

## Lesões pavimentosas com envolvimento glandular: citologia convencional *versus* citologia de base líquida

Oliveira T\* <sup>1</sup>†, Azevedo V<sup>1</sup> †, Dominguez R<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Pedro Hispano; Unidade Local de Saúde de Matosinhos – EPE, Portugal

† Estes autores contribuíram de igual modo na realização do trabalho

Recebido: março 2017/ Publicado: novembro 2017

<https://doi.org/10.26537/citotech.v0i3.2284>

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

Telma Oliveira

[telmah\\_18@hotmail.com](mailto:telmah_18@hotmail.com)

### **RESUMO**

Portugal é o país da Europa Ocidental com a maior taxa de incidência de cancro do colo do útero, sendo a sua principal causa a infeção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV). A citologia cérvico-vaginal é o método de rastreio mais utilizado para a prevenção e deteção do cancro do colo do útero, quer por meio convencional, quer por base líquida. As preparações citológicas convencionais apresentam mais desvantagens do que as preparações de base líquida, no entanto, quando se trata de lesões glandulares, tanto a citologia convencional como a de base líquida apresentam algumas limitações. No presente trabalho, relata-se o caso de uma mulher de 31 anos cujos resultados dos exames citológicos de rastreio divergem dos diagnósticos histológicos. Com este estudo, pretende-se salientar as limitações do esfregaço convencional quando comparado com a citologia de base líquida no diagnóstico de lesões glandulares.

**Palavras-chave:** citologia convencional, citologia de base líquida, lesão intraepitelial de alto grau, envolvimento glandular, HPV

## INTRODUÇÃO

Todos os anos são diagnosticados cerca de mil novos casos de cancro do colo do útero em Portugal, sendo este o mais comum dos tumores do sistema reprodutor feminino, representando cerca de 6% de todos os cancros nas mulheres<sup>1</sup>.

O cancro do colo do útero é o quarto cancro mais comum na Europa<sup>2</sup>, sendo que Portugal é o país da Europa Ocidental com a taxa de incidência mais elevada<sup>3</sup>.

As lesões precursoras do cancro do colo do útero (neoplasia intraepitelial cervical - CIN) e lesões intraepiteliais pavimentosas (SIL) são subclassificadas em dois graus: lesões de baixo grau (condilomas, CIN I/LSIL – lesão intraepitelial de baixo grau) e de alto grau (CIN II-III/HSIL – lesão intraepitelial de alto grau). A classificação histológica é baseada em critérios citomorfológicos e arquiteturais que incluem a proporção da espessura epitelial envolvida por células imaturas, o nível até ao qual são vistas figuras mitóticas, a presença de figuras mitóticas atípicas, empilhamento nuclear, pleomorfismo e perda da polaridade das células<sup>4</sup>.

As lesões pavimentosas podem envolver as glândulas endocervicais, sendo esta situação mais frequente em lesões intraepiteliais de alto grau. Está descrito na literatura que o envolvimento das glândulas endocervicais está presente em, aproximadamente, 40% das lesões de alto grau, o que é cerca de quatro vezes mais frequente do que se verifica relativamente às lesões de baixo grau<sup>4</sup>.

O resultado citopatológico nem sempre é muito preciso, sendo que tanto a citologia convencional como a citologia de base líquida (CBL) apresentam limitações. No diagnóstico de lesões glandulares, a citologia convencional é mais sensível, e a citologia de base líquida é mais específica<sup>5</sup>. A CBL leva a uma redução significativa do número de casos com o

resultado citológico de “significado indeterminado”. As amostras de CBL oferecem um fundo limpo, uma distribuição uniforme das células, uma diminuição no tempo de *screening* e um melhor tratamento das amostras hemorrágicas e inflamatórias<sup>7</sup>.

