

Leiomiolipoma: Uma variante rara do leiomioma

Mariana Lino Gaspar

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

Orientador: Prof. Doutor Renato Alexandre Silva Martins

janeiro de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Mariana Lino Gaspar, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41207 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 23/01/2024

Mariana Gaspar

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Renato Alexandre Silva Martins, pela disponibilidade, orientação e toda a ajuda ao longo da realização da dissertação de Mestrado.

Aos meus pais e amigos por toda ajuda e apoio durante todos os anos aqui passados na Covilhã.

Resumo

O leiomiolipoma uterino é um tumor ginecológico raro, com uma incidência de 0,03% a 0,2%, reconhecido como uma variante do leiomioma. Frequentemente, identificado em mulheres no período pós-menopausa, sem quaisquer queixas, isto dito, doentes assintomáticos.

Este tumor é formado por adipócitos maduros e por células musculares lisas, visto que o útero é um órgão, que não é reconhecido como tendo um componente adiposo, torna-se interessante a origem do mesmo. Para além disso, este tumor está frequentemente associado a outras lesões ginecológicas assim como distúrbios metabólicos. O diagnóstico pré-operatório exato é considerado difícil e só é confirmado com a histopatologia.

Os principais objetivos da presente dissertação são a reunião das informações atuais sobre o leiomiolipoma uterino, desde a epidemiologia, patogénese, como é feito o diagnóstico, tratamento e o prognóstico, no sentido de uma melhor compreensão deste tumor raro, para em último caso providenciar uma orientação clínica apropriada e assim evitar procedimentos desnecessários, assegurando os melhores resultados para o doente.

Neste estudo irá ser referido um caso de um leiomiolipoma uterino diagnosticado no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), numa mulher idosa, que recorreu ao SU por hemorragia vaginal.

Palavras-chave

Leiomiolipoma; Leiomioma; Útero; Benigno; Pós-menopausa

Abstract

The lipoleiomyoma uterine is a gynecological rare tumor, with an incidence of 0,03% to 0,2% and it's recognized as a variant of the leiomyoma tumors. It's frequently identified in postmenopausal women with no clinical symptoms, asymptomatic women.

This tumor is formed by mature adipocytes and smooth muscle cells and since the uterus is an organ recognized by not having any lipomatous component, the origin of the lipoleiomyoma becomes interesting. Additionally, it's frequently associated with other gynecological lesions and also metabolic disorders. A concrete preoperative diagnosis is considered difficult to achieve, due to the fact that it can only be confirmed through histopathological exams.

The main objectives of this dissertation are the reunion of the current information about the uterine lipoleiomyoma, such as the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis, in order to better understand this rare tumor and to ultimately provide a proper clinical orientation, avoiding unnecessary procedures, assuring the best outcome for the patient.

In this study, will be introduced a clinical case of a lipoleiomyoma uterine diagnosed in the Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), in an elderly woman, who resorted to the emergency room due to vaginal bleeding.

Keywords

Lipoleiomyoma;Leiomyoma;Uterus;Benign;Postmenopause

Índice

Agradecimentos	V
Resumo	VII
Abstract	IX
Lista de acrónimos	XIII
1. Introdução	1
2. Objetivos	3
3. Metodologia	4
4. Descrição do caso clínico	5
5. Contexto histórico e epidemiológico	8
6. Etiopatogenia	9
7. Diagnóstico diferencial	13
8. Diagnóstico	14
8.1 Clínica	14
8.2 Exames de imagem	14
8.3 Exames anatomopatológicos	16
8.4 Outras lesões associadas	16
9. Tratamento e prognóstico	18
10. Comparação caso clínico CHCB com a literatura	20
11. Conclusão e Perspetivas futuras	22
Referências Bibliográficas	24
Anexo	27

Lista de Acrónimos

CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
RP	Recetores de Progesterona
RE	Recetores de Estrogénio
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computorizada
SMA	<i>Smooth Muscle Actin</i>
HMB-45	<i>Human Melanoma Black-45</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
HIFU	<i>High intensity Focused Ultrasound</i>
SU	Serviço de Urgência
IC	Insuficiência Cardíaca
UCE	Unidade de concentrado eritrocitário

Capítulo 1

Introdução

Os leiomiomas são os tumores ginecológicos benignos mais comuns [17], compostos por tecido muscular liso proveniente de células musculares uterinas e da matriz extracelular do útero [11,17]. A sua incidência varia entre 4% a 11% de todas as neoplasias nas mulheres, aumentando para cerca de 40% por volta da quarta e quinta década de vida [9,15,17,21]. Durante a idade reprodutiva, a incidência é aproximadamente 35%, enquanto por volta dos 50 anos atinge 40% [9,15,17,21]. Os sintomas associados incluem menorragia, dismenorreia, desconforto pélvico, irregularidade dos ciclos menstruais [3,4].

Das variantes de leiomiomas, o leiomiolipoma é uma das formas mais frequentemente descritas [17]. Este tumor benigno, composto por tecido muscular liso e quantidades variáveis de tecido adiposo maduro, foi inicialmente identificado por Lobstein em 1816, mas a sua classificação como verdadeira neoplasia ocorreu apenas em 1991 [12,13,15]. O leiomiolipoma é uma entidade benigna rara e maioritariamente assintomática [20]. Contudo, já foram reportados casos de transformação maligna de leiomiolipomas uterinos [9].

Com uma incidência reportada de 0.03% a 0.2% em 1978, estudos mais recentes sugerem uma possível incidência em torno de 2.9%, em 2014, com uma prevalência de casos no período pós-menopausa [1,13]. Pouco tem sido descoberto, principalmente relativo à sua patogenicidade, contudo, é reconhecido que esta seja complexa e que seja influenciada por alterações metabólicas e hormonais [8,10,22].

O leiomiolipoma é geralmente identificado no útero, mas também já foram observados em localizações extrauterinas, como intra-abdominal, colo do útero, ovários, retroperitoneu e ligamento largo do útero [8,19,23].

