

Metastização Leptomeníngea de Origem Ginecológica: O Papel Decisivo da Citologia

Dias C^{1,2} * #, Lino I^{1,3} #, Babo M^{1,4} #, Roque R^{5,6}

<https://doi.org/10.26537/citotech.vi9.6906>

¹Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal

²Serviço de Anatomia Patológica, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

³Serviço de Anatomia Patológica, Fundação Champalimaud, Lisboa, Portugal

⁴Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, EPE, Porto, Portugal

⁵Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

⁶Escola Superior de Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, Portugal

Recebido: janeiro 2025/ Publicado: dezembro 2025

* Estes autores contribuíram de forma igual para este trabalho

*Autor correspondente:

Cristiana Dias

cristiana.sqd@gmail.com

RESUMO

O exame citopatológico do líquido cefalorraquidiano é um método diagnóstico essencial na avaliação de patologias do sistema nervoso central, sendo fundamental na deteção de disseminação meníngea por neoplasias.

O presente caso de estudo refere-se a uma mulher de 34 anos previamente diagnosticada com carcinoma adenoescamoso do colo do útero associado ao vírus do papiloma humano de alto risco, com metastização ganglionar confirmada. Cerca de um ano após histerectomia radical, perante sintomatologia neurológica, foi equacionada a hipótese de leptomeningite carcinomatosa.

A análise citológica do líquido cefalorraquidiano revelou a existência de células malignas de morfologia epitelial, confirmada por imunocitoquímica, com imunomarcação positiva para a pan-citoqueratina MNF116, a proteína p16 e negativa para CD20. A história oncológica prévia e a morfologia celular, complementada pela avaliação de biomarcadores por testes de imunocitoquímica, permitiram o diagnóstico de metastização leptomeníngea de carcinoma do colo do útero.

Este caso evidencia a relevância do exame citológico do líquido cefalorraquidiano que, associado a técnicas complementares, permitiu o diagnóstico de metástases meníngicas de neoplasia de origem ginecológica, entidade rara mas clinicamente relevante.

Palavras-chave: Líquido Cefalorraquidiano, Carcinoma Adenoescamoso Endocervical, Leptomeningite Carcinomatosa, Imunocitoquímica, Vírus do Papiloma Humano

INTRODUÇÃO

O exame citopatológico de amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) é crucial na avaliação de patologias do sistema nervoso central (SNC), especialmente em casos com sintomas neurológicos de causa incerta. Embora dependente da presença de manifestações clínicas neurológicas, de basear-se num método de colheita invasivo com riscos inerentes e apresentar uma sensibilidade variável, a citologia do LCR continua a desempenhar um papel fundamental na investigação de processos infeciosos, inflamatórios e neoplásicos do SNC¹.

Obtido habitualmente por punção lombar, o LCR permite, através da análise citológica, a deteção de alterações morfológicas sugestivas de malignidade, particularmente quando não é possível colher fragmentos de tecido neural. Ainda em contexto oncológico, é útil na monitorização do tratamento por quimioterapia de neoplasias com envolvimento meníngeo²⁻⁴.

A sensibilidade da citologia depende de fatores como o volume da amostra e o tempo de isquemia a frio. No entanto, limitações como a escassa celularidade e alterações celulares reativas podem dificultar a interpretação da citologia, exigindo o recurso a técnicas complementares de diagnóstico⁵⁻⁸.

A presença de células malignas no LCR indica leptomeningite carcinomatosa, uma complicaçāo grave de tumores sólidos avançados. Embora mais comum em carcinomas da mama, pulmão e melanomas (8), pode ocorrer em neoplasias ginecológicas, como os carcinomas do colo do útero. Estes últimos, por serem uma condição rara⁹⁻¹³, representam um desafio diagnóstico relevante.

ENQUADRAMENTO CLÍNICO

O presente caso clínico diz respeito a uma mulher de 34 anos com diagnóstico prévio de lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) do colo

do útero, associada à presença de dois tipos de vírus do papiloma humano (HPV) de alto risco: 16 e 39.

A utente foi inicialmente referenciada para avaliação ginecológica, tendo realizado biópsias cervicovaginais múltiplas. O exame histológico da biópsia do endocolo revelou a existência de uma neoplasia epitelial maligna, constituída por um componente de adenocarcinoma pouco diferenciado, infiltrativo, associado a um componente pavimentoso de arquitetura papilar predominante. Ambos os componentes da neoplasia com imunoexpressão dos抗énios p16,抗énio carcinoembriónico (CEA), citoqueratina 7 (CK7) e o componente pavimentoso com imunoexpressão do抗énio p40. Foi levantada a possibilidade de a neoplasia poder ser integrada no espectro de carcinoma invasivo estratificado mucinoso (ISMC), uma neoplasia cervical rara e altamente agressiva, recentemente integrada na classificação da Organização Mundial De Saúde¹⁴.

