

**Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e
Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau
no colo do útero: descrição de um caso clínico e
revisão da literatura**

Marta Filipa da Costa Graça

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

maio de 2022

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero:
descrição de um caso clínico e revisão da literatura

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero:
descrição de um caso clínico e revisão da literatura

Dedicatória

Ao avô Zé Maria, que, onde quer que esteja, assiste, com orgulho, a esta conquista.

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero:
descrição de um caso clínico e revisão da literatura

Agradecimentos

Ao professor Dr. José Moutinho, pela disponibilidade e conhecimentos concedidos para a realização deste projeto. Agradeço, também, toda a compreensão e confiança que sempre demonstrou.

Ao professor Dr. Luís Maia, por todo o apoio e tempo que dedicou ao projeto inicial, que aqui culmina. Foi, para mim, um privilégio poder trabalhar consigo.

Aos meus pais, por todo o esforço que, com orgulho, fizeram para que este sonho se pudesse tornar realidade. Obrigada por tudo o que fizeram e fazem por mim, todos os dias.

Aos meus padrinhos, por serem uns segundos pais, e permitirem que este percurso fosse possível. “A nossa felicidade complementa-se”.

Ao meu Rodrigo, um dos meus pilares. Obrigada por todo o amor e por toda a energia positiva que me transmitiste ao longo deste desafio. Obrigada por seres o meu porto seguro e por saberes sempre o que dizer, em todos os momentos.

À minha Diana, o meu outro pilar. Obrigada por seres a minha segunda casa, por teres sempre uma palavra tranquilizadora e pelo apoio incondicional. Obrigada por seres uma luz na minha vida e por permitires que isto fosse possível.

À minha Raquel, por toda a disponibilidade e paciência, por me ajudares a seguir o caminho certo, e por estares sempre a apoiar-me, em todas as decisões.

Aos meus amigos, Rita, Filipa, Joana, Francisco, Marta, Rita e todos os outros, que sabem quem são, por todo o apoio ao longo deste percurso e por mostrarem que é sempre possível ir mais além. Não tinha sido o mesmo sem vocês, obrigada por me tornarem a pessoa que sou hoje.

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero:
descrição de um caso clínico e revisão da literatura

Resumo

A hiperplasia mesonéfrica é uma entidade benigna pouco frequente, sendo encontrada, na generalidade dos casos, de forma acidental, no colo uterino de mulheres assintomáticas. O sistema de ductos mesonéfricos regride, habitualmente, durante o desenvolvimento embrionário feminino, podendo permanecer estruturas vestigiais não funcionais, que se acredita que sejam precursoras das lesões mesonéfricas hiperplásicas. O diagnóstico da hiperplasia mesonéfrica baseia-se no exame histológico e imunohistoquímico de uma amostra de conização cervical ou histerectomia, obtida no contexto de outra patologia que pode surgir simultaneamente, e que não se relaciona diretamente com a lesão mesonéfrica.

Neste estudo, descreve-se um caso clínico de uma doente do sexo feminino, de 48 anos de idade, assintomática, encaminhada a uma consulta de Ginecologia no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB) pelo Programa de Rastreio do Cancro do Colo do Útero, por teste de HPV de alto risco e HSIL na citologia cervical. Neste contexto, foi realizada biópsia cervical, dirigida por colposcopia, cujo estudo anatomopatológico mostrou displasia de alto grau (CIN3), com ampla expressão do marcador p16. Foi realizada, então, conização do colo do útero por ansa diatérmica, efetuando-se o diagnóstico definitivo de lesão intraepitelial pavimentosa de alto grau (CIN3), associada a hiperplasia de remanescentes mesonéfricos.

Tendo por base este caso clínico, realizou-se uma revisão da literatura existente sobre esta entidade mesonéfrica, que mostrou que embora esteja bem caracterizada, pode ser, erroneamente, reconhecida como um processo maligno, dada a sua ampla variedade de formas de apresentação no colo uterino, pelo que é importante o seu reconhecimento.

Palavras-chave

Hiperplasia mesonéfrica; remanescentes mesonéfricos; HSIL; lesão cervical; cérvix

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero:
descrição de um caso clínico e revisão da literatura

Abstract

Mesonephric hyperplasia is an infrequent benign entity, most often found incidentally in the cervix of asymptomatic women. The mesonephric duct system usually regresses during female embryonic development, and nonfunctional vestigial structures may remain, which are believed to be precursors to hyperplastic mesonephric lesions. The diagnosis of mesonephric hyperplasia is based on histological and immunohistochemical examination of a cervical conization or hysterectomy specimen obtained in the context of other pathology that may arise simultaneously, and that is not directly related to the mesonephric lesion.

In this study, we describe a clinical case of a 48-year-old asymptomatic female patient referred to a Gynecology consultation at the Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB) by the Cervical Cancer Screening Program for high-risk HPV testing and HSIL on cervical cytology. In this context, a colposcopy-guided cervical biopsy was performed, and the anatomopathological study showed high-grade dysplasia (CIN3), with ample expression of the p16 marker. A conization of the cervix was then performed using a diathermic loop, and the definitive diagnosis was made of a high-grade cervical intraepithelial lesion (CIN3) associated with hyperplasia of mesonephric remnants.

Based on this clinical case, a review of the existing literature on this mesonephric entity was carried out, showing that although it is well characterized, it may be erroneously recognized as a malignant process, given its wide variety of presentation forms in the cervix, so its recognition is important.

Keywords

Mesonephric hyperplasia; mesonephric remnants; HSIL; cervical lesion; cervix

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero:
descrição de um caso clínico e revisão da literatura

Índice

1. Introdução.....	1
1.1 Objetivos.....	4
2. Métodos	5
3. Resultados	7
3.1 Etiopatogenia	7
3.2 Epidemiologia.....	8
3.3 Apresentação Clínica e Diagnóstico	9
3.4 Histologia	10
3.4.1 Características macroscópicas	10
3.4.2 Características microscópicas	11
3.4.3 Imunohistoquímica	14
3.4.4 Características ultra-estruturais e moleculares.....	16
3.5 Diagnóstico Diferencial	16
3.6 Tratamento	19
3.7 Prognóstico	19
3.8 Descrição do Caso Clínico	19
3.8 Caracterização de casos clínicos reportados na literatura	21
4. Discussão	25
5. Considerações finais	29
6. Referências	31
7. Anexos.....	35
7.1 Aprovação da Comissão de Ética do CHUCB.....	35

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero:
descrição de um caso clínico e revisão da literatura

Lista de Figuras

Figura 1 - Aumento concêntrico do colo do útero devido a hiperplasia mesonéfrica difusa. Adaptado de (18)	11
Figura 2 - Hiperplasia Mesonéfrica Lobular. Adaptado de (10)	12
Figura 3 - Hiperplasia Mesonéfrica Difusa. Adaptado de (10)	13
Figura 4 - Hiperplasia Mesonéfrica Ductal. Adaptado de (10)	14

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero:
descrição de um caso clínico e revisão da literatura

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Caracterização clínica de 33 casos clínicos de Hiperplasia Mesonéfrica no colo do útero, descritos na literatura, entre 1985 e 2021 (inclui o caso atual)	21
--	----

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero:
descrição de um caso clínico e revisão da literatura

Lista de Acrónimos

AMH	Hormona Anti-Mülleriana
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CIN	Neoplasia Intraepitelial Cervical
CK	Citoqueratina
CO	Contraceção Oral
EMA	Antigénio de Membrana Epitelial
HE	Hematoxilina-Eosina
HPV	Vírus do Papiloma Humano
Ki-67	Marcador de proliferação
HSIL	Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
mm	Milímetro
NRAS	<i>Neuroblastoma ras viral oncogene homolog</i>
PAS	Ácido periódico-Schiff
PGC	Células germinativas primordiais
SRY	<i>Sex-determining Region Y</i>
ZT	Zona de Transformação

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero:
descrição de um caso clínico e revisão da literatura

1. Introdução

O desenvolvimento do sistema genital é parte integrante da diferenciação sexual de um indivíduo, (1) constituindo um processo que envolve três etapas sequenciais. (2)

A determinação do sexo cromossômico ou genético, aquando da fertilização, constitui a primeira fase do desenvolvimento sexual. (2) Contudo, esta primeira etapa não se acompanha de qualquer aspeto morfológico indicativo do sexo, pelo que, até às seis semanas, (3) o embrião é fenotipicamente semelhante em ambos os sexos – estadio indiferenciado.