A maioria dos casos acredita-se que não seja relatada, uma vez que os doentes, na sua maior parte, são assintomáticos e a identificação ocorre de forma incidental [8]. As queixas associadas são inespecíficas, incluindo desconforto pélvico, hemorragia vaginal, sensação de peso, alterações menstruais, dor pélvica, obstipação e problemas

miccionais, além de impactos na fertilidade, como abortos e parto pré-termo [8,21]. Frequentemente, este tumor encontra-se associado a outras lesões ginecológicas [4,21].

O diagnóstico pré-operatório do leiomiolipoma é desafiador, exigindo confirmação pós-operatória por meio de histopatologia, pois auxilia na diferenciação entre entidades que apresentem um componente lipomatoso [1,8,13,25]. O tratamento varia de expectante a cirúrgico, dependendo da situação em questão [5,8].

A propósito do estudo será descrito um caso de um leiomiolipoma identificado no Centro hospitalar universitário Cova da Beira (CHUCB).

Capítulo 2

Objetivos

Os objetivos deste trabalho de dissertação são:

- Reunir conhecimentos atuais referentes ao leiomiolipoma uterino, quanto à epidemiologia, patogénese, diagnóstico diferencial, diagnóstico, tratamento e prognóstico, assim como quaisquer outros aspetos relevantes para melhor compreensão desta entidade ginecológica rara. Deste modo, permitir que haja um melhor conhecimento do leiomiolipoma, para ultimamente, providenciar uma orientação clínica indicada e evitar procedimentos desnecessários;
- Promover a consciencialização deste tumor, no sentido de se tornar uma das hipóteses de diagnóstico perante uma massa lipomatosa pélvica;
- Comparação das características do caso clínico do leiomiolipoma diagnosticado no CHUCB com os descritos na literatura selecionada.

Capítulo 3

Metodologia

A realização do presente trabalho de dissertação teve como base a pesquisa de artigos científicos recorrendo a base de dados como Pubmed, b-on e ResearchGate. Os termos de pesquisa utilizados foram “lipoleiomyoma”, “leiomyoma”, “uterine lipoma” e “uterine lipoleiomyoma”. A pesquisa foi limitada a artigos nos idiomas em Inglês e em Português, sem limitar a data em que foram publicados devido ao número limitado de artigos referente ao tema, dando mais destaque aos mais recentes para a realização do mesmo.

Para efeitos comparativos/exemplificação entre os casos publicados e o caso descrito neste trabalho, foi recolhida a informação de saúde do presente caso através do SClínico nas instalações do CHUCB. Para o acesso ao processo clínico em causa foi pedida autorização ao gabinete de Investigação e Inovação no qual, no anexo I, está presente o documento a autorizar o acesso ao processo clínico.

Capítulo 4

Descrição do caso clínico

Mulher de 75 anos, residente no distrito de Castelo Branco, deu entrada no serviço de urgência (SU) do CHUCB, no dia 31/07/2022, por quadro de dor abdominal na região hipogástrica e hemorragia vaginal. No SU, estava vígil, orientada e colaborante, embora lentificada, hipotensa (TA 70/40 mmHg, tendo se iniciado hipertensores), SpO₂ 99%, após iniciada oxigenoterapia com O₂ a 3L/min, pelos bombeiros no domicílio, AP e AC hipofonético, sem outras alterações aparentes e abdómen globoso, mole, doloroso à percussão e palpação de forma difusa. Sem evidência de edemas. Ficou internada por anemia aguda (Hb 5.5 g/dL) devido a metrorragias pós-menopausa, trombocitopenia e espessamento endometrial. Doente com internamento programado para o dia em que recorreu ao SU, para histerectomia total com anexectomia bilateral, por metrorragia pós-menopausa, anemia crónica ferropénica secundária por hemorragia uterina.

Em Abril de 2022, a doente deu entrada no SU por dor abdominal e metrorragias pós-menopausa com duração de 15 dias, tendo feito uma ecografia pélvica, que revelou espessamento endometrial. Ficou internada por anemia aguda (Hb 8.6 g/dL) proveniente de metrorragia pós-menopausa, trombocitopenia e espessamento endometrial. Uma vez no internamento, fez fluidoterapia, ácido tranexâmico e estudos analíticos, assim como biópsia do endométrio por histeroscopia, para estudo anatomopatológico. No registo da intervenção lê-se “cavidade uterina com endométrio aparentemente atrófico e uma imagem compatível com pólipos que ocupa toda a cavidade uterina e que se projeta pelo canal cervical. A porção do colo parece facilmente destacável do restante do pólipo”. Uma vez o resultado anormal da histeroscopia, foi avaliado por suspeita de neoplasia endometrial e possibilidade de histerectomia. Por consequente, foi solicitado uma RM pélvica. O resultado da biópsia endometrial foi descrita como insuficiente para o diagnóstico.

Os antecedentes pessoais da doente são: 1) Diabetes Mellitus não insulino-dependente, 2) Anemia ferropénica, secundária a perdas vaginais, 3) Hipotiroidismo, 4) Pólipo endometrial, 5) Hipertensão arterial (HTA), 6) Trombocitopenia crónica, 7) Esteatose hepática, 8) Insuficiência cardíaca (IC) não caracterizada, 9) Obesidade

(IMC: 37 kg/m²), 10) Gonartrose direita, 11) Depressão, 12) Dislipidemia, 13) Colite Nervosa, 14) Pancitopenia e 15) Uso crónico de antiagregantes plaquetares. Os antecedentes cirúrgicos são: 1) Amigdalectomia, 2) Colectomia, 3) Excisão de pólipos gástricos e cólicos.

Durante o internamento, foram realizadas transfusões de unidades de concentrados eritrocitários (UCE) pela anemia aguda, assim como complexo protrombínico (EV) por trombocitopenia. Adicionalmente, fez fluidoterapia, profilaxia com antibiótico endovenoso e enoxaparina subcutânea, analgesia ev e por via oral, e algaliação. Foi submetida a histerectomia total com anexectomia bilateral, realizada sob anestesia geral. Segundo o relatório cirúrgico, foi observado escasso líquido na cavidade, um útero globoso, um mioma subseroso no bordo direito (2.5 cm), trompas normais e ovários atroficos. A peça cirúrgica foi enviada para estudos anatomopatológicos. O procedimento ocorreu sem quaisquer intercorrências.

