

MINISTÉRIO DA SAÚDE



**COORDENAÇÃO DE ENSINO
CURSO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL TÉCNICA DE NÍVEL MÉDIO COM
FORMAÇÃO EM CITOPATOLOGIA**

CLAUDIA SANTOS PORTELA

**A Hiperplasia Microglandular Endocervical e suas correlações com a
histopatologia e citopatologia.**

**Rio de Janeiro
2019**

CLAUDIA SANTOS PORTELA

A Hiperplasia Microglandular Endocervical e suas correlações com a histopatologia e citopatologia.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva e à Escola Politécnica em Saúde Joaquim Venâncio da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial de conclusão do Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio em Citopatologia.

Orientador: Thiago de Souza Cruz

**Rio de Janeiro
2019**

CLAUDIA SANTOS PORTELA

A Hiperplasia Microglandular Endocervical e suas correlações com a histopatologia e citopatologia.

Avaliado e aprovado por:

Thiago de Souza Cruz

Ass: _____

Shirley Quintana

Ass: _____

Leandro Medrado

Ass: _____

Data: ____/____/____.

**Rio de Janeiro
2019**

*Uma contribuição à melhoria dos serviços que assumem
os cuidados de atenção à saúde das mulheres.*

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus por ter me concedido a oportunidade de crescimento pessoal e profissional me proporcionando batalhas para meu crescimento e promovendo meu encontro com pessoas maravilhosas que foram decisivas nesse período.

Aos meus pais Tânia e Cláudio pelo apoio as minhas escolhas pessoais e profissionais.

Ao meu orientador por ter aceitado meu convite e por ter me dado à oportunidade de trabalharmos juntos nesse estudo.

As minhas amigas de quarto Cláudia Regina, Cristina Terres, Jaqueline Fernandes por ter tido empatia, paciência e por termos dividido tantos bons momentos juntos.

Aos meus colegas da turma de Citopatologia INCA 2018 Aline Silva, Ana Lúcia, André Galdino, Amanda Trajano, Bruna Oliveira, Cláudia Marinho, Cristina Terres, Jaqueline Fernandes, Renata Libonate, Paula Gambirasio, Salatiel Lima, Samla Malini, Talita Santos, Wilceia Aparecida, por ter me abraçado com muito carinho. Esse ano ao lado de vocês será lembrado com muita saudade.

Aos professores do SITEC Daniela Santana, Thiago Cruz, Fabiano, Neimar de Paula, Conceição Maia, Simone Maia e Gysele Rocha aos citotécnicos em especial a Shirley Quintana do SITEC e Eduardo, Paulino e Marília do HC1 aos funcionários do COENS em especial a Renata Costa, à Sônia Gonçalves do arquivo do DIPAT que foram sempre muito simpáticos, prestativos e por compartilhar toda a experiência profissional com os alunos.

“Eis o meu segredo. É muito simples: só se vê bem com o coração. O essencial é invisível aos olhos.”

Do livro “O pequeno príncipe” de Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

A Hiperplasia Microglandular Endocervical (HME) é uma proliferação não neoplásica de glândulas endocervicais que pode mimetizar adenocarcinoma na histologia e lesão intraepitelial de alto grau e carcinoma na citologia. O reconhecimento e a caracterização morfológica desse achado é de grande importância, em face da possibilidade de confundi-la com lesões malignas e pré-malignas do colo uterino. Um diagnóstico incorreto resulta em diferentes vias de tratamento para o paciente, com resultados potencialmente prejudiciais. OBJETIVO: Realizar um estudo observacional e retrospectivo de resultados histopatológicos envolvendo o achado de Hiperplasia Microglandular Endocervical correlacionando com dados clínicos das pacientes, além disso, contribuir com imagens obtidas de lâminas de pacientes da Divisão de Patologia do INCA e revisar as particularidades da HME. METODOLOGIA: É um estudo comparativo, retrospectivo, conduzido com dados de pacientes atendidas no SITEC/ DIPAT entre janeiro de 1999 a junho de 2018, localizado no estado do Rio de Janeiro. RESULTADOS E DISCUSSÕES: Foram encontrados 73 casos de HME na histologia e foram analisadas 121 lâminas respectivamente. A média de idade das portadoras de HME foi de 51 anos, estando o maior número de pacientes nas faixas dos 41 aos 50 anos (37%). A lesão também esteve presente em 13 mulheres acima de 60 anos. A HME pode ser resultados dos efeitos de pílulas anticoncepcionais orais (agentes progestacionais ou progesterona). Degeneração, núcleos picnóticos e hiper Cromáticos e pseudoqueratose são possibilidades chaves para o diagnóstico de HME na citologia. CONCLUSÃO: O nosso estudo não encontrou alterações correspondente a HME nas amostras citológicas das pacientes que tiveram este diagnóstico na histologia. O fato das características citomorfológicas ainda não estarem bem sedimentadas na literatura brasileira, torna importante a divulgação de HME.

PALAVRAS CHAVE: neoplasia benigna, adenocarcinoma, diagnóstico diferencial, hiperplasia.

ABSTRACT

Endocervical Microglandular Hyperplasia is a non-neoplastic proliferation of endocervical glands that can mimic adenocarcinoma in histology and high-grade intraepithelial lesion and carcinoma in cytology. The recognition and morphological characterization of this finding is of great importance, due to the possibility of confusing it with malignant and pre-malignant lesions of the uterine cervix. An incorrect diagnosis results in different treatment routes for the patient, with potentially harmful results. **OBJECTIVE:** Conducting an observational and retrospective study of histopathological results involving the finding of Endocervical Microglandular Hyperplasia correlating with clinical data of the patients, in addition, to contribute with images obtained from patient slides of the Division of Pathology of INCA and to review the particularities of HME. **METHODS:** This is a comparative, retrospective study conducted with data from patients attended at SITEC / DIPAT between January 1999 and June 2018, located in the state of Rio de Janeiro. **RESULTS AND DISCUSSIONS:** We found 73 cases of HME in histology and 121 smear were analyzed respectively. The mean age of patients with HME was 51 years, with the highest number of patients in the 41-50 age group (37%). The lesion was also present in 13 women over 60 years. HME may be a result of the effects of oral contraceptive pills (progestational agents or progesterone). Degeneration, pycnotic and hyperchromatic nuclei and pseudokeratosis are key possibilities for the diagnosis of HME in cytology. **CONCLUSION:** Our study did not find alterations corresponding to HME in the cytological samples of the patients who had this diagnosis in the histology. The fact that the cytomorphological characteristics are not yet well established in the Brazilian literature makes it important to disseminate HME.

KEY WORDS: benign neoplasia, adenocarcinoma, differential diagnosis, hyperplasia.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1: Padrões da HME na histologia.....	14
Figura 2: Aspecto citológico da HME.....	15
Figura 3: Semelhança na histologia entre Adenocarcinoma e HME.....	18
Figura 4 (a e b): Semelhança na citologia entre carcinoma e HME.....	19
Figuras 5 (a, b e c): Células carcinomatosas e HME.....	19
Figura 6: Imagens de HME.....	23

Tabelas

Tabela 1. Distribuição da HME nas faixas etárias.....	21
Tabela 2: Resultado final da histologia e a frequência do achado de HME.....	22
Tabela 3: Tipo de material e a frequência do achado de HME.....	22

Gráficos

Gráfico 1. Distribuição da HME nas faixas etárias.....	21
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Câncer de Colo do Útero no Brasil e no mundo.....	11
1.2 Lesões glandulares do Colo do Útero.....	12
1.3 Hiperplasia Microglandular Endocervical (HME).....	13
2. METODOLOGIA.....	16
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
3.1 Histologia e diagnóstico diferencial.....	17
3.2 Citologia e diagnóstico diferencial.....	18
3.3 Uso do Hormônio.....	20
3.4 Faixa Etária.....	20
3.5 HME em resultados histológicos.....	21
3.6 Banco de imagens de HME.....	22
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
REFERÊNCIAS.....	27
Anexo A- Folha de aprovação do CEP.....	30

1.INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de Colo do Útero no Brasil e no mundo

O câncer do colo do útero, também chamado de câncer cervical, é causado pela infecção persistente por alguns tipos (chamados oncogênicos) do Papilomavírus Humano (HPV). A infecção genital por este vírus é muito frequente e não causa doença na maioria das vezes. Entretanto, em alguns casos, podem ocorrer alterações celulares que poderão evoluir para o câncer. Estas alterações das células são descobertas no exame preventivo (conhecido também como Papanicolaou), e são curáveis na quase totalidade dos casos (INCA, 2018).

No Brasil o câncer do colo do útero é o terceiro tumor mais frequente na população feminina, atrás do câncer de mama e do colorretal, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer. Prova de que o país avançou na sua capacidade de realizar diagnóstico precoce é que, na década de 1990, 70% dos casos diagnosticados eram da doença invasiva, ou seja, o estágio mais agressivo da doença. Em 2018 foram esperados 16.370 novos casos (INCA, 2018).

Globalmente, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) o câncer cervical é o segundo tipo mais comum de cânceres entre as mulheres e praticamente todos os casos estão associados à infecção genital por HPV. Serão registrados mais de 500.000 casos novos de câncer do colo do útero e 250.000 óbitos por esta causa, no mundo, em 2051 e, na atualidade, quase 80% dos casos ocorrem em países de baixa renda, onde o acesso a serviços de triagem e prevenção de câncer cervical é quase inexistente. Atualmente já existe uma vacina altamente eficaz contra o HPV, porém o custo e a acessibilidade limitam seu uso em países menos desenvolvidos (OMS, 2011).

As principais alterações citológicas no colo do útero são de lesões escamosas e glandulares (BETHESDA, 2018). Os esfregaços com alterações glandulares representam apenas pequena porcentagem dos diagnósticos citológicos, cerca de 0,1 a 1,8%. Comparada com as alterações escamosas, a neoplasia glandular é cerca de dez vezes menos frequente (VERDIANI *et al*, 2003), (MARQUES *et al*, 2011), embora muitos autores tenham demonstrado aumento da incidência de adenocarcinoma in situ e de adenocarcinoma invasor (VERDIANI *et al*, 2003). Por

exemplo, nos Estados Unidos, a análise de dados do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) mostrou que a taxa de incidência de adenocarcinomas teve um aumento de aproximadamente 32,2%, passando de 1,09/100.000 (1973-1975) para 1,44/100.000 (2006-2007) (NASCIMENTO; ROCHA, 2014). Vale destacar que o avanço continuado do entendimento da carcinogênese glandular cervical e o refinamento dos critérios citomorfológicos levou a uma maior sensibilidade e precisão na interpretação dessas lesões (BETHESDA, 2018).

1.2 Lesões Glandulares do Colo do Útero

As alterações do epitélio glandular podem variar desde condições benignas ou reativas (como pólipos endocervicais e endometriais, metaplasia tubária, endometriose cervical, hiperplasia microglandular endocervical, alterações inflamatórias do trato genital e amostragem direta de células do segmento inferior do útero) até anormalidades histológicas significativas. Essas últimas incluiriam lesões cervicais escamosas e glandulares (malignas e pré-malignas), hiperplasias endometriais, adenocarcinomas endometriais invasivos e neoplasias extra-uterinas (tubárias, ovarianas e intestinais), entre outras (CAMPANER *et al*, 2007).

As lesões glandulares benignas do colo uterino constituem um grupo de alterações hiperplásicas, não neoplásicas, que ocorrem na mucosa do canal endocervical e que podem ser confundidas com o adenocarcinoma ou alterações pré-neoplásicas (PADRÃO, 2002).

A etiologia da maioria das lesões glandulares parece estar associada aos efeitos dos hormônios endógenos, como na gravidez, ou aos efeitos iatrogênicos da terapia hormonal, como na hormonioterapia prolongada com progesterona e estrógeno ou gestágenos, usados na clínica ginecológica com finalidade contraceptiva ou terapêutica, como na hiperplasia endometrial, endometriose, miomatose uterina ou reposição hormonal do climatério (WELLS; BROWN, 1986).

A sensibilidade relativa do teste de Papanicolaou para a detecção de lesões glandulares pode ser limitada por problemas relacionados à coleta e à interpretação (BETHESDA, 2018). A citologia do colo do útero para o epitélio glandular é caracte-

rizada por baixa sensibilidade, pois, contrariamente às células escamosas, as células endocervicais são particularmente coesas entre si, sendo limitada a coleta (SANTOS *et al*, 2018).

O uso sistemático da escova endocervical tem proporcionado maior alcance do segmento anatômico colunar e da profundidade das criptas glandulares, levando a um aumento da detecção de alterações do epitélio colunar (NASCIMENTO; ROCHA, 2014).

Dentre estas diversas lesões benignas, a Hiperplasia Microglandular Endocervical (HME) se destaca na histopatologia pela sua frequência e, apesar de ter aspecto histológico característico pode, em alguns casos mais complexos, ser confundida com o adenocarcinoma (PADRÃO, 2002).

1.3 Hiperplasia Microglandular Endocervical

A HME do colo do útero foi descrito pela primeira vez por Taylor *et al* em 1967 como uma proliferação não neoplásica de glândulas endocervicais que pode mimetizar adenocarcinoma na histologia. Apesar de sua potencial natureza maligna ter sido levantada nas primeiras publicações, trabalhos subsequentes confirmaram seu curso clínico benigno e sua associação com gravidez e contraceptivos orais em pelo menos uma grande proporção dos casos (ABI-RAAD *et al*, 2014).

A HME é uma condição comum que ocorre tipicamente em mulheres (idade média de 33,5 anos) em idade reprodutiva, porém pode estar presente após a menopausa. As pacientes geralmente são assintomáticas, mas podem apresentar queixa de sangramento vaginal anormal ou corrimento vaginal. Normalmente, é um achado microscópico incidental no cone ou biópsias de colo uterino. Embora as características histológicas do HME sejam razoavelmente bem definidas, as características citológicas do HME são mal definidas e pouco reconhecidas pelos citopatologistas (SELVAGGI; HAEFNER, 1997).

Entretanto, o reconhecimento e a caracterização morfológica dessa entidade são de grande importância, em face da possibilidade de confundi-la com lesões malignas e pré-malignas do colo uterino. Um diagnóstico incorreto resulta em diferentes

vias de tratamento para o paciente, com resultados potencialmente prejudiciais. (FORNO *et al*, 2005).

Macroscopicamente, a HME pode apresentar-se como uma erosão, ou como um pólo cervical, ou ainda como massa polipóide friável (PADRÃO, 2002).

