

Diagnóstico citológico de Ascus: sua importância na conduta clínica

Recebido em 17/07/01
Aceito para publicação em 14/08/01

Cytological diagnosis of Ascus: its importance in clinical conduct

Daisy N.O. Lima¹
Silvana Câmara²
Maria das Graças G. Mattos³
Riveka Ramalho⁴

| unitermos | resumo |
|-------------|--|
| Ascus | <p>O termo "atipia de células escamosas de significado indeterminado" (Ascus) foi introduzido, em 1988, pelo Sistema Bethesda. A conduta clínica nesses casos é controversa. Outra dificuldade é a falta de uniformização de critérios citológicos dessa anormalidade, resultando em taxas de ocorrência discrepantes. Neste trabalho, estudamos 111 casos, incluídos nesta categoria citológica, concorrendo para uma taxa de 2,4% detectada num universo de 4.634 exames citológicos no período de um ano. Todas as pacientes foram avaliadas colposcopicamente, concomitantemente à colheita do material citológico cervicovaginal. Destas, 80 (72%) apresentavam anormalidades ao exame colposcópico, sendo realizadas 38 biópsias dirigidas (34%). A histopatologia mostrou cervicite crônica e/ou hiperplasia simples do epitélio malpighiano em 39% dos exames, com os 61% restantes apresentando lesões intra-epiteliais escamosas, variando de baixo grau em 20 casos (52%) a alto grau em três (9%). Predominaram os casos de infecção pelo HPV (39%). Estas taxas comprovam a estreita relação de Ascus com lesões pré-neoplásicas, inclusive aquelas de alto grau. Diante do significado clínico de Ascus estabelecido neste estudo, consideramos ser indicada biópsia dirigida em todos os casos de anormalidade colposcópica concomitante, sendo a histopatologia o meio mais fidedigno na avaliação destes casos.</p> |
| Citologia | |
| Colposcopia | |

abstract

The category atypical squamous cells of undetermined significance (Ascus), it was introduced in 1988 by the Bethesda System. The clinical conduct in such cases is controversial. Another difficulty is the lack of uniformity as to cytological criteria of this abnormality and as a result we have different rates of the occurrence. The total number of Ascus in the present series was of 2.4% in respect to 111 cases, detected in an universe of 4,634 cytologic exams in the period of one year. All patients have been submitted to a colposcopic evaluation at the same time as the cytologic samples has been collected. Among those patients whose smears have been presented Ascus, 80 (72%) showed abnormalities to the colposcopic study and 38 biopsies (34%) were performed. The histopathologic evaluation detected chronic cervicitis and/or simple hyperplasia of the malpighian epithelium in 39% of the cases, being 61% of the remaining specimens presented proliferative lesions which varied from a low grade in 20 cases (52%) to a high grade in 3 cases (9%). Those cases of infection by HPV have been predominant (39%). The frequency of Ascus in our study is in agreement with the rates reported in literature. Take into account the percentages described above is evident the cytological meaning of Ascus wich showed its close relationship with squamous intraepithelial lesions at the hystopathologic exam including high grade lesions as well. Thus, the biopsy colposcopic in patients having Ascus would be recommended and it is in fact the most trustworthy means of evaluating those cases.

key words

Ascus
Cytology
Colposcopy

1. Professora assistente do Departamento de Patologia da UFPE.
2. Médica citopatologista do Hospital Agamenon Magalhães, Recife-PE.
3. Médica citopatologista do Hospital Restauração, Recife-PE.
4. Médica colposcopista. Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da UFPE.

Introdução

O termo "atipia de células escamosas de significado indeterminado" (Ascus) foi introduzido, em 1988, pelo Sistema Bethesda de normatização para diagnóstico citológico cervicovaginal (8, 10). Esta categoria é empregada para indicar células escamosas com anormalidades que não preenchem os critérios habitualmente encontrados em condições inflamatórias reativas, pré-neoplásicas ou neoplásicas (10).

A interpretação dos critérios citomorfológicos no diagnóstico de Ascus envolve subjetividade, conduzindo a baixa reprodutibilidade interpessoal e contribuindo para a ampla variação das taxas reportadas por diferentes laboratórios (3). Por outro lado, permanece controversa a importância desta anormalidade, implicando divergência quanto à abordagem clínica e/ou terapêutica.

O objetivo deste trabalho é aferir o significado clínico de Ascus tomando-se como base uma clientela específica, correlacionando-se os achados citológicos às anormalidades colposcópicas e histopatológicas.

Material e métodos

O nosso material preliminar de estudo correspondeu a 4.634 exames citológicos cervicovaginais, no período compreendido entre maio de 1999 e maio de 2000, encaminhados por uma clínica de prevenção de câncer ginecológico que atende à população de baixa renda. Todas as mulheres foram avaliadas colposcopicamente quando da colheita das amostras citológicas.

O material citológico foi colhido da ectocérvice, do fundo de saco posterior da vagina e da endocérvice (colheita tríplice), sendo que tais amostras foram distribuídas na mesma lâmina. Os espécimes foram obtidos com espátula de Ayre e *citobrush*, este utilizado apenas na colheita endocervical. Os esfregaços foram imediatamente fixados em etanol a 95% e corados posteriormente pelo método de Papanicolaou.

Do universo inicial de 4.634 exames citológicos selecionamos os casos de Ascus diagnosticados (Figura 1) através dos critérios morfológicos convencionais adotados pelo Sistema Bethesda, a saber: aumento do volume nuclear de duas a três vezes o tamanho de um núcleo de uma célula intermediária normal, leve hiper cromasia e discreta irregularidade do bordo nuclear. Incluímos nesta categoria a metaplasia escamosa atípica e amostras contendo células que exibem alterações sugestivas porém não definitivas de infecção pelo

papiloma vírus humano (HPV). Considera-se que, para o diagnóstico de Ascus, as alterações citológicas devam ser superiores àquelas habitualmente encontradas nos processos reativos, mas ainda pouco significativas para um diagnóstico seguro de lesão intra-epitelial escamosa.

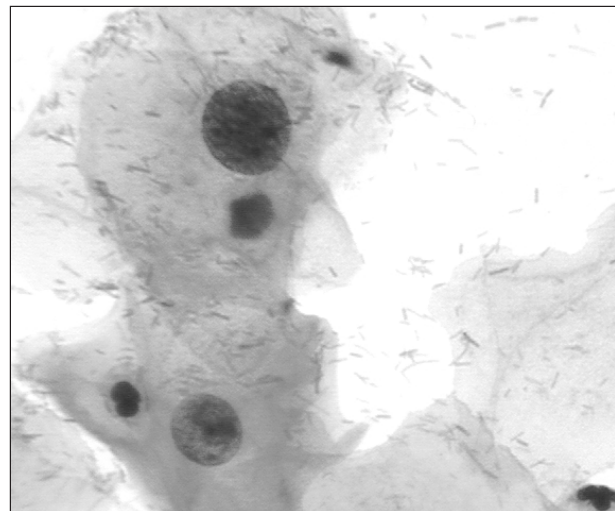


Figura 1 – Ascus: esfregaço citológico

Nas pacientes com anormalidades citológicas definidas no grupo de Ascus, registramos o percentual de atipias colposcópicas, discriminando, por ordem de frequência, as seguintes alterações: epitélio acetobranco, mosaico, pontilhado e leucoplasia. A seguir correlacionamos tais achados com o diagnóstico histopatológico dos casos biopsiados e que correspondiam a amostras do colo uterino coradas pela técnica convencional de HE.

Resultados

Em um total de 4.634 mulheres avaliadas citologicamente, detectamos a frequência de 2,4% de Ascus, correspondendo a 111 casos. A idade média das pacientes foi de 32 anos. Destas, 80 (72%) mostravam achados colposcópicos anormais (ZTA), representados, em ordem de frequência, por epitélio acetobranco, mosaico, pontilhado, leucoplasia e associação de imagens. (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 Ascus: achados colposcópicos

| Colposcopia | N | % |
|------------------------------------|-----|-----|
| Sem atipias | 18 | 16 |
| Insatisfatórios (JEC* não-visível) | 13 | 12 |
| Com atipias (ZTA**) | 80 | 72 |
| Total | 111 | 100 |

*Junção escamocolumnar; **zona de transformação anormal

Tabela 2 Achados colposcópicos atípicos (80 casos)

| | EAB* | Mosaico | Pontilhado | Leucoplasia | Assoc. imagens |
|---|------|---------|------------|-------------|----------------|
| N | 54 | 12 | 5 | 1 | 8 |
| % | 68 | 15 | 6 | 1 | 10 |

*Epitélio acetobranco; **associação de imagens inclui: EAB + mosaico, EAB + pontilhado, mosaico + pontilhado.

