

Importância da citologia na deteção de lesões do endométrio

Santos B¹, Oliveira C², Ramos S², Gomes N², Oliveira D², Silva AS², Adriano A², Luís A² e Mendonça P¹

¹Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa – Instituto Politécnico de Lisboa, Portugal

²Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

Recebido: novembro 2018/ Publicado: dezembro 2018

***Autor correspondente:**

David Oliveira

david.gramaco.oliveira@gmail.com

RESUMO

O presente estudo reporta a citologia de uma mulher de 66 anos, que apresenta um epitélio atrófico com fundo inflamatório. Identificaram-se agregados tridimensionais de células glandulares com sobreposição celular, anisocariose, aumento nuclear, hiper Cromasia moderada, presença de nucléolos e cromatina grosseira, irregularmente distribuída. O diagnóstico citológico foi de células glandulares atípicas sem outra especificação, com inflamação. Posteriormente, realizou-se uma biópsia cujo diagnóstico foi carcinoma endometrial de tipo endometrióide. A paciente foi submetida a histerectomia total com anexectomia bilateral, confirmando-se o diagnóstico da biópsia.

O diagnóstico de células glandulares atípicas é definido pela presença de células glandulares com alterações que ultrapassam as reativas/reparativas, mas sem características inequívocas de adenocarcinoma. No follow-up a maioria destes casos representa uma condição benigna. No entanto, um subconjunto significativo revela uma lesão pavimentosa de alto grau ou uma lesão neoplásica glandular, não sendo incomum a associação entre o diagnóstico de células glandulares atípicas e a presença de adenocarcinomas do colo uterino, endométrio, ovário e trompa de Falópio. A citologia tem uma especificidade relativamente elevada na deteção de patologia endometrial, apresentando um papel preponderante no diagnóstico de neoplasias. Neste caso, o reconhecimento de células glandulares atípicas, conduziu ao diagnóstico de carcinoma endometrial.

Palavras-chave: Citopatologia; Células glandulares atípicas; Adenocarcinoma endometrial.

APRESENTAÇÃO DO CASO

O caso em estudo diz respeito a uma mulher de 66 anos, em que a informação clínica disponibilizada referia apenas tratar-se de um exame de rotina de uma mulher na menopausa. Foi enviada para o serviço de Anatomia Patológica uma amostra de citologia ginecológica em meio líquido (*ThinPrep*®), tendo sido processada no equipamento *Autoloader*® e corada com a coloração de *Papanicolaou*.

Na avaliação microscópica observou-se um fundo com infiltrado inflamatório e presença de lubrificante, sobre o qual eram visíveis células parabasais compatíveis com epitélio atrófico e três agregados tridimensionais e hiper Cromáticos de células glandulares (**Fig.1**). Em maior ampliação verificou-se que os agregados apresentavam sobreposição celular, irregularidade da membrana nuclear, hiper Cromasia moderada, variação no tamanho e forma dos núcleos, presença de nucléolos e cromatina grosseira, irregularmente distribuída (**Fig.2A e 2B**).

Verificou-se que alguns grupos apresentavam aumento nuclear e citoplasma abundante (mas com relação núcleo/citoplasma aumentada) (**Fig.3 e Fig.4**). Estas características celulares poderiam sugerir tratar-se de uma lesão glandular de origem endocervical. Contudo, também se identificaram pequenos agrupamentos celulares com núcleos ligeiramente aumentados, hiper Cromáticos, citoplasma escasso e ocasionalmente vacuolizado (**Fig.5**) que poderiam corresponder a uma lesão glandular de origem endometrial.

Estes achados citológicos, aliados à ausência de diátese tumoral, conduziram ao diagnóstico citológico de Células Glandulares Atípicas (AGC) NOS (do inglês, *Not Otherwise Specified*), em vez de adenocarcinoma¹⁻³.

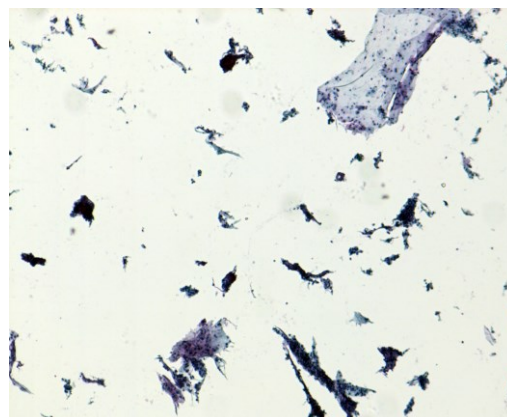


Fig.1 - Aspecto global da lâmina citológica (*ThinPrep*®, Coloração de *Papanicolaou*, 100x)

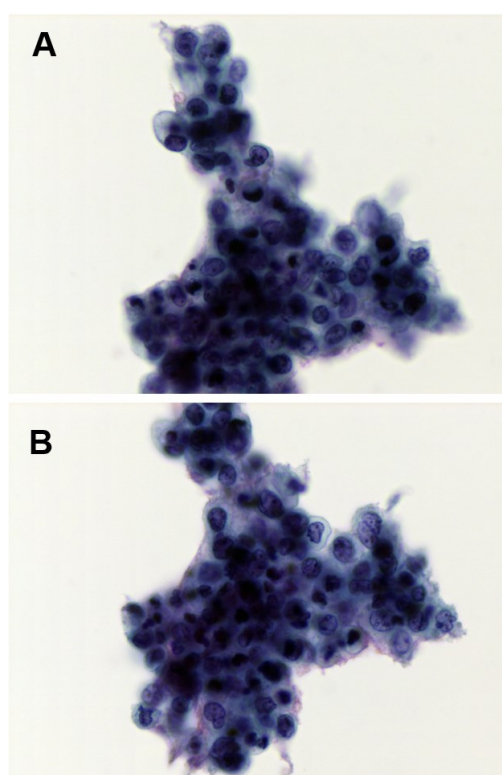


Fig.2 - Tridimensionalidade do agregado celular em diferentes planos de focagem. Em **A** observa-se anisocariose e citoplasma vacuolizado. Em **B** observa-se a presença de nucléolos e irregularidades de membrana nuclear (*ThinPrep*®, Coloração de *Papanicolaou*, 400x).

PROPOSTA INICIAL DE DIAGNÓSTICO

O resultado da citologia foi de AGC NOS com inflamação, visto que os grupos de células glandulares observados apresentavam características citológicas quer do tipo endocervical, quer do tipo endometrial, não

sendo possível classificá-los quanto à sua origem.

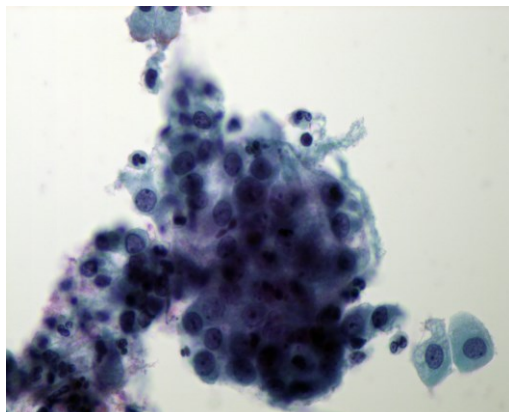


Fig.3 - Anisocariose e presença de nucléolos (*ThinPrep®*, Coloração de *Papanicolaou*, 400x).

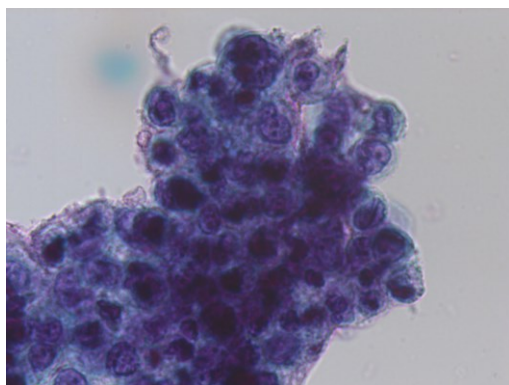


Fig.4 - Anisocariose, citoplasma abundante e nucléolos evidentes (*ThinPrep®*, Coloração de *Papanicolaou*, 630x).

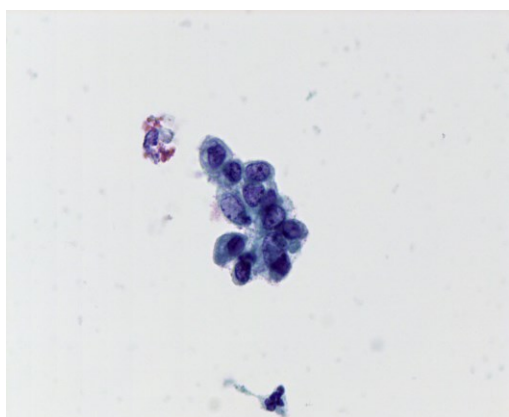


Fig.5 - Pequeno grupo de células com núcleos ligeiramente aumentados, hiper cromáticos, com citoplasma escasso, ocasionalmente vacuolizado (*ThinPrep®*, Coloração de *Papanicolaou*, 400x).

ANÁLISE DO CASO

A maioria dos casos com resultado citológico de AGC representa uma condição benigna como a metaplasia tubária, reparação, pólipos, hiperplasia microglandular, presença de células Aria–Stella, alterações celulares provocadas pela radioterapia e por colheitas vigorosas e ainda amostras contendo células do segmento uterino inferior¹. No entanto, um subconjunto significativo revela uma lesão pavimentosa de alto grau ou uma lesão neoplásica glandular^{1,4,5}, não sendo incomum que este resultado indique a presença de adenocarcinomas do colo uterino, endométrio, ovário ou trompa de Falópio⁶⁻⁸.

A avaliação citológica colocou-nos perante várias hipóteses de diagnóstico cujos critérios se resumem na **Tabela 1** e **Tabela 2**.

Tabela 1. Distinção entre células endometriais atípicas, células endocervicais atípicas e Adenocarcinoma *in situ*

	CÉLULAS ENDOMETRIAIS ATÍPICAS	CÉLULAS ENDOCERVICAIS ATÍPICAS	ADENOCARCINOMA <i>IN SITU</i>
TIPO DE CÉLULAS	Endometrial	Endocervical	Endocervical
ARQUITETURA	Agregados tridimensionais e células isoladas	Folhetos bem organizados	Rosetas, <i>feathering</i> , sobreposição celular
CITOPLASMA	Abundante, finamente vacuolizado	Abundante	Escasso, finamente vacuolizado, limites citoplasmáticos indefinidos
RELAÇÃO NÚCLEO CITOPLASMA	Elevada	Baixa	Elevada (o núcleo ocupa até 2/3 do citoplasma)
NÚCLEOS	Ovais, redondos	Ovais, redondos	Ovais, alongados
MEMBRANA NUCLEAR	Lisa e/ou irregular	Lisa, ligeiramente irregular, com reforço da membrana	Lisa e/ou irregular, com espessamento
CROMATINA	Grosseira, hiper cromática	Granular, uniformemente distribuída, hipocromática	Grosseira a finamente granular, uniformemente distribuída, hiper cromática
NUCLÉOLO	Pequeno e único ou ausente	Em todos os núcleos, únicos ou múltiplos, pequenos ou moderadamente aumentados	Inconspícuos a proeminentes

Adaptado de *Thinprep Pap Test Morphology Reference Atlas*⁹

Neste caso, os achados citológicos aliados à ausência de diátese tumoral, conduziram ao resultado de AGC NOS, em vez de adenocarcinoma¹⁰.

Perante este resultado, tornou-se necessária a realização de colposcopia e biópsia seguindo as *guidelines* recomendadas pela *American Society for Colposcopy and*

Cervical Pathology (ASCCP) e pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG).

A amostra resultante da biópsia era constituída por sangue e fragmentos de endométrio. Identificaram-se células colunares com núcleos aumentados, hiper cromáticos e nucléolos evidentes, dispostas em agrupamentos glandulares com áreas de diferenciação pavimentosa e presença de mitoses (**Fig.6**), levando ao diagnóstico de carcinoma endometrióide pouco diferenciado - Grau 3 (>50% de áreas com padrão sólido)⁸.

Tabela 2. Distinção entre Carcinoma endocervical, endometrial e extrauterino

	CARCINOMA ENDOCERVICAL	CARCINOMA ENDOMETRIAL	CARCINOMA EXTRAUTERINO
CELULARIDADE	Hiper celular	Hipocelular (+ comum)	Raras células
PADRÃO	rosetas, folhetos com <i>feathering</i> , células isoladas	Pequenos agregados, raras papilas, células isoladas	Depende do tumor primário
DIÁTESE	Presente	Presente (aquosa ou subtil) ou ausente	Normalmente ausente
CÉLULAS	Ovais, colunares, pleomórficas	Redondas, irregulares, geralmente pequenas	Variável
NÚCLEOS	Ovais, alongados, pleomórficos, vesiculares	Redondos, irregulares	Variável
CITOPLASMA	Mucina +	Vacúolos degenerativos	Variável
SIL/CARCINOMA PAVIMENTOSO	Presente em >50%	Ausente	Ausente
HPV DE ALTO RISCO	Positivo, na maioria dos casos	Negativo	Negativo
P16	Forte marcação nuclear e citoplasmática	Marcação focal, exceto nos adenocarcinomas de alto grau e serosos	Variável

Adaptado de Solomon D, 2014¹

O carcinoma endometrióide apresenta tipicamente uma arquitetura glandular ou viloglandular, revestida por epitélio colunar estratificado, com arquitetura ramificada complexa e hiper celular. O citoplasma das células neoplásicas é eosinófilo e granular. A atipia nuclear é, geralmente, ligeira a moderada, com nucléolos pouco evidentes, à exceção dos carcinomas pouco diferenciados. O índice mitótico é altamente variável⁸.

Os carcinomas endometrióides são classificados tendo em conta as características arquiteturais: os que apresentam 5% ou menos de crescimento sólido são considerados de

grau 1, entre 6% a 50% de grau 2 e com mais de 50% de crescimento sólido da neoplasia, são considerados de Grau 3 (como o caso apresentado neste estudo)⁸.

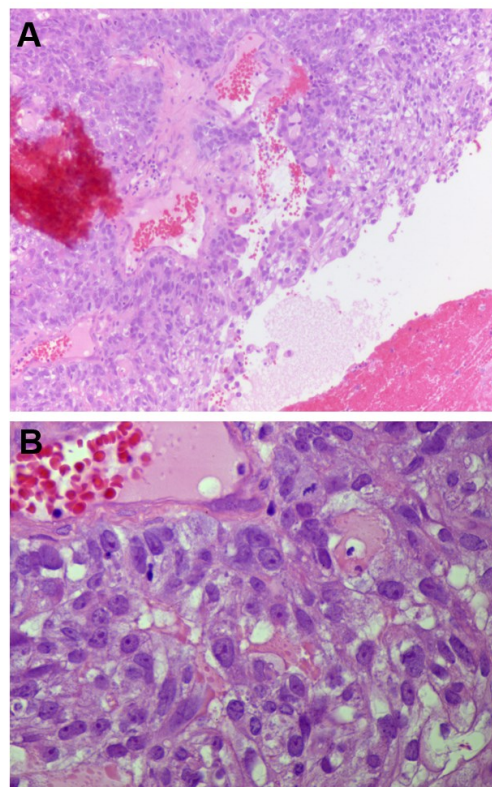


Fig.6 – Em **A**, observa-se amostra constituída por sangue e fragmentos de endométrio onde se identifica carcinoma endometrióide pouco diferenciado – grau 3 (>50% de áreas com padrão sólido), 100x; Em **B**, observa-se o detalhe celular e nuclear, 400x (Coloração de Hematoxilina-eosina).

Entre 10 a 25% dos carcinomas endometrióides, contêm focos de diferenciação pavimentosa que se apresenta com a formação de pérolas de queratina, pontes intercelulares ou massas sólidas de células com citoplasma denso, oranjófilo, abundante, com formato poligonal e membranas celulares distintas. Nestes casos, é importante reconhecer a diferenciação pavimentosa, já que esta não está incluída na estimativa do crescimento sólido para classificar o adenocarcinoma endometrióide⁸.

A paciente foi submetida a histerectomia total com anexectomia bilateral, confirmando-

se o diagnóstico da biópsia (**Fig.7**). O estadiamento, a idade, o grau histológico, a invasão miometrial e a invasão linfovascular são os fatores preditivos mais importantes no prognóstico da doença⁸. No caso em estudo foi documentada a invasão miometrial em toda a espessura, a invasão da serosa e a ausência de invasão linfovascular.

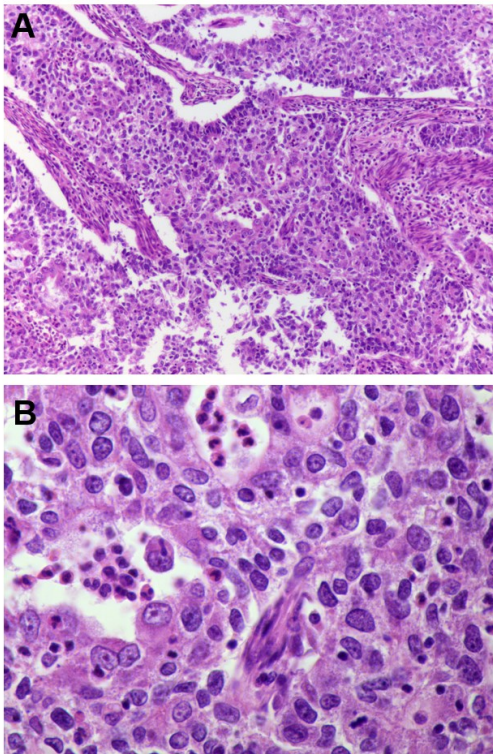


Fig.7 – Em **A** e **B**, observa-se representação histológica de Carcinoma do Endométrio, de tipo endometrióide, pouco diferenciado (G3) com invasão miometrial e da serosa (Coloração de Hematoxilina-eosina; **A**, 100x; **B**, 400x).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o carcinoma endometrial representa cerca de 75% dos casos de cancro do corpo do útero, com a idade média de diagnóstico aos 63 anos. Cerca de 90% das pacientes apresenta hemorragias vaginais e dor pélvica⁸.