## APRESENTAÇÃO DO CASO

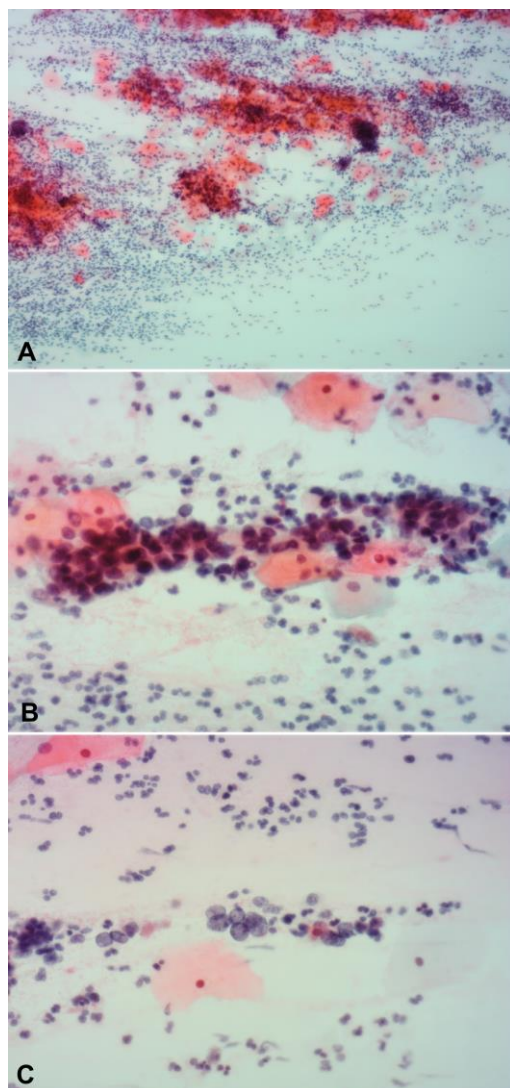
Citologia convencional de uma mulher de 31 anos realizada num rastreio oportunista realizado pelo Centro de Saúde da Unidade Local de Saúde de Matosinhos.

O esfregaço obtido apresenta um fundo obscurecido por sangue e inflamação (**Fig.1A**) onde se observam alguns núcleos nus e grupos de células com atipia, não sendo possível avaliar devidamente as suas características citoplasmáticas e nucleares (**Fig.1B** e **Fig.1C**). O resultado da citologia foi “células pavimentosas atípicas, não excluir HSIL” (ASC-H).

Posteriormente, a paciente foi encaminhada para consulta do Hospital onde realizou simultaneamente uma CBL e uma biópsia do colo uterino.

Tal como se encontra ilustrado na **Fig.2**, a citologia de base líquida apresenta um fundo limpo, onde é possível observar alguns núcleos nus e grupos de células atípicas, núcleos excêntricos e ligeiramente hiper cromáticos e com relação núcleo/citoplasmática aumentada. No entanto, não foi possível avaliar os detalhes da cromatina nem distinguir com precisão se se tratava de grupos de células pavimentosas ou glandulares (**Fig.2A** e **Fig.2B**). O resultado citológico da citologia de base líquida foi ASC-H e células glandulares atípicas (AGC) endocervicais.

Por sua vez, a biópsia evidenciou uma atipia progressiva, com núcleos displásicos em cerca de dois terços da espessura epitelial (**Fig.3**), compatível com o diagnóstico de CIN II.

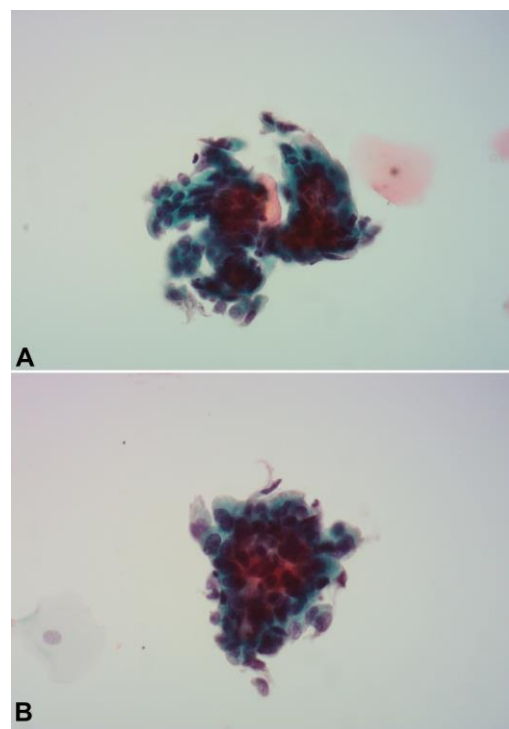


**Fig. 1** – Esfregaço convencional, amostra limitada por excesso de inflamação: (A) fundo obscurecido por sangue e inflamação (100 x); (B) grupo de núcleos nus presentes no esfregaço (400x); (C) grupo de núcleos nus presentes no esfregaço (400x). Coloração de *Papanicolaou*.

