

LESÃO INTRAEPITELIAL ESCAMOSA CERVICAL PRODUTORA DE MUCINA (SMILE): RELATO DE CASO

STRATIFIED MUCIN-PRODUCING INTRAEPITHELIAL LESION (SMILE): CASE REPORT

Ívillia Oliveira Neri Vanomark¹

Elisa Tasca Rosin¹

Ana Carolina Chuery²

Gustavo Fochi³

Neila Maria de Góis Speck⁴

1. Médica ginecologista e obstetra, pós-graduada em PTGI pela UNIFESP

2. Médica ginecologista e obstetra, doutora pela UNIFESP

3. Médico patologista na UNIFESP

4. Médica ginecologista e obstetra, doutora e professora adjunta em ginecologia pela UNIFESP e membro da diretoria da ABPTGIC

RESUMO

Introdução: Lesão intraepitelial escamosa produtora de mucina (SMILE) é um achado histopatológico do colo do útero incomum, com origem controversa e poucos estudos publicados com relação ao melhor manejo e seguimento. Relato de caso: Paciente de 48 anos, encaminhada com laudo de citopatológico do colo do útero (CO) com alterações em células escamosas de significado indeterminado não podendo excluir alto grau (ASC-H). Foram realizados novos exames em nosso serviço, cujo resultado foi de citopatológico e biópsias compatíveis com lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG), além de imuno-histoquímica (IHQ) com p16 positivo. Realizada exérese de zona de transformação tipo 2 por cirurgia de alta frequência (CAF), com resultado anatomopatológico de lesão de alto grau com margem radial profunda comprometida por neoplasia intraepitelial cervical 3 (NIC 3) e quadro morfológico compatível com SMILE. A IHQ concluiu se tratar de achados imunomorfológicos sugestivos de lesão com diferenciação mista (adenoesquamosa). Realizada conização a frio noventa dias após o CAF, sem neoplasia residual na peça cirúrgica e plano de seguimento semestral com CO e colposcopia. **Discussão:** Foi definido em 2014, pela Organização Mundial da Saúde, que o SMILE é uma variante do adenocarcinoma in situ (AIS), entretanto alguns autores discordam por acreditarem na associação do SMILE com LIEAG e AIS, além de carcinoma invasor. Morfologicamente apresenta uma sobreposição de NIC e de AIS e a IHQ é positiva para p16 e imunofenotipicamente parece se assemelhar mais à NIC do que ao AIS. Por não haver um consenso se mais associado à NIC ou ao AIS, o tratamento do SMILE torna-se controverso, além de que os estudos são inconclusivos quanto ao risco de carcinoma invasor. Portanto, acreditamos que o mesmo deve ser abordado com tratamento excisional, com retirada completa da lesão, e seu seguimento realizado de acordo com o recomendado para AIS. Não há consenso quanto ao seu manejo e seguimento, sendo necessários mais estudos sobre o assunto.

Palavras chaves: lesões intraepiteliais escamosas cervicais; lesões glandulares; SMILE; mucina.

ABSTRACT

Introduction: Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE) is an unusual finding in the histopathology of the cervix, with controversial origin and few published studies regarding better management and follow-up. Case report: A 48-year-old patient, referred with a cervical cytology with atypical squamous cells which cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H). New tests were performed in our service, the result of which was cytology and histology compatible with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), in addition to immunohistochemistry (IHC) with a positive p16. A large loop excision of the transformation zone (LLETZ) was performed with anatomopathological result of a high-grade lesion with deep radial margin compromised by cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) and SMILE-compatible morphological picture. The IHC concluded that these are immunomorphological findings suggestive of a lesion with mixed differentiation (adenosquamous). Cone biopsy was performed ninety days after LLETZ, without residual neoplasia in the surgical specimen and a semestral follow-up plan with cervical cytology and colposcopy was made. **Discussion:** It was defined in 2014, by the World Health Organization, that SMILE is a variant of adenocarcinoma in situ (AIS), but some authors disagree and believe in the association of SMILE with HSIL and AIS, in addition to the invasive carcinoma. Morphologically it presents an overlap of CIN and AIS and a positive IHC for p16 and immunophenotypically it seems to be more similar to CIN than to AIS. Because there is no consensus whether it is more associated with CIN or AIS, the treatment of SMILE is controversial, in addition to the fact that studies are inconclusive regarding the risk of invasive carcinoma. Therefore, we believe that it should be treated with excisional treatment, with complete removal of the lesion and its follow-up in accordance with the recommended for AIS. There is no consensus on its management and monitoring, with we believe that more studies on the subject is needed.