Histologicamente, a HME tem um padrão entrelaçado de glândulas endocervicais ordenadas, com mínima estratificação e figuras mitóticas ausentes ou raras. Casos ocasionais apresentam características atípicas, como células com núcleos volumosos, hiper cromáticos e aumento da atividade mitótica, que podem levar a interpretações falso-positivas de neoplasia (DEMAY, 2007). Células inflamatórias de fase aguda e crônica estão frequentemente presentes no epitélio, juntamente com o estroma. As diferentes formas de HME são glandular, trabecular, reticular e sólido como ilustrado na Figura 1 (CHEKMARENA *et al*, 2008).

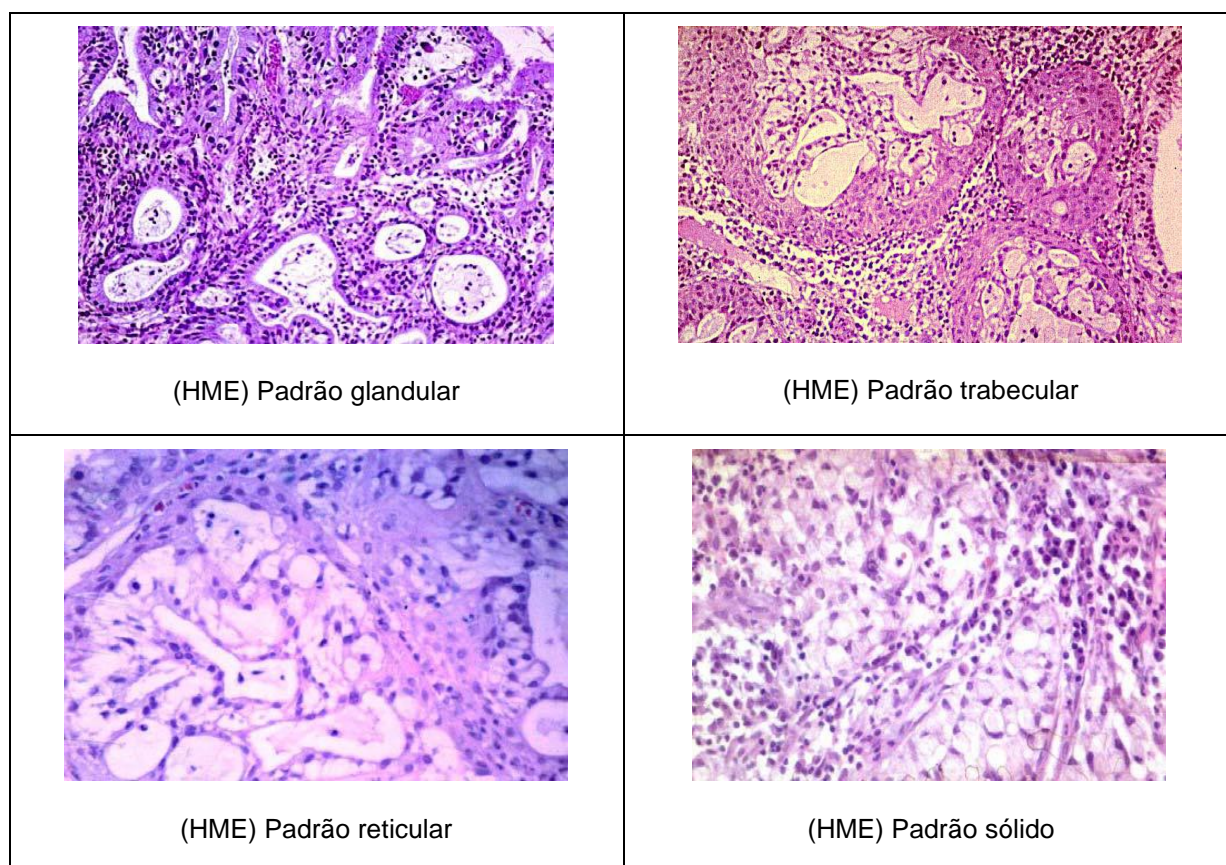


Figura 1: Padrões da HME na histologia.

Fonte: PADRÃO, I. L. HIPERPLASIA MICROGLANDULAR DA ENDOCÉRVICE: Estudo dos aspectos clínicos, morfológicos e da expressão do p53, CEA e Ki67 no diagnóstico diferencial com o Adenocarcinoma. 2002 Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas, área de Ciências Biomédicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2002.

O padrão glandular é o mais frequente e representa a estrutura fundamental da HME. O tipo trabecular é caracterizado pela proliferação celular em lâminas ou cordões sólidos, anastomosados de maneira a delimitar espaços com conteúdo mucoso, detritos celulares e células inflamatórias. O tipo reticular se caracteriza pelo acúmulo de muco intercelular, o que associado ao edema do estroma, dissocia o epitélio glandular, dispondo as células em linhas tortuosas. O sólido, menos frequente, mostra acentuada celularidade sem formação glandular ou, com raras figuras glandulares de luz exígua, pouco estroma, quadro hiperplásico homogêneo e monomorfo, com células semelhantes às em anel de sinete. Qualquer tipo pode ser confundido com o adenocarcinoma, entretanto é o padrão sólido da HME que oferece maior dificuldade no diagnóstico diferencial com o adenocarcinoma (PADRÃO, 2002).

Citologicamente, as células glandulares geralmente estão dentro dos limites normais, ou há apenas mudanças reativas / degenerativas não específicas, dificultando o reconhecimento específico dessa entidade. Aglomerados de células glandulares uniformes formando fenestrações têm sido descritos como sendo característicos, quando presentes. Células glandulares atípicas isoladas são ausentes. Plasmócitos ou outras células inflamatórias podem acompanhar a HME. O fundo é limpo sem diátese. Pseudoqueratose é uma possibilidade chave para esse diagnóstico de HME (DEMAY, 2007). A Figura 2 ilustra os aspectos citológicos da HME.

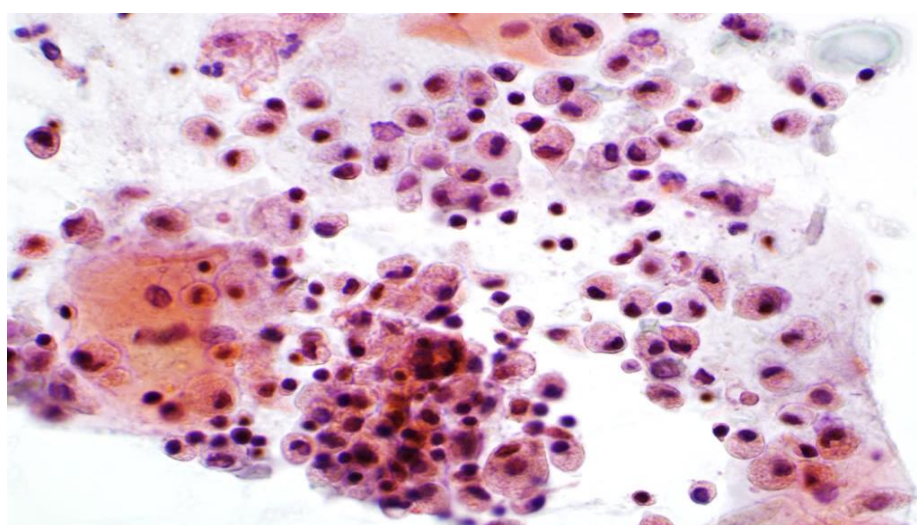


Figura 2: Aspectos citológicos da HME.