Das 111 pacientes com Ascus, 38 (34%) foram submetidas a biópsia de colo uterino dirigida pela colposcopia, no intervalo de tempo máximo de sete meses após o diagnóstico citológico inicial. As demais mulheres com lesão colposcópica não foram biopsiadas por um dos seguintes motivos: lesão considerada pouco significativa, recusa da paciente ou perda no seguimento. O exame histopatológico não revelou atipias epiteliais em 39% dos casos, sendo que os espécimes restantes (61%) demonstraram lesões intra-epiteliais escamosas, representadas principalmente por infecção pelo HPV. Chamamos a atenção para três casos de lesões de alto grau (Tabela 3). Correlacionando a colposcopia com o exame histopatológico, verificamos que epitélio acetobranco, além de ser a atipia colposcópica mais freqüente, esteve mais comumente associado às lesões intra-epiteliais escamosas (Tabela 4).

Tabela 3 Ascus: achados histopatológicos

| Histopatologia | N | % |
|--------------------------------|----|-----|
| Sem atipias epiteliais | 15 | 39 |
| Lesão intra-epitelial escamosa | 23 | 61 |
| HPV | 15 | 39 |
| NIC 1 | 5 | 13 |
| NIC 2 | 2 | 6 |
| NIC 3 | 1 | 3 |
| Total | 38 | 100 |

Tabela 4 Ascus: achados colposcópicos

| Colposcopia | Nº | % | Histopatologia | | | | |
|-----------------|----|-----|------------------------|-----|-------|-------|-------|
| | | | Sem atipias epiteliais | HPV | NIC 1 | NIC 2 | NIC 3 |
| EAB* | 24 | 63 | 12 | 7 | 3 | 1 | 1 |
| Mosaico | 7 | 18 | 2 | 5 | - | - | - |
| Pontilhado | 1 | 3 | - | - | 1 | - | - |
| Leucoplasia | 1 | 3 | - | 1 | - | - | - |
| Assoc. imagens | 4 | 10 | 1 | 2 | 1 | - | - |
| JEC não-visível | 1 | 3 | - | - | - | 1 | - |
| Total | 38 | 100 | 15 | 15 | 5 | 2 | 1 |

*EAB: epitélio acetobranco.

Discussão

Apesar dos critérios citomorfológicos estabelecidos para o diagnóstico de Ascus (10), a aplicação destes parâmetros é subjetiva, fato este realçado pela variação das taxas reportadas por diferentes laboratórios, estimadas desde 0,2% até 9% (3, 5, 8, 9). Demonstrando ainda essa dificuldade diagnóstica, o Comitê de Citopatologia do Colégio Americano de Patologistas, em uma sessão de casos, submetendo a consulta espécimes previamente interpretados como Ascus, recebeu dos participantes, citopatologistas experientes, diagnóstico correspondente em apenas 16% dos casos (3, 5). É consenso que o diagnóstico de Ascus não deve representar mais que 5%, com uma taxa média de 2,8%, de todas as amostras citológicas encaminhadas a um serviço de citopatologia, sendo estabelecido ainda que estes casos não devem exceder duas a três vezes o volume de espécimes correspondentes a lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (1, 2, 8).

No presente trabalho, a taxa de Ascus de 2,4% é condizente com o perfil exposto acima. Registramos aqui que tal diagnóstico não foi complementado, conforme recomendação do Sistema Bethesda (4, 10, 19), quanto à qualificação do processo, ou seja, se o Ascus seria de provável natureza reacional ou pré-neoplásica. Na nossa opinião, o diagnóstico de Ascus, como a própria terminologia já indica, é de significado indeterminado, não justificando a qualificação adicional e, portanto, dispen-