A segunda fase corresponde à diferenciação das gónadas, que derivam do epitélio celómico, das células mesenquimais subjacentes e das células germinativas primordiais (*primordial germ cells*, PGC). (2) O aparecimento da crista genital determina a génese gonadal, que se inicia na quinta semana embrionária. Inicialmente, surge um espessamento do epitélio celómico medialmente aos mesonefros, até que, no início da sexta semana, as PGC, de origem extragonadal, colonizam a região ventral da crista urogenital, promovendo a proliferação ativa deste epitélio e das células mesenquimais subjacentes. (2,3) A agregação destes dois tipos de células com as PGC e as células endoteliais formam, gradativamente, a gónada indiferenciada ou bipotencial. As glândulas sexuais indiferenciadas têm capacidade de desenvolver testículos ou ovários, dependendo da presença ou ausência, respetivamente, de um cromossoma Y. A formação do testículo é iniciada no sexo masculino (XY) pela expressão do gene *Sex-determining Region Y* (SRY), enquanto a sua ausência determina a diferenciação da gónada bipotencial num ovário. (2)

Finalmente, o desenvolvimento dos ductos sexuais integra a última etapa da diferenciação genital. O sistema de ductos, constituído pelos ductos mesonéfricos, ou de Wolff, e paramesonéfricos, ou de Müller, tem origem na mesoderme intermediária (4) e, à semelhança das gónadas, é indiferenciado durante as primeiras semanas embrionárias. (3) Durante o estadio indiferenciado das gónadas, o ducto mesonéfrico desenvolve-se a partir dos túbulos mesonéfricos e até à cloaca, com uma segunda estrutura – os ductos paramesonéfricos – a formar-se paralelamente. Assim, os embriões de ambos os sexos possuem ambos os pares de ductos, cuja formação antecede a diferenciação gonadal. Os ductos mesonéfricos e paramesonéfricos são precursores do sistema reprodutor masculino e feminino, respetivamente. (5) Além disso, os ductos de Wolff são indispensáveis para o desenvolvimento renal. (6)

A crista urogenital divide-se em duas estruturas: o cordão nefrogénico, que originará o trato urinário, e a crista gonadal, que será a precursora do sistema reprodutor. (7) Na região cervical do cordão nefrogénico desenvolvem-se os ductos pronéfricos, constituintes da primeira etapa da formação do sistema urinário. No entanto, estes são considerados unidades não funcionais, acabando por degenerar. Imediatamente abaixo desta região, formam-se, posteriormente, os ductos mesonéfricos, e a mesoderme intermediária adjacente origina um conjunto de túbulos mesonéfricos segmentares que se conectam aos glomérulos vasculares. O mesonefro é constituído por estes ductos mesonéfricos e respetivos túbulos e integra o sistema urinário temporário. (6–8) Os ductos de Wolff estendem-se à cloaca, fundindo-se com esta e, assim, durante a quinta semana embrionária induzem a mesoderme intermediária a formar uma estrutura que dará origem ao rim definitivo. (7,8) No sistema urinário definitivo, estruturas como o trígono vesical e a uretra têm origem mesonéfrica. (8)

Durante o desenvolvimento do sexo masculino, no decurso da oitava semana, (8) a testosterona e a androstenediona estimulam o desenvolvimento do ducto mesonéfrico, levando à formação dos epidídimos, ductos deferentes, vesículas seminais e ductos ejaculatórios. (3,4,9,10) Concomitantemente, as células de Sertoli testiculares secretam hormona anti-mülleriana (AMH), conduzindo à regressão dos ductos paramesonéfricos, a partir da oitava e até à décima semana embrionária, permanecendo, como remanescentes, o utrículo prostático e o apêndice testicular. (3,4,8) Pelo contrário, estando a AMH ausente até ao fim das nove semanas embrionárias, como acontece no embrião feminino, os ductos de Müller diferenciam-se, dando origem às trompas de falópio, ao corpo e colo do útero e ao terço superior da vagina. Igualmente, na diferenciação sexual feminina, há um défice de ação androgénica, pelo que se verifica a regressão passiva dos ductos mesonéfricos, com início na décima semana embrionária. (3,4,8,11)

No sexo feminino, no final do desenvolvimento, permanecem apenas vestígios mesonéfricos não funcionais, que incluem: a *rete ovarii*, o epoóforo e o paroóforo, derivados dos túbulos mesonéfricos, que se localizam na mesossalpinge, junto ao hilo do ovário; o ducto de Gartner, derivado do ducto mesonéfrico, que se estende ao longo das paredes laterais do corpo e colo uterinos, terminando na cúpula vaginal. (8,10,11) A proliferações destas estruturas vestigiais pode originar lesões em várias localizações, destacando-se as que surgem nas paredes laterais do colo uterino, que incluem as lesões mesonéfricas hiperplásicas ou, menos frequentemente, malignas. (12)

Estes vestígios, denominados remanescentes mesonéfricos, descritos, primariamente, por Meyer, em 1907, (13,14) são, normalmente, achados acidentais, podendo ser detetados em, aproximadamente, 1 a 20% dos colos uterinos de mulheres adultas, dependendo do método utilizado para obtenção da amostra cervical. (9)

A hiperplasia dos remanescentes mesonéfricos, ou hiperplasia mesonéfrica, pode envolver as paredes cervicais anterior e posterior e, por vezes, a vagina superior. (13) Estas proliferações, apesar de menos comuns do que os remanescentes mesonéfricos, são de consideração importante, já que muitas vezes são, erroneamente, consideradas lesões malignas. (15)

Motivados por um caso clínico de uma utente do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), enviada ao Serviço de Ginecologia pelo Programa de Rastreio do Cancro do Colo do Útero, por lesão intraepitelial pavimentosa de alto grau (HSIL) do colo do útero, e cujo estudo anatomopatológico mostrou tratar-se de uma lesão intraepitelial pavimentosa de alto grau, associada a hiperplasia de remanescentes mesonéfricos, pretendemos descrever aquele caso clínico e realizar uma revisão da literatura sobre o tema.

1.1 Objetivos

Para a presente dissertação, projetaram-se os seguintes objetivos:

1. Realizar uma revisão da literatura, expondo as principais características da hiperplasia mesonéfrica, nomeadamente quanto à etiopatogenia, às particularidades diagnósticas, às características histológicas, às opções terapêuticas e ao prognóstico;
2. Descrever um caso clínico de hiperplasia mesonéfrica diagnosticado no CHUCB;
3. Realizar uma análise comparativa entre o caso clínico que descrevemos e os casos clínicos com hiperplasia mesonéfrica anteriormente descritos na literatura;
4. Amplificar o conhecimento desta entidade, permitindo, desta forma, melhorar as condutas na prática clínica.

2. Métodos

A pesquisa bibliográfica realizada para elaboração da presente revisão da literatura baseou-se na consulta de artigos científicos nas bases de dados *PubMed* e *Science Direct*, e decorreu entre outubro de 2021 e janeiro de 2022. Os termos de pesquisa utilizados consistiram em combinações das seguintes palavras-chave: *mesonephric ducts*; *mesonephric remnants*; *mesonephric hyperplasia*; *cervix*. Para seleção da bibliografia, foram considerados artigos de investigação e revisão, escritos na língua inglesa e portuguesa, que abordassem a hiperplasia mesonéfrica. Não se aplicaram quaisquer critérios de seleção temporal, considerando a escassez de resultados referentes a esta entidade. Dos resultados obtidos, selecionaram-se os artigos considerados pertinentes para a elaboração da presente dissertação.

A descrição do caso clínico baseou-se nos dados recolhidos na consulta do processo clínico, bem como através da realização de uma entrevista clínica à utente.

A consulta do caso clínico e a entrevista clínica apenas foram realizadas após parecer favorável por parte da Comissão de Ética para a Saúde do CHUCB.

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero: descrição de um caso clínico e revisão da literatura

3. Resultados

3.1 Etiopatogenia

No sexo feminino, os resquícios do sistema mesonéfrico não desenvolvido dividem-se, como anteriormente referido, em duas áreas bem definidas. (8,11) As lesões que surgem destas duas zonas são morfológicamente distintas, sendo que aquelas originadas da área superior incluem quistos da *rete ovarii*, tumores anexiais de provável origem mesonéfrica, adenomas, hiperplasias adenomatosas e carcinomas, enquanto as procedentes da região inferior se apresentam como hiperplasias ou carcinomas mesonéfricos, na parede lateral do colo uterino, e, menos frequentemente, como hiperplasias ou metaplasias pavimentosas do ducto de Gartner, no corpo uterino. (8,9,11)

Os remanescentes dos ductos mesonéfricos podem ser comumente encontrados nas paredes laterais do colo do útero, onde se acredita serem precursores das hiperplasias mesonéfricas e, mais raramente, de tumores mesonéfricos malignos. (16,17) Estes vestígios localizam-se profundamente no estroma cervical, sendo que, quando hiperplásticos, podem, por vezes, alongar-se até próximo da superfície luminal e combinar-se com as glândulas endocervicais normais. (13)

Ferry e Scully, em 1990, estabeleceram uma classificação para as lesões mesonéfricas do colo uterino, que as divide em cinco categorias: (9,12,15)

1. Remanescentes mesonéfricos
2. Hiperplasia mesonéfrica lobular
3. Hiperplasia mesonéfrica difusa
4. Hiperplasia mesonéfrica ductal
5. Carcinoma mesonéfrico

A distinção entre remanescentes mesonéfricos e hiperplasia mesonéfrica é considerada arbitrária por muitos autores, incluindo os fundadores da presente divisão, (9,10,18–21) considerando-se, para caráter diferenciador, apenas o facto de os remanescentes serem, na maioria das vezes, melhor ordenados e circunscritos, com tamanho máximo de 6 mm. Assim, admite-se este tamanho como o principal fator na distinção destas duas entidades. (9,21) A divisão da hiperplasia mesonéfrica em três tipos, lobular, difusa e ductal, não apresenta significado clínico, sendo, no entanto, relevante para consciencializar os patologistas para as suas múltiplas aparências histológicas e, assim, não interpretar, erroneamente, como um processo maligno. (10)

Importa, ainda, salientar que esta classificação é meramente histológica e enfatiza o grande espectro morfológico de lesões mesonéfricas que podem ser encontradas no cérvix: desde pequenos aglomerados de remanescentes benignos até extensos carcinomas mesonéfricos. (12)

3.2 Epidemiologia

Os remanescentes da parte superior do sistema de ductos mesonéfricos podem ser encontrados na maioria dos ovários e trompas de falópio, enquanto vestígios da parte inferior destes ductos permanecem em apenas 1% a 22% dos cérvices de mulheres adultas e, mais raramente, no corpo uterino e na vagina. (9,11,16,22) No colo uterino de recém-nascidos e crianças, julga-se que a incidência possa atingir os 40%. (15) Acredita-se, no entanto, que a frequência destes achados esteja subestimada uma vez que, no colo uterino, os remanescentes mesonéfricos localizam-se, principalmente, na parede lateral, ao passo que as amostras histológicas de rotina, ou seja, aquelas necessárias para documentar um colo livre de neoplasia, são, na sua maioria, provenientes do cérvix anterior e posterior. (9,10,18) A hiperplasia destas entidades, isto é, a hiperplasia mesonéfrica é, ao contrário dos remanescentes (não proliferativos), encontrada menos frequentemente, (9,14) não sendo objetivada, na literatura, a frequência de aparecimento destas lesões hiperplásticas.

A hiperplasia mesonéfrica ocorre, principalmente, em mulheres em idade fértil, (18) tendo sido relatados casos desta entidade num intervalo de idades entre os 16 e os 81 anos. (9,12,15,20,23) Segundo Seidman e Tavassoli, entre os dois tipos mais comuns de hiperplasias mesonéfricas, lobular e difuso, aquelas do tipo lobular ocorrem em idades mais jovens. (15) Esta observação foi, igualmente, relatada no estudo de Ferry e Scully, em que a média de idade das mulheres com hiperplasia mesonéfrica lobular foi de 35 anos enquanto para aquelas com hiperplasia mesonéfrica difusa foi de 47 anos. (9)

A identificação de potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de lesões mesonéfricas é dificultado pelo facto destas se apresentarem, na maioria dos casos, como achados acidentais. (12,24)

3.3 Apresentação Clínica e Diagnóstico

Os remanescentes hiperplásicos dos ductos mesonéfricos constituem, na generalidade dos casos, e ao contrário da maioria dos carcinomas cervicais, um achado acidental, detetado durante a investigação e tratamento de outras entidades que cursam com alterações na colpocitologia ou em biópsias cervicais. (5,9,22,25)

A hiperplasia mesonéfrica é, geralmente, assintomática, sendo que as manifestações à apresentação estão, na maioria dos casos, associadas à patologia acompanhante. (13,15) As apresentações iniciais mais frequentemente descritas nos estudos de maior escala (9,12,15,23) são as alterações à colpocitologia, neoplasias intraepiteliais cervicais em biópsias cervicais, alterações menstruais, hemorragias pós-menopausa, dor pélvica, massas pélvicas, prolapsos uterinos e, ainda, diversos carcinomas, principalmente o do endométrio. As alterações à citologia cervical são, indubitavelmente, aquelas mais vezes encontradas à apresentação, sendo relatadas em, aproximadamente, 40% dos casos de hiperplasia mesonéfrica, reportados nos estudos anteriormente citados. (9,12,13,15,23) As colpocitologias anormais sugerem, principalmente, a existência de lesões intraepiteliais pavimentosas, carcinomas endocervicais, adenocarcinomas *in situ* ou carcinomas *in situ* de células pavimentosas. (9,12,15)

Todos os achados supracitados motivam a investigação etiológica, através de conização do colo do útero e, eventualmente, histerectomia, sendo a análise anatomopatológica da amostra obtida a base do diagnóstico. Nos casos em que alterações à colpocitologia foram reportadas, aproximadamente 35% apresentavam, efetivamente, ao exame histológico, neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau ou adenocarcinomas *in situ* endocervicais a coexistir com as lesões mesonéfricas hiperplásicas. (9,12,13,15,23,25) Apesar da coexistência destas entidades com as hiperplasias mesonéfricas, nenhum autor sugere que exista relação causal entre ambas. Pelo contrário, considera-se que foi a existência destas condições pré-neoplásicas que conduziu à descoberta dos remanescentes mesonéfricos hiperplásicos. (13,25)

Contudo, existem raros casos em que as hiperplasias mesonéfricas são a causa da sintomatologia à apresentação, (12,18) podendo apresentar-se como uma expansão da parede cervical ou, ainda, como uma lesão tumoral ou quísticas. (10,14,20) Alguns casos presentes na literatura, relatam que os remanescentes mesonéfricos hiperplásicos podem estar implicados no aparecimento de hemorragias pós-coitais (12,13) e, também, alterações no corrimento vaginal. (26)

Os remanescentes mesonéfricos, bem como as suas hiperplasias, podem causar várias dúvidas diagnósticas para os patologistas, quando presentes na parede do colo uterino. Assim, estas proliferações mesonéfricas, quando não apresentam características típicas, podem ser difíceis de diagnosticar corretamente apenas pela sua morfologia em Hematoxilina-Eosina (HE), principalmente quando os patologistas não estão familiarizados com esta estrutura. (5,15)

3.4 Histologia

3.4.1 Características macroscópicas

Os remanescentes mesonéfricos, geralmente, não formam massas e, portanto, não são clínica ou macroscopicamente aparentes. Da mesma forma, os seus equivalentes hiperplásicos não apresentam, na generalidade dos casos, alterações macroscópicas ao exame físico.

Contudo, é de realçar que, em certos casos, as hiperplasias mesonéfricas podem, e como supracitado, estar associadas a alterações ao exame macroscópico. (10) Vários autores descrevem alterações macroscópicas associadas a estas entidades, sendo que aquelas que mais frequentemente estão associadas a achados ao exame físico são as do tipo difuso. As características macroscópicas relatadas na literatura, associadas a hiperplasias mesonéfricas do tipo difuso, incluem irregularidades, erosões, hipertrofia ou tumefações do colo do útero e, ainda, aumentos concêntricos, também designados “colo do útero em barril” (Figura 1). (15,18,20) As alterações relacionadas com as hiperplasias mesonéfricas lobulares englobam endurecimentos do colo uterino e irregularidades na zona de transformação. (15) Existem, ainda, outras alterações relatadas, nomeadamente áreas elevadas, nodulares e eritematosas ou lesões quísticas no colo uterino, que não são diretamente atribuíveis a nenhum dos três tipos histológicos de hiperplasia mesonéfrica, segundo a classificação de Ferry e Scully. (5,12)

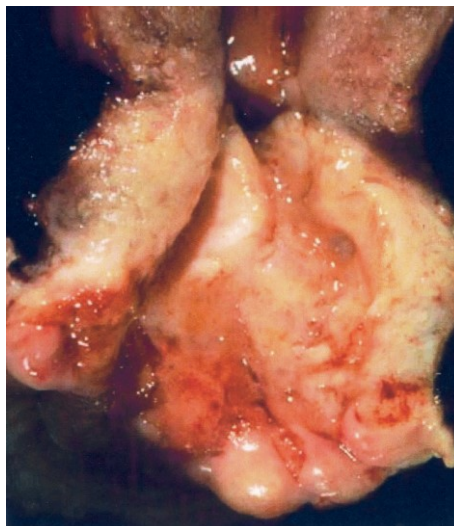


Figura 1 - Aumento concêntrico do colo do útero devido a hiperplasia mesonéfrica difusa. Adaptado de (18)

3.4.2 Características microscópicas

Os remanescentes mesonéfricos localizam-se, tipicamente, no estroma das paredes laterais do colo do útero, profundamente às glândulas endocervicais normais, (20,25) apesar de, por vezes, poderem ser identificados subjacentes à mucosa endocervical. (21) A maioria é facilmente reconhecida em virtude desta localização profunda e, também, pela sua apresentação morfológica característica, como pequenos grupos de túbulos (pequenas estruturas semelhantes a glândulas), que se dispõem em torno de um ducto ou de um dos seus ramos. (19) De outro modo, podem, também, aparecer como alguns ductos ramificados, sem túbulos associados. (15) Estes ductos e túbulos são revestidos por uma camada única de epitélio não ciliado, cúbico ou cilíndrico baixo, cujas células apresentam citoplasma escasso, claro ou ligeiramente eosinofílico. As células não contêm mucina, contrariamente às células epiteliais endocervicais, nem glicogénio. (10,17,18) Geralmente, o lúmen dos túbulos contém uma secreção densamente eosinofílica, positiva para ácido periódico-Schiff (PAS), que pode, no entanto, estar ausente ou reduzida em quantidade. (10,21) Segundo a classificação de Ferry e Scully, estes remanescentes têm até 6 mm de dimensão. (9)

Os epitélios dos vestígios mesonéfricos podem evoluir, como anteriormente referido, para proliferações hiperplásicas. (21,27) As características histológicas das hiperplasias mesonéfricas são muito semelhantes àquelas dos remanescentes, apresentando, no entanto, maiores dimensões (superiores a 6 mm) e maior número de ductos e/ou túbulos. (21) Histologicamente, as hiperplasias mesonéfricas podem, então, ser divididas em três categorias – lobular, difusa e ductal – com base no padrão dos túbulos. (5,14)

A hiperplasia mesonéfrica lobular, o tipo mais comum, caracteriza-se por uma organização lobular de túbulos, com ou sem ducto central, com tamanho variável entre pequeno e médio, que, apesar de tipicamente arredondados, podem, ocasionalmente, apresentar dilatações quísticas. (5,10,14,15,20) Entre os túbulos, existem quantidades variáveis de estroma, que não apresentam alterações desmoplásicas ou reativas. (21,28) Comparativamente aos remanescentes mesonéfricos, apesar da manutenção da distribuição agrupada dos túbulos, esta entidade diferencia-se pelo seu maior tamanho e desorganização, com dispersão mais aleatória no estroma cervical. (15,20) Os túbulos são, igualmente, revestidos por células epiteliais, cujas características são similares àquelas presentes nos remanescentes, anteriormente descritas, e o seu lúmen apresenta, também, a secreção eosinofílica, positiva para PAS. (28) Frequentemente, a proliferação estende-se até à margem profunda das peças de conização ou de histerectomia, e até 1 a 2 mm da superfície endocervical. (9,20) O tipo lobular não se associa a atipia citológica significativa, e, raramente, podem ser observadas figuras mitóticas. (15)