O pós-operatório decorreu com complicações, tendo iniciado drenagem sero-hemática pela ferida operatória compatível com seroma, deiscência da sutura operatória nas extremidades, assim como infeção da ferida cirúrgica por bacilos gram-negativos (*Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* e *Escherichia Coli*) e agravamento dos edemas periféricos. As análises seriadas, a doente apresentou sempre anemia com trombocitopenia e agravamento da função renal. Contudo, com a evolução do internamento houve a melhoria da anemia e da função renal. Além disso, durante o internamento, tanto a glicemia e os valores tensionais encontraram-se normalizados, sem ser necessário o uso de insulina ou de medicação anti-hipertensora. Após um internamento de 21 dias, foi dada alta do serviço de ginecologia e obstetrícia, sendo reavaliada em ambulatório.

De acordo com o relatório anatomopatológico, macroscopicamente, o miométrio apresentava 4 nódulos bem delimitados, esbranquiçados, elásticos, intramurais e subserosos com dimensões entre 0,3 cm e 6,5 cm. Na trompa uterina direita, identificaram-se cistos paratubáricos com dimensões entre 0,1 cm e 0,3 cm, assim como na trompa uterina esquerda, com cistos paratubáricos de 0,1 cm e 0,4 cm.

Ao exame histológico, observa-se camada serosa sem quaisquer alterações a valorizar, colo do útero com lesões correspondentes a cervicite crónica, miométrio com lesões correspondentes a leiomiomas e leiomiolipoma, endométrio do tipo fracamente proliferativo, ovário direito e esquerdo sem quaisquer alterações e trompa direita e

esquerda, ambas com cistos paratubáricos, e sem quaisquer outras alterações. Não se observam sinais de malignidade. Segundo estudo imuno-histoquímico, pesquisa deu HMB-45 negativo.

Capítulo 5

Contexto histórico e epidemiológico

O leiomiolipoma foi inicialmente descrito em 1816 por Lobstein, no entanto foi identificado como uma metamorfose lipomatosa, degeneração lipomatosa e até como uma metaplasia adiposa nos leiomiomas. Apenas em 1991, por Meiss e Enzinger é que este foi descrito como um miolipoma de tecidos moles, considerando o leiomiolipoma como uma verdadeira neoplasia [8,15].

O leiomiolipoma é uma forma variante lipomatosa e benigna do leiomioma, constituído por adipócitos maduros e abundantes associado a músculo liso de origem uterina. A sua identificação é tipicamente de forma incidental. Contrariamente aos leiomiomas, os leiomiolipomas apresentam um pico de incidência mais tardio, geralmente na perimenopausa e pós-menopausa. Cerca de 90% das mulheres que foram diagnosticadas com leiomiolipomas tinham idades superiores a 40 anos. Para além da idade, este tumor encontra-se frequentemente associado a mulheres com alterações e distúrbios metabólicos, hormonais e com um IMC elevado [4,5].

A incidência reportada é de 0.03% a 0.2% [1,2]. No entanto, um estudo realizado em 2014 reportou uma incidência superior, de 2.9% [2]. Sendo que, em concordância com outros estudos, a incidência pode variar entre 0.59% e 2.1% [15]. Esta incerteza da incidência real do leiomiolipoma advém do facto de não haver características histológicas específicas, e o facto da maioria dos doentes se encontrarem assintomáticos [2].

A maioria dos tumores localizam-se no útero e mais precisamente intramural no corpo uterino, no entanto, já foram descritos noutros locais, tais como colo do útero, ampola das trompas de Falópio, ligamento largo do útero, retroperitoneu, ovário e locais extrapélvicos [1,5]. Geralmente, são tumores isolados com tamanho variável, e é frequentemente reportada a ocorrência simultânea de leiomiolipomas com outras lesões ginecológicas, como leiomiomas uterinos [1].

Capítulo 6

Etiopatogenia

A etiologia do leiomiolipoma não se encontra bem estabelecida. A existência de um componente lipomatoso no leiomiolipoma é algo incomum, visto que o útero é um órgão que não possui intrinsecamente tecido adiposo [1]. Atualmente, defende-se a ideia de que a patogénese por detrás do leiomiolipomas é muito provavelmente multifatorial. Existem múltiplas teorias quanto à sua origem, no entanto ainda sem confirmação substancial [1,17,18].

As teorias amplamente reconhecidas são 1) migração de adipócitos durante procedimentos cirúrgicos [1,2]; 2) migração de células adiposas perivasculares [1]; 3) degeneração adiposa [2,5]; 4) infiltração de tecido adiposo [3,18]; 5) metaplasia adiposa, quer das células musculares lisas do miométrio, quer do leiomioma [13,18]; 6) alterações hormonais e metabólicas [1]; 7) migração de lipoblastos ou células pluripotentes através/ao longo de artérias e nervos uterinos [2,4]; 8) restos mesodérmicos deslocados com potencial para diferenciação lipoblástica [13]; 9) células adiposas embrionárias deslocadas [3,18]; 10) transformação de células mesenquimais pluripotentes [1,2,5].

A hipótese de que o componente lipomatoso do leiomiolipoma seja originado pela transformação de células mesenquimais pluripotentes, advém do facto de que as células mesenquimais pluripotentes, que presumivelmente estão presentes em vários órgãos, se diferenciarem em várias linhagens celulares sob condições específicas. Assim, estas células podem potencialmente diferenciar-se em adipócitos e células musculares [1].

Esta hipótese é suportada pela imunohistoquímica, uma vez que as células musculares lisas do leiomiolipoma reagem positivamente ao CD34, que consiste num marcador presente nas células estaminais e células progenitoras do leiomioma uterino humano. Assim como, por estudos que isolaram populações de células do miométrio com características semelhantes às células estaminais e progenitoras do miométrio. Estas evidências permitem demonstrar que no miométrio estão presentes células multipotentes e quiescentes, com capacidade de se diferenciar em miócitos e

adipócitos, em resposta a condições adversas (por exemplo, condições de baixa oxigenação tecidual) [1].