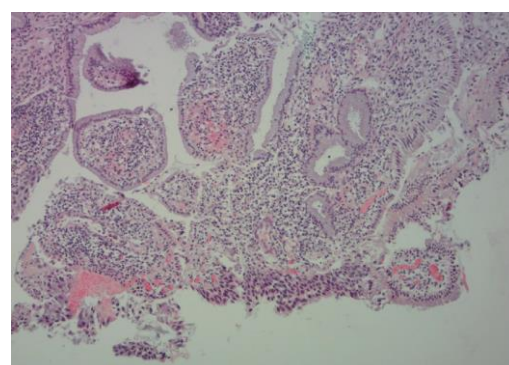
Foi ainda efetuada, na CBL, a detecção e tipificação do Vírus do Papiloma Humano (HPV), pelo teste *Abbott*®, sendo o resultado positivo para HPV16.

No material da biópsia foi realizado um teste imunohistoquímico para marcação de p16 e ki67, cujo resultado foi duplamente positivo, evidenciando proliferação celular em cerca de dois terços da espessura do epitélio (**Fig. 4A**) assim como nas glândulas endocervicais (**Fig. 4B**).

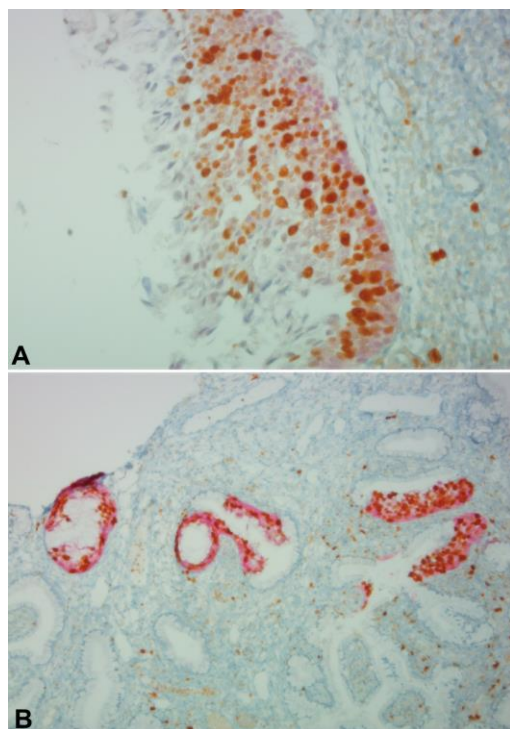
No seguimento clínico, a paciente foi submetida a uma conização, cujo exame histológico revelou a presença de células displásicas em toda a espessura do epitélio e nas glândulas endocervicais (**Fig.5**), compatível com o diagnóstico de “carcinoma *in situ* com envolvimento das glândulas endocervicais”, observando-se também cervicite crônica.



**Fig. 2** – Em **A** e **B** observam-se grupos de células com atipia e hiper cromasia, não sendo possível concluir acerca da origem pavimentosa e/ou glandular. Citologia de base líquida - *ThinPrep*®, coloração de *Papanicolaou*, 400x.



**Fig. 3** – Representação histológica da biópsia do colo uterino em que se verifica a presença de células displásicas em cerca de dois terços da espessura epitelial. Coloração de Hematoxilina e Eosina, 100x.