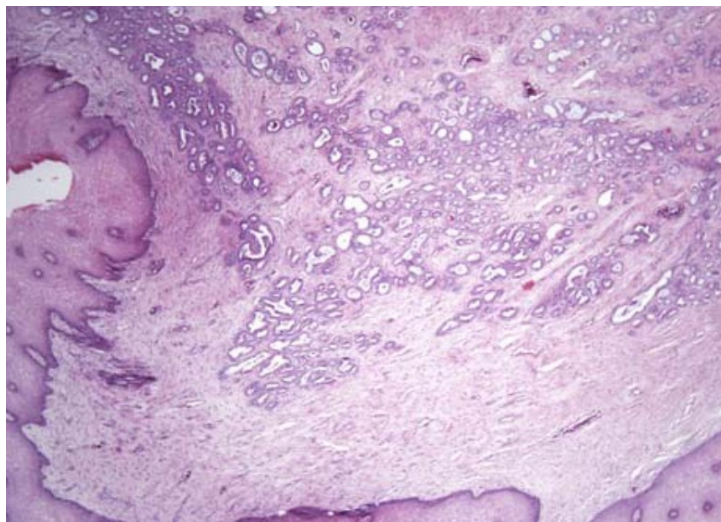


Figura 2 - Hiperplasia Mesonéfrica Lobular. Adaptado de (10)

Na hiperplasia mesonéfrica difusa, ao contrário da anterior, não existe evidência de crescimento lobular ou agrupado, no entanto, os túbulos podem, ainda, ser considerados estruturalmente simples. (21,29) Este tipo de hiperplasia mesonéfrica caracteriza-se por uma proliferação extensa, difusa e não agrupada de túbulos, com ou sem ducto central, que parece envolver múltiplas componentes do cérvix e não apenas as paredes laterais. (10,14,15,20) Apesar de predominar o processo difuso, podem coexistir, no tipo difuso, focos menores de organização lobular, sendo que, quando ambos os padrões estão presentes classifica-se como hiperplasia mesonéfrica difusa. (14,18) Igualmente ao que se verifica no tipo lobular, os túbulos podem variar nas

dimensões, de pequenos a médios, e na forma, de arredondados a ligeiramente irregulares e encontram-se separados por quantidades variáveis de estroma. (9,10) As características citológicas, são, do mesmo modo, semelhantes às observadas nos remanescentes mesonéfricos, no entanto, existem casos onde os túbulos são revestidos por epitélio cilíndrico pseudoestratificado. (9) Geralmente, a proliferação estende-se até ao limite profundo do colo do útero e até 1 mm da superfície endocervical, podendo, também, envolver, o segmento uterino inferior. (9,20) No tipo difuso observam-se, raramente, figuras mitóticas, que podem estar associadas a atipia citológica leve, tendo sido, também, relatado um caso com aparência endometrióide. (9,15,20)

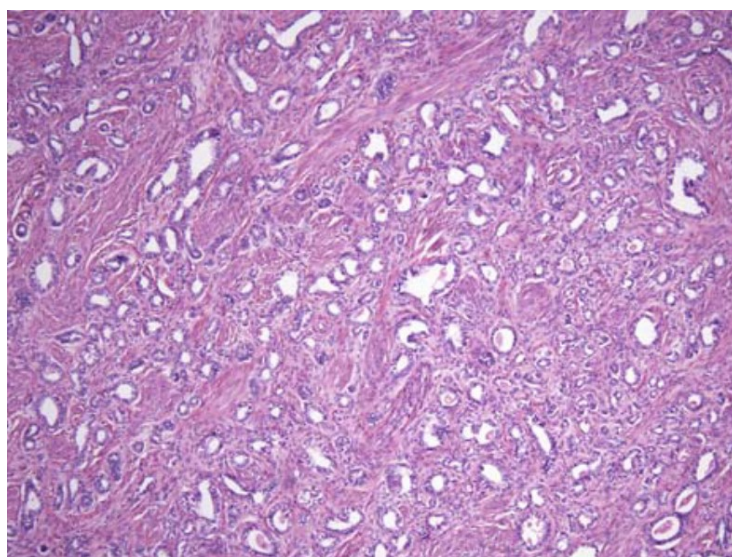


Figura 3 - Hiperplasia Mesonéfrica Difusa. Adaptado de (10)

Finalmente, a hiperplasia mesonéfrica ductal, correspondente ao tipo menos comumente encontrado, com apenas quatro casos descritos na literatura, (27) apresenta-se, tipicamente, abaixo das glândulas endocervicais normais. (10) Este tipo de hiperplasia mesonéfrica caracteriza-se por um ou mais ductos, de dimensões médias ou grandes, geralmente com fendas, que se apresentam revestidos por epitélio de aparência hiperplásica com projeções papilares intraluminais. (9,10,18,21) As células epiteliais que revestem os ductos são, habitualmente, cilíndricas, com citoplasma eosinofílico, núcleos de características variáveis e atividade mitótica ou atipia identificadas. (10,14,21,27) Foi também descrita, em estudos mais recentes, a presença de uma camada celular adicional, com morfologia e imunofenótipo de células mioepiteliais. (27) No que se refere ao lúmen ductal, este carece das secreções eosinofílicas intraluminais que, habitualmente, estão presentes nos remanescentes e nos dois tipos, anteriormente citados, de hiperplasias mesonéfricas. (14,21) Contrariamente ao observado nos dois tipos de hiperplasia referidos anteriormente, no

tipo ductal ocorre proliferação das estruturas ductais e não dos túbulos que, quando presentes, constituem, apenas, um componente mínimo adjacente ao ducto. (9,10,20,21)

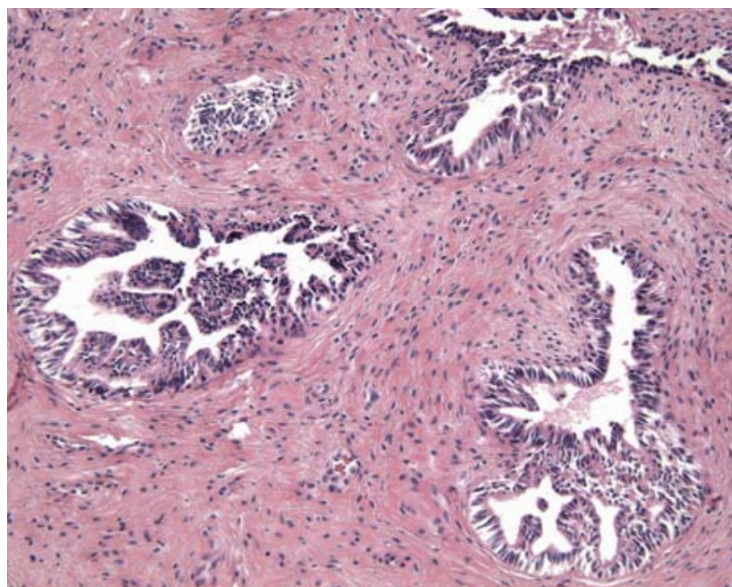


Figura 4 - Hiperplasia Mesonéfrica Ductal. Adaptado de (10)

Menos comumente, podem existir apresentações histológicas distintas de hiperplasias mesonéfricas, que incluem um padrão retiforme com túbulos anastomosados em forma de fenda, uma aparência endometrióide, que sugere a diferenciação dos epidídimos, bem como uma deposição de pigmento, que se assemelha ao epitélio da vesícula seminal. (10,15,18) Tendo em conta que os ductos mesonéfricos se diferenciam, no homem, nos epidídimos e nas vesículas seminais, compreende-se a razão pela qual, em mulheres, a proliferação dos remanescentes desses ductos possa assemelhar-se a essas estruturas. (18)

3.4.3 Imunohistoquímica

A hiperplasia mesonéfrica pode apresentar, como descrito acima, diversas características clínico-patológicas, pelo que, o irreconhecimento desta entidade, pelo seu aparecimento infrequente, ou as interpretações errôneas dos achados pelos patologistas, podem constituir uma dificuldade na sua identificação. Neste sentido, a aplicação de um painel de anticorpos imunohistoquímicos pode auxiliar no diagnóstico destas lesões cervicais. (14,30) Vários marcadores mostraram-se potenciais no reconhecimento tanto dos remanescentes mesonéfricos e das suas proliferações hiperplásicas, como na distinção destas entidades com lesões aparentemente semelhantes, entre os quais CD10, PAX2, PAX8, GATA3, antígeno de membrana epitelial (EMA), *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2), citoqueratinas (CK) 7, 8 e 20, e calretinina.

(5) Não obstante, nenhum destes se mostrou absolutamente sensível ou específico no reconhecimento destas entidades. (30)

O PAX2, ao ser expresso no mesonefro, desempenha um papel importante no desenvolvimento do trato genital masculino e feminino, assim como o PAX8. (5) Estes dois marcadores mostraram ter uma forte positividade, praticamente na totalidade dos casos descritos de remanescentes e hiperplasias mesonéfricas. Contudo, o PAX8 não permite fazer qualquer distinção entre lesões mesonéfricas benignas e malignas, contrariamente ao PAX2, que quando intensamente expresso, favorece a hipótese de lesão mesonéfrica benigna. (5,28)

O CD10 e a calretinina foram considerados dois importantes marcadores para apoiar a origem mesonéfrica de lesões cervicais. (30) A positividade para CD10 pode ser encontrada na maioria dos remanescentes mesonéfricos, bem como nos seus equivalentes hiperplásicos, num padrão luminal. (19) Este marcador mostrou expressão em estruturas masculinas características, procedentes do sistema mesonéfrico, como sejam o epitélio glandular da próstata, vesículas seminais, ductos deferentes e epidídimos, pelo que se compreende a sua positividade nos derivados mesonéfricos, nas mulheres. (11) A imunocoloração com CD10 é, então, utilizada para marcar remanescentes e hiperplasias mesonéfricas, com maior valorização quando existe positividade difusa numa lesão benigna do colo do útero, validando, assim, a origem mesonéfrica. (5,19,28) A expressão da calretinina é algo controversa na literatura, onde alguns autores relatam reatividade nuclear e citoplasmática difusa na maioria dos remanescentes mesonéfricos, enquanto outros reportam negatividade para este marcador na generalidade dos casos de remanescentes e hiperplasias mesonéfricas, e positividade apenas nos carcinomas mesonéfricos, pelo que não se pode afirmar que apresente validade excecional na confirmação da origem mesonéfrica de uma lesão benigna do colo do útero. (5,19,28)

O GATA3 tem um papel crucial na embriogénese, desenvolvimento e diferenciação celular em diversas estruturas, incluindo o trato genitourinário, o que explica a sua expressão em estruturas derivadas dos ductos mesonéfricos em adultos. (30) Demonstrou-se uma forte e difusa positividade deste marcador em remanescentes e hiperplasias mesonéfricas cervicais, e expressão mais irregular em carcinomas mesonéfricos, pelo que se considerou um marcador com sensibilidade e especificidade considerável para lesões mesonéfricas no cérvix. (10,30).