Keywords: cervical squamous intraepithelial lesions; glandular lesions; SMILE; mucina.

INTRODUÇÃO

A lesão intraepitelial escamosa produtora de mucina (Stratified Mucin-Producing Intraepithelial Lesion ou SMILE) é um achado histopatológico do colo do útero incomum, com uma prevalência estimada em 0,6%¹, sendo descrito pela primeira vez no ano de 2000, como uma variante de carcinoma de colo uterino in situ².

A classificação é controversa por haver discordância em relação a sua origem. Alguns autores acreditam em uma sobreposição de neoplasia

intraepitelial cervical (NIC) e adenocarcinoma in situ (AIS), enquanto outros acreditam se tratar de uma lesão associada também ao carcinoma invasivo^{1,3,4}.

Devido à limitada literatura e ao pouco conhecimento difundido no meio médico, objetivamos relatar caso ocorrido no nosso serviço, Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas (Nuprev) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), com revisão dos artigos já publicados para melhor domínio do tema e seguimento adequado das pacientes.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 48 anos, ex-tabagista, previamente hígida, encaminhada da Unidade Básica de Saúde para o nosso ambulatório devido à alteração no exame citopatológico do colo do útero (CO). Apresentava no laudo do exame alterações em células escamosas de significado indeterminado não podendo excluir alto grau (ASC-H). Realizados novos exames que evidenciaram os seguintes resultados: CO cervicovaginal apresentando lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG), biópsia de colo do útero em 2 e 9 horas com lesão de alto grau (NIC 2/3) e exame imuno-histoquímico (IHQ) para p16 positivo.

Optado por exérese de zona de transformação tipo 2 por cirurgia de alta frequência (CAF). O resultado do anatomopatológico mostrou lesão de alto grau (NIC 3) com margem radial profunda comprometida por NIC 3 e quadro morfológico compatível com SMILE (Figura 1). O estudo IHQ da peça cirúrgica concluiu se tratar de achados imunomorfológicos sugestivos de lesão com diferenciação mista (adenoescomosa).

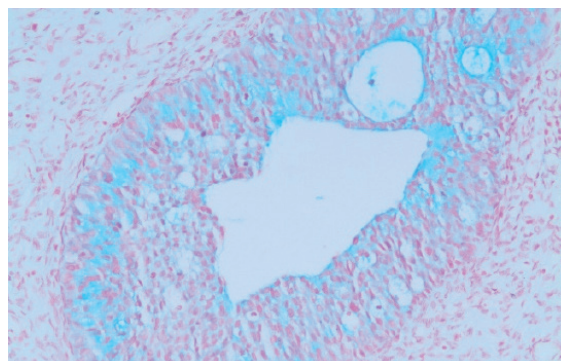
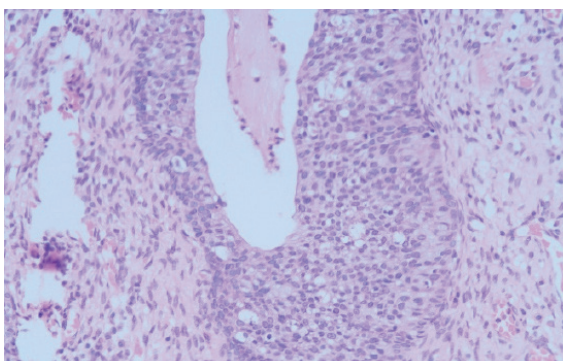
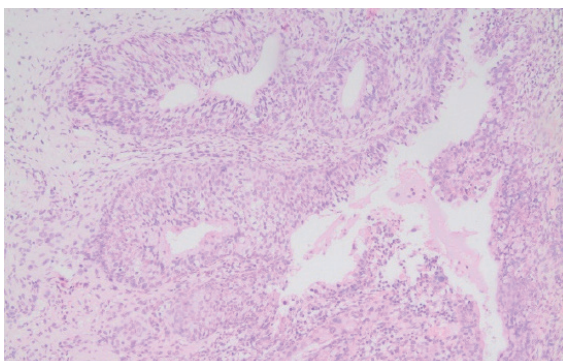
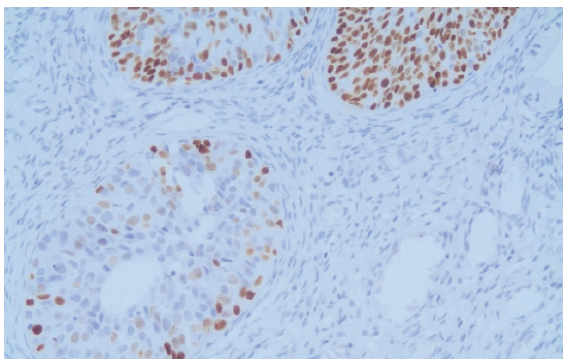