Fonte: <file:///D:/Documentos/microglandular%20endocervical%20hyperplasia.htm?page=1>
acesso em: 25 de novembro de 2018.

Diferente da histologia que faz diagnóstico diferencial da HME com adenocarcinoma, na citologia a HME faz diagnóstico diferencial com Lesão Intraepitelial de Alto Grau (HSIL) ou Carcinoma (BETHESDA, 2018).

O objetivo deste trabalho é realizar um estudo observacional e retrospectivo de resultados histopatológicos envolvendo o achado de Hiperplasia Microglandular Endocervical correlacionando com dados clínicos das pacientes, além disso, contribuir com imagens obtidas de lâminas de pacientes da SITEC/INCA e revisar as particularidades da HME nas lâminas de citologia que contribuam para melhorar a qualidade do trabalho dos observadores com relação a esse achado que ainda não possuem características citomorfológicas sedimentadas na literatura e que traz confusão diagnóstica tanto para a citologia quanto para a histopatologia.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo utilizando publicações entre 1970 e 2018. As ferramentas de pesquisa foram os sites do Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA), Organização Mundial de Saúde (OMS), Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC, do inglês, International Agency for Research on Cancer) e da Academia Internacional de Citologia (IAC, do inglês, International Academy of Citology) e os bancos de dados online como Pubmed, Capes, Lilacs, Scielo onde têm sido adotados os termos de busca: neoplasia benigna, adenocarcinoma, diagnóstico diferencial, hiperplasia. Foram encontrados 23 trabalhos de origem nacional e internacional incluindo 04 livros, 1 dissertação de mestrado e, após aplicação do critério de inclusão e exclusão foram incluídos 14 artigos neste trabalho. Foram excluídos estudos que apenas tratavam de lesões malignas ou apenas com informações sobre a histologia da HME.

Este é um estudo comparativo, retrospectivo, conduzido com dados de pacientes atendidas no SITEC/ DIPAT, localizado no estado do Rio de Janeiro.

Foi realizado um estudo de controle observacional de casos de pacientes atendidos entre janeiro de 1999 a junho de 2018.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do INCA sob o número de CAAE

60553016.7.0000.5274 como consta no ANEXO A.

Foram selecionados a partir do sistema de informação da Divisão de Patologia DIPAT 73 casos com diagnóstico histológico que incluíam a Hiperplasia Microglandular Endocervical.

Foram fotografadas lâminas com HME de pacientes do SITEC para a formação do banco de imagens.

Foram analisados dados por revisão de prontuários e consultados os arquivos do serviço de anatomia patológica e citopatologia na tentativa de obter algumas informações como a idade no momento do diagnóstico, o uso de contracepção hormonal (sim/não); e o uso de tabaco (sim/não); estado de gravidez (sim/não), tipo de material (cone do colo do útero/ colo do útero/fragmento/ biopsia de colo uterino) e qual foi o resultado final da histologia.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 73 casos com diagnóstico histológico que incluíam a HME. Foram encontradas no arquivo 121 lâminas citológicas dessas pacientes pois alguns casos foram realizadas duas lâminas identificadas como ECTO (ectocérvice) e ENDO (endocérvice). Em todas as 121 lâminas não foram observados grupamentos ou células HME, o que nos fez refletir que o achado de HME é mais histológico do que citológico.

3.1 Histologia e diagnóstico diferencial com a HME

A histologia é considerada a base para o tratamento e seguimento de alterações identificadas pela citologia, além de representar o padrão ouro nos estudos de patologia cervical (CARNEIRO, 2003).

A histologia faz diagnóstico diferencial da HME com adenocarcinoma, na figura 3 verificamos a semelhança entre imagens de adenocarcinoma e HME.

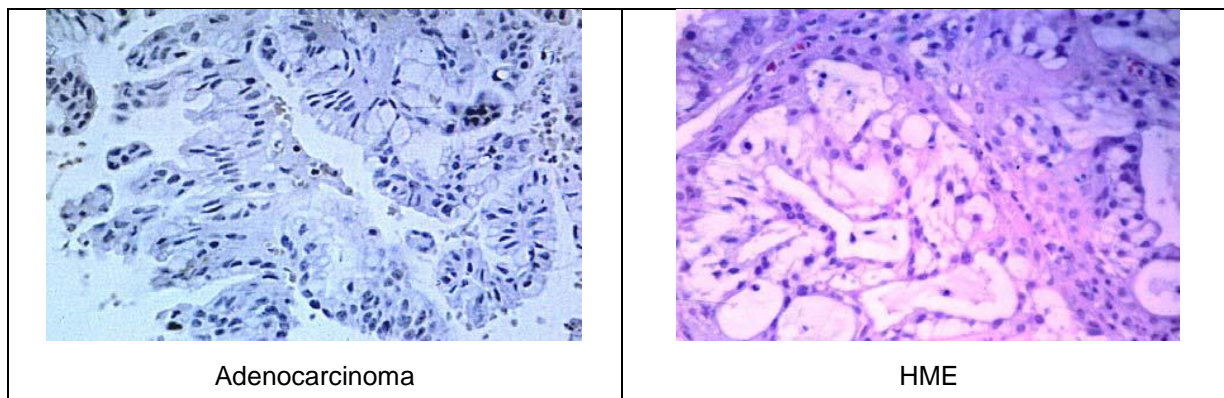


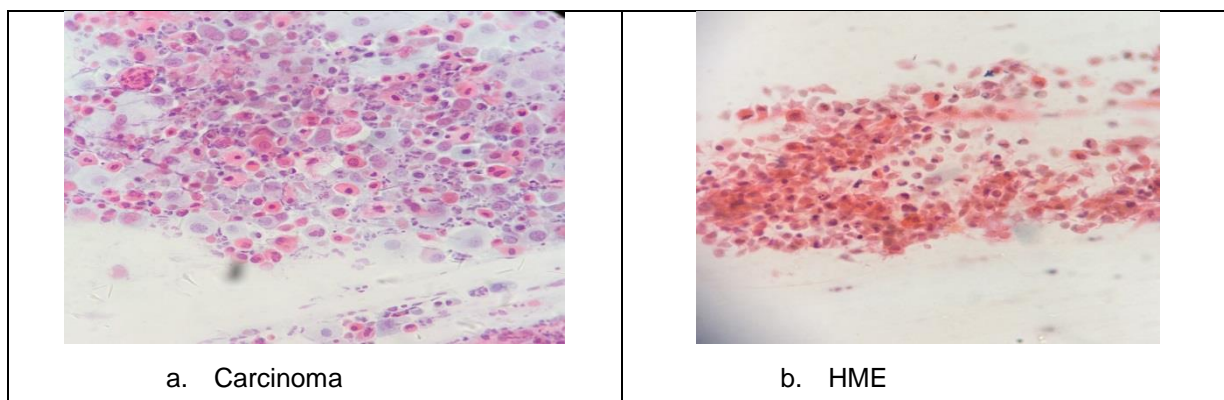
Figura 3: Semelhança na histologia entre Adenocarcinoma e HME.

Fonte: PADRÃO, I. L. HIPERPLASIA MICROGLANDULAR DA ENDOCÉRVICE: Estudo dos aspectos clínicos, morfológicos e da expressão do p53, CEA e Ki67 no diagnóstico diferencial com o Adenocarcinoma. 2002 Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas, área de Ciências Biomédicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2002.