Os remanescentes mesonéfricos, tal como os seus equivalentes hiperplásicos, mostraram negatividade para os recetores hormonais (progesterona e estrogénio) e ausência ou fraca expressão de p53 e de p16. (5,21) Relativamente a este último, e contrariamente ao observado na maioria dos cancros do colo do útero, onde existe, tipicamente, expressão difusa do p16 e íntima relação com infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV), as lesões mesonéfricas, tanto benignas como malignas, revelaram um padrão variável de coloração para este marcador, sem associação aparente com a infeção por HPV. (5,28,30)

3.4.4 Características ultra-estruturais e moleculares

A presença de variados citotelolisossomas constitui a característica ultra-estrutural mais notável do citoplasma das células epiteliais mesonéfricas. Outras propriedades relatadas nas células epiteliais que revestem os túbulos e ductos, nas hiperplasias mesonéfricas, incluem microvilosidades superficiais, uma lâmina basal contínua e carência de glicogénio e de retículo endoplasmático granular. (26,31)

No que diz respeito às particularidades moleculares, existem dados muito limitados nos remanescentes e hiperplasias mesonéfricas. Num estudo foi averiguada a presença de mutações KRAS e NRAS em proliferações mesonéfricas hiperplásicas, uma vez que estas haviam sido relatadas em carcinomas de origem mesinéfrica. Contudo, nenhuma das hiperplasias estudadas apresentou as referidas mutações. (20)

3.5 Diagnóstico Diferencial

O colo do útero representa um local suscetível ao aparecimento de uma multiplicidade de lesões glandulares, que podem ou não ser neoplásicas. Existem vários estímulos, nomeadamente inflamação, estimulação hormonal, cirurgias prévias e fatores mecânicos, que podem desencadear as inúmeras apresentações irregulares das glândulas endocervicais, constituindo fatores que dificultam a avaliação do cérvix por patologistas clínicos. (15) No mesmo sentido, entre as alterações neoplásicas no colo uterino, torna-se complexa a identificação de lesões malignas que possuem aparência benigna, e vice-versa. (15)

As lesões mesonéfricas não proliferativas dificilmente suscitam dúvida no diagnóstico diferencial, contrariamente ao que se verifica nas hiperplasias do ducto mesonéfrico, que, mais facilmente, geram confusão com outras neoplasias, principalmente quando mais difusas, extensas e próximas à superfície cervical. (9,15,30) O diagnóstico diferencial das hiperplasias mesonéfricas inclui uma grande variedade de entidades,

entre as quais: carcinoma mesonéfrico, adenocarcinoma de desvio mínimo (adenoma maligno), hiperplasia glandular endocervical lobular, carcinoma do endométrio do tipo endometrióide com envolvimento do colo uterino, carcinoma de células claras, adenocarcinoma endocervical e, ainda, adenocarcinoma *in situ*. (9,10,14,18)

O carcinoma mesonéfrico é extremamente raro, com, aproximadamente 40 casos descritos na literatura, (17,18,31) e constitui o tipo de neoplasia maligna mais difícil de distinguir da hiperplasia mesonéfrica, especialmente da de tipo difuso. (9) Contrariamente às hiperplasias mesonéfricas, que, na generalidade dos casos, são assintomáticas, o carcinoma mesonéfrico pode apresentar-se mais vezes com sintomatologia, nomeadamente hemorragias pós-menopausa, e com lesões grosseiramente evidentes. (10,17,31) Do mesmo modo, este carcinoma mostra, habitualmente, características histológicas sugestivas de malignidade que não se observam nas hiperplasias mesonéfricas, como sejam o padrão de crescimento invasivo e exofítico de túbulos, com elevada atipia celular e alta atividade mitótica, associadas a elevação do índice Ki67. (10,14,17,26) A maioria dos casos de carcinoma mesonéfrico relatados na literatura associa-se a remanescentes ou hiperplasias mesonéfricas, existindo uma maior associação com hiperplasias mesonéfricas dos tipos lobular e difuso. (22,29,31) Contudo, existem casos descritos em que esta associação não se observa. (32) O diagnóstico é, geralmente, realizado em amostras de biópsias cervicais, curetagens endocervicais ou histerectomias, no entanto, pode, em raros casos, haver suspeição de carcinoma mesonéfrico na citologia cervical. (17)

O adenocarcinoma de desvio mínimo, ou adenoma maligno, constitui um diagnóstico que, perante hiperplasias mesonéfricas, pode ser erroneamente considerado. (9,15) Os casos em que as proliferações mesonéfricas hiperplásicas acometem amplamente a parede cervical, com extensão até à superfície do colo uterino e associação às glândulas endocervicais normais, são aqueles que suscitam maiores dúvidas diagnósticas, (9,19) sendo a hiperplasia mesonéfrica do tipo difuso a que parece estar, mais vezes, associada a estas incertezas. (15) O carcinoma de desvio mínimo apresenta glândulas do tipo endocervical, com distribuição aleatória (ao invés do padrão lobular visto nas hiperplasias mesonéfricas) e, geralmente, tamanho e forma irregulares. (9,28) Estas glândulas são revestidas por células com citoplasma rico em mucina, com baixo grau de atipia, atividade mitótica focalmente presente e desmoplasia estromal, por vezes, presente, características distintas das descritas nas hiperplasias mesonéfricas. (9,15,28) Igualmente, a natureza não mucinosa desta última entidade pode ser um fator que auxilia na diferenciação com o adenoma maligno. (19) O diagnóstico do

adenocarcinoma de desvio mínimo, geralmente, não pode ser realizado com biópsias superficiais, necessitando de confirmação em peça de conização ou histerectomia. (15)

A hiperplasia glandular endocervical lobular é constituída por um padrão de crescimento lobular, com glândulas do tipo endocervical, com mucina abundante e sem atipia ou desmoplasia estromal associadas. Igualmente à hiperplasia mesonéfrica, a hiperplasia glândulas endocervical lobular é, na maioria dos casos, assintomática e não forma massas ou nódulos. (28) As semelhanças entre ambas implicam a consideração deste diagnóstico, contudo, a diferenciação mucinosa não está presente na hiperplasia mesonéfrica, sendo este um fator diferenciador importante.

O envolvimento cervical por um adenocarcinoma do endométrio do tipo endometrióide pode ser ponderada no diagnóstico, já que, dado o seu padrão de disseminação, torna-se possível a consideração, errônea, de se estar perante um processo benigno. (10,27) No entanto, existem características que permitem reconhecer esta entidade, tais como: presença de glândulas muito espaçadas, com infiltração aleatória e revestidas por epitélio estratificado; existência de secreções mucinosas intraluminais; a coexistência de um adenocarcinoma endometrióide no endométrio, com continuidade da disseminação para o cérvix. (10) As características epiteliais, bem como a presença de mucina, permitem a distinção entre esta entidade e a hiperplasia mesonéfrica. (27)

O carcinoma de células claras apresenta uma combinação de padrões, o tubulo-quístico e o sólido e papilar. Não obstante os túbulos na hiperplasia mesonéfrica poderem ser quísticos, assemelhando-se a esta forma túbulo-quística, as características das células que revestem os túbulos diferenciam estas duas entidades, já que, no carcinoma de células claras o citoplasma é claro, rico em glicogénico, e existe atipia nuclear variável, de moderada a acentuada. Salientam-se, ainda, outras características do carcinoma de células claras, como sejam envolvimento da mucosa, formas polipóides, áreas de crescimento sólido e células em *hobnail*, que não são observadas nas hiperplasias mesonéfricas. (10,18) Relativamente ao carcinoma endocervical *in situ*, pode ser equacionado no diagnóstico diferencial, devendo distinguir-se pela presença várias características que não se apresentam na hiperplasia mesonéfrica, entre as quais: mitoses apicais, corpos apópticos, atipia celular e hiper cromasia e estratificação nuclear proeminentes, com tamanho e contorno nucleares variáveis. (10,27) O adenocarcinoma endocervical, sucessor da entidade anteriormente descritor, distingue-se da hiperplasia mesonéfrica pela apresentação de glândulas com forma e tamanho irregulares,

revestidas por células epiteliais mucinosas, associadas a atipia nuclear, atividade mitótica aumentada e a desmoplasia estromal. (18)

3.6 Tratamento

A gestão apropriada das doentes com alterações mesonéfricas implica a identificação adequada das lesões pelos patologistas clínicos. (9,24)

As hiperplasias mesonéfricas constituem lesões benignas, que não se associam a alterações clínicas, (12,22) pelo que não são relatadas, na literatura, formas de tratamento desta entidade. De facto, na investigação de Ferry e Scully, considera-se que as proliferações mesonéfricas hiperplásicas não carecem de tratamento, independentemente de se encontrarem na margem de ressecção de uma peça de conização ou histerectomia. (9)

3.7 Prognóstico

Os remanescentes mesonéfricos, assim como os seus equivalentes hiperplásicos, apresentam um comportamento benigno e não se associam a anomalias clínicas, pelo que o prognóstico é considerado excelente. (12,21,22) É, ainda, de salientar que mesmo as hiperplasias mesonéfricas mais difusas, que podem associar-se à formação de massas cervicais, têm um curso benigno, pelo que, e considerando a possível semelhança com lesões malignas, é necessário o seu reconhecimento, para evitar o sobrediagnóstico e possíveis tratamentos desnecessários. (12)

Na literatura analisada, em casos clínicos de hiperplasia mesonéfrica que foram acompanhados a longo prazo, nenhum mostrou recidiva das lesões ou progressão maligna das lesões mesonéfricas. (12,15,26) Contudo, considerando que existe relativamente pouco conhecimento desta entidade, alguns autores recomendam o seguimento dos doentes em casos específicos, nomeadamente quando estão presentes hiperplasias mesonéfricas do tipo difuso ou com algum grau de atipia citológica. (15)

3.8 Descrição do Caso Clínico

Doente do sexo feminino, com 48 anos, caucasiana, natural de Vila Franca de Xira, distrito de Lisboa, e atualmente residente na Covilhã, foi enviada, pelo Programa de Rastreio do Cancro do Colo do Útero, à Consulta Externa de Ginecologia, do CHUCB, onde compareceu em fevereiro de 2021, por teste de HPV de alto risco positivo e HSIL

na citologia cervical reflexa. A doente não apresentava qualquer sintomatologia associada.

