

Celulele atipice urinare – elemente de citoprevenție

Urinary atypical cells – cytoprevention elements

S. Gîju^{1*}, Corina Flangea², V. Dumitrașcu³, Daniela Grecu², Ligia Petrica⁴,
Daliborca Vlad¹

¹ Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, Laboratorul Central de Analize

² U.M.F. "Victor Babeș" Timișoara, Disciplina de Biochimie

³ U.M.F. "Victor Babeș" Timișoara Disciplina de Farmacologie

⁴ U.M.F. "Victor Babeș" Timișoara Disciplina de Nefrologie

Rezumat

În cazul semnalării prezenței celulelor atipice în sedimentul urinar efectuat din urina spontană, este absolut necesară cunoașterea condițiilor de apariție, precum și originea și semnificația fiecăreia din ele. Ne-am propus evidențierea în sedimentele urinare a celulelor atipice precum și a altor celule a căror prezență indică diverse afecțiuni (renale și/sau nerenale), de natură inflamatorie. Lotul luat în studiu cuprinde 62 de pacienți: cea mai mare parte fiind internați în diverse clinici ale Clinic Județean de Urgență Timișoara. Datorită rarității cazurilor acest studiu s-a întins pe un interval de aproape doi ani. Paralelismul tehnicilor microscopice precum și colorațiile specifice au jucat un rol esențial în evitarea posibilelor confuzii. Evidențierea celulelor atipice atât în preparat nativ (necolorat sau colorat) cât și în frotiu constituie în sine un element de citoprevenție deoarece suspiciunea prezenței celulelor atipice ne obligă să îndrumăm bolnavul spre serviciul de anatomie patologică, singurul care poate să confirme sau să infirme prezența celulelor tumorale. **Concluzii**. Rolul nostru de laborator de prim contact cu produsele biologice ale bolnavului este acela de a trage un semnal de alarmă și de orientare a bolnavului către diferitele servicii. Tehnicile pe care le propunem nu sunt nici deosebit de costisitoare și nici cronofage, permițându-ne orientarea pacientului imediat după ce acesta se prezintă la serviciul de urgență fiind necesară doar o experiență a examinatorului.

Cuvinte cheie: celule atipice, elemente de citoprevenție, colorație Sternheimer-Malbin.

Abstract

If atypical cells are observed in the urinary sediment from spontaneous urine, it is necessary to know

*Adresa pentru corespondență: Sorin Gîju, Str. Timiș Nr. 16-18, sc. B, apt. 37, Timișoara, cod 300650, Jud. Timiș, Romania.

Tel: 0256/447039, Mobil: 0744/771368, E-mail: soringiju@yahoo.com

Adresa loc de muncă: Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, Str. Prof. Dr. Iosif Bulbuca Nr. 156, Timișoara, Jud. Timiș.

the conditions of their appearance, as well as their origin and significance. The aim of the study was to emphasize in the urinary sediment the atypical cells, as well as the presence of other cells, which indicate various inflammatory diseases (renal or non renal). We analyzed 62 patients admitted in the hospital, most of them in different clinics of the County Emergency Hospital No.1 Timisoara. Due to the rarity of the cases, the study lasted almost two years. To avoid any possible confusions, we used the parallelism of microscopic techniques and when necessary, the stained and unstained samples. To give emphasis the atypical cells between the slide and cover slip (stained and unstained), as well as in the smears, is a cytoprevention element, because a simple suspicion of the presence of atypical cells determine us to recommend a complex pathology examination. **Conclusions.** Because we are a first contact laboratory, this we can warn the patient and recommend a pathological examination. The techniques proposed by us are not expansive and they don't last long. An experimented microscopist is required.

Keywords: atypical cells, cytoprevention elements, Sternheimer-Malbin stain.

Introducere

În cazul semnalării prezenței celulelor atipice în sedimentul urinar efectuat din urina spontană, este absolut necesară cunoașterea condițiilor de apariție, precum și originea și semnificația fiecăreia din ele. S-a demonstrat că un simplu sediment urinar de rutină poate juca un rol important în detectarea timpurie a cancerului cu celule tranzitionale⁶. Deși aceste modificări nu sunt întotdeauna asociate cu o patologie clară, celulele atipice trebuie urmărite și identificate cu atenție². Aceste celule atipice se împart în⁸: celule atipice benigne și/sau maligne.