Face a este diagnóstico, a utente foi submetida a histerectomia radical tipo C com anexectomia bilateral e linfadenectomia pélvica. O exame anatomo-patológico esclareceu a presença de um carcinoma adenoescamoso endocervical com predomínio do componente glandular, pouco diferenciado, predominantemente constituído por células glandulares em anel de sinete, com invasão estromal. Foram identificadas múltiplas metástases ganglionares (em 7 dos 14 gânglios analisados), bem como invasão linfovascular e parametrial.

Cerca de um ano após a cirurgia, a utente apresentou adenomegalia pré-pericárdica. A biópsia deste gânglio revelou a existência de metástases de carcinoma com morfologia e imunofenótipo sobreponíveis com o tumor uterino primário (p16+, CEA+, citoqueratina

AE1/AE3+, p40+, CK7+), confirmando a ocorrência de metastização à distância.

Posteriormente, perante sintomas neurológicos, foi suscitada a hipótese clínica de carcinomatose meníngea e realizada a colheita de LCR para a pesquisa de células neoplásicas.

ACHADOS CITOLÓGICOS

A amostra foi processada pelo método de citologia em meio líquido Thinprep® (TP) e corada com a coloração de Papanicolaou.

A lâmina obtida apresentava elevada celularidade, com células isoladas (**Figura 1**) ou em pequenos agregados celulares pouco coesos (**Figura 2**), num fundo limpo.

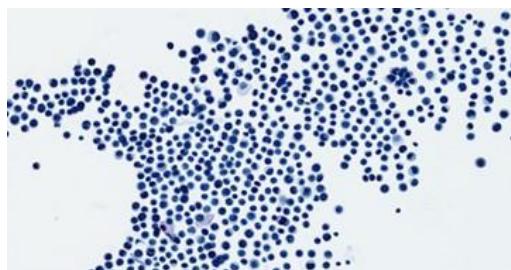


Figura 1 - Células dispersas em toalha (TP, coloração de Pap, 100x).



Figura 2 - Pequenos agregados celulares pouco coesos. (TP, coloração de Pap, 400x).

Distribuídas de forma dispersa, encontravam-se células linfoides em diferentes estádios de maturação (**Figura 3A**), por vezes com ligeiras irregularidades da membrana nuclear (**Figura 3B**).

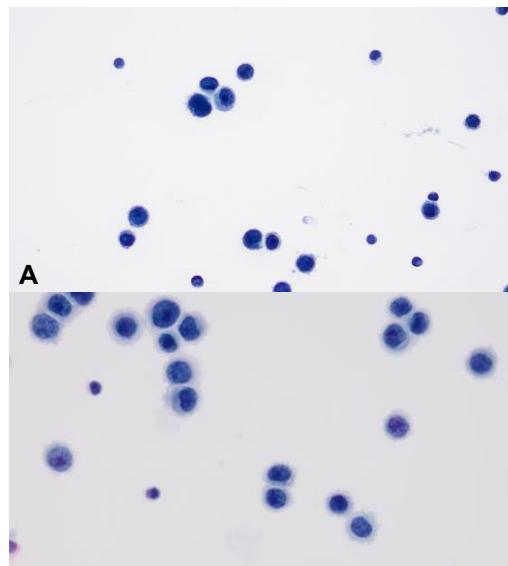


Figura 3 - Células linfoides em diferentes estádios de maturação (**A**); Células com ligeiras irregularidades da membrana nuclear e nucléolo proeminente (**B**) (TP, coloração de Pap, 400x).

Identificavam-se também escassas células epiteliais isoladas, redondas, com aumento da relação núcleo/citoplasma (**Figura 4A**), hiperchromasia nuclear (**Figura 4B**), por vezes com núcleo excêntrico (**Figura 4A e C**), membrana nuclear irregular e citoplasma claro (**Figura 4D**). Encontraram-se raras células com moldagem nuclear focal (**Figura 4E**).