Adicionalmente, estudos moleculares vieram dar suporte a esta hipótese através do reconhecimento da importância da via de sinalização intracelular Wnt, que é responsável pela manutenção do estado indiferenciado das células mesenquimais, assim como por promover a proliferação dos miomas uterinos [1]. Um dos elementos desta via de sinalização é a β -catenina, que atua como um factor de transcrição. Quando a expressão da β -catenina é suprimida verifica-se a diferenciação adiposa de células musculares do miométrio uterino. Assim sugere, que a inibição da via intracelular Wnt/ β -catenina nas células mesenquimais pode estar relacionada com o desenvolvimento de leiomiolipomas e que o seu componente lipomatoso, assim como o componente muscular, advém das células progenitoras mesenquimais do ducto de Müller [1].

Outra hipótese plausível é a metaplasia adiposa de células musculares lisas do miométrio ou do leiomioma [2,17]. Em estudos anteriores foi demonstrado que os mioblastos tinham a capacidade de se diferenciarem em adipócitos, quer *in vitro* quer *in vivo* [1]. O índice de marcação Ki-67 também veio reforçar esta hipótese. A proteína Ki-67 é utilizada como um marcador, que permite avaliar a proliferação celular de uma determinada população. No tumor, o índice de marcação Ki-67 do componente lipomatoso é superior ao índice do miométrio normal, sugerindo que o processo de formação desse componente resulta da proliferação celular e da diferenciação em vez da degeneração adiposa [1,2].

Para além disto, através da imunohistoquímica, foi demonstrado a imunorreatividade dos adipócitos de leiomiolipomas fortemente positivo à proteína S-100 e vimentina [16,22,23], e a imunorreatividade das células musculares lisas à vimentina, desmina e SMA [18]. Ambos os componentes do tumor apresentam positividade para recetores de estrogénio e progesterona, sustentando a ideia de que têm origem nos órgãos reprodutores femininos e que estes, ao contrário do que era anteriormente sugerido, não resultam de um processo de migração de outro órgão [4,15]. Assim, estes resultados permitem demonstrar que o componente lipomatoso tumoral tem origem numa diferenciação/transformação direta das células musculares [1,2,15].

Outro ponto fundamental, foram os estudos citogenéticos, que permitiram identificar semelhanças entre o leiomioma uterino típico e o leiomiolipoma uterino, sugerindo assim uma origem comum. As alterações identificadas concomitantes são a translocação recíproca t(12;14) (q15; q22), translocação recíproca t(5; 12) (q12; q24) e do gene da proteína HMGIC, que se localiza no cromossoma 12, no qual a sua sobreexpressão pode ser um dos elementos envolvidos no processo de formação dos mesmos [1,22].

Com isto, reconhece-se a capacidade de transformação de células musculares em adipócitos, dependendo das condições a que as células são expostas, tanto a partir do miométrio, como das células musculares lisas do leiomioma [1,2]. Contudo, mais estudos são necessários para uma maior evidência molecular sobre o que origina a metaplasia adiposa de células musculares lisas [1].

As alterações hormonais como a diminuição dos níveis de estrogénio com a menopausa podem ter um papel fundamental no processo de desenvolvimento do leiomiolipoma [1]. Esta hipótese sugere que a diminuição dos níveis de estrogénio pode ser a responsável pela indução da proliferação do componente lipomatoso do leiomiolipoma. Nos leiomiomas, o seu desenvolvimento é influenciado positivamente pelo estrogénio e progesterona, em que as hormonas atuam ao nível da regulação de citocinas e fatores de crescimento no sentido de promover o crescimento do leiomioma (maior incidência em mulheres em idade fértil). Por isso, após a menopausa, a maioria dos miomas uterinos, como é o caso do leiomioma, regridem de tamanho [1].

Contrariamente ao esperado, o leiomiolipoma têm uma maior incidência em mulheres na período pós-menopausa e a sua progressão e crescimento continua mesmo após a menopausa [1,2,5]. Tal sugere-se que ocorra devido às alterações com o metabolismo lipídico após a menopausa (aumento dos níveis plasmáticos dos lípidos) [21]. Assim, estas alterações podem promover o desenvolvimento do leiomiolipoma, particularmente componente lipomatoso [2,8,13].

Adicionalmente, existe a hipótese de que alterações metabólicas podem ter algum papel no mecanismo de desenvolvimento de leiomiolipomas. Isto surge devido à predominância de casos em mulheres com IMC elevado, quer excesso de peso, quer obesidade [8,22]. Assim como, a existência de comorbidades como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipotireoidismo e elevação dos triglicérides [1,21]. No entanto, existem também inúmeros casos em que não foi identificado qualquer tipo de distúrbio metabólico, por isso não pode ser confirmado estatisticamente [4,21].

Contudo, a hipótese que é mais aceita atualmente, como sendo a mais provável e com mais evidência científica é a do componente lipomatoso do leiomiolipoma resulta da metaplasia das células musculares lisas quer num leiomioma existente ou no miométrio [18].

Capítulo 7

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial perante a identificação de uma lesão lipomatosa pélvica inclui 1) Leiomiolipoma [2,3]; 2) Teratoma ovariano cístico benigno [2,3,26]; 3) leiomioma com degeneração lipomatosa [2,3]; 4) Fibromatose pélvica [2,3]; 5) Lipossarcoma bem diferenciado [2,3]; 6) Liposarcoma [2,3]; 7) Linfadenopatia lipoblástica [2,3]; 8) Hamartomas císticos retroperitoneais [2,3]; 9) Mielolipomas extra-adrenais [2,3]; 10) Lipoma benigno [2,3,26]; 11) Angiolipoma [13]; 12) Angiomiolipoma [13]; 13) Tumores ovarianos lipomatosos não teratomatosos [9,10,12].

Perante todos estes possíveis diagnósticos, o mais frequentemente achado perante uma massa lipomatosa pélvica é o teratoma ovariano benigno [9,10,12].