O celulă atipică reprezintă de obicei o celulă cu modificări suspecte de a fi maligne. Din punct de vedere morfologic, atât celulele atipice maligne cât și cele atipice benigne prezintă mari diferențe față de celulele normale. Aceste diferențe sunt⁸:

- Nuclei de dimensiuni mari; nucleul unei celule tranzitionale superficiale are un diametru de aproximativ 20μm, dar niciodată nu depășește 25μm.⁴ Comparativ cu acestea, celulele maligne au nuclei mai mari, care trezesc suspiciuni de malignitate. Totuși, există și cazuri rare în care celulele maligne prezintă nuclei mai mici decât celulele normale uneori ajungând să aibă un diametru mai mic de 10μm.
- Raportul nucleu/citoplasmă este crescut în favoarea nucleului (peste 80% - semn

clar de malignitate); excepție fac limfocitele sau celulele epiteliale columnare care prezintă în mod normal un raport nucleu-citoplasmatic în favoarea nucleului

- Forma neregulată a celulei; în cazul în care observăm o formă neregulată a unei celule scuamoase se suspicionează posibilitatea existenței unui carcinom cu celule scuamoase. De asemenea, fenomenul de canibalism celular este considerat un criteriu de malignitate în majoritatea cazurilor.

• Hiperromazie – un alt criteriu de malignitate. Prezența cromatinei nucleare sub formă de grămezi de diferite dimensiuni dă un aspect de disproporționalitate, situație în care crește și suspiciunea de malignitate. Dacă structura cromatinei nucleare este amorfă cu picnoză și carioliză și intens colorată, celula poate fi considerată malignă.

• Hipertrofia și creșterea numărului de nucleoli. Prezența unui nucleol cu un diametru mai mare de 5μm sau a mai mult de trei nucleoli într-un nucleu este caracteristică celulelor maligne. Dacă nucleul prezintă mai mult de 5 nucleoli probabilitatea ca celula să fie malignă crește foarte mult.

• Nucleu de formă neregulată. Cu excepția macrofagelor care au nuclei reniformi sau ovalari în condiții normale⁵, celelalte celule prezintă nuclei sferici sau de formă sferoidală. În această idee, orice modificare a formei nucleului unei celule duce la suspiciunea de ma-

lignitate.

- Îngroșarea membranei nucleare. Îngroșarea uniformă a membranei nucleare este observată frecvent în cazurile benigne în timp ce o îngroșare inegală acestei membrane este caracteristică celulelor maligne.

- Prezența celulelor în grămezi. Prezența masei de celule degenerate în urina eliminată spontan este un semn de malignitate. Această masă de celule trebuie examinată atent și amănunțit. Ne referim în special la grămezile de celule multistratificate ale uroteliului și care reprezintă un criteriu de specificitate în depistarea celulelor maligne.

Scopul lucrării

Ne-am propus evidențierea în sedimentele urinare a celulelor atipice precum și a altor celule a căror prezență indică diverse afecțiuni (renale și/sau nerenale), de natură inflamatorie.

Scopul declarat al lucrării este întărirea ideii de citoprevenție. Am demarat această lucrare, pornind de la constatarea practică potrivit căreia în România nu este structurat un serviciu de citoprevenție - de cele mai multe ori când urina ajunge la serviciul de anatomie patologică evoluția tumorii este rapid progresivă. Subliniem ideea că nu ne substituim serviciului de anatomie patologică, ci contribuim împreună cu medicul clinician, alături de statisticieni, la o sortare mai riguroasă a cazurilor.

Material si metodă

Paralelismul tehnicilor microscopice (microscopia optică MO, contrast de fază MCF și pentru diagnostic diferențial lumina polarizată MLP și colorație cu Sudan III – pentru corpii grăsoși) precum și colorațiile specifice, au jucat un rol esențial în evitarea posibilelor confuzii. Colorațiile utilizate au fost: May Grünwald Giemsa, Sternheimer Malbin^{1,8,10}, Papanicolau, Hematoxină-Eozină. Tehnicile pe care le pro-

punem nu sunt nici deosebit de costisitoare și nici cronofage. Acestea permit orientarea pacientului imediat după ce acesta se prezintă la serviciul de urgență. Este absolut necesară experiența examinatorului^{9,10}. Toate fotografiile au fost efectuate în laboratorul Spitalului Județean Timișoara, în compartimentul de Biochimie a urinei.

Rezultate

Lotul luat în studiu cuprinde 62 de pacienți: cea mai mare parte fiind internați în diverse clinici ale Clinic Județean de Urgență Timișoara. Dintre aceștia 34 au prezentat celule atipice maligne și 28 celule atipice benigne. Toate cazurile pe care vi le vom prezenta sunt cazuri clar diagnosticate. Aceste cazuri au fost confirmate atât de serviciul de anatomie patologică cât și clinic. Datorită rarității cazurilor acest studiu s-a întins pe un interval de aproape doi ani (februarie 2002 - ianuarie 2004).

