

Caso Clínico

Clinical Case

Ana Rego¹
Joana Amado²
Idália Esteves³
José Almeida²
Antónia Furtado⁴
António Couceiro⁵
João Moura e Sá³

Tumor de células granulares endobrônquico – Como abordamos?

Endobronchial granular cell tumor – What approach to take?

Recebido para publicação/received for publication: 05.09.05
Aceite para publicação/accepted for publication: 06.04.26

Resumo

O tumor de células granulares é uma neoplasia de origem mesenquimatosa, quase sempre benigna, mas com tendência a recidivar. Embora surja com maior frequência na cabeça e no pescoço, tem sido descrito em quase todas as áreas do corpo. A sua ocorrência no pulmão é extremamente rara.

Os autores descrevem dois casos de tumores endobrônquