

# Vaginal cytology with suspicion of squamous intraepithelial lesion of undetermined grade: a case report

Almeida B<sup>1</sup>, Mendonça P<sup>1</sup> and Fagulha R<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa– Instituto Politécnico de Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Received: January 2015/ Published: April 2015

## **Corresponding author:**

Bruna Almeida

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Av. D. João II, lote 4.69.01, Parque das Nações, 1990-096 Lisboa.

[bruna.cc.almeida@gmail.com](mailto:bruna.cc.almeida@gmail.com)

## **ABSTRACT**

This article reports a case of a 42 year-old female patient diagnosed in 2011 with adenocarcinoma *in situ* and severe cervical intraepithelial neoplasia that was treated with trachelectomy.

In November 2013 a vaginal vault cytology was performed, with cytological findings consistent with low-grade squamous intraepithelial lesion but also with the presence of cells that favour the diagnosis of high-grade intraepithelial lesion. Since it was not possible to grade the lesion as clearly low or high, it was attributed the result of squamous intraepithelial lesion of undetermined grade.

In order to confirm and clarify the diagnosis, a biopsy was performed which showed results of severe squamous intraepithelial neoplasia without evidence of stromal invasion. Finally, the specimen was tested for human papillomavirus genotype, with a positive result for type 16.

Cytologic diagnosis of intraepithelial lesions of undetermined grade present histologic outcomes that are statistically different from intraepithelial lesions of high and low grade, and are mostly associated with infection by high-risk human papillomavirus. This findings support retaining intraepithelial lesions of undetermined grade as a unique category in the *Bethesda* System, and define the management guidelines for this patients.

**Key-words:** Undetermined-grade Squamous Intraepithelial Lesion; Severe Dysplasia; Human Papillomavirus type 16

# Citologia da cúpula vaginal com suspeita de lesão intraepitelial de grau indeterminado: estudo de caso

Almeida B<sup>1</sup>, Mendonça P<sup>1</sup> e Rita Fagulha<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa– Instituto Politécnico de Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

## RESUMO

No presente artigo é relatado um caso de uma paciente de 42 anos, diagnosticada em 2011 com Adenocarcinoma *in situ* e displasia grave do epitélio de revestimento pavimentoso, que foi tratada por traquelectomia.

Em Novembro de 2013, a paciente realizou uma citologia da cúpula vaginal, onde se observaram achados citológicos compatíveis com lesão intraepitelial de baixo grau mas também a presença de células que favorecem o diagnóstico de lesão intraepitelial de alto grau. Não sendo possível classificar a lesão intraepitelial como sendo claramente baixo ou alto grau, atribuiu-se a interpretação de lesão intraepitelial de grau indeterminado.

Para confirmação e esclarecimento do diagnóstico foi efetuada biopsia com resultado de displasia grave do epitélio de revestimento pavimentoso vaginal sem evidência de invasão do estroma. Por fim foi indicada a pesquisa e tipificação de vírus do papiloma humano, com resultado positivo para o tipo 16.

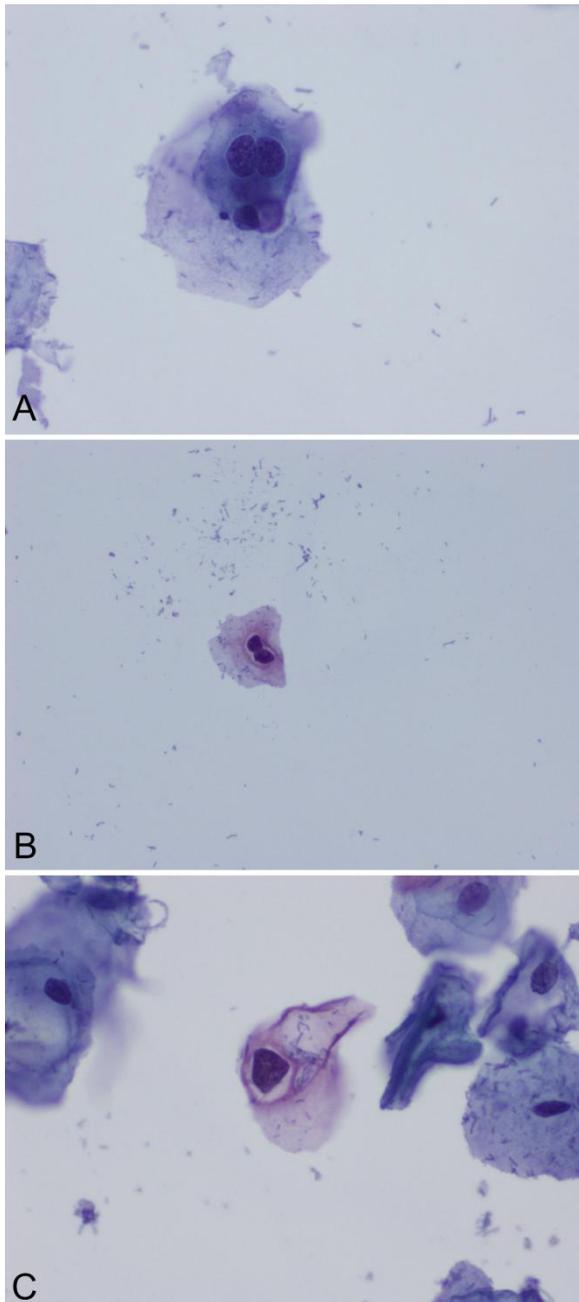
Diagnósticos citológicos de lesão intraepitelial de grau indeterminado apresentam um *follow-up* histológico estatisticamente diferente das lesões intraepiteliais de alto e baixo grau, e estão na sua maioria associadas a infeção por vírus do papiloma humano de alto risco. Os achados citológicos do presente estudo apoiam a necessidade de se estabelecer esta lesão como categoria de diagnóstico no Sistema de *Bethesda*, com um *follow-up* definido.

**Palavras-chave:** Lesão intraepitelial de grau indeterminado; displasia grave; vírus do papiloma humano tipo 16.

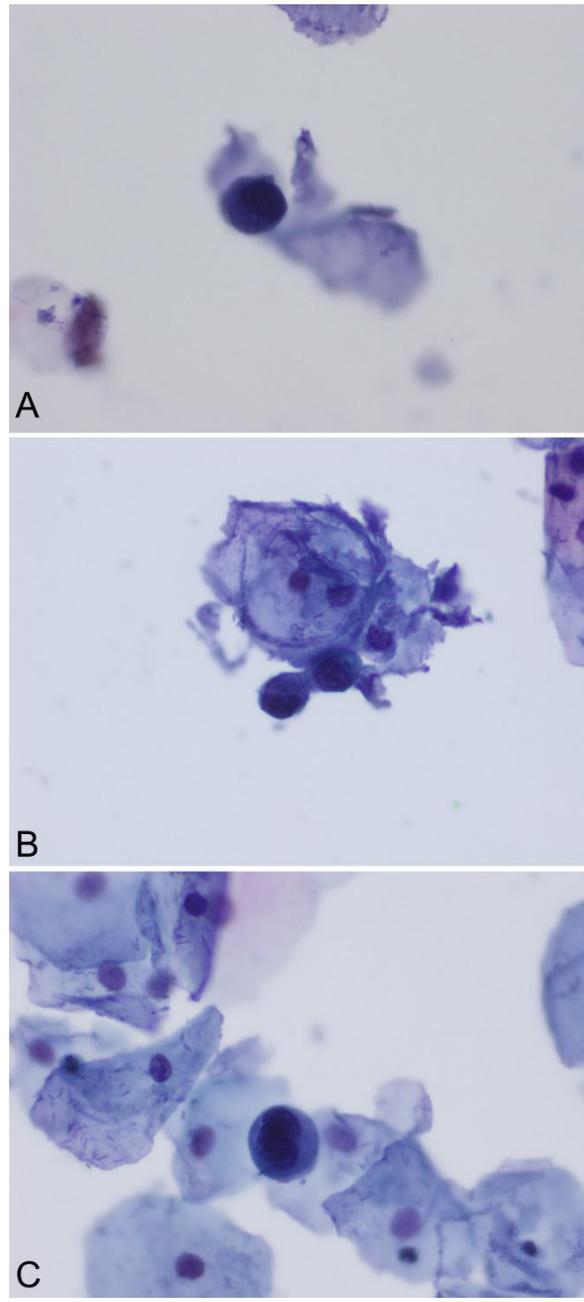
### APRESENTAÇÃO DO CASO

Uma mulher de 42 anos com história clínica de Adenocarcinoma *in situ* (AIS) e displasia grave do epitélio de revestimento pavimentoso cervical (CIN III) em Novembro de 2011, foi tratada cirurgicamente com traquelectomia noutra instituição hospitalar em Abril de 2012. Em Novembro de 2013, foi efetuada uma citologia da cúpula vaginal – citologia em meio líquido (*ThinPrep*), corada pela coloração de *Papanicolaou*. Na preparação obtida observou-se es-

casso material, citólise e muitos bacilos *Döderlein*, apresentando alguns grupos celulares e células individualizadas sugestivos de lesão intraepitelial (SIL) (**Fig.1 A-C**). Observaram-se ainda células maduras, com abundante citoplasma de forma poligonal, com núcleo ligeiramente aumentado (até três vezes a área de uma célula intermediária), binucleações (**Fig. 1A e 1B**), hiperchromasia nuclear com cavitação típica de infecção citopática viral por HPV (**Fig. 1C**).



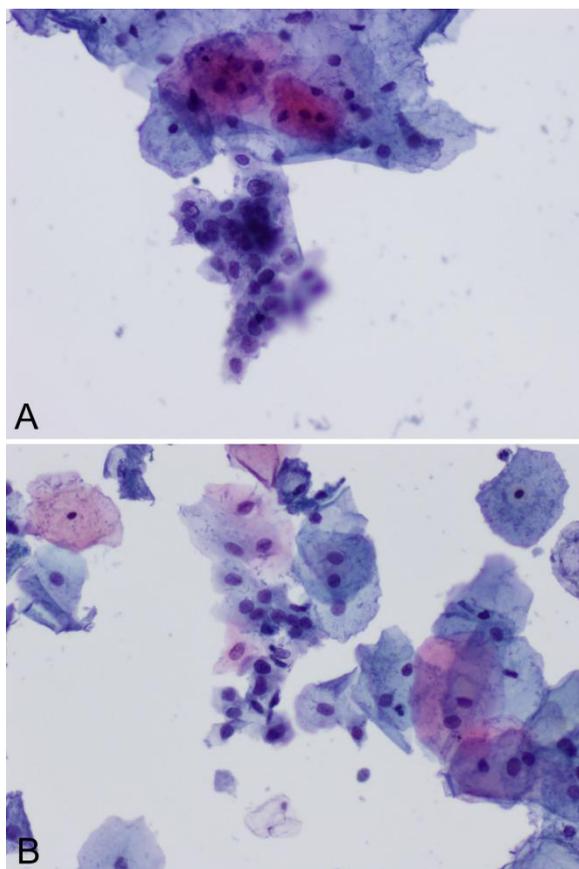
**Fig.1** - Citologia em meio líquido (*ThinPrep*). Coloração de *Papanicolaou* (880x, **A e C**; 440x, **B**)



**Fig.2** - Citologia em meio líquido (*ThinPrep*). Coloração de *Papanicolaou* (880x, **A, B e C**)

Estes achados favorecem o diagnóstico de Lesão Intraepitelial de Baixo Grau (LSIL)<sup>1</sup>. Por outro lado, observaram-se também células imaturas individualizadas, mais pequenas e de bordos arredondados, com citoplasma denso/metaplásico, com grande aumento da relação núcleo/citoplasma, membrana nuclear irregular, núcleos hiper cromáticos e cromatina grosseiramente granular e mal distribuída (**Fig. 2A a C**), favorecendo o diagnóstico de Lesão Intraepitelial de Alto Grau (HSIL)<sup>1</sup>.

Identificaram-se ainda folhetos de células imaturas, suspeitos de resultado de HSIL, com aumento da relação núcleo/citoplasma e ligeiras alterações nucleares, nomeadamente hiper cromasia, irregularidades na membrana e aumento do núcleo (**Fig. 3A e 3B**).



**Fig.3** - Citologia em meio líquido (*ThinPrep*). Coloração de Papanicolaou (440x, **A e B**)

### PROPOSTA INICIAL DE DIAGNÓSTICO

Com base nos achados citológicos presentes, as propostas iniciais de diagnóstico recaíram sobre LSIL ou HSIL. Contudo, as características

morfológicas observadas no presente caso apontam e sustentam um resultado de SIL de grau indeterminado.

### ANÁLISE E DISCUSSÃO DO CASO

As lesões do epitélio pavimentoso da cérvix são classificadas em duas categorias segundo o Sistema de *Bethesda* revisto em 2001: LSIL e HSIL<sup>1</sup>. Apesar desta classificação, reconhece-se a existência de alguns casos em que não é possível categorizar a lesão intraepitelial como sendo claramente de baixo ou de alto grau. Nestes casos, é apropriada a interpretação de SIL de grau indeterminado, apesar de não estar contemplada no Sistema de *Bethesda*<sup>1</sup>.

A SIL de grau indeterminado é equivalente às categorias de LSIL em que não exclui HSIL (LSIL-H) e LSIL com células atípicas de significado indeterminado (LSIL+ASC-H)<sup>2,3</sup>, suportando, portanto, classificações tanto de LSIL como de HSIL<sup>1</sup>. Nesta classificação verifica-se a presença de células maduras, com abundante citoplasma e de forma poligonal, aumento do núcleo até três vezes a área nuclear de uma célula intermediária normal, hiper cromasia nuclear podendo existir cavitação típica de infecção citopática viral provocada por HPV<sup>1</sup>. As características que favorecem HSIL incluem células imaturas, com citoplasma a variar entre delicado a denso/metaplásico, aumento da relação núcleo/citoplasma, irregularidades na membrana nuclear, cromatina grosseira e mal distribuída<sup>1</sup>.

Na avaliação do caso, excluiu-se a hipótese de Células Pavimentosas Atípicas em que não se pode excluir HSIL (ASC-H), uma vez que esta categoria implica a ausência de células com características de LSIL. A atribuição do resultado final teve como principal dificuldade perceber se os achados citológicos eram suficientes para um diagnóstico de HSIL, ou se apenas se tratava de LSIL. A escassez de material, e consequentemente a presença de poucas células com características morfológicas de HSIL, impossibilitou a atribuição deste resultado. Por outro lado, a existência destas células impediu que o diagnóstico atribuído fosse apenas de LSIL.

Para confirmação e esclarecimento do diagnóstico foi efetuada uma biópsia da cúpula vaginal, com resultado de displasia grave do epitélio de revestimento pavimentoso vaginal (VAIN II/III), sem evidência de invasão do estroma. Adicionalmente, foi solicitada uma revisão de lâmina à instituição onde a paciente foi acompanhada anteriormente, verificando-se que os achados histológicos eram semelhantes aos anteriormente observados. Assim, houve concordância entre ambos os diagnósticos, tendo sido atribuído o resultado de VAIN III, sem evidência de invasão do estroma. Com base neste resultado, foi sugerida a pesquisa e tipificação de vírus do papiloma humano (HPV), que revelou resultado positivo para HPV do tipo 16.

Variados estudos, ao avaliar o *follow-up* histológico de SIL de grau indeterminado, mostraram que este tipo de lesão apresenta um risco de incluir CIN II ou CIN III, intermédio entre diagnósticos citológicos de LSIL e HSIL<sup>3-8</sup>. Recentemente, um estudo mostrou que diagnósticos citológicos de SIL de grau indeterminado apresentam um rácio de *follow-up* histológico de CIN II ou superior, de cerca de 22,8 %, o qual é 2,6 vezes superior ao obtido para pacientes com diagnósticos citológicos de LSIL (8,7 %), mas três vezes menor do que o obtido em pacientes com diagnósticos citológicos de HSIL (69,3 %). Deste modo, a SIL de grau indeterminado apresenta-se como sendo estatisticamente diferente, e um intermédio, das duas categorias de lesão intraepitelial<sup>3</sup>.

Por outro lado, tem-se verificado um padrão de distribuição de infeção por HPV de alto risco único para SIL de grau indeterminado<sup>9</sup>. O rácio de infeção por HPV de alto risco em pacientes com este tipo de lesão (92 %) é superior ao obtido em pacientes com LSIL (74 %), e muito semelhante ao obtido nos casos de HSIL (91 %). No entanto, o genótipo carcinogénico mais comum, HPV 16, foi detetado em 36% das pacientes com SIL de grau indeterminado, e foi inferior ao rácio obtido para pacientes com HSIL (44,6 %)<sup>9</sup>.

Outro aspeto importante de salientar relativamente a este tipo de lesão é que apesar de

brevemente descrita no Sistema de *Bethesda* de 2001, não existem diretrizes no consenso de 2006 e *update* da *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* sobre o *follow-up* a seguir nestes casos<sup>10,11</sup>. A inexistência de diretrizes pode causar dúvidas aos clínicos relativamente ao tipo de acompanhamento a que devem sujeitar as pacientes.

Uma vez que resultados citológicos de SIL de grau indeterminado têm um risco significativo de incluir CIN II ou CIN III, é indicado que se deve seguir no mínimo um *follow-up* semelhante ao aplicado em casos de LSIL, sendo preferencial uma abordagem mais agressiva, nomeadamente, colposcopia com biópsia<sup>3</sup>.

Considerando todos os aspetos anteriormente descritos, nomeadamente o *follow-up* histológico distinto e intermédio das duas categorias de lesão já definidas como diagnóstico, um padrão de distribuição de infeção por HPV de alto risco único e ausência de diretrizes sobre o seguimento prescrito às pacientes, diversos autores consideram que a SIL de grau indeterminado deva ser estabelecida como nova categoria de diagnóstico pelo Sistema de *Bethesda*<sup>3-5,8,9,12</sup>.

## CONCLUSÃO

No presente caso foi apresentado como resultado citológico final: SIL de grau indeterminado, confirmado posteriormente com a realização de biópsia com resultado de VAIN II/III sem evidência de invasão do estroma. Esta categoria apenas deve ser atribuída aquando da presença de células com alterações morfológicas de LSIL simultaneamente com células suspeitas de indicar HSIL, e nunca no caso de existência de achados inequívocos de HSIL.

Embora a SIL de grau indeterminado não conste como hipótese de diagnóstico definido pelo Sistema de *Bethesda*, é uma categoria utilizada por vários patologistas quando não se consegue definir com clareza o grau da lesão intraepitelial. Estes casos, embora incomuns, podem abrir caminho para o estabelecimento de uma nova categoria de

diagnóstico, uma vez que se tem vindo a mostrar clinicamente distinta das já existentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solomon D, Nayar R, editores. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2ª edição. Nova York: Springer; 2004.
2. Saab BA, Austin RM. Management of squamous intraepithelial lesions of indeterminate grade. *Am J Obstet Gynecol*. Setembro de 2008; 199(3):e13-4.
3. Wong D, Teschendorf C, Lin GY, Hasteh F. The Clinical Significance of "Squamous Intraepithelial Lesion of Indeterminate Grade" as a Distinct Cytologic Category. *Am J Clin Pathol*. 2012; 137(5):753-760.
4. Elsheikh TM, Kirkpatrick JL, Wu HH. The significance of "low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion" as a distinct squamous abnormality category in Papanicolaou tests. *Cancer Cytopathol*. 2006; 108(5):277-281.
5. Owens CL, Moats DR, Burroughs FH, Gustafson KS. "Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion" is a distinct cytologic category: histologic outcomes and HPV prevalence. *Am J Clin Pathol*. Setembro de 2007; 128(3):398-403.
6. Shidham VB, Kumar N, Narayan R, Brotzman GL. Should LSIL with ASC-H (LSIL-H) in cervical smears be an independent category? A study on SurePath specimens with review of literature. *Cytojournal*. Março 2007 20; 4:7.
7. Alsharif M, Kjeldahl K, Curran C, Miller S, Gulbahce HE, Pambuccian SE. Clinical significance of the diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer*. Abril 2009; 117(2):92-100.
8. Ince U1, Aydin O, Peker O. Clinical importance of "low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL-H)" terminology for cervical smears 5-year analysis of the positive predictive value of LSIL-H compared with ASC-H, LSIL, and HSIL in the detection of high-grade cervical lesions with a review of the literature. *Gynecol Oncol*. Abril 2011; 121(1):152-6.
9. Zhou H, Schwartz MR, Coffey D, Smith D, Mody DR, Ge Y. Should LSIL-H be a distinct cytology category? *Cancer Cytopathol*. 2012; 120(6):373-379.
10. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women With Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. *Am J Obstet Gynecol*. Outubro 2007; 197(4):346-55.
11. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Obstet Gynecol*. Abril 2013; 121(4):829-46.
12. Nasser SM, Cibas ES, Crum CP, Faquin WC. The significance of the Papanicolaou smear diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer*. Outubro 2003; 25; 99(5):272-6.