sando-a. Na nossa experiência, o diagnóstico de Ascus gera ansiedade tanto no clínico quanto, principalmente, na paciente, que não apreende o verdadeiro significado da anormalidade, acreditando, muitas vezes, tratar-se de doença mais grave que a própria neoplasia intra-epitelial cervical (NIC). Assim, na nossa visão, devemos diagnosticar Ascus com precaução, apenas nos casos em que pareçam representar anormalidade pré-neoplásica. Quando observamos alterações nucleares limítrofes associadas a processo inflamatório significativo, na vigência especialmente de *Candida sp.* ou *Trichomonas vaginalis* (Figura 2), não emitimos um diagnóstico de Ascus. A nossa experiência, também assinalada por alguns observadores (14), demonstra que hiper cromasia focal e alterações citoplasmáticas como orangiofilia e halos perinucleares marcados relacionados à infecção por *Candida* podem simular Ascus. Nestas situações, temos como conduta considerar a amostra limitada para fins diagnósticos, sendo sugerida repetição do exame, após tratamento da infecção, para avaliação oncológica adequada. O exame citológico posterior habitualmente fornece subsídios mais confiáveis, confirmando ou descartando a possibilidade de Ascus. Assim, reduzimos substancialmente o risco de superdiagnosticar Ascus, mas ao mesmo tempo a paciente é mantida sob rigoroso controle.

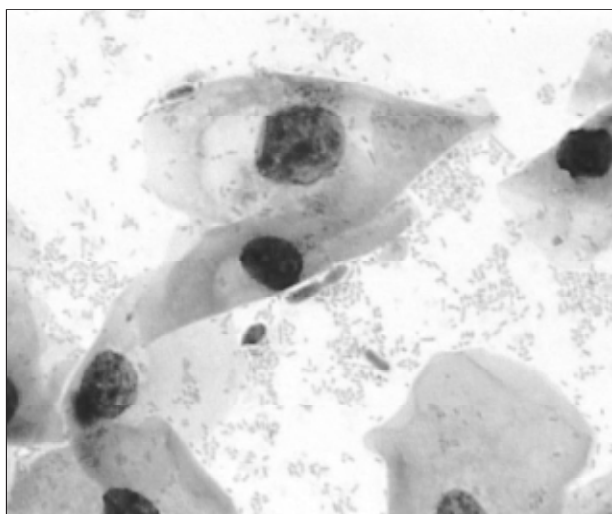


Figura 2 – Anormalidades nucleares em infecções por *Candida sp.*

As taxas de Ascus e de lesão intra-epitelial escamosa são influenciadas pela rigidez na adoção de critérios morfológicos e pelo grau de experiência na interpretação dos espécimes citológicos e histopatológicos, sendo muitas vezes desconhecidos os fatores que afetam a reprodutibilidade interpessoal (2, 9, 20). Na presente investigação, apesar do pequeno número de casos avalia-

dos, a frequência de anormalidades detectadas no exame colposcópico e histopatológico foi importante nas pacientes portadoras de Ascus, demonstrando o significado desta categoria. O percentual de lesões intra-epiteliais escamosas identificadas em material de biópsia esteve entre os patamares mais altos registrados na literatura, que reporta taxas variando entre 10% e 61% (2, 12, 13, 15). O quadro observado traduz provavelmente rigor quanto aos parâmetros aplicados no diagnóstico citológico de Ascus, excluindo aqueles casos sugestivos de atipia reativa. Outro fator a ser considerado é a influência da seleção das pacientes para a biópsia, geralmente priorizando as portadoras de maior anormalidade colposcópica.

Destacamos no nosso material o achado de três casos (9%) de lesões de alto grau, similares às observadas em algumas publicações (3, 8). O único caso de NIC 3 apresentava raras células metaplásicas atípicas no exame citológico. As alterações colposcópicas nas lesões de alto grau foram significativas em duas pacientes, manifestadas por epitélio acetobranco acentuado penetrando o canal endocervical. Na última paciente, a junção escamocolunar (JEC) não era visível, procedendo-se à curetagem do canal endocervical, resultando no diagnóstico histopatológico de NIC 2. Estes dados apontam para o valioso papel exercido pela citologia e pela colposcopia integradas, um método complementando as limitações do outro, não se negligenciando, quando necessário, a realização de biópsia. Apesar de propostos vários esquemas no seguimento de Ascus, tais como a aplicação de teste de hibridização para HPV, cervicografia e repetição do exame citológico (16), a colposcopia permanece como o meio mais efetivo na seleção de pacientes de alto risco para lesões intra-epiteliais, e, portanto, alvos de biópsia (8).

