar o facto de o paciente ter continuamente lesões de baixo grau no canal anal, as quais, sem tratamento efetivo, podem evoluir para lesões mais severas. O cancro anal tem como forma-padrão de terapia a combinação de radiação e quimioterapia, embora possam surgir efeitos colaterais significativos<sup>3</sup>. Outros tipos de tratamento aplicados em tumores de pequenas dimensões são ressecções cirúrgicas em que o esfíncter anal é preservado, como por exemplo a crioterapia, o laser, a coagulação infra-vermelha e a fulguração, ou terapias tópicas, como por exemplo o Imiquimod, o ácido tricloroacético e o 5-fluorouracil<sup>3</sup>. Em casos raros, é necessário recorrer a uma ressecção abdominoperineal onde o ânus e o reto são removidos, o que exige uma colostomia<sup>3</sup>.

Concluindo, a infecção pelo HPV em indivíduos imunocomprometidos é um dos principais fatores para o desenvolvimento de

câncer anal pelo que se torna importante o desenvolvimento de métodos de prevenção e rastreio nos grupos de risco, nomeadamente através da vacinação e da realização periódica de citologia do canal anal<sup>5,10</sup>.

A qualidade destes rastreios depende, essencialmente, da colheita e uma vez que esta é uma metodologia relativamente recente e, consequentemente, com escassa literatura de apoio, reveste-se de extrema importância a formação no sentido de melhorar o rastreio citológico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medical Advisory Secretariat. Anal dysplasia screening: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2007; 7(4).
2. Nayar R, Wilbur DC, Solomon D. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 2008.
3. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: Key differences. *Cancer Cytopathol* 2011; 119: 5–19.
4. Leeds IL, Fang SH. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 41–51.
5. Gohy L, Gorska I, Rouleau D, et al. Genotyping of human papillomavirus DNA in anal biopsies and anal swabs collected from HIV-seropositive men with anal dysplasia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 32–39.
6. Álvarez-Argüelles ME, Melón S, Junquera ML, et al. Human Papillomavirus Infection in a Male Population Attending a Sexually Transmitted Infection Service. *PLoS One* 2013; 8: 1–6.
7. Roberts JM, Thurloe JK. Comparison of the performance of anal cytology and cervical cytology as screening tests. *Sex Health* 2012; 9: 568–573.
8. Lin GG, Scott JG. HPV DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. 2012; 100: 130–134.
9. González C, Torres M, Benito A, et al. Anal squamous intraepithelial lesions are frequent among young HIV-infected men who have sex with men followed up at the Spanish AIDS Research Network Cohort (CoRIS-HPV). *Int J Cancer* 2013; 133: 1164–1172.
10. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 2109–2111.