Capítulo 8

Diagnóstico

O leiomiolipoma é descrito geralmente no corpo uterino na região intramural [1,2,3], como uma massa isolada [5]. O diagnóstico do leiomiolipoma é considerado desafiador devido à dificuldade de diferenciá-lo de outros tumores, tanto lipomatosos como anexiais [18]. De acordo com um estudo retrospectivo [6], 51 doentes tinham sido diagnosticados com leiomiolipomas, tendo estes realizado ecografias, TC e RM pré-operatórias, no entanto apenas 14% destes foram corretamente diagnosticados, pois 16% apresentavam era teratomas ovarianos benignos. Perante a identificação de uma massa pélvica é necessário não só a recolha de uma história clínica detalhada, mas também a realização de exames de imagem e exames histopatológicos [5,17].

8.1 Clínica

A maioria dos doentes diagnosticados são assintomáticos e o diagnóstico, nestes casos, é incidental [4]. Apesar disso, quando sintomáticos, os sinais e sintomas são variáveis, dependendo do tamanho e da localização da massa [17]. Os principais sinais e sintomas reportados são hemorragia vaginal anormal (ligeira), dor abdominal baixa (hipogástrica), dor pélvica, pressão pélvica, obstipação, aumento da frequência urinária, incontinência urinária, alterações menstruais e até massa palpável, frequentemente associada a situações de compressão tumoral [1,26]. Consoante a localização, vai haver predominância de certas queixas, como é o caso de massas com localização cervical, como disúria, urgência miccional ou obstrução uretral [1].

8.2 Exames de Imagem

De modo a ajudar a estabelecer o diagnóstico, recorre-se a exames de imagem como ecografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética [1].

A ecografia é a primeira escolha para a avaliação da massa, uma vez que é um exame facilmente realizado, de baixo custo, não invasivo, não recorre a radiação

ionizante e que apresenta boa resolução dos tecidos moles [17]. De acordo com a imagem ecográfica, o leiomiolipoma apresenta-se como uma massa bem definida, hiperecogénica rodeada por um anel hipoeecogénico e avascular. A boa delimitação da massa e o facto de esta ser avascular são ambas características que pressupõem a benignidade da mesma. A hiperecogenicidade da massa corresponde ao componente lipomatoso, enquanto o anel hipoeecogénico corresponde ao miométrio uterino normal que rodeia a lesão. Contudo, através da ecografia não se consegue, em certos casos, determinar a localização exata da massa, se efetivamente se trata de uma massa uterina ou anexial [3,4,5,6,17,25].

A tomografia computadorizada (TC) é um exame de imagem mais específico que permite demonstrar o conteúdo adiposo da lesão numa imagem mais definida, visto que há baixa atenuação do sinal quando este passa pelo componente adiposo. A imagem obtida evidencia uma massa de densidade heterogénea com um componente adiposo bem circunscrito associado a tecido não lipomatoso. A TC permite não só a obtenção de uma imagem mais definida e clara da lesão, como também uma maior exatidão da localização [4,17,23,25].

Por outro lado, ressonância magnética (RM) pode ser utilizada em casos, nos quais a TC não é aconselhável e em situações que requerem uma qualidade superior de imagem. A RM tem a capacidade de gerar uma imagem detalhada da anatomia uterina, devido às suas capacidades multiplanares e elevada resolução de tecidos moles, sem a necessidade de utilizar radiação ionizante [6,23]. A imagem do leiomiolipoma apresenta-se tipicamente como uma massa bem delimitada, heterogénea, com hiperintensidade do sinal em imagens ponderada em T1 e em T2 [1].

Em sequências ponderadas em T1, áreas de hiperintensidade de sinal numa massa uterina, estão frequentemente associadas a hemorragia no leiomiossarcoma uterino. Por isso, pode-se recorrer a técnicas de supressão de gordura da RM, de modo a distinguir, se a hiperintensidade resulta de uma hemorragia ou tecido adiposo, auxiliando na distinção da natureza do tumor, entre benigna ou maligna [1,14].

A RM é o exame de imagem mais preciso para o diagnóstico pré-operatório devido à sua elevada sensibilidade e especificidade, assim como capacidade de localizar de forma exata a lesão [19,20].

8.3 Exames Anatomopatológico

Através da avaliação macroscópica do tumor, observa-se que os leiomiolipomas são usualmente tumores com uma configuração redonda ou oval, multilobado e sólido. Também é um tumor bem delimitado envolvido por uma fina cápsula de tecido conjuntivo. Este apresenta um aspecto de amarelo localizado ou difuso, consoante o caso, que corresponde à área lipomatosa, e uma região cinzenta que corresponde ao tecido muscular liso [1,3].

O diagnóstico não pode ser apenas feito com base nos exames de imagem, sendo por isso necessário uma avaliação histopatológica de modo a confirmar o diagnóstico [1,2]. A confirmação do diagnóstico só é possível através do exame patológico da mesma [21].

O tumor é caracterizado por células musculares lisas organizadas em fascículos e associadas a adipócitos maduros, que por sua vez está rodeado por uma camada fina de miométrio [17]. A quantidade de adipócitos pode variar de 5% a 95% [1,15]. Os diferentes componentes celulares que constituem o tumor, na maioria dos casos reportados, revelam ausência de atividade mitótica, pleomorfismo nuclear significativo, lipoblastos, necrose, calcificação ou outra alteração degenerativa. A ausência destas características é muito sugestiva de benignidade e por sua vez do leiomiolipoma [1,2,19,22].

Adicionalmente, por meio de técnicas de imunohistoquímica, observa-se que, este tipo de tumor reage positivamente à vimentina, desmina, SMA, Ki-67, RE e RP e é negativo para HMB-45 [5,23].

Assim, ao levar em consideração, tanto as características identificadas pelos exames de imagem, quanto aquelas pela imunohistopatologia, é possível confirmar o diagnóstico de leiomiolipoma [23].

8.4 Outras Lesões Associadas

Foi reportada múltiplas vezes a associação de leiomiolipomas com outras lesões ginecológicas, desde quais, adenomiose, endometriose, hiperplasia endometrial,

pólipos, hiperplasia endometrial complexa atípica, teratoma ovariano benigno, fibrotecoma, cistadenoma seroso, carcinomas ginecológicos, entre outros [1,2,11,15,21].