Concluindo, enfatizamos a importância da categoria citológica Ascus, tendo em vista a sua estreita relação com lesões intra-epiteliais escamosas. Conforme a opinião de vários autores (2, 3, 18), é patente a necessidade de biópsia em casos de lesões colposcópicas, uma vez que apenas o seguimento citológico pode ser insuficiente na triagem de lesões mais significativas, dado o risco de exames citológicos posteriores falso-negativos. Por outro lado, no caso de colposcopia insatisfatória (JEC não-visível), é aconselhável rigoroso seguimento da paciente. Havendo persistência do diagnóstico citológico de Ascus, especialmente em células metaplásicas, é mais cauteloso proceder à conização, uma vez que é apontada uma relação importante daquela anormalidade com lesões de alto grau (17).

Referências

1. Bonfiglio, T.A. & Brozan, Y.S. *Gynecologic cytopathology*. 1. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p. 73-8.
2. Collins, L.C.; Wang, H.H. & Abu-Jawdeh, G.M. Qualifiers of atypical squamous cells of undetermined significance help in patient management. *Mod. Pathol.*, 9: 677-81, 1996.
3. Davey, D.D. et al. Atypical squamous cells of undetermined significance. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 120: 440-4, 1996.
4. Ettler, H.C. et al. Atypical squamous cells of undetermined significance: a cytohistological study in a colposcopy clinic. *Diagn. Cytopathol.*, 21(3): 211-6, 1999.
5. Gatscha, R.M. et al. Smears diagnosed as Ascus: interobserver variation and follow-up. *Diagn. Cytopathol.*, 25(2): 138-40, 2001.
6. Gupta, D. et al. Ascus, mature metaplastic type: cytologic diagnosis and follow-up. *Acta Cytol.*, 45(2): 192-6, 2001.
7. Herrington, C.S. et al. Morphological correlation of human papillomavirus infection of matched cervical smears and biopsies from patients with persistent mild cervical cytological abnormalities. *Human Pathol.*, 20: 951-5, 1995.
8. Jones, H.W. Impact of the Bethesda System. *Cancer*, 76(suppl.): 1914-8, 1995.
9. Juskevicius R.; Zou K.H. & Cibas, E.S. An analysis of factors that influence the Ascus/SIL ratio of pathologists. *Am. J. Clin. Pathol.*, 16(3): 331-5, 2001.
10. Kline, T.S. & Nguyen, G.K. The Bethesda System - with commentary. In: *Critical issues in cytopathology*. Nova York: Igaku-Shoin, 1996, p. 11-41.
11. Kurman, R.J. & Solomon, D. *The Bethesda System: for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis*. 1. ed. Nova York: Springer-Verlag, 1994.
12. Lambert, B.; Boivin, Y. & Lepage, Y. Atypical squamous cells of undetermined significance (Ascus): clinical-cytological significance. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 9(4): 329-32, 1999.
13. Lousuebsakul, V. et al. Clinical impact of atypical squamous cells of undetermined significance: a cytohistologic comparison. *Acta Cytol.*, 44(1): 23-30, 2000.
14. Miguel, N.L. Jr.; Lachowicz, C.M. & Kline, T.S. Candida-related changes and Ascus: a potential trap! *Diagn. Cytopathol.*, 16(1): 83-6, 1997.
15. Morin, C. et al. Cytologic predictors of cervical intraepithelial neoplasia in women with an Ascus Pap smear. *Acta Cytol.*, 44(4): 576-86, 2000.
16. Morin, C. et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears. *J. Reprod. Med.*, 46(9): 799-805, 2001.
17. Palo, G. *Colposcopia e patologia do trato genital inferior*. São Paulo: Medsi, 1993.
18. Raab, S.S.; Bishop, N.S. & Zaleski, M.S. Long-term outcome and relative risk in women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Am. J. Clin. Pathol.*, 112(1): 57-62, 1999.
19. Sherman, M.E.; Solomon, D. & Schiffman, M. Ascus LSIL Triage Study Group – Qualification of Ascus: a comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the Ascus LSIL Triage Study. *Am. J. Clin. Pathol.*, 116(3): 386-94, 2001.
20. Stoler, M.H. & Schiffman, M. Atypical squamous cells of undetermined significance-low-grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS) group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the Ascus-LSIL Triage Study. *Jama*, 285(11): 1500-5, 2001.
21. Wilbur, D.C. & Dressel, D.M. Metaplastic variants of atypical squamous cells of undetermined significance. *Pathology Case Reviews*, 2: 53-7, 1997.

Endereço para correspondência

Daisy Lima
R. Deputado Cunha Rabelo 110/601
Cidade Universitária
CEP 50740-400 – Recife-PE