A coexpressão dos marcadores CEA e Ki67 no adenocarcinoma pode auxiliar nos casos mais problemáticos. A HME apresenta um perfil imunohistoquímico característico: marcadores CEA e p53 não mostram reatividade e o Ki67 é fracamente positivo em pequeno número de casos (PADRÃO, 2002).

3.2 Citologia e diagnóstico diferencial com a HME

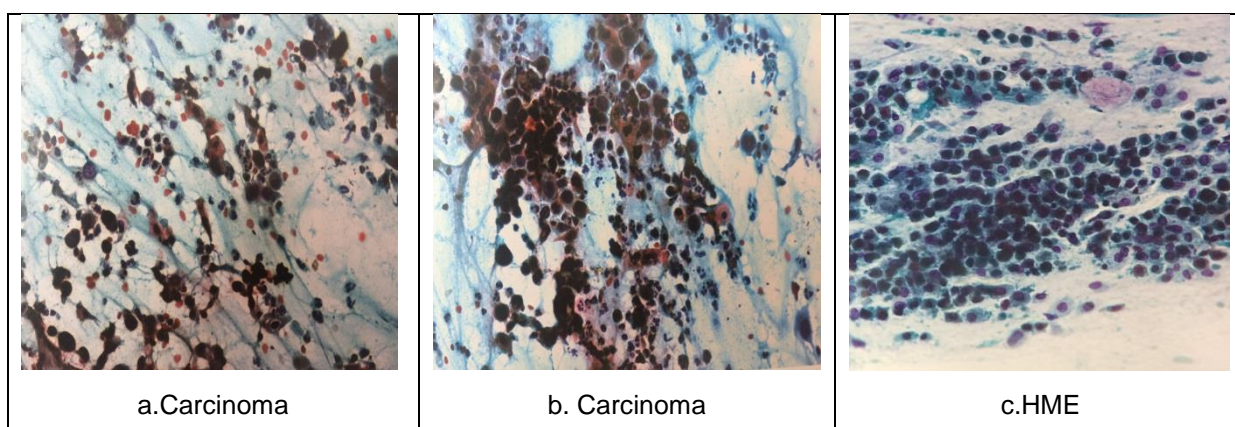
As Lesões Intraepiteliais de Alto Grau (HSIL) e carcinomas escamosos queratinizantes podem apresentar um padrão de células com variação no tamanho e na forma com citoplasma alaranjado denso dentre outras características (BETHESDA, 2018) essas alterações queratóticas podem ser confundidas com a pseudoqueratose da HME. As Figuras 4 (a e b) ilustram a semelhança, na citologia, entre carcinoma e HME. As figuras 5 (a, b e c) apresentam uma semelhança entre carcinoma e HME porém o aspecto é mais basofílico.



Figuras 4 (a e b): Semelhança na citologia entre carcinoma e HME.

No carcinoma de células escamosas queratinizante existe uma queratinização citoplasmática que se assemelha a pseudoqueratose da HME. Citologia convencional. Aumento de 400X. Fonte; SITEC/ 2018.

Na HME as células se apresentam com núcleo picnótico, citoplasma orangeo-fílico na coloração de Papanicolaou, lembrando as células paraqueratóticas do epitélio escamoso, chamadas de células pseudoqueratose. Núcleos hiper Cromáticos e atipias celulares, nucléolos, mitoses, podem mimetizar lesões intraepiteliais de alto grau, o que pode ser afastado quando é possível identificar, elementos pertencentes às células endocervicais, como a presença de cílios ou barra terminal (DEMARY, 2007).



Figuras 5 (a, b e c): Células carcinomatosas e HME.

Fonte: Imagens a e b. Células carcinomatosas com citoplasma queratinizado. CONSOLARO, M.E.L.; MARIA-ENGLER, S. S. Citologia Clínica Cérvico Vaginal: Texto e Atlas. 1ª ed. São Paulo, Roca, pag. 183, 2012. Imagem c. HME. Citologia convencional. Aumento de 400X. SITEC/ 2018.

3.3 Uso de hormônio

Não foi possível obter através do sistema do serviço de anatomia patológica as informações como exemplo, o uso de contracepção hormonal; o uso de tabaco; estado de gravidez. Na literatura há vários trabalhos associando o achado de HME e uso de hormônio.

Em 1970, Nicols e Fidler, descreveram os efeitos de pílulas anticoncepcionais orais (agentes progestacionais ou progesterona) no útero e disseram em seu artigo que um dos efeitos mais específicos é o da HME. (NICHOLS; FIDLER, 1970). Altas doses de hormônios entraram na composição dos primeiros contraceptivos orais e foram apontados como desencadeadores da HME (PADRÃO, 2002).

Um estudo mais recente publicado em 2016 analisou 89 casos de hiperplasia microglandular e 97 controles. Dos casos de hiperplasia microglandular, 26 (29,2%) dos 89 casos tiveram exposição à medicação progestacional, significativamente maior que a dos controles (10/97, 10,3%; $p = 0,0014$) (DEBRA *et al*, 2016).

Nesse mesmo estudo o autor relata que embora se pense que a exposição à progesterona esteja envolvida com a HME, não se sabe se, a lesão persiste depois de cessada a exposição. Clínicos e patologistas deve estar ciente dessa associação, bem como a natureza benigna da lesão (DEBRA *et al*, 2016).

3.4 Faixa etária

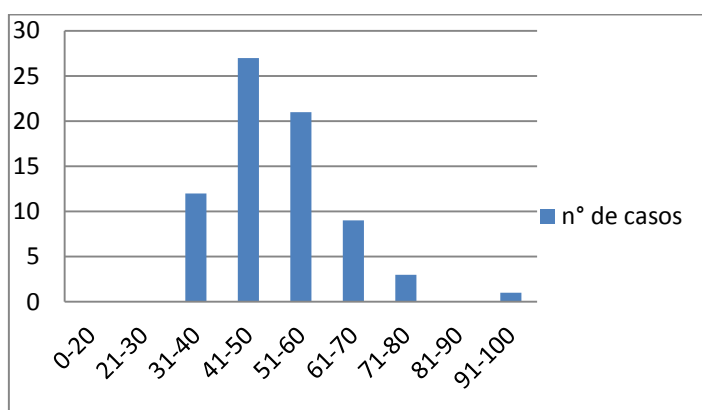
Em observação feita em pacientes da SITEC, a média de idade das portadoras de HME foi de 51 anos, estando o maior número de pacientes nas faixas dos 41 aos 50 anos (37%). A lesão também esteve presente em 13 mulheres acima de 60 anos.

O HME ocorre tipicamente em mulheres em idade sexualmente ativa, embora seja importante estar ciente de que um pequeno grupo (10%) pode ocorrer em mulheres na pós-menopausa. Existe uma associação com o uso de contraceptivos orais e gravidez, mais pode ocorrer em pacientes sem esse histórico (NUCCI, 2014). A tabela 1 e o gráfico 1 apresentam a distribuição da HME nas faixas etárias.

Tabela 1. Distribuição da HME nas faixas etárias.

Faixa etária	n° de casos
0-20	0
21-30	0
31-40	12
41-50	27
51-60	21
61-70	9
71-80	3
81-90	0
91-100	1
Total	73

Fonte: Divisão de Patologia DIPAT/ INCA

Gráfico 1: Distribuição da HME nas faixas etárias.