A doente, profissional na Indústria de Confeção, tem como habilitações literárias o 12.º ano de escolaridade, é casada e habita em casa própria com o marido e o filho, com todas as condições necessárias de habitabilidade.

Relativamente à história ginecológica, a menarca surgiu aos 12 anos de idade, com ciclos regulares e fluxo normal. A doente apresentava períodos menstruais associados a intensa dismenorreia, até aos 20 anos de idade, momento em que iniciou contraceção oral (CO), com alívio dos sintomas e mantendo, desde então, ciclos regulares de 28 dias e cataménios com 2 a 3 dias de duração. No que concerne aos antecedentes obstétricos, teve uma gestação de termo, que decorreu sem complicações, e culminou em parto eutócico, aos 21 anos.

Não apresenta qualquer antecedente pessoal relevante. Igualmente, não revela antecedentes familiares oncológicos. A doente referiu ter realizado a primeira citologia cervical no ano seguinte ao parto, que refere não ter apresentado alterações, não tendo voltado a fazer Rastreio do Cancro do Colo do Útero até à data do rastreio atual.

Como medicação habitual realiza, apenas, *Gynera* (Etinilestradiol + Gestodeno, 0,03 mg + 0,075mg).

À data da consulta de Ginecologia, realizou-se colposcopia, na qual se observaram anomalias *major*, classificadas como do tipo 2. A zona de transformação (ZT) era visível, classificada como do tipo 2. Neste contexto, foi realizada biópsia da lesão, dirigida por colposcopia. O exame histológico identificou displasia de alto grau (CIN3), com extensão às criptas endocervicais. O estudo imunohistoquímico revelou ampla expressão do marcador p16. Considerando os achados anatomopatológicos, foi proposto tratamento excisional, com conização do colo do útero por ansa diatérmica, que realizou em maio de 2021, e que decorreu sem complicações.

O estudo anatomopatológico da peça de conização revelou lesão pavimentosa intraepitelial de alto grau (CIN3), que envolvia 3 quadrantes do colo do útero, e margens exocervical e endocervical livres de doença, a respetivamente 7 e 3 mm.

Ao exame microscópico, observou-se, ainda, a presença de uma proliferação glandular, com aspeto de remanescentes mesonéfricos. O estudo imunohistoquímico, mostrou forte imunopositividade da lesão glandular para GATA3 e fraca imunopositividade para CD10, confirmando, assim, o diagnóstico de hiperplasia de remanescentes mesonéfricos. Foi, então, efetuado o diagnóstico definitivo de lesão intraepitelial pavimentosa de alto grau (CIN3), associada a hiperplasia de remanescentes mesonéfricos.

A doente tem mantido seguimento regular em consulta de Ginecologia, no CHUCB, sem necessidade de qualquer intervenção adicional. Até à data da última observação, em março de 2022, não se registou nenhuma intercorrência ou recorrência das lesões.

3.8 Caracterização de casos clínicos reportados na literatura

No seguimento da pesquisa bibliográfica realizada, analisaram-se 32 casos clínicos de hiperplasia mesonéfrica no colo uterino foi realizada, cuja informação se sumariza na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização clínica de 33 casos clínicos de Hiperplasia Mesonéfrica no colo do útero, descritos na literatura, entre 1985 e 2021 (inclui o caso atual)

Autor e Ano	Casos	Idade (anos)	Forma de apresentação que motivou investigação	Técnica	Tipo	Condição associada	IH	Obs.
Ayroud, Gelfand e Ferencz, 1985 (26)	1	49	Meno-metrorragias e dor lombar	HTA + SOB	ND	Adenomiose	+ luminal: PAS PAS-D	Sem recidiva, 4 anos após cirurgia.
Jones, Andrews e Tarraza, 1993 (12)	14	32	Alterações na citologia cervical e curetagem endocervical positiva para CIN	Con	ND	CIN2	ND	
		43	Menorragias	HTA	ND	Leiomiomas	ND	
		62	Alterações na citologia cervical	HTA + SOB	ND	Carcinoma do endométrio	ND	
		31	Dor pélvica crónica	HTA + SOB	ND	Endometriose	ND	
		33	Alterações na citologia cervical e curetagem	HTA + SOB	ND	AIS cervical	ND	

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero: descrição de um caso clínico e revisão da literatura

			endocervical com suspeita de ADC					
		81	Hemorragia pós-menopausa	HTA + SOB	ND	Carcinoma do endométrio	ND	
		44	Hemorragia vaginal	HR	ND	Nenhum	ND	
		40	Hemorragia vaginal	HR	ND	Carcinoma cervical	ND	
		44	Alterações na citologia cervical e curetagem endocervical positiva para CIN	HTA + SOB	ND	CIN3	ND	
		36	Dor pélvica	HTA + SOB	ND	Leiomiomas	ND	
		46	Hemorragias pós-coitais	HTA + SOB	ND	Leiomiomas	ND	
		65	Hemorragia pós-menopausa	HTA + SOB	ND	Carcinoma do endométrio	ND	
		67	Assintomática com pólipo cervical	Excisão de pólipo	ND	Pólipo endocervical	ND	
		38	Prolapso uterino	HV	ND	Leiomioma	ND	
Hejmadi <i>et al.</i> , 2005 (13)	3	61	Alterações na citologia cervical	Con	ND	CIN3	ND	Menopausa aos 43 anos.
		37	Alterações na citologia cervical	Con	ND	Nenhuma	ND	
		37	Alterações na citologia cervical	Con	ND	CIN2 e CIN3	ND	Recidiva de lesões CIN, mas sem recidiva da HM.
Abdul-Ghafar <i>et al.</i> , 2013 (16)	1	48	Alteração de tamanho de uma massa tumoral conhecida	HV	Dif	ADC mesonéfrico e adenomiose	ND	Realizou QT e RT, no contexto do ADC. Sem recidiva de qualquer uma das lesões.
Puljiz <i>et al.</i> , 2016 (22)	1	57	Hemorragia vaginal	HR + SOB	Lob	ADC mesonéfrico, adenomiose e leiomioma	ND	Sem AP de relevo. Sem recidiva de

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero: descrição de um caso clínico e revisão da literatura

								qualquer uma das lesões, 3 anos após a cirurgia.
Mirkovic <i>et al.</i> , 2017 (20)	10	25	ND	Con	Lob	HSIL	ND	
		27	ND	HTA		AIS	ND	
		29	ND	Con		HSIL	ND	
		56	ND	HTA		EIN	ND	
		37	ND	HTA		Nenhum	ND	
		45	ND	HTA		AIS	ND	
		41	ND	HTA + SOB	Dif	Nenhum	ND	Associa-se a tumefação do endo e do ectocérvix.
		39	ND	Con	Dif	Nenhum	ND	
Mizutani <i>et al.</i> , 2017 (14)	1	40	Aumento da quantidade de corrimento vaginal aquoso	HTA	Lob	Nenhum	+ luminal: CD10 - MUC6 RE	Sem AP de relevo. Associa-se a alteração quística focal.
Roy <i>et al.</i> , 2021 (27)	1	24	História de HSIL recorrentes	Con	Duc	LSIL e hiperplasia glandular endocervical	+ EMA RP (raro) Bcl-2 CD10 PAX8 GATA3 CK7 PAX2 RA - Calret RE CK20 p16	
Presente caso	1	48	Alterações na citologia cervical, com HSIL e teste de HPV positivo	Con	ND	CIN3	+ GATA3 ± CD10	Sem AP de relevo. Uso de CO. Sem recidiva de qualquer

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero: descrição de um caso clínico e revisão da literatura

								uma das lesões, 10 meses após cirurgia.
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Legenda: ADC – Adenocarcinoma; AIS – Adenocarcinoma *in situ*; AP – Antecedentes pessoais; Calret – Calretinina; Con – Conização do colo do útero; Dif – Difuso; Duc – Ductal; EIN – Neoplasia Intraepitelial Endometrial; HM – Hiperplasia Mesonéfrica; HR – Histerectomia Radical; HTA – Histerectomia Total Abdominal; HV – Histerectomia Vaginal; IH – imunohistoquímica; Lob – Lobular; MUC-6 – *Mucin-6*; ND – Não descrito; PAS-D – Ácido periódico-Schiff-díastase; QT – Quimioterapia; RA – Recetores de androgénios; RE – Recetores de estrogénio; RP – Recetores de progesterona; RT – Radioterapia; SOB – Salpingooforectomia Bilateral.