În urină am identificat atât celule maligne cât și celule benigne care trebuie atent diferențiate (vezi criteriile din introducere). Celulele urinare normale și cele inflamatorii pot fi confundate uneori cu celulele atipice (*Figurile 1, 2, 3, 4*).

În urină am izolat și celulele tranziționale atipice datorate unui cancer al vezicii urinare, ureterului sau bazinei. Ocazional, aceste celule le-am identificat în contrast de fază pe preparate nefixate și necolorate. Un simplu sediment urinar de rutină poate juca un rol important în detectarea timpurie a cancerului cu celule tranziționale (*Figurile 5, 6, 7, 8, 9, 10*). Din acest motiv, noi credem că selecția acestor urini trebuie făcută după screening-ul cu stripuri și observarea sedimentului urinar. Din lotul luat în discuție, toți pacienții care au prezentat modificări atipice susceptibile de a fi maligne au fost confirmați cu tumori maligne prin diagnostic anatomopatologic. Ca atare, timpul scurs de la primirea urinei și până la orientarea pacientului spre serviciul de anatomie



Figura 1. Celulă scuamoasă atipică benignă superficială. MCF x 400 (colecție personală)



Figura 2. Celulă atipică benignă cu 3 nuclei provenită din straturile superficiale ale uroteliului. MO x 640, colorație Sternheimer-Malbin (colecție personală).

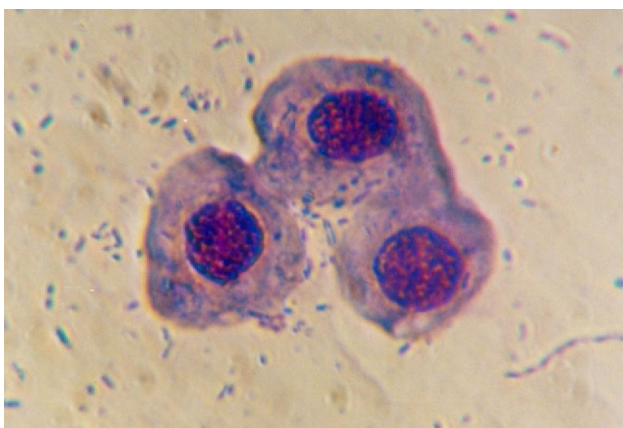


Figura 3. Celule tranziționale superficiale grupate având nuclei cu structură granulară. MCF x 640, colorație Sternheimer-Malbin (colecție personală).



Figura 4. Celulă „capcană” provenită din straturile profunde ale uroteliului. MCF x 640, colorație Sternheimer-Malbin (colecție personală).

patologică se reduce simțitor.

Discuții

În urină pot fi prezente atât celule maligne cât și celule benigne care trebuie atent diferențiate. Un loc aparte îl ocupă celulele urinare normale și cele inflamatorii care pot fi confundate uneori cu celulele atipice. Pot fi prezente de asemenea în urină și celulele atipice benigne provenite din straturile superficiale, inter-

mediare și profunde ale epiteliului scuamos și tranzițional⁵ sau celule atipice maligne datorate unui cancer al vezicii urinare, ureterului sau bazinetului^{8,9}.

În cazul semnalării prezenței *celulelor atipice* în sedimentul urinar efectuat din urina spontană, este absolut necesară cunoașterea condițiilor de apariție, precum și originea și semnificația fiecăreia din ele. Este necesară o atenție sporită la urinile pacienților vârstnici. Pacienții din acest grup pot avea o metaplazie

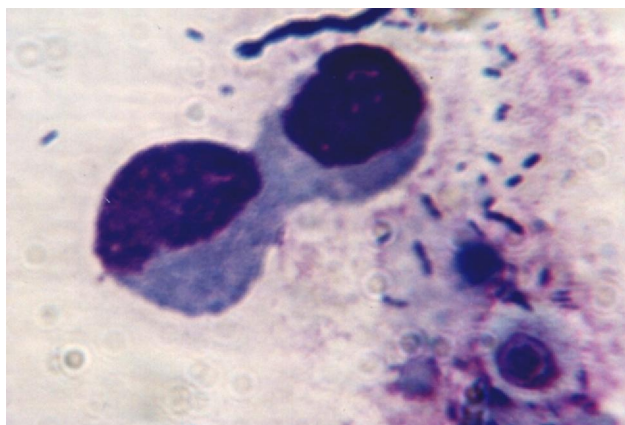


Figura 5. Două celule maligne cu nucleii giganti, înmuguriți, cu contur neregulat, observat în sedimentul urinar al unui pacient cu tumoră vezicală; raportul nucleu/citoplasmă este în favoarea nucleului. MO x 640, colorație Sternheimer-Malbin (colecție personală).