Fonte: Divisão de Patologia DIPAT/ INCA

3.5 HME em resultados histológicos

A HME é achado incidental, constituindo-se raramente em diagnóstico principal (PADRÃO, 2002). O que chama atenção na tabela 2 é o número de resultado histológico normal (25%) apenas com HME, levando a pensar que o HME pode ter induzido a conduta de colposcopia e biópsia. Cerca de 75% dos casos desta amostragem esteve associada a outras lesões em material de cone e biópsia de colo uterino como mostra a tabela 3.

Tabela 2: Resultado final da histologia associado a HME.

Tipos de Resultados	n° de casos	%
Normal	21	25,3
Alterações sugestivas de HPV	12	14,4
NIC I	11	13,2
NIC II	10	12,2
NIC III	20	24,0
Carcinoma in situ	5	6,1
Carcinoma epidermoide	2	2,4
Adenocarcinoma endometrial	1	1,2
Adenocarcinoma endocervical	1	1,2
Total	83	100%

Fonte: Divisão de Patologia DIPAT/ INCA

Tabela 3: Tipo de material e a frequência do achado de HME.

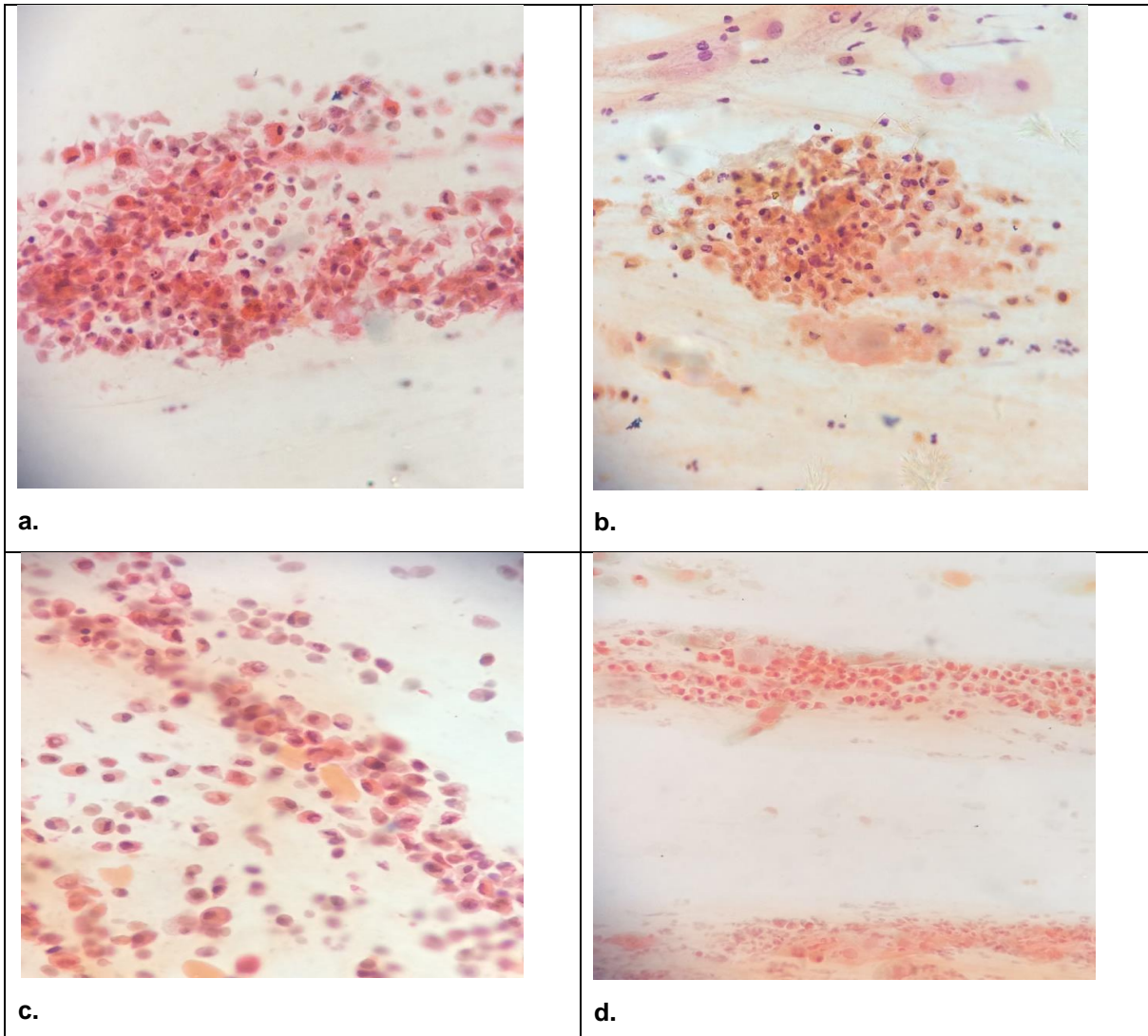
Tipos de Material	n°
Cone de Colo Uterino	36
Cone de Colo Uterino (Zona de Transformação)	11
Colo Uterino (Fatia Central)	3
Colo Uterino (Fatia Anterior)	2
Colo Uterino (Fatia Posterior)	2
CAF de Colo Uterino	1
Colo Uterino (biópsia)	17
Colo Uterino, terço superior da vagina, paramétrios direito e esquerdo	2
Total	74

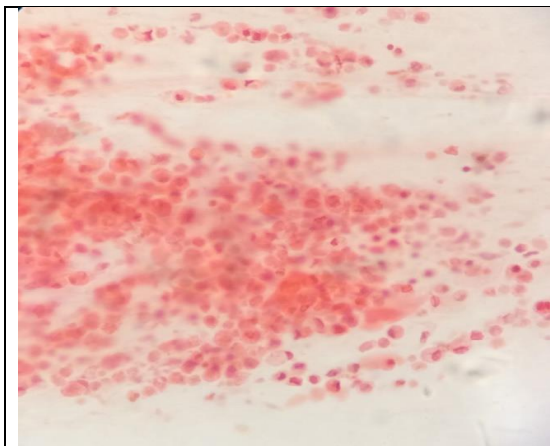
Fonte: Divisão de Patologia DIPAT/ INCA

3.6 Banco de imagens de HME

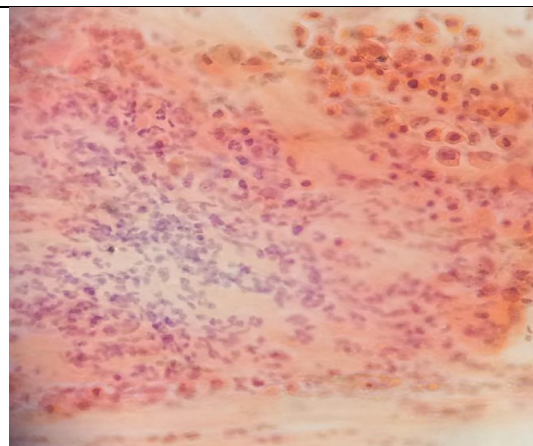
Foram fotografadas imagens de lâminas de pacientes do SITEC para compor o banco de imagens a seguir na figura 6. Nas imagens (**a** até **h**) o citoplasma das células glandulares degeneradas é orangeofílico o que é muito característico da HME, muitos chamam de pseudoqueratose. Nas imagens (**n** e **o**) já mostra um padrão de citoplasma mais basofílico. Na figura **p** encontramos um 'rio' de células

endocervicais em miniatura em meio a muco características da HME, com núcleos hipercromáticos, picnóticos e citoplasma orangeofílico. Em todas as imagens vemos que o citoplasma apresenta uma quantidade de muco que rechaça o núcleo para a periferia e os núcleos são hipercromáticos. Plasmócitos e outras células inflamatórias geralmente acompanham os grupamentos.