Estas observações sugerem que, perante a identificação de um leiomiolipoma, deve-se procurar realizar uma avaliação clínica e patológica mais detalhada para investigar a possível presença simultânea de outras lesões, principalmente as lesões ginecológicas malignas [2,4,15].

Capítulo 9

Tratamento e Prognóstico

O tratamento para o leiomiolipoma depende, se o doente se encontra sintomático ou não. Se o doente se encontra assintomático e o diagnóstico é altamente suspeito de se tratar de um leiomiolipoma, é recomendado não adotar qualquer curso terapêutico, admitindo tratamento conservador [1,5]. Apesar disso, tanto pela sua raridade, como pelos estudos realizados que reportaram leiomiolipossarcomas e leiomiiossarcomas que se desenvolveram a partir de leiomiolipomas, sugere-se que pode ser necessário alterar esta maneira de atuar perante um doente assintomático, tornando-se necessário haver uma vigilância da lesão [1,23], mesmo apesar de tumores lipomatosos malignos com origem no útero serem uma entidade extremamente rara [19,20].

Nos doentes sintomáticos, segundo a literatura, o tratamento formalmente aceite é a cirurgia [4,5], assim como em situações em que o diagnóstico é duvidoso, que não se permite excluir malignidade [1,23]. Atualmente, a terapia médica não se encontra disponível [1].

As opções cirúrgicas convencionais são miomectomia por laparoscopia abdominal, miomectomia por histeroscopia e histerectomia com ou sem salpingooforectomia bilateral, quer por via abdominal, quer vaginal [1]. A escolha de uma opção deve ser individualizada de acordo com o tamanho do tumor, localização, número de lesões, suspeita de malignidade, preferência e condição física do doente [1,17]. A morbidade pós-operatória a curto prazo entre a miomectomia e histerectomia é semelhante [17].

De acordo com as guidelines de miomas uterinos, para doentes que não preferem preservar a fertilidade, a histerectomia é o mais indicado [17]. A miomectomia histeroscópica é indicada quando se tratam de leiomiolipomas submucosos, até relativamente superficiais, no entanto, está associada a um risco elevado de perfuração, devido à atrofia que ocorre após a menopausa [1]. Outras modalidades de tratamento, como embolização arterial uterina ou ablação térmica de

alta intensidade (HIFU), ainda não foram exploradas, uma vez que o leiomiolipoma é geralmente uma massa com baixa vascularização ou sem vascularização aparente.[1].

Dado que o diagnóstico não pode ser totalmente confirmado apenas com os exames pré-operatórios, isto dito, sem antes se realizar o exame patológico, a biópsia por agulha guiada por ecografia é sugerida para obter um diagnóstico definitivo e, deste modo, evitar procedimentos invasivos desnecessários, especialmente considerando que o leiomiolipoma é considerado benigno [1,10]. Além disso, é sugerido realizarem-se avaliações anuais dos doentes, aos quais se optou pelo tratamento conservador, para monitorizar possíveis alterações no tamanho ou surgimento de sintomas [1].

Apesar de haver um número limitado de casos identificados, ainda não foram reportados casos de recorrência nem de mortes atribuídas ao leiomiolipoma, na literatura [2,10,23,24]. Por isso, considera-se que têm um bom prognóstico [5].

Contudo, foram reportados casos pontuais de transformação maligna (lipossarcomas, leiomiossarcomas e lipoleiomiossarcomas), que tiveram origem em leiomiolipomas uterinos [2,4,12]. Embora não exista uma associação claramente estabelecida entre os leiomiolipomas e o seu potencial maligno, nos leiomiomas essa associação está bem fundamentada. Estudos genéticos confirmam a possibilidade de transformação em sarcoma, pois as alterações e anormalidades genéticas identificadas nos leiomiomas também foram observadas nos leiomiossarcomas uterinos nas mesmas áreas e com uma relação posicional correspondente [16]. Visto que o leiomiolipoma é identificado como uma variante do leiomioma, e com semelhanças genéticas identificadas, isto permite sugerir que esse mesmo potencial observado nos leiomiomas possa possivelmente ser inferido para os leiomiolipomas.

Assim, demonstra uma possível necessidade de haver seguimento regular ginecológico destes doentes [10], pois não se consegue, perante este número limitado de casos, afirmar com certeza que o leiomiolipoma corresponda a uma entidade maligna [4].

Capítulo 10

Comparação Caso Clínico com a literatura

A idade da doente, de 75 anos, no período pós-menopausa, enquadra-se no período em que predominantemente são descritos na literatura aquando do diagnóstico do leiomiolipoma. Além disso, neste caso a doente tinha um IMC de 37 kg/m², que a põe com obesidade grau II, sendo esta também uma das características comumente reconhecidas em doentes que perante a presença de uma massa pélvica foram diagnosticadas com este tumor.

Também de acordo com a literatura, quando sintomático, os principais sintomas são os apresentados pela doente em questão, como metrorragias pós-menopausa e dor abdominal baixa, na região hipogástrica. Neste caso, as metrorragias eram de tal maneira permanentes e prolongadas no tempo, que a doente apresentava uma anemia (Hb 5.5 g/dL) normocítica e hipocrômica, tendo sido necessário transfundir 3 UCE, assim como evidenciava alteração nas provas de função renal.

O diagnóstico só foi confirmado através do exame anátomo-patológico da peça obtida pela histerectomia total e anexectomia bilateral. Apesar de terem sido realizadas inúmeras intervenções, como ecografia pélvica, histeroscopia diagnóstica por vaginoscopia, biópsia aspirativa do endométrio, biópsia do endométrio e RM pélvica, nenhum permitiu aferir com certeza, por vezes devido a resultados inconclusivos, a natureza do pólo que ocupava toda a cavidade uterina. Havendo sempre a suspeita de se poderia tratar efetivamente de uma lesão maligna endometrial.