Figura 6. Celulă atipică cunoscută sub numele de „celulă - șarpe” (snake - cell), aparținând unui caz de carcinom cu celule scuamoase. Cromatina nucleară este neregulată și nucleolii sunt măriți, iar citoplasma este zdrențuită. MCF x 640, colorație Sternheimer-Malbin (colecție personală)



Figura 7. Celulă prezentând fenomenul de canibalism. Această celulă provine dintr-un carcinom cu celule tranziționale. MO x 640, colorație Sternheimer-Malbin (colecție personală)

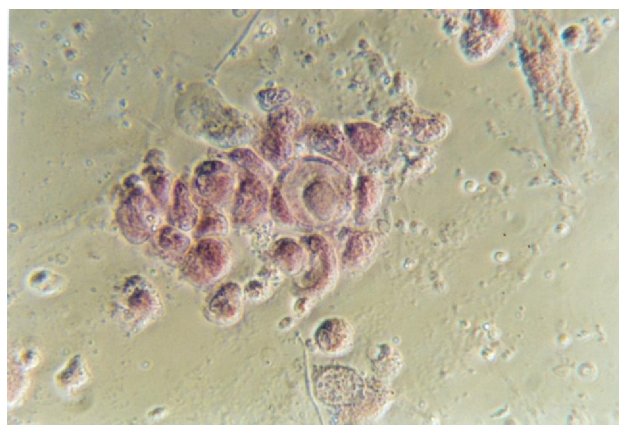


Figura 8. Celulă prezentând fenomenul de „canibalism celular” într-un caz de carcinom vezical cu celule tranziționale. MCF x 400, colorație Sternheimer-Malbin (colecție personală).

scuamoasă a vezicii. Această anomalie este rară la pacienții tineri sau de vârstă mijlocie, dar nu trebuie neglijată la populația vârstnică³.

Prezența celulelor uroteliale bi- și multinucleate s-a constatat la 12% dintre eșantioanele de urină normale, numărul lor fiind mai mare după iritații mecanice, inflamatorii, iradiere pelvică și lavaje ale tractului urinar⁷. În a-

ceastă categorie am inclus și așa-numitele celule „capcană”, care pot avea uneori forme bizare, dar care nu sunt altceva decât celule tranziționale provenite din straturile profunde putând fi confundate foarte ușor cu celulele maligne¹¹.

Deși aceste modificări nu sunt întotdeauna asociate cu o patologie clară, celulele atipice trebuie urmărite și identificate cu atenție.

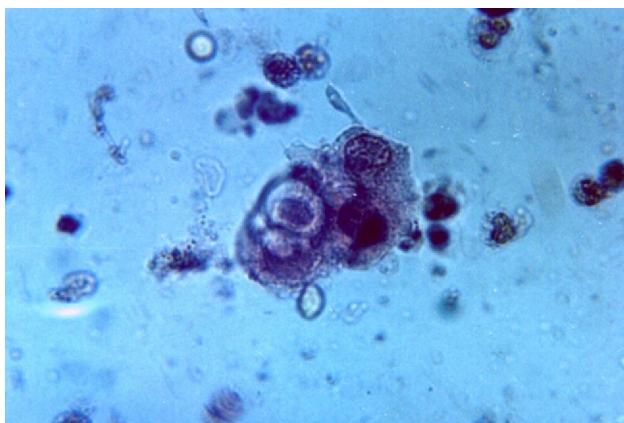


Figura 9. Celulă atipică cu nucleu de formă neregulată provenind de la un bolnav cu carcinom de vezică urinară. MO x 640, colorație Sternheimer-Malbin (colecție personală)

Rolul laboratorului de citologie urinară la primul contact cu produsele biologice ale bolnavului, este acela de a trage un semnal de alarmă și de a orienta bolnavul către serviciile mai complexe. Interpretarea sigură a acestor celule necesită preparate fixate și colorate la serviciul de anatomie patologică¹⁰.