4. Discussão

Neste estudo expõe-se o caso clínico de uma doente do sexo feminino, de 48 anos de idade, enviada ao CHUCB por alterações na citologia cervical – HSIL e positividade no teste de HPV de alto risco. Posteriormente, através de conização do colo uterino, efetuou-se o diagnóstico de lesão intraepitelial pavimentosa de alto grau (CIN3), associada a hiperplasia de remanescentes mesonéfricos.

A hiperplasia mesonéfrica constitui um achado clínico cuja idade de apresentação é amplamente variável. Comparativamente com os restantes casos clínicos descritos na Tabela 1, cuja média da idade de aparecimento é de, aproximadamente, 43 anos, e analisando, também, o observado em estudos de maior escala, (9,15,23) considera-se que a doente do caso descrito apresenta-se na mesma faixa etária das restantes doentes com a mesma lesão mesonéfrica cervical.

No presente caso clínico, a lesão mesonéfrica hiperplásica surge como um achado accidental, no contexto da conização do colo uterino realizada. A identificação incidental da hiperplasia mesonéfrica é, igualmente, observada em mais 24 dos casos apresentados na Tabela 1, correspondendo a, aproximadamente, 73% do total de casos clínicos descritos. Em três dos casos, a etiologia dos sintomas apresentados não era conhecida, realizando-se, em todos, histerectomia para clarificação do diagnóstico e exclusão de malignidade, sendo que a hiperplasia mesonéfrica era a causa das manifestações clínicas. (12,14) Nos restantes cinco casos, não se conhece o motivo da realização da técnica cirúrgica, contudo, nenhum diagnóstico foi associado às hiperplasias mesonéfricas. (14) Na investigação de Ferry e Scully (9) foram analisados 41 casos de hiperplasia mesonéfrica, com a totalidade dos casos a ser encontrada acidentalmente. Da mesma forma, dos 44 casos de hiperplasias mesonéfricas avaliados por Lang e Dallenbach-Hellweg, (23) todos surgem num exame histológico realizado no contexto de outra lesão que não a mesonéfrica.

Nos casos clínicos descritos na Tabela 1, as alterações na citologia cervical constituem uma das principais formas de apresentação, juntamente com as hemorragias. Ferry e Scully (9) investigaram 45 casos de remanescentes e hiperplasias mesonéfricas, em que, aproximadamente, 49% das doentes se apresenta com alterações ou displasia na citologia cervical. Seidman e Tavassoli, (15) num estudo com 51 hiperplasias mesonéfricas, demonstraram a mesma percentagem de casos com citologias cervicais

anormais à apresentação. Do mesmo modo, a presença de alterações na colpocitologia constituiu o motivo de investigação da doente do caso clínico em causa.

Hejmadi *et al.* (13) apresentam três casos clínicos de doentes com alterações na citologia cervical. Apesar de, nestes casos, as hiperplasias mesonéfricas serem encontradas incidentalmente, os autores defendem, *a posteriori*, que estas podem ser consideradas a causa das anomalias na citologia cervical, uma vez que as características citológicas seriam semelhantes às descritas em lesões mesonéfricas. Outros autores já haviam, anteriormente, reportado a possibilidade de lesões mesonéfricas poderem explicar alterações em citologias cervicais. (25)

O tipo de hiperplasia mesonéfrica, segundo a classificação de Ferry e Scully, (9) não é relatada na maioria dos casos da Tabela 1. Esta categorização encontra-se especificada em 14 dos casos, sendo que o tipo lobular é aquele mais vezes identificado, sendo relatado em oito das situações. A lesão mesonéfrica hiperplásica considera-se do tipo difuso em três casos, enquanto o tipo ductal é apenas relatado uma vez. Nos restantes dois casos, relata-se uma combinação do tipo lobular com os tipos difuso e ductal, respetivamente. Nos estudos de maior escala, (9,15) a hiperplasia mesonéfrica do tipo lobular constitui, igualmente, o tipo mais frequentemente encontrado. No caso clínico analisado não se encontra especificado o tipo histológico de hiperplasia mesonéfrica.

O estudo imunohistoquímico, que apenas se encontra caracterizado numa minoria dos casos analisados, revela concordância com estudos anteriormente mencionados, (5)(19)(30) onde as hiperplasias mesonéfricas mostram positividade para uma variedade de marcadores: CD-10, GATA3, EMA, Bcl-2, PAX2, PAX8, CK7. Um dos casos descritos (27) revela positividade para os recetores androgénicos e de progesterona, contrariamente ao revelado na generalidade das investigações realizadas. (5,21) Relativamente ao caso clínico que descrevemos, esta hiperplasia mesonéfrica apresenta forte positividade para GATA3, que demonstrou ser um marcador com elevada sensibilidade e especificidade para lesões mesonéfricas cervicais. (30) Contudo, a lesão descrita mostra fraca imunopositividade para CD10, ao contrário do que se observa nos restantes casos caracterizados e na maioria dos casos de remanescentes e hiperplasias mesonéfricas relatadas noutros estudos. (19)

No caso clínico descrito, a doente não apresenta antecedentes pessoais ou familiares de relevo, igualmente ao observado nos restantes casos clínicos. Na história clínica da doente que descrevemos, destaca-se, apenas, a utilização de CO, durante,

aproximadamente, 28 anos. Lang e Dallenbach-Hellweg (23) mostraram que, das 44 hiperplasias mesonéfricas investigadas, sensivelmente 75% apresentavam história de utilização de CO, sendo que a maioria utilizaria este método contraceptivo por um período superior a seis anos. Neste sentido, estes autores propuseram a hipótese de que a hiperplasia mesonéfrica no colo do útero poderia ocorrer mais frequentemente em mulheres com alterações hormonais, sejam estas endógenas ou exógenas. (23) Contudo, nenhum outro estudo investigou esta possível associação, pelo que não se considera que existam dados suficientes que a corroborem.

Por fim, a hiperplasia mesonéfrica pode ser considerada uma entidade benigna, não existindo relatos de casos em que exista recorrência desta lesão mesonéfrica. Jones, Andrews e Tarraza, (12) nos 14 casos analisados, realizaram seguimento clínico de todas as doentes, com duração variável, entre 1 e 12 anos, sendo que em nenhum dos casos se verificou recidiva da hiperplasia mesonéfrica. Igualmente, nos restantes casos clínicos apresentados na Tabela 1, quando esta informação se encontra disponível, nenhum mostrou recorrência da hiperplasia mesonéfrica. (13,16,22,26) Salienta-se, ainda, que, em estudos de maior escala, também não se verificou recidiva de lesões mesonéfricas hiperplásicas. Ferry e Scully (9) realizaram acompanhamento clínico em 31 das 45 doentes com remanescentes e hiperplasias mesonéfricas, durante um período médio de 6 anos e 7 meses, não se registando qualquer lesão mesonéfrica recidivante. Seidman e Tavassoli (15) investigaram, também, a possibilidade de recorrência de hiperplasias mesonéfricas, sendo que, e igualmente ao anteriormente observado, esta não foi observada em nenhum dos casos. A doente do caso clínico encontra-se, da mesma forma, sem qualquer reaparecimento da lesão mesonéfrica, até ao último contacto clínico, 10 meses após a sua excisão.

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero: descrição de um caso clínico e revisão da literatura

5. Considerações finais

Os remanescentes mesonéfricos constituem elementos vestigiais do sistema mesonéfrico e considera-se que sejam precursores das hiperplasias mesonéfricas. As lesões mesonéfricas hiperplásicas são pouco comumente encontradas, sendo o colo uterino o local mais frequentemente envolvido. Na maioria das vezes, estas lesões constituem um achado incidental, em mulheres em idade reprodutiva, apesar de, por vezes, poderem formar tumefações ou ser causa de sintomatologia.

As hiperplasias mesonéfricas possuem uma ampla variedade de apresentações histológicas, tendo sido, neste contexto, classificadas nos tipos lobular, difuso e ductal. Esta classificação, embora não apresente significado clínico, revela particular importância na consciencialização de patologistas para o reconhecimento deste tipo de lesão cervical. Isto é particularmente relevante uma vez que, pela falta de familiarização destes clínicos com as hiperplasias mesonéfricas, principalmente quando mais difusas, estas podem ser, erroneamente, diagnosticadas como um processo maligno cervical.

O diagnóstico da hiperplasia mesonéfrica é baseado no exame histopatológico e imunohistoquímico de amostras cervicais que, na generalidade dos casos, são excisadas no contexto de outra patologia acompanhante. Até à data, não existe, na literatura, nenhum tratamento preconizado para as lesões mesonéfricas hiperplásicas. Igualmente, não existem informações concretas para o *follow-up* de doentes com esta condição.

As hiperplasias mesonéfricas apresentam um comportamento benigno e, após excisão da lesão, esta não apresenta recidivas. Assim, o prognóstico destas lesões mesonéfricas hiperplásicas é considerado excelente.

A história de consumo prolongado de contraceptivos orais pela doente do caso clínico descrito, e considerando que já havia sido reportada uma provável associação entre hiperplasias mesonéfricas e as alterações hormonais, torna importante o esclarecimento desta possível relação.

Finalmente, salienta-se a importância do reconhecimento das hiperplasias mesonéfricas, dado o seu carácter benigno, pela possível confusão destas lesões com processos malignos, com a finalidade de evitar o sobrediagnóstico e tratamentos excessivos.

Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero: descrição de um caso clínico e revisão da literatura

6. Referências

1. Development of the Reproductive System. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.05457-X>.
2. Du H, Taylor HS. Development of the Genital System. Principles of Developmental Genetics. 2nd ed. Elsevier Inc.; 2015. pp. 487–504. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405945-0.00027-2>.
3. Freire AV, Ropelato MG, Rey RA. (2019). Development and Function of the Ovaries and Testes in the Fetus and Neonate. In *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management* (pp. 625–641). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814823-5.00037-4>.
4. Sajjad Y. Development of the genital ducts and external genitalia in the early human embryo. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Oct;36(5):929–37. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01272.x> PMID:20846260
5. Goyal A, Yang B. Differential patterns of PAX8, p16, and ER immunostains in mesonephric lesions and adenocarcinomas of the cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2014Nov;33(6):613-9. <https://doi.org/10.1097/PGP.000000000000102> PMID:25272301
6. Schultheiss TM, James RG, Listopadova A, Herzlinger D. (2003). Formation of the Nephric Duct. In *The Kidney: From Normal Development to Congenital Disease* (pp. 51–60). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-012722441-1/50006-3>.
7. Rehman S, Ahmed D. (2020). *Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter. StatPearls.*
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31613527>
8. Nogales FF. Mesonephric (Wolffian) tumours of the female genital tract: is mesonephric histogenesis a mirage and trap? *Curr Diagnostic Pathol.* 1995;2(2):94–100. [https://doi.org/10.1016/S0968-6053\(00\)80005-8](https://doi.org/10.1016/S0968-6053(00)80005-8).
9. Ferry JA, Scully RE. Mesonephric remnants, hyperplasia, and neoplasia in the uterine cervix. A study of 49 cases. *Am J Surg Pathol.* 1990 Dec;14(12):1100–11. <https://doi.org/10.1097/00000478-199012000-00002> PMID:2252101
10. Nucci MR. Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix: a selective review. *Int J Gynecol Pathol.* 2014 Jul;33(4):330–8. <https://doi.org/10.1097/PGP.000000000000139> PMID:24901392


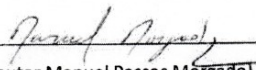
11. Ordi J, Nogales FF, Palacin A, Márquez M, Pahisa J, Vanrell JA, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus: CD10 expression as evidence of mesonephric differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2001 Dec;25(12):1540–5. <https://doi.org/10.1097/00000478-200112000-00011> PMID:11717545
12. Jones MA, Andrews J, Tarraza HM. Mesonephric remnant hyperplasia of the cervix: a clinicopathologic analysis of 14 cases. *Gynecol Oncol.* 1993 Apr;49(1):41–7. <https://doi.org/10.1006/gyno.1993.1083> PMID:8482559
13. Hejmadi RK, Gearty JC, Waddell C, Ganesan R. Mesonephric hyperplasia can cause abnormal cervical smears: report of three cases with review of literature. *Cytopathology.* 2005 Oct;16(5):240–3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2005.00265.x> PMID:16181310
14. Mizutani K, Yamada S, Nakada S, Kurose N, Aikawa A, Futatsuya C, et al. Uterine cervical mesonephric hyperplasia with focal cystic change masquerading clinicopathologically as lobular endocervical glandular hyperplasia to malignancy. *Hum Pathol (N Y).* 2018; 12:48–51. <https://doi.org/10.1016/j.ehpc.2018.01.006>.
15. Seidman JD, Tavassoli FA. Mesonephric hyperplasia of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 51 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1995 Oct;14(4):293–9. <https://doi.org/10.1097/00004347-199510000-00002> PMID:8598330
16. Abdul-Ghafar J, Chong Y, Han HD, Cha DS, Eom M. Mesonephric Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Associated with Florid Mesonephric Hyperplasia: A Case Report. *J Lifestyle Med.* 2013 Sep;3(2):117–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26064848>; <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4390743> PMID:26064848
17. Nili F, Salarvand S, Saffar H, Kalaghchi B, Ghalehtaki R. Mesonephric adenocarcinoma of uterine cervix: A case report and review of the literature. *Iran J Pathol.* 2021;16(2):227–31. <https://doi.org/10.30699/ijp.2020.125459.2375> PMID:33936235
18. Nucci MR. Symposium part III: tumor-like glandular lesions of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2002 Oct;21(4):347–59. <https://doi.org/10.1097/00004347-200210000-00004> PMID:12352183
19. McCluggage WG, Oliva E, Herrington CS, McBride H, Young RH. CD10 and calretinin staining of endocervical glandular lesions, endocervical stroma and endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus: CD10 positivity is

- characteristic of, but not specific for, mesonephric lesions and is not specific for endometrial stroma. *Histopathology*. 2003 Aug;43(2):144–50. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2003.01684.x> PMID:12877729
20. Mirkovic J, Schoolmeester JK, Campbell F, Miron A, Nucci MR, Howitt BE. Cervical mesonephric hyperplasia lacks KRAS/NRAS mutations. *Histopathology*. 2017 Dec;71(6):1003–5. <https://doi.org/10.1111/his.13307> PMID:28703285
 21. Howitt BE, Nucci MR. Mesonephric proliferations of the female genital tract. Vol. 50, *Pathology*. Elsevier B.V.; 2018. p. 141–50. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.11.084>.
 22. Puljiz M, Danolić D, Kostić L, Alvir I, Tomica D, Mamić I, et al. Mesonephric adenocarcinoma of endocervix with lobular mesonephric hyperplasia: case report. *Acta Clin Croat*. 2016 Jun;55(2):326–30. <https://doi.org/10.20471/acc.2016.55.02.22> PMID:28394551
 23. Lang G, Dallenbach-Hellweg G. The histogenetic origin of cervical mesonephric hyperplasia and mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix studied with immunohistochemical methods. *Int J Gynecol Pathol*. 1990;9(2):145–57. <https://doi.org/10.1097/00004347-199004000-00006> PMID:1692008
 24. Reis-de-Carvalho C, Vaz-de-Macedo C, Ortiz S, Colaço A, Calhaz-Jorge C. Cervical Mesonephric Adenocarcinoma: A Case Report of a Rare Gynecological Tumor from Embryological Remains of the Female Genital Tract. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021 Apr;43(4):329–33. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725051> PMID:33784759
 25. Welsh T, Fu YS, Chan J, Brundage HA, Rutgers JL. Mesonephric remnants or hyperplasia can cause abnormal pap smears: a study of three cases. *Int J Gynecol Pathol*. 2003 Apr;22(2):121–6. <https://doi.org/10.1097/00004347-200304000-00002> PMID:12649665
 26. Ayroud Y, Gelfand MM, Ferenczy A. Florid mesonephric hyperplasia of the cervix: a report of a case with review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 1985;4(3):245–54. <https://doi.org/10.1097/00004347-198509000-00009> PMID:2414240
 27. Roy SF, Wong J, Latour M, Reichetzer B, Rahimi K. Ductal-type mesonephric duct/remnant hyperplasia: distinguished from lobular or diffuse mesonephric hyperplasia by the presence of a myoepithelial cell layer and micropapillary tufting. *Pathology*. 2022 Apr;54(3):378–81. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.05.095> PMID:34412858


28. Rabban JT, McAlhany S, Lerwill MF, Grenert JP, Zaloudek CJ. PAX2 distinguishes benign mesonephric and mullerian glandular lesions of the cervix from endocervical adenocarcinoma, including minimal deviation adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2010 Feb;34(2):137–46. <https://doi.org/10.1097/PAS.obo13e3181c89c98> PMID:20061933
29. Skala SL, Gregg PA, Orr JW Jr, Udager AM, Brown NA, Cho KR. Cervical mesonephric adenocarcinoma with novel FGFR2 mutation. *Int J Gynecol Pathol.* 2020 Sep;39(5):452–5. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000627> PMID:31335448
30. Howitt BE, Emori MM, Drapkin R, Gaspar C, Barletta JA, Nucci MR, et al. GATA3 Is a Sensitive and Specific Marker of Benign and Malignant Mesonephric Lesions in the Lower Female Genital Tract. *Am J Surg Pathol.* 2015 Oct;39(10):1411-9. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000471> PMID:26135559
31. Fukunaga M, Takahashi H, Yasuda M. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Pathol Res Pract.* 2008;204(9):671–6. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2008.01.008> PMID:18374498
32. Wani Y, Notohara K, Tsukayama C. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jul;27(3):346–52. <https://doi.org/10.1097/PGP.obo13e318166067f> PMID:18580312

7. Anexos

7.1 Aprovação da Comissão de Ética do CHUCB

 IMPRESSO Parecer da Comissão de Ética para a Saúde Código: CHUCB.IMP.COMET.01 Edição: 5 Revisão: 1	
Parecer nº: 16/2022	Data: 2022/04/01
Assunto: Estudo nº 01/2022 - "Hiperplasia de Remanescentes Mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no Colo do Útero: Descrição de um Caso Clínico e Revisão da Literatura"	
Membros da CE do CHUCB: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado (Presidente, Farmacêutico) Dra. Ana Paula Torgal Carreira (Vice-Presidente, Assistente Social) Dr. Luís Manuel Ribeiro (Médico) Enf. Maria Gabriela Ramalinho (Enfermeira) Dra. Maria Teresa Bordalo Santos (Psicóloga) Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro (Jurista) Dr. António Luciano Costa (Teólogo)	<p>Exma. Senhora Investigadora Marta Filipa da Costa Graça</p> <p>A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2022/04/01 deliberou emitir parecer relativamente à realização do Estudo nº 01/2022 - "Hiperplasia de Remanescentes Mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no Colo do Útero: Descrição de um Caso Clínico e Revisão da Literatura"</p> <p>Membros da CES do CHUCB presentes: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado Dra. Ana Paula Torgal Carreira Enfª Maria Gabriela Ramalinho Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro Dr. António Luciano Costa</p> <p>Parecer: Apreciado o projeto do estudo foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização.</p> <p>Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.</p> <p>A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Ex.mo Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.</p> <p>O Presidente da Comissão de Ética do CHUCB</p> <p> (Prof. Doutor Manuel Passos Morgado)</p>

Página: 1 de 1



Hiperplasia de remanescentes mesonéfricos e Lesão Intraepitelial Pavimentosa de Alto Grau no colo do útero: descrição de um caso clínico e revisão da literatura