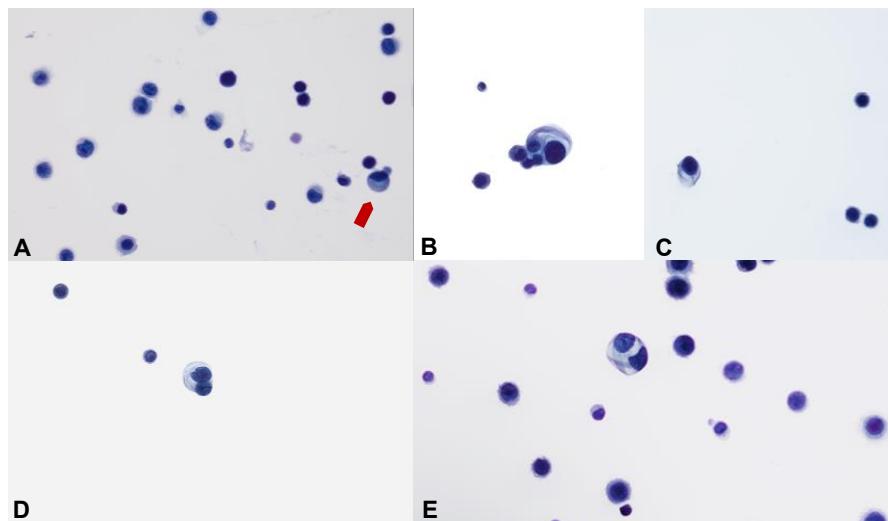


Figura 4 - Células epiteliais isoladas. (A) redonda e núcleo excêntrico (seta vermelha); (B) aumento e hipercromasia nuclear; (C) aumento da relação núcleo-citoplasma e núcleo excêntrico; (D) membrana nuclear irregular e citoplasma claro; (E) moldagem nuclear focal (TP, coloração de Pap, 400x).

TÉCNICAS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Foram realizadas técnicas de imunocitoquímica (ICQ) com o objetivo de complementar a avaliação morfológica e esclarecer a etiologia (epitelial ou linfoide) das células observadas. Embora a morfologia fosse sugestiva de malignidade epitelial, as características citomorfológicas por si só não permitiam a determinação inequívoca da origem da neoplasia. A ICQ revelou imunoexpressão da pan-citoqueratina MNF116 e foi negativa para CD20, sustentando a natureza epitelial das células malignas (Figura 5).

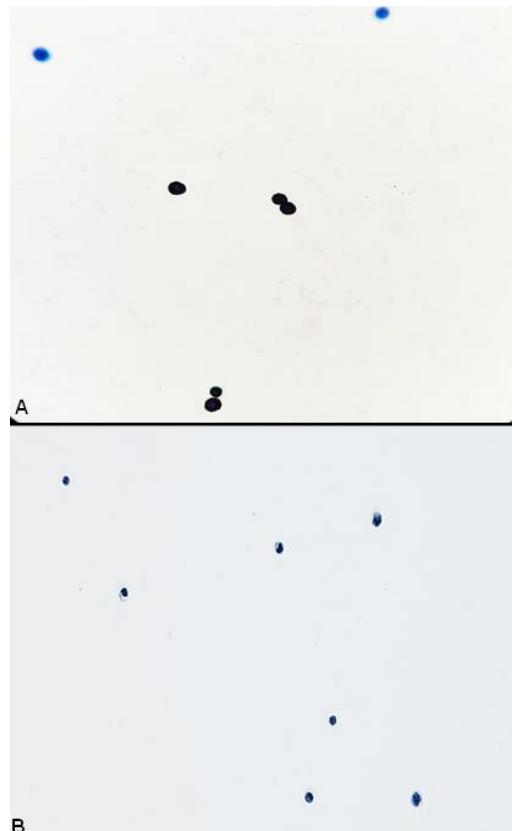


Figura 5 - (A) Células neoplásicas com imunoexpressão de MNF116 e (B) marcação CD20 negativa (TP, ICQ, (A) 200x, (B) 400x).

Para clarificar de forma mais robusta que se tratava de um processo metastático da neoplasia maligna uterina foi realizada a detecção da proteína p16 por ICQ. A ICQ revelou imunoexpressão da proteína p16 (Figura 6).

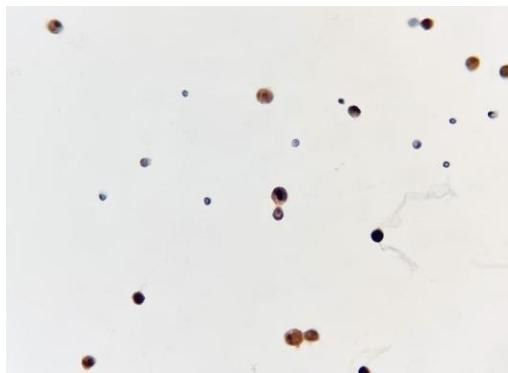


Figura 6 - Células neoplásicas com imunoexpressão de p16 (TP, ICQ, 400x).