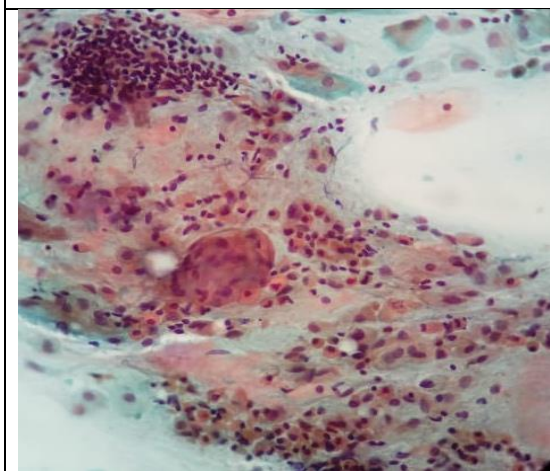




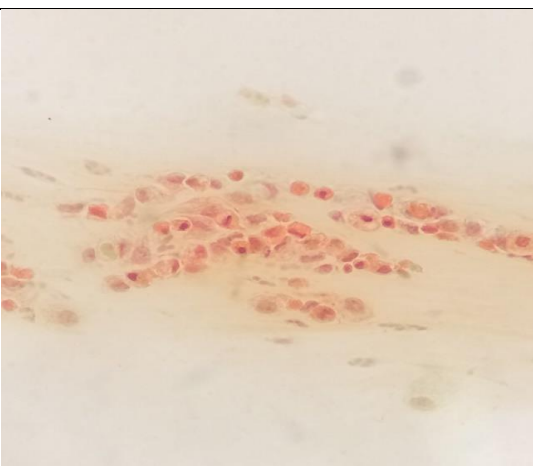
e.



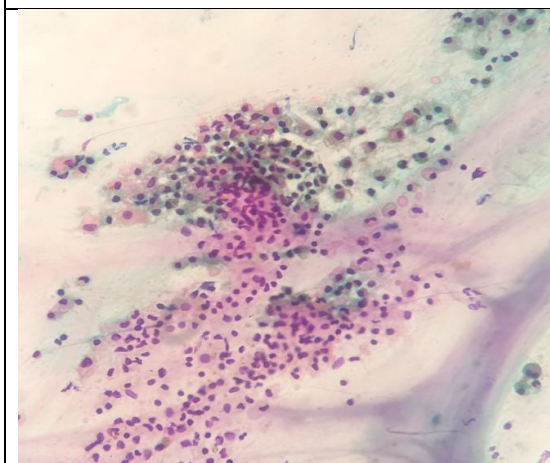
f.



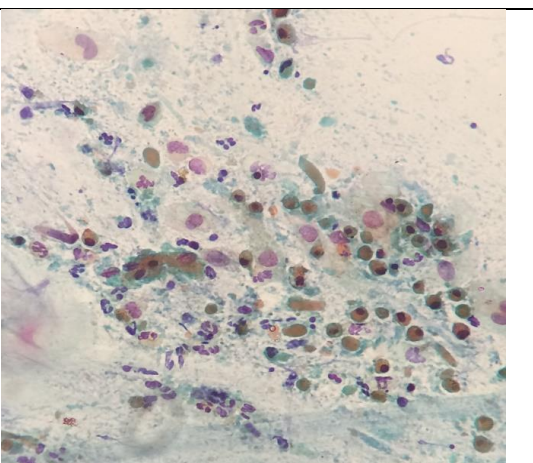
g.



h.



i.



j.

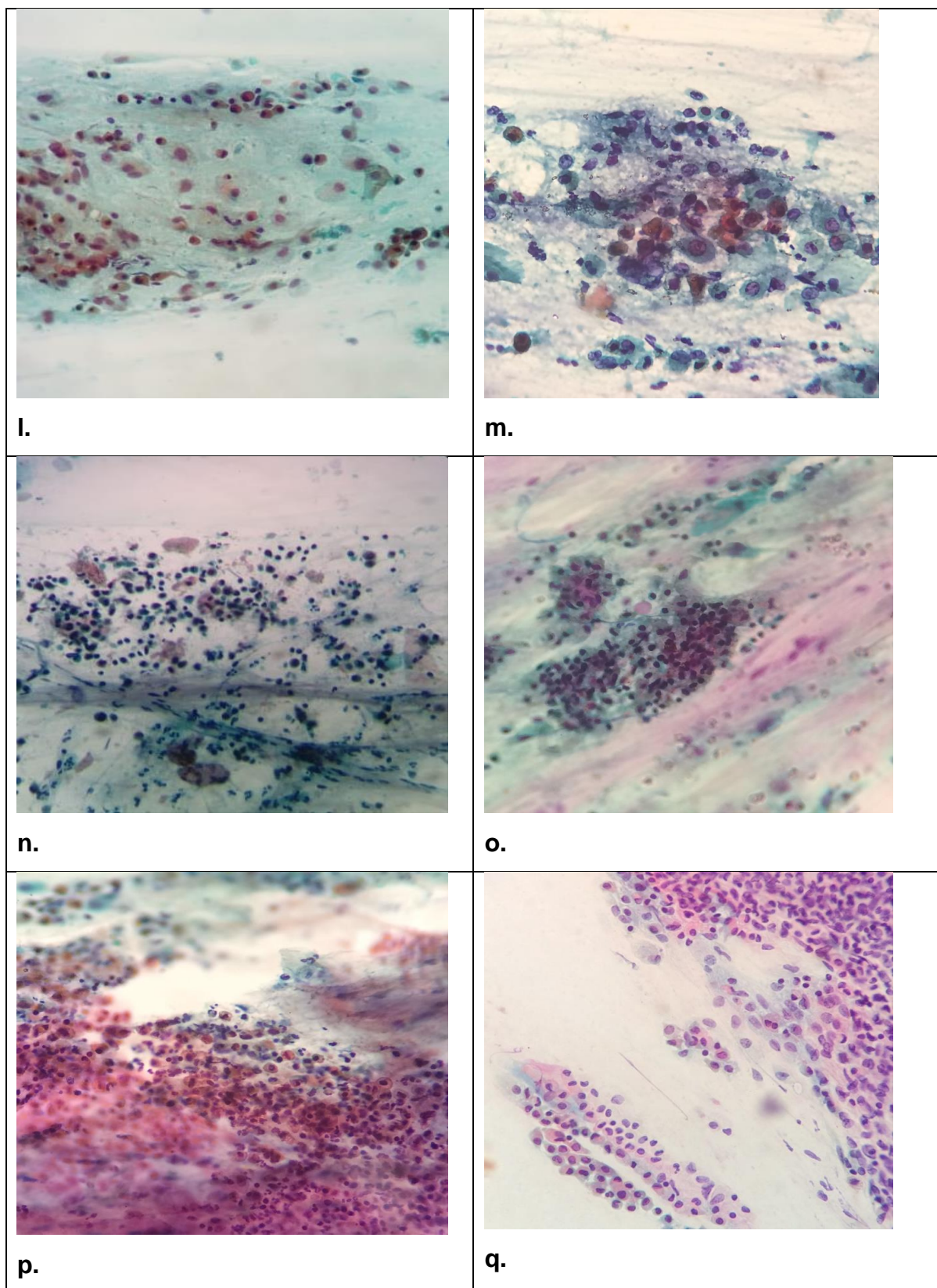


Figura 6: Imagens de HME.