Concluzii

Ne-am propus să arătăm și să evidențiem avantajele utilizării pe de o parte a paralelismului tehnicilor microscopice, iar pe de altă parte a utilizării colorațiilor – în special Sternheimer-Malbin (nu foarte des folosită în România) în analiza celularității sedimentului urinar. Colorația are avantajul că este ușor de realizat, se aplică preparatului nativ și nu necesită frotiu fixat. Din materialul fotografic prezentat reiese că sedimentul urinar corect efectuat și corect interpretat, poate aduce informații importante în transformările maligne ale tractului urinar.

Abrevieri

MO - microscopie optică obișnuită,

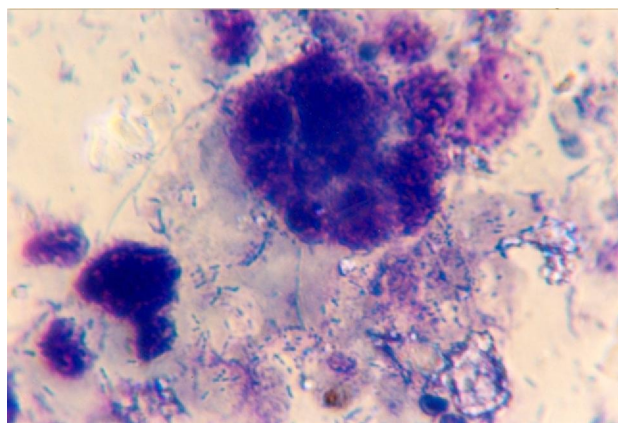


Fig 10. Celulă carcinomatoasă multinucleată din sedimentul urinar al unui bolnav cu carcinom cu celule tranziționale. MCF x 640, colorație Sternheimer-Malbin (colecție personală).

MCF - microscopie cu contrast de fază,
MLP - microscopie în lumina polarizată.

Bibliografie:

1. BUIUC D. – Colorații, coloranți și reactivi pentru microscopie, micrometrie în BUIUC D., NEGUȚ, M. (ed.) - Tratat de microbiologie clinică, Editura Medicală, București, 1999, VI, 1143 - 1185.
2. CATELL, W. R. Hypo- and hypernatremic syndromes. In, "Sixth Symposium on Advanced Medicine". Proceedings of a Conference held in the Royal College of Physicians in London from 23rd to 27th February 1970. Editor: J. D. H. Slator, Pitman Medical Publishing Company, London, 1970, pp. 191-202.
3. DION R. - Transitional epithelial fragments în DION R (ed.) – The microscopic examination of urine at <http://www.agora.crosemont.qc.ca/urinesediments/Homeng.htm>.
4. FOGAZZI G.B., PONTICELLI C., RITZ E. – The formed elements of the urinary sediment - *Squamous cells* in FOGAZZI, G.B.(ed.), PONTICELLI C., RITZ E. - The urinary sediment, Second Edition, Oxford University Press, New York, 1999; 2: 56.
5. GRAFF L. – Squamous epithelial cells in GRAFF L. (ed) - A Handbook of Routine Urinalysis - J.B.Lippincott Company, 1983. 81-82

6. HOLMQUIST N : Detection of Cancer with Urinary Sediment. *J Urol* 1980; 123: 188-189.
7. IOIART I.; RAICA, M. – Citologia normală și patologică a tractului urinar în IOIART I.; RAICA, M. Citodiagnosticul tumorilor maligne ale aparatului urinar, Editura Helicon Timișoara, 1993.39-57
8. ITO K., YAGI S., HIRATA M. – Morphological characteristics and clinical significance of cells found in fresh unstained and Sternheimer stained urine specimens - *Malignant cells – Squamous carcinoma cells* in ITO K., YAGI S., HIRATA M. (ed.) Color Atlas of Urinary Cytology, Ishiyaku EuroAmerica , Inc. (English Edition), 1992. IV. 18-26.
9. NOBUKO IMAI - Malignant atypical cell (Transitional cell carcinoma) at <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-lab/www/atlas/Eindex.html>
10. RINGSRUD K.M., LINNÉ J.J. – Chemical examination of urine in RINGSRUD K.M., LINNÉ J.J. – Urinalysis and body fluids. A color text and atlas. Mosby An Affiliate of Elsevier. SHA-NAHAN J.F. (ed.) 1995; 4: 50-51.
11. SCHUMANN G.B., FRIEDMAN S.K. - Common Urine Sediment Entities in SCHUMANN GB, FRIEDMAN SK. (ed) Wet Urinalysis. Epithelial cells in abnormal urine.. American Society for Clinical Pathology (ASCP Press) Chicago 2003;55-56.