A interpretação de células glandulares atípicas para a deteção precoce de neoplasia glandular do trato genital feminino, continua a

ser um grande desafio na citopatologia ginecológica¹¹. Parte desse desafio inclui especificar a origem das alterações (endometrial ou endocervical), o que tem impacto no seguimento das utentes. Quando as alterações são em células endometriais deve efetuar-se um estudo da cavidade endometrial, com biópsia do endométrio e um estudo do endocolo, além de ecografia pélvica para excluir patologia anexial¹². Neste caso, assim como numa percentagem de outros casos com resultado de AGC, não foi possível fazer esta distinção o que levou a uma conclusão de AGC, NOS, cujo seguimento foi colposcopia e biópsia do endocolo.

A citologia tem uma especificidade relativamente elevada na deteção de patologia endometrial⁷. Neste caso apresentou um papel preponderante, uma vez que possibilitou o reconhecimento de células glandulares com atipia que exigiram um follow-up por biópsia, permitindo chegar ao diagnóstico de carcinoma endometrial. Nestes tumores, especialmente nos bem diferenciados, as alterações celulares são muito subtis, por vezes difíceis de interpretar devido ao número reduzido de células esfoliadas e à má preservação das mesmas, levando ao diagnóstico de AGC¹.

Apesar da citologia ser utilizada como teste de rastreio para deteção de lesões intra-epiteliais pavimentosas, a evolução na compreensão da carcinogénese glandular e a consequente especificidade dos critérios citomorfológicos, tornaram possível a deteção de lesões glandulares, com maior sensibilidade e precisão. No entanto, é importante ter em conta que uma interpretação citológica de AGC (endocervical ou endometrial) significa um risco acrescido de malignidade e não a presença de uma lesão precursora de neoplasia¹³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 2nd ed. Springer; 2014. 123-153 p.
2. Cibas ES, Ducatman BS. Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014. 59 p.
3. Leopold G. Koss MRM. Koss' Diagnostic cytology and it's histologic bases. Lippincott Williams and Wilkins. 2006. 714-737 p.
4. Kim TJ, Kim HS, Park CT, Park IS, Hong SR, Park JS, et al. Clinical Evaluation of Follow-up Methods and Results of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS) Detected on Cervicovaginal Pap Smears. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1999 May;73(2):292–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009082589995360X>.
5. Eltabbakh GH, Lipman JN, Mount SL, Morgan A. Significance of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance on ThinPrep Papanicolaou Smears. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2000 Aug;78(2):245–50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825800958840>.
6. DeSimone CP, Day ME, Tovar MM, Dietrich CS, Eastham ML, Modesitt SC. Rate of Pathology From Atypical Glandular Cell Pap Tests Classified by the Bethesda 2001 Nomenclature. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 Jun;107(6):1285–91. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-200606000-00012>.
7. Chen L, Zarka M, Shorie J, Booth C, Brainard J. Atypical endometrial cells and atypical glandular cells favor endometrial origin in Papanicolaou cervicovaginal tests: Correlation with histologic follow-up and abnormal clinical presentations. *Cytojournal* [Internet]. 2014;11(1):29. Available from: <http://www.cytojournal.com/text.asp?2014/11/1/29/144686>.
8. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th Ed, International Agency for Research on Cancer, 2014. 126-128p.
9. Thinprep Pap Test Morphology Reference Atlas, 93p.
10. Kennedy AW, Salmieri SS, Wirth SL, Biscotti C V., Tuason LJ, Travarca MJ. Results of the Clinical Evaluation of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGCUS) Detected on Cervical Cytology Screening. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1996 Oct;63(1):14-8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009082589690270X>
11. Pradhan D, Li Z, Ocque R, Patadji S, Zhao C. Clinical significance of atypical glandular cells in Pap tests: An analysis of more than 3000 cases at a large academic women's center. *Cancer Cytopathol* [Internet]. 2016 Aug;124(8):589–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncy.21724>.
12. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso sobre infecção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo, vulva e vagina, 2014. 39-42p.
13. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical Significance of Atypical Glandular Cells on Cervical Cytology. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 Mar;107(3):701–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-200603000-00025>.