A citologia do LCR foi diagnosticada como metástase de carcinoma de origem uterina.

DISCUSSÃO

A análise citopatológica dos LCR continua a ser essencial na avaliação de doentes com suspeita de carcinomatose meníngea^{15,16}. No entanto, o diagnóstico citomorfológico isolado pode revelar-se desafiante, particularmente em amostras com baixa celularidade ou em contextos clínicos complexos¹⁷. A experiência do citologista, o conhecimento prévio da história clínica e a integração de resultados de testes complementares, nomeadamente a ICQ, são fundamentais para aumentar a acuidade diagnóstica^{7,8,18,19}.

No presente caso, o diagnóstico citológico baseou-se na observação de uma amostra com elevada celularidade, constituída por células grandes, redondas, pouco coesas, com núcleos pleomórficos e atipia nuclear acentuadas. Apesar da morfologia sugestiva de malignidade epitelial, a confirmação diagnóstica apenas foi possível mediante uma abordagem multidisciplinar e o recurso a técnicas complementares de diagnóstico.

O conhecimento prévio da história oncológica da doente, nomeadamente o diagnóstico de carcinoma adenoescamoso endocervical associado à infecção por HPV de alto risco, bem como a existência de uma metástase no gânglio do espaço pré-pericárdico, com imunofenótipo semelhante ao do tumor primário, foram dados clínicos

cruciais. A realização de ICQ permitiu excluir a hipótese de patologia linfoproliferativa, através da ausência de marcação para CD20, e confirmou a natureza epitelial da lesão, com marcação positiva para MNF116²⁰⁻²².

É importante reconhecer que a marcação positiva de MNF116 não é específica para células neoplásicas metastáticas, dado que também pode ser observada em células epiteliais benignas do plexo coroide, o que pode dificultar a interpretação dos achados²³. No entanto, estas células benignas estão presentes em menos de 0,5% das amostras de LCR (2), o que aumenta a probabilidade de que, no presente caso, as células com marcação imunocitoquímica sejam efetivamente de origem metastática, uma vez que a morfologia celular fornece uma forte evidência de malignidade epitelial.

A ausência de marcação para CD20 não exclui a presença de células linfoides normais na amostra. De facto, a população linfoide do LCR é composta predominantemente por linfócitos T, que não expressam CD20, um marcador específico da linhagem B. Os linfócitos B correspondem apenas a uma pequena fração (<10%) da população linfoide total em condições fisiológicas, podendo não ser detetados em amostras com baixa celularidade²⁴.

A combinação da morfologia atípica dos achados citológicos com a marcação positiva para p16 fortaleceu a hipótese diagnóstica de metastização cervical para o SNC, dada a relação conhecida entre a sobre-expressão desta proteína e infecções por HPV oncovírgenos, particularmente os tipos 16 e 18. A proteína p16 é um inibidor das CDK4/6 que se encontra massivamente sobre-expresso em tumores associados ao HPV devido à inativação da pRb pela oncoproteína viral E7. Esta sobre-expressão serve como um marcador imunocitoquímico da etiologia viral e da origem endocervical da neoplasia. As células do plexo coroide apresentam

imunoexpressão tipicamente negativa para p16²⁵⁻²⁷.

O carcinoma adenoescamoso do colo do útero, apesar de pouco comum, é reconhecido pela sua associação à infecção por HPV de alto risco e elevada agressividade biológica, traduzida em taxas superiores de invasão linfovascular, profundidade de invasão estromal e metastização à distância, quando comparado com os carcinomas escamosos ou adenocarcinomas puros. A sua morfologia heterogénea pode dificultar o reconhecimento em exames citológicos, especialmente quando as amostras são escassas ou parcialmente degeneradas²⁸⁻³⁰.

A ICQ é uma técnica indispensável em citologia que leva ao aumento da exatidão do diagnóstico, principalmente em doenças metastáticas de origem desconhecida. No contexto específico do LCR, a sua aplicação direta sobre preparações citológicas é preferível ao uso do citobloco, devido à reduzida quantidade de material disponível e ao risco significativo de perda celular³¹. Protocolos otimizados de ICQ em citologia líquida têm demonstrado utilidade diagnóstica crescente, possibilitando diagnósticos mais precisos em situações anteriormente inconclusivas com base exclusiva em critérios morfológicos³².

Este caso clínico evidencia a importância de uma abordagem integrada (morfológica, imunofenotípica e clínica) na avaliação de amostras citológicas de LCR em doentes com história oncológica conhecida e suspeita de envolvimento meníngeo.

CONCLUSÃO

O presente caso descreve o contributo fundamental do exame citológico do LCR no diagnóstico de metastização leptomeníngea de carcinoma ginecológico, uma entidade rara e de difícil reconhecimento. A abordagem integrada, combinando análise morfológica, imunocitoquímica e contexto clínico, permitiu estabelecer um diagnóstico preciso.

Num cenário marcado por sintomas neurológicos pouco específicos, a abordagem multidisciplinar revelou-se essencial para a interpretação dos achados e para a exclusão de outras hipóteses diferenciais, como doenças linfoproliferativas.

Este relato reforça a importância de manter a vigilância clínica em doentes com história oncológica ginecológica, sublinhando o papel da citologia do LCR como um recurso valioso, mesmo em contextos clínicos complexos e de baixa incidência.

AGRADECIMENTOS

Agradece-se ao Hospital da Luz de Lisboa a disponibilização do caso clínico e dos respetivos relatórios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeMay R Mac. *The Art & Science of Cytopathology*. 2nd ed. Vol. 1. Chicago: ASCP Press; 1996.
2. Cibas ES, Ducatman BS. *Cibas and Ducatman's Cytology Diagnostic Principles and Clinical Correlates*. 5th ed. ELSEVIER; 2020.
3. Doherty CM, Forbes RB. Diagnostic Lumbar Puncture [Internet]. 2014 Mar. Available from: www.ums.ac.uk
4. Ruotolo R, Maffei E, Sabbatino F, Serio B, Zeppa P, Caputo A. Cytopathological differential diagnosis of malignant tumor cells in the cerebrospinal fluid: A retrospective analysis. *Diagn Cytopathol*. 2023 Dec 1;51(12):751-7.
5. Rinehardt H, Kassem M, Morgan E, Palettas M, Stephens JA, Suresh A, et al. Assessment of Leptomeningeal Carcinomatosis Diagnosis, Management and Outcomes in Patients with Solid Tumors Over a Decade of Experience. *Eur J Breast Health*. 2021 Oct 1;17(4):371-7.
6. Nakasu Y, Deguchi S, Nakasu S, Yamazaki M, Notsu A, Mitsuya K, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid liquid biopsy and MRI for leptomeningeal metastases in solid cancers: A systematic review and meta-analysis. In: *Neuro-Oncology Advances*. Oxford University Press; 2023.
7. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: Minimizing false- negative results. *Cancer*. 1998 Feb 15;82(4):733-9.

8. Weston CL, Glantz MJ, Connor JR. Detection of cancer cells in the cerebrospinal fluid: Current methods and future directions. Vol. 8, Fluids and Barriers of the CNS. 2011.
9. Omori M, Ogawa T, Oyama K, Tagaya H, Fukasawa H, Hirata S. Leptomeningeal metastasis from cervical cancer: Report of two cases and a review of the literature. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021 Aug 1;47(8):2782–9.
10. Patterson JD, Farach AM, Singh M, Britz GW, Rostomily RC. Leptomeningeal metastasis from neuroendocrine carcinoma of the cervix: illustrative case. *Journal of Neurosurgery: Case Lessons*. 2023 Jan 1;5(5).
11. Yano H, Nagao S, Yamaguchi S. Leptomeningeal metastases arising from gynecological cancers. *Int J Clin Oncol*. 2020 Feb 1;25(2):391–5.
12. Zorzato P, Zambon M, Gori S, Frayle H, Gervasi MT, Del Mistro A. Leptomeningeal carcinomatosis of a poorly differentiated cervical carcinoma caused by human papillomavirus type 18. *Viruses*. 2021 Feb 1;13(2).
13. Oike T, Ohno T, Noda S, Murata T, Hirakawa T, Hirato J, et al. Leptomeningeal metastasis of uterine cervical cancer 17 years after primary tumor treatment. *Clin Case Rep*. 2016 Jan;4(1):54–61.
14. Stolnicu S, Segura S, Parra-Herran C, Horn LC, Hoang L, Terinte C, et al. Invasive Stratified Mucin-producing Carcinoma (ISM) of the Cervix: A Study on Morphologic Diversity. *American Journal of Surgical Pathology*. 2020 Jul 1;44(7):873–80.
15. Pan Z, Yang G, He H, Yuan T, Wang Y, Li Y, et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumors: Clinical features and its diagnostic implication. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
16. Singh G, Mathur SR, Iyer VK, Jain D. Cytopathology of neoplastic meningitis: A series of 66 cases from a tertiary care center. *Cytojournal*. 2013 Jan 1;10(1).
17. Lardinois B, Miller L, Randazzo A, Laurent T, Debois R, Henry S. Leptomeningeal Carcinomatosis: A Call for Optimizing Diagnostic Sensitivity by the Hematology Laboratory. *Case Rep Oncol*. 2021 Aug 18;14(2):1248–53.
18. Bento LC, Correia RP, Alexandre AM, Nosawa ST, Pedro E de C, Vaz A da C, et al. Detection of central nervous system infiltration by myeloid and lymphoid hematologic neoplasms using flow cytometry analysis: Diagnostic accuracy study. *Front Med (Lausanne)*. 2018 May 1;5(MAY).
19. Boogerd W, Vroom TM, Van Heerde P, Brutel De G, Riviere LA, Peterse JL, et al. CSF cytology versus immunocytochemistry in meningeal carcinomatosis. Vol. 51, *Neurosurgery, and Psychiatry*. 1988.
20. Cho J. Basic immunohistochemistry for lymphoma diagnosis. Vol. 57, *Blood Research*. Korean Society of Hematology; 2022. p. 55–61.
21. Ko CJ, McNiff JM, Glusac EJ. Squamous cell carcinomas with single cell infiltration: A potential diagnostic pitfall and the utility of MNF116 and p63. *J Cutan Pathol*. 2008;35(4):353–7.
22. Mayall FG, Pepperell J, Bodger I, Higbee D, Stevanato L, Hustler A, et al. Cytology and cell-block immunohistochemistry of circulating tumour cells. *Cytopathology*. 2019 Nov 1;30(6):620–7.
23. Mody DR, Krishnamurthy S, Thrall MJ. *Diagnostic Pathology: Cytopathology*. 2nd ed. Elsevier; 2018.
24. Cordone I, Masi S, Giannarelli D, Pasquale A, Conti L, Telera S, et al. Major Differences in Lymphocyte Subpopulations Between Cerebrospinal Fluid and Peripheral Blood in Non-Hodgkin Lymphoma Without Leptomeningeal Involvement: Flow Cytometry Evidence of a Cerebral Lymphatic System. *Front Oncol*. 2021 Jun 3;11.
25. Krishnappa P, Mohamad IB, Lin YJ, Barua A. Expression of P16 in high-risk human papillomavirus related lesions of the uterine cervix in a government hospital, Malaysia. *Diagn Pathol*. 2014 Nov 1;19(1).
26. Zhang Y, Li H, Li X, Li Z, You Q, Liu H, et al. Associations of multi-human papillomavirus infections with expression of p16 in a cohort of women who underwent colposcopy: a retrospective study of 5165 patients. *Front Oncol*. 2023;13.
27. Volkova L V., Pashov AI, Omelchuk NN. Cervical carcinoma: Oncobiology and biomarkers. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
28. Cui P, Cong X, Chen C, Yang L, Liu Z. Adenosquamous Carcinoma of the Cervix: A Population-Based Analysis. *Front Oncol*. 2021 Jul 22;11.
29. Stolnicu S, Hoang L, Hanko-Bauer O, Barsan I, Terinte C, Pesci A, et al. Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases. *Modern Pathology*. 2019 Feb 1;32(2):269–79.
30. Na JM, Kim HS. Comprehensive Clinicopathological and Immunohistochemical Analysis of Human Papillomavirus-independent Squamous Cell Carcinoma and Adenosquamous Carcinoma of the Uterine Cervix. *Anticancer Res*. 2024 Nov 1;44(11):4969–81.

31. Yoon H, Chen C V., Krishnan V, Grochowski J, Iezza G, Vohra P, et al. Utility and performance of cell blocks in cerebrospinal fluid cytology: Experience at two teaching hospitals. *Cancer Cytopathol.* 2024 Oct 1;
32. Dušková J, Sobek O. Assisting the neurologist in diagnosis of CNS malignancies - Current Possibilities and Limits of Cerebrospinal Fluid Cytology and Immunocytochemistry. *Brain Behav.* 2017 Oct 1;7(10).