O exame anatomopatológico, corrobora as características que frequentemente se associam ao leiomiolipomas, nomeadamente, a presença de um nódulo isolado, geralmente intramural e por vezes subseroso, bem delimitado e esbranquiçado. Também foi realizado o exame histológico e imuno-histoquímico, que apesar de não haver informação histológica existe da imuno-histoquímica, refere que as lesões são HBM-45 negativas. Apesar do relatório não ter sido muito pormenorizado, isto alinha-se com o que seria esperado do leiomiolipoma.

Um ponto interessante foi a identificação de leiomiomas associados ao leiomiolipoma. Apesar desta associação não estar bem estabelecida, é de facto constatado com alguma frequência a associação deste tumor com outras lesões ginecológicas quer benignas quer malignas. Tal como ocorreu com o caso em questão, que foram identificados no miométrio, 4 nódulos, intramurais e subserosos, no qual 3 correspondiam a leiomiomas e 1 apenas ao leiomiolipoma, assim como cistos paratubários nas trompas uterinas direita e esquerda. Além disso, a doente apresentava historial de um pólo endometrial, que foi excisado.

O tratamento optado, neste caso, foi a histerectomia total com anexectomia bilateral, visto que a questão da preservação da fertilidade não seria um ponto importante a valorizar nesta situação, assim como a por suspeita de se poder tratar de uma neoplasia endometrial, por dificuldade de confirmar a natureza do pólo observado na histeroscopia.

O prognóstico do leiomiolipoma é favorável e não estão associadas a qualquer recorrência nem mortes ao mesmo, por isso apesar de não se ter consigo obter mais informações para além do acompanhamento da doente após a alta hospitalar, para revisão da condição clínica e da ferida cirúrgica, acredita-se que tal seja o mesmo com a doente, visto que não teve mais nenhum registo relacionado com o mesmo.

Outro ponto relevante são as comorbilidades da doente, uma vez que sugerem haver uma relação entre a presença de distúrbios metabólicos e hormonais e o desenvolvimento do tumor, apesar de esta relação não poder ser confirmada estatisticamente. Contudo, parece haver uma predominância de diagnóstico deste tumor em mulheres com essas alterações, inclusive, neste caso clínico em questão, em que alguns dos antecedentes pessoais da doente são diabetes mellitus, hipotireoidismo, obesidade, esteatose hepática, associado a hipercolesterolemia e aumento dos triglicéridos.

Não só este caso demonstra todas as características frequentemente associadas, e que são sugeridas como tendo algum papel no desenvolvimento do leiomiolipoma, como também demonstra a dificuldade associada à confirmação do diagnóstico do mesmo.

Capítulo 11

Conclusão

Os leiomiolipomas uterinos são variantes raras dos leiomiomas, que correspondem a 2,9% das variantes dos leiomiomas uterinos, e com maior incidência em mulheres no período pós-menopausa. Este tumor é constituído por adipócitos maduros associados a tecido muscular liso, geralmente localizados no corpo uterino e intramural. A sua patogenicidade não se encontra bem estabelecida, no entanto através de estudos de imunohistoquímica, sugeriu-se que a origem dos adipócitos advenham da metaplasia das células musculares lisas do útero (miométrio).

Existem múltiplos casos reportados de leiomiolipomas a coexistirem com lesões ginecológicas. Estes achados demonstram assim a necessidade de haver uma avaliação mais profunda perante o diagnóstico de um leiomiolipoma. Adicionalmente, também foi sugerido uma possível correlação entre alterações metabólicas, hormonais e o desenvolvimento do leiomiolipoma. No entanto, não há confirmação estatística através de um estudo com um número significativo e representativo de casos.

O diagnóstico pré-operatório é obtido através da história clínica detalhada e com os exames de imagem. Sendo que o diagnóstico definitivo é obtido através do exame histopatológico. Sendo aconselhado a realização de biópsia por agulha ecoguiada perante doentes idosos e com alto risco de complicações cirúrgicas, isto dito, que não têm condições favoráveis para a cirurgia. Apesar disso, existe um certo grau de dificuldade no correto diagnóstico a partir de apenas exames de imagiológicos, permitindo assim que existam situações em que sejam realizados procedimentos invasivos desnecessários.

O tratamento cirúrgico é a primeira linha de tratamento perante um doente sintomático ou quando o diagnóstico é dúbio. Caso contrário, num doente assintomático, até ao momento é indicado tratamento conservador. O leiomiolipoma está associado a um prognóstico favorável, sem casos de recorrência nem de mortes atribuídas ao mesmo.

Contudo, a existência de casos, ainda que pontuais, de conversão maligna do tumor, abre a discussão quanto ao risco real de malignidade do mesmo, do seu potencial maligno, e perante este se é necessário o seguimento destes doentes a longo prazo.

Por isso, conclui-se que são necessários estudos e investigações adicionais para aprofundar a compreensão dos mecanismos subjacentes à formação do leiomiolipoma, bem como sua significância clínica, diagnóstico e o desenvolvimento de regimes terapêuticos mais individualizados, uma vez que com o envelhecimento progressivo da população e da esperança média de vida, os casos de leiomiolipomas, ainda que em número reduzido devido à sua raridade, irão aumentar, sendo necessário ter uma compreensão mais aprofundada do mesmo.

Referências Bibliográficas


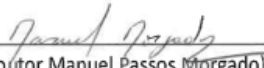
1. Yuan Y, Chen L, Zhao T, Yu M. Pathogenesis, diagnosis and treatment of uterine lipoleiomyoma: A review. *Biomed Pharmacother.* outubro de 2021;142:112013.
2. Akbulut M, Gündoğan M, Yörükoğlu A. Clinical and Pathological Features of Lipoleiomyoma of the Uterine Corpus: A Review of 76 Cases. *Balkan Med J.* setembro de 2014;31(3):224–9.
3. Nayal B, Somal PK, Rao AC, Kumar P. Uterine lipoleiomyoma: A case report of a rare entity. *Int J Appl Basic Med Res.* 2016;6(2):134–6.
4. Wilke S, Benson J, Roller L. Uterine lipoleiomyoma: Case report and review of the literature. *Radiol Case Rep.* 17 de janeiro de 2022;17(3):954–8.
5. Alsaif JM, Alali ZS, Elsharkawy T, Ahmed A. Uterine Lipoleiomyoma: A Case Report and Review of Literature. *Cureus.* dezembro de 2021;13(12):e20297.
6. Tyagi N, Tyagi R, Griffin Y. Uterine lipoleiomyoma. *BMJ Case Rep.* 4 de dezembro de 2014;2014:bcr2014207763.
7. Sharma S, Mandal AK. Uterine Lipoleiomyoma: A five year clinicopathological study. *Annals of Woman and Child Health.* 12 de maio de 2016;2(2):A22-26.
8. Chandawale SS, Karia KM, Agrawal NS, Patil AA, Shetty AB, Kaur M. Uterine Lipoleiomyoma and Lipoma: A Rare Unique Case Report with Review of Literature. *Int J Appl Basic Med Res.* 2018;8(3):193–5.
9. Singh M, Gulati R, Pathak A, Verma Y, Sachaan N. LIPOLEIOMYOMA OF UTERUS: A CASE REPORT. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.* 6 de abril de 2015;4:4893–6.