Citologia convencional. Aumento de 400X. Fonte: Imagens do SITEC/2018.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HME é uma proliferação não neoplásica de glândulas endocervicais que pode ser confundido na histologia com o adenocarcinoma e na citologia por HSIL/ Carcinoma, assim sendo de fundamental importância seu uso como diagnóstico diferencial.

A HME esta associada a mulheres em idade reprodutiva, porém pode estar presente após menopausa e pode ser resultados dos efeitos de pílulas anticoncepcionais orais (agentes progestacionais ou progesterona).

Histologicamente a HME tem quatro padrões, são eles: glandular, trabecular, reticular e sólido. O padrão glandular é o mais frequente, todos podem ser confundidos com adenocarcinoma porém o padrão sólido é o que mais oferece dificuldade diagnóstica. O uso de marcadores podem auxiliar na diferenciação dos casos mais problemáticos. O CEA e p53 não reagem na HME e o Ki67 é fracamente positivo em um pequeno número de casos.

Dos 73 casos com diagnóstico histológico que incluíam a HME não foram observados nos esfregaços citológicos grupamentos ou células isoladas de HME o que nos fez refletir que esse achado é mais histológico do que citológico. Neste trabalho 25% dos resultados histológicos foram normais apenas com o achado de HME levando a pensar que a HME pode ter induzido ao citopatologista a encaminhar para colposcopia e biópsia.

As principais características citomorfológicas são degeneração, núcleos picnóticos e hiper cromáticos e pseudoqueratose além de uma quantidade de muco no interior do citoplasma que rechaça o núcleo para a periferia. A ampla divulgação de imagens de HME pode contribuir com a melhoria dos serviços que assumem os cuidados de atenção à saúde das mulheres.

REFERÊNCIAS

ABI-RAAD, R. et al. Mitotically Active Microglandular Hyperplasia of the Cervix: A Case Series With Implications for the Differential Diagnosis. **International Journal of Gynecological Pathology**, USA, v. 33, n. 5, September 2014.

BETHESDA, **Sistema Bethesda Para Relato de Citologia Cervical – Definições, Critérios e Notas Explicativas**/ editores: Ritu Nayar; David C. Wilbur. Tradução de Samantha Abreu. 3ª ed. São Paulo, 2018.

CAMPANER, A. B. et al. Células glandulares atípicas em esfregaços cervicovaginais: significância e aspectos atuais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 1, p. 37-43, 2007.

CARNEIRO, S. S. **Câncer de colo uterino - dificuldades e novas perspectivas no diagnóstico das lesões precursoras**. 2003. Dissertação (Mestrado em Doença Tropical)- Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, 2003.

CHEKMARENA M. et al. Immunohistochemical Differences Between Mucinous and Microglandular Adenocarcinomas of the Endometrium and Benign Endocervical Epithelium. **International Journal of Gynecological Pathology**, USA, v. 27, n. 4, October 2008.

CONSOLARO, M.E.L.; MARIA-ENGLER, S. S. **Citologia Clínica Cérvico Vaginal: Texto e Atlas**. 1ª ed. São Paulo, Roca, pag. 183, 2012.

DEBRA S. H. et al. Microglandular hyperplasia: a pitfall in the diagnosis of microglandular type endometrioid adenocarcinoma **Journal of Lower Genital Tract Disease**, USA, v. 20, n. 2, April 2016.

DEMAY, R. M. **The Art & Science of Cytopatology: Exfoliative Cytology**. 2ª ed. Chicago. American Society for Clinical Pathology, 2007.

DIZ, M. D. P. E.; MEDEIROS, R. B. Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina**, São Paulo, jan.-mar,88(1):7-15, 2009.

FORNO, P. D. D. et al. Microglandular hyperplasia: a pitfall in the diagnosis of

microglandular type endometrioid adenocarcinoma. Department of Histopathology. **Leicester Royal Infirmary**, Leicester, UK. 2005.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Manual de elaboração e apresentação de trabalhos acadêmicos**; Shirley Moreira Burburan– 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.

NASCIMENTO, M. I.; ROCHA, L. B. Colpocitologia de mulheres com diagnóstico de adenocarcinoma do colo do útero. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, 36(1):40-5, 2014.

NICHOLS T. M.; FIDLER, H. K. Microglandular Hyperplasia in Cervical Cone Biopsies Taken for Suspicious and Positive Cytology. **British Columbia Cancer Institute**, England, 1970.

NUCCI, M. R. Pseudoneoplastic Glandular Lesions of the Uterine Cervix: A Selective Review. **International Journal of Gynecological Pathology**, USA ,v. 33, n. 4, July 2014.

MARQUES, J. P. H., et al. Células glandulares atípicas e câncer de colo uterino: revisão sistemática. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v.57, n.2, Mar./Apr, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Mulheres e saúde: evidências de hoje, agenda de amanhã**, 2011.

PADRÃO, I. L. **HIPERPLASIA MICROGLANDULAR DA ENDOCÉRVICE: Estudo dos aspectos clínicos, morfológicos e da expressão do p53, CEA e Ki67 no diagnóstico diferencial com o Adenocarcinoma**. 2002 Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas, área de Ciências Biomédicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2002.

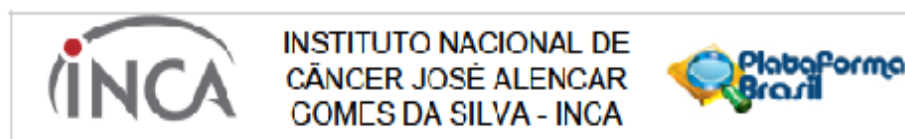
SANTOS, F. et al. Adenocarcinoma do colo do útero: um verdadeiro desafio clínico. **Acta Obstetrica e Ginecologia Portuguesa**, 2018.

SELVAGGI, S. M.; HAEFNER, H. K. Microglandular Endocervical Hyperplasia and Tubal Metaplasia: Pitfalls in the Diagnosis of Adenocarcinoma on Cervical Smears. **Diagnostic Cytopathology**, Chicago, v. 16, n. 2, 1997.

VERDIANI, L. A. Atipia de Células Glandulares em Esfregaços do Colo do Útero: Avaliação dos Métodos Propedêuticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, 2003.

WELLS, M; BROWN, LJ. Glandular lesions of the uterine cervix: the present state of our knowledge. **Histopathology**, 1986.

ANEXO A- Folha de aprovação do CEP



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJEITO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Lesões Colpocitológicas Raras

Pesquisador: Daniela Alves Santana

Versão: 2

CAAE: 00553010.7.0000.5274

Instituição Proponente: Divisão de Patologia

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 101548/2010

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Lesões Colpocitológicas Raras que tem como pesquisador responsável Daniela Alves Santana, foi recebido para análise ética no CEP Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA em 03/10/2010 às 08.20.

Endereço: RUA DO RESFEND, 128 - SALA 203
 Bairro: CENTRHO CEP: 20.531-020
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br