FIGURA 1. a) IHQ, positividade heterogênea para o marcador p16; b) Coloração pelo método de Hematoxilina-Eosina, proliferação de células epiteliais com estratificação acometendo criptas endocervicais; c) Coloração pelo método de Hematoxilina-Eosina (maior aumento), presença de vacúolos de permeio no epitélio atípico; d) Coloração pelo método de Alcian Blue, mucina nos vacúolos (corada em azul).

Realizada conização a frio 90 dias após o CAF. Na consulta de revisão identificou-se infecção do sítio cirúrgico, com presença de secreção amarelada, bolhosa, em grande quantidade e com odor fétido. Realizado tratamento com metronidazol por via vaginal e clindamicina por via oral, obtendo resolução do quadro com o término do tratamento. O resultado do exame anatomopatológico evidenciou ausência de lesão residual na peça cirúrgica enviada para análise. A paciente realizará seguimento no nosso serviço com CO e colposcopia semestrais durante dois anos, seguidos de controle anual por mais três anos.

DISCUSSÃO

As primeiras descrições relativas ao SMILE identificaram a presença de células colunares associadas tanto a NIC como a carcinoma escamoso invasivo. Estudos mais antigos já descreviam presença de células produtoras de mucina em neoplasia de células escamosas, sendo estes tumores por vezes chamados de carcinoma mucoepidermóide do colo ^{5,6}. Com o tempo houve várias tentativas de enquadramento desta lesão como glandular, escamosa ou ambas, bem como neoplásica ou pré-neoplásica.

Foi definido em 2014, pela Organização Mundial da Saúde, que o SMILE é uma variante do AIS ⁸. Alguns autores discordam por acreditarem se tratar de uma significativa associação do SMILE com LIEAG e AIS. Forder et al identificaram produção de mucina em sete de cinquenta amostras de NIC 3 e concluíram que essas lesões são uma variante do AIS ⁷. Park et al descreveram pela primeira vez as células produtoras de mucina associadas a NIC 3 ou a AIS como SMILE em dezoito peças estudadas, sendo que, três delas continham as três entidades. Neste mesmo estudo, se presumiu que essas lesões se originavam de células tronco multipotenciais ou de células de reserva e que a infecção das mesmas pelo papiloma vírus humano (HPV) levaria a variedades fenotípicas. Para o mesmo autor, o SMILE representaria uma variante da neoplasia de células endocervicais, surgindo a partir da zona de transformação, e muitas dessas lesões coexistiriam com NIC, AIS ou carcinoma invasor ^{2,3}. O SMILE parece surgir de células infectadas pelo HPV de alto risco e seria mais bem considerado como uma forma de displasia de alto grau de células de reserva com potencial de coexistir com NIC e AIS ¹.

Através dos dados disponíveis na literatura, nota-se a raridade do SMILE, com prevalência de 0,6% dos anátomos patológicos de estudo recente, podendo estar associado à NIC e à AIS, apesar de em dois casos só haver SMILE sem outra alteração associada ¹. A possibilidade de coexistência do SMILE com carcinoma invasor está

bem estabelecida pela literatura, entretanto sua prevalência não está bem definida, com relatos de 3%³, 10%¹ e 50%². A simultaneidade de SMILE com neoplasias invasivas é mais comum quando associada ao carcinoma escamoso do que ao adenocarcinoma³, apesar de haver casos que o relacionam ao carcinoma adenoescamoso^{1,2}.