10. Oh SR, Cho YJ, Han M, Bae JW, Park JW, Rha SH. Uterine Lipoleiomyoma in Peri or Postmenopausal Women. *J Menopausal Med.* dezembro de 2015;21(3):165–70.
11. Kelekci S, Eris S, Demirel E, Aydogmus S, Ekinçi N. Lipoleiomyoma of the Uterus and Primary Ovarian Leiomyoma in a Postmenopausal Woman: Two Rare Entities in the Same Individual. *Case Rep Pathol.* 2015;2015:564846.
12. Manjunatha HK, Ramaswamy AS, Kumar BS, Kumar SPA, Krishna L. Lipoleiomyoma of uterus in a postmenopausal woman. *J Midlife Health.* julho de 2010;1(2):86–8.
13. Glaxon JA, Saldanha P. Lipoleiomyoma – A rare tumour of the uterus. *International Journal of Biomedical and Advance Research.* 28 de fevereiro de 2014;5:112–3.
14. Kitajima K, Kaji Y, Imanaka K, Sugihara R, Sugimura K. MRI findings of uterine lipoleiomyoma correlated with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* agosto de 2007;189(2):W100-104.
15. Manjula CP, Simon NM, Venkatesh K, Muneer F, Hemalata M, R R. A six-year study of leiomyomata with emphasis on lipoleiomyoma. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 2019;7(1):199–204.
16. Wan Y, Zhang X, Sun Y, Wang L, Liu G. Uterine lipoleiomyoma: a benign entity with malignant transformation potential? [Internet]. 2022 [citado 11 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.ejgo.net/articles/10.31083/j.ejgo4302042>
17. Giant Uterine Lipoleiomyoma Masquerading as Endometrial Carcinoma in a Young Nulliparous Lady - Clinical and Imaging Challenges. *Archives of Medicine.* 2021

18. Dutta S, Dey B, Chanu S, Raphael V, Khonglah Y. Uterine lipoleiomyoma in peri- and post-menopausal women: A report of three cases. 17 de setembro de 2019;8:167–70.
19. Kumar S, Garg S, Rana P, Hasija S, Kataria SP, Sen R. Lipoleiomyoma of Uterus: Uncommon Incidental Finding. *Gynecology & Obstetrics*. 1 de abril de 2013;3.
20. Warty TR, Chaudhari SN, Bal H, Ashtekar AA, Karan S. An Incidental, Asymptomatic Lipoleiomyoma in a Post-Menopausal Woman: A Case Report. 2014;2(8).
21. Karaman E, Çim N, Bulut G, Elçi G, Andıç E, Tekin M, et al. A Case of Giant Uterine Lipoleiomyoma Simulating Malignancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:926961.
22. Agarwal P, Prasad S, Chauhan D, Rao A. Giant lipoleiomyoma-an intimidating entity: case report and literature review. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 30 de março de 2017;6:1660.
23. Schaefer SL, Strong AL, Bahroloomi S, Han J, Whisman MK, Wilkowski JM, et al. Large intraperitoneal lipoleiomyoma in a pre-menopausal woman: a case report. *World J Surg Oncol*. 8 de maio de 2021;19(1):144.
24. Salman MC, Atak Z, Usubutun A, Yuce K. Lipoleiomyoma of broad ligament mimicking ovarian cancer in a postmenopausal patient: case report and literature review. *J Gynecol Oncol*. março de 2010;21(1):62–4.
25. Chan N, Vythianathan M. Uterine lipoma: A case report. *Case Rep Womens Health*. outubro de 2020;28:e00247.
26. Ghosh B, McKeown B, Gumma A. Lipoleiomyoma. *BMJ Case Rep*. 31 de agosto de 2011;2011:bcr0820114577.

Anexo I

Abaixo, encontra-se o parecer emitido pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira.

	IMPRESSO Parecer da Comissão de Ética para a Saúde Código: CHUCB.IMP.COMET.01 Edição: 5 Revisão: 1
Parecer nº: 34/2023	Data: 03/07/2023
Assunto: Estudo nº 28/2023 - "Leiomiolipoma: Uma variante rara do leiomioma"	
Membros da CE do CHUCB:	Exma. Senhora Investigadora: Mariana Lino Gaspar
Prof. Doutor Manuel Passos Morgado (Presidente, Farmacêutico)	A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 03/07/2023 deliberou emitir parecer relativamente à realização do Estudo nº 28/2023 - "Leiomiolipoma: Uma variante rara do leiomioma"
Dra. Ana Paula Torgal Carreira (Vice-Presidente, Assistente Social)	Membros da CES do CHUCB presentes: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado Dra. Ana Paula Torgal Carreira Dra. Maria Teresa Bordalo Santos Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro Dr. António Luciano Costa
Dr. Luís Manuel Ribeiro (Médico)	Parecer: Apreciado o projeto do estudo, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização.
Enf. Maria Gabriela Ramalhinho (Enfermeira)	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.
Dra. Maria Teresa Bordalo Santos (Psicóloga)	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.
Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro (Jurista)	
Dr. António Luciano Costa (Teólogo)	
	O Presidente da Comissão de Ética do CHUCB  (Prof. Doutor Manuel Passos Morgado)