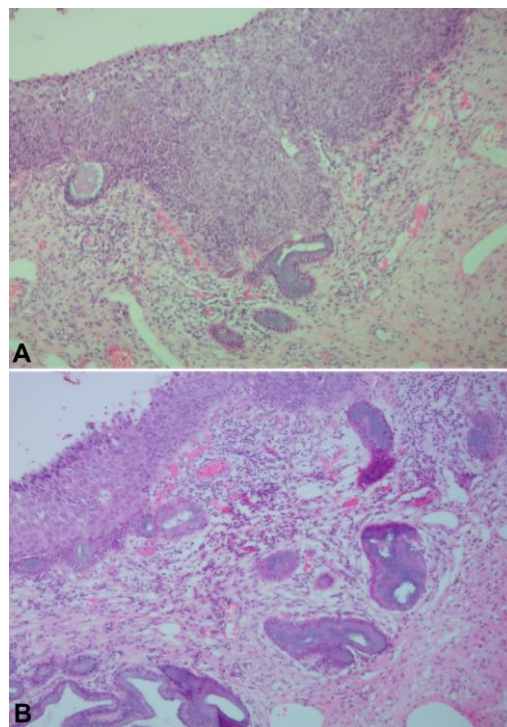
**Fig. 4** – Marcação imunohistoquímica com os marcadores ki67 e p16: (A) marcação positiva com ki67/p16 em dois terços do epitélio pavimentoso (400x); (B) marcação positiva com ki67/p16 nas glândulas endocervicais (200x).

## ANÁLISE e DISCUSSÃO

Com o estudo deste caso foi possível avaliar algumas vantagens da CBL em relação à citologia convencional.

No esfregaço convencional do caso relatado foi possível observar escassos grupos de células atípicas e núcleos nus, no entanto, poderiam estar presentes outras células atípicas, relevantes para o resultado, mas de difícil observação devido ao excesso de inflamação e sangue. Na citologia de base líquida foi também possível observar grupos semelhantes de células atípicas, mas com maior definição nuclear e citoplasmática, com a vantagem de o fundo da amostra não estar obscurecido por sangue nem inflamação. Pelo exposto, as limitações inerentes à qualidade do esfregaço convencional podem interferir na

sensibilidade e especificidade do resultado citológico e no *follow-up* da lesão.



**Fig. 5** – Representação histológica de um fragmento de conização em que se observa a ocupação de toda a espessura do epitélio por células displásicas (A), mostrando também o envolvimento das glândulas endocervicais por massas de células displásicas (B). Coloração de Hematoxilina e Eosina, 100x.

O estudo citológico das amostras obtidas não permitiu a atribuição de um resultado específico de “Lesão intraepitelial de alto grau com extensão às glândulas endocervicais”, quer pela limitação da amostra convencional, quer pela dificuldade de interpretação das células atípicas escassas presentes na CBL.

O excesso de sangue poderá ter provocado o obscurecimento das células atípicas presentes na amostra, o que poderia ter resultado num diagnóstico errado de “negativo para lesão intraepitelial ou neoplasia maligna” (NILM).

A sensibilidade e a especificidade da citologia têm vindo a ser melhoradas pelo desenvolvimento da CBL através da redução do fundo hemorrágico e inflamatório, da

distribuição homogénea de células e de uma fixação e coloração mais adequadas<sup>7</sup>.

Segundo *Bethesda*, neste tipo de lesão pavimentosa com envolvimento glandular, algumas características citológicas podem ser comuns ou muito idênticas às lesões glandulares<sup>7</sup>.

Nas lesões com envolvimento glandular, os agrupamentos celulares podem ser interpretados erradamente como tendo origem glandular. Características de lesão com origem pavimentosa incluem agrupamentos desorganizados de células, que apresentam perda de coesão e achatamento das células na periferia do grupo. O citoplasma é finamente vacuolizado, o que inicialmente pode sugerir um processo glandular, mas numa observação mais detalhada verifica-se que esses agrupamentos não exibem características de diferenciação glandular, como núcleos basais, formações colunares planas e pseudoestratificação. Um fator importante para determinar se essas células têm origem pavimentosa ou glandular é a observação de células pavimentosas displásicas perto dos agrupamentos celulares atípicos<sup>7</sup>.

Além da arquitetura celular, as características nucleares podem também ajudar na identificação da origem da lesão, pois o padrão da cromatina nas lesões pavimentosas não é tão grosseiramente granular como no adenocarcinoma *in situ* (AIS)<sup>6</sup> e é possível observar nucléolos no HSIL com envolvimento glandular, apesar de menos proeminentes do que no AIS<sup>7</sup>.