Os achados citológicos são sutis e distintos do que as demais anormalidades citológicas encontradas no colo do útero. Em relação à citologia do SMILE, pode-se observar aglomeração nuclear e aumento da relação do núcleo e citoplasma³. Ainda foram observadas células que exibem aumento nuclear moderado, com sobreposição e leve pleomorfismo^{3,4}. O núcleo varia de redondo a ovóide, sendo hiperromático e com membranas espessadas. Os vacúolos citoplasmáticos foram encontrados em 53,5% dos casos³. Os poucos relatos encontrados quanto à presença de figuras mitóticas e apoptose divergem entre si, desde sua ausência⁴ até sua presença em 43% dos casos³. Deve-se atentar para o diagnóstico diferencial com a metaplasia tubária, que apresenta achados citológicos similares, porém com a presença de cílios, não identificados no SMILE. A interpretação citológica é problemática por ser mais comum o achado de lesões escamosas do que glandulares no CO, pois as últimas se encontram em uma região mais alta do canal endocervical, dependendo sua presença da amostra coletada.

Morfológicamente é caracterizado por uma sobreposição de NIC e de AIS, com vacúolos de mucina, principalmente, nos dois terços inferiores do epitélio. Se diferencia do AIS pela ausência de formação de glândulas e, do NIC, pela presença de vacúolos de mucina no epitélio. Não menos importante, deve-se diferenciar o SMILE da metaplasia escamosa atípica imatura, sendo que, na última, os vacúolos de mucina estão predominantemente confinados à superfície e ao terço superior do epitélio. Além disso o SMILE é associado a maior pleomorfismo nuclear, hiperromasia e atividade mitótica.

Pouquíssimos dados foram encontrados sobre a imuno-histoquímica. Estudos utilizaram principalmente os marcadores Citokeratina 14, p63, p16, MIB1 e o IMP3. Nas lesões histologicamente compatível com SMILE, houve um alto índice de proliferação para MIB1, uma variável positividade para p63 e negatividade para Citokeratina 14². A positividade para o p16 ocorreu para todos os casos de SMILE descritos em estudo de Boyle e McCluggage¹, e seu padrão de coloração, envolvendo a camada basal e se estendendo em direção à camada superficial, faz com que associe o SMILE a uma infecção pelo HPV de alto risco. O IMP3 é um marcador útil para diagnóstico de IAS⁹. No mesmo estudo de Boyle e McCluggage, todos os casos foram completamente negativos para IMP3, o que nos leva a pensar que pelo menos imunofenotipicamente o SMILE se assemelha mais à NIC do que ao AIS.

Por não haver um consenso se mais associado à NIC ou ao AIS, o tratamento do SMILE torna-se controverso, além de que os estudos são inconclusivos quanto ao risco de carcinoma invasor. Portanto, acreditamos que o mesmo deve ser abordado com tratamento excisional, com retirada completa da lesão, e seu seguimento realizado de acordo com o recomendado para AIS.

Poucos trabalhos foram publicados na literatura a respeito da variante SMILE e, por haver discordância entre os autores quanto a sua classificação e tratamento, acreditamos que a melhor conduta se baseia em retirada imediata da lesão com seguimento rigoroso da paciente devido risco, não claramente definido, de carcinoma invasor. Mais estudos são necessários sobre SMILE, a fim de elucidar sua origem e seu comportamento, bem como o tratamento mais eficaz e o seguimento adequado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boyle DP, McCluggage WG. Stratified mucin producing intraepithelial lesion (smile): Report of a case series with associated pathological findings. *Histopathology*. 2015;66:658–66.
2. Park JJ, Sun D, Quade BJ, et al. Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: Adenosquamous or columnar cell neoplasia?. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1414–19.
3. Backhouse A, et al. Cytologic Findings in Stratified Mucin-producing Intraepithelial Lesion of the Cervix: A Report of 34 Cases. *Diagnostic Cytopathology*. 2015; p.20–5.
4. Goyal A, Yang B. Cytologic features of Stratified mucin producing intraepithelial lesion of the cervix - A case report. *Diagn Cytopathol*. 2014;42:792–7.
5. Buckley CF, Fox H. Pathology of clinical invasive carcinomas of the cervix. *Gynecologic Oncology*. 1992:649–62.
6. Colgan TJ, Auger M, McLaughlin JR. Histopathologic classification of cervical carcinomas and recognition of mucin-secreting squamous carcinomas. *Int J Gynecol Pathology*. 1993;12:64–9.
7. Forder MD, Tiltman AJ. Mucin production in cervical intraepithelial neoplasia. *S Afr Med J*. 1992;81:155–6.
8. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization classification of tumours of female reproductive organs. 2014.
9. Li C, Rock KL, Wodea BA, Jiang Z, Fraire AE, Dresser K. IMP3 is a novel biomarker for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an immunohistochemical study in comparison with p16 (INK4a) expression. *Mod Pathol*. 2007;20:242–7.