É de reter que uma lesão pavimentosa e lesão glandular podem coexistir<sup>7</sup>.

A dificuldade inerente ao diagnóstico de lesões pavimentosas com envolvimento glandular é minimizada pela interpretação conjunta da citologia com a histologia, e por meios complementares como a pesquisa de HPV e estudo imunohistoquímico com p16 e ki67.

A maioria das neoplasias glandulares está associada a HPV de alto risco, sendo os mais comuns os tipos 16 e 18<sup>8</sup>. Por outro lado, de acordo com estudos anteriores, a maioria das lesões intraepiteliais de alto grau, CIN II e CIN III, apresenta uma marcação difusa e fortemente positiva para p16 e tem um índice ki67 elevado<sup>9</sup>. No presente estudo de caso, a presença de HPV de alto risco e a marcação dupla positiva para p16/ki67, permitem concluir que houve integração do DNA do vírus nas células do hospedeiro<sup>6</sup>.

Desta forma, no presente caso foi possível relacionar o resultado citológico de ASC-H e AGC com o diagnóstico histológico de CIN II na biópsia e de “carcinoma *in situ* com extensão às glândulas endocervicais” na peça de conização.

## CONCLUSÃO

Com este caso, pretende-se mostrar o grau de limitação da citologia convencional em relação à CBL, nomeadamente em caso de lesão pavimentosa com envolvimento glandular, cujo diagnóstico requer uma observação cuidadosa da arquitetura, detalhe nuclear e da morfologia celular, pois tem implicação no *follow-up* e tratamento da paciente.

No caso referido, o resultado citológico foi de ASC-H e AGC. A realização de conização, teste de HPV e estudo imunohistoquímico permitiu um diagnóstico específico, levando a um tratamento e *follow-up* adequados. Contudo, realça-se o facto da CBL ter permitido a observação de características citomorfológicas de lesão pavimentosa e glandular.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Pedro Hispano, EPE, nomeadamente à Dr.<sup>a</sup> Mrinalini Honavar pela permissão para a utilização deste estudo de caso e à Dr.<sup>a</sup> Fátima Magalhães pela ajuda na seleção das imagens. Um agradecimento especial ao técnico Amaro

Frutuoso pela disponibilidade e colaboração na parte laboratorial e na obtenção das imagens.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. InfoCancro - Tudo sobre cancro [Internet]. InfoCancro - [www.infocancro.com](http://www.infocancro.com). 2017 [cited 21 December 2016]. Available from: <http://www.roche.pt/sites-tematicos/infocancro/index.cfm/tipos/cancro-do-utero/>
2. Fact Sheets by Population [Internet]. Globocan.iarc.fr. 2017 [cited 20 December 2016]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
3. Oncologia I. Cancro do colo do útero - O que é? | Instituto CUF de Oncologia [Internet]. Saudecuf.pt. 2017 [cited 21 December 2016]. Available from: <https://www.saudecuf.pt/oncologia/o-cancro/cancro-do-colo-do-utero>
4. Nagi CSchlosshauer P. Endocervical glandular involvement is associated with high-grade SIL. *Gynecologic Oncology*. 2006;102(2):240-243.
5. Moreira M, Longatto Filho A, Castelo A, de Barros M, Silva A, Thomann P et al. How accurate is cytological diagnosis of cervical glandular lesions?. *Diagnostic Cytopathology*. 2008;36(4):270-274.
6. Gupta, N., Nijhawan, R., Srinivasan, R., Suri, V., Rajwanshi, A. and Singh, V. (2015). Liquid-based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears: Experience from the first 1000 split samples. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 58(1), p.17.
7. Nayar RWilbur D. *The Bethesda system for reporting cervical cytology*. 3rd ed. Springer; 2015
8. McCluggage W. New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology*. 2012;62(1):138-160.
9. von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M, Schmidt D, Bergeron C. Biomarkers for cervical cancer screening: the role of p16INK4a to highlight transforming HPV infections. *Expert Review of Proteomics*. 2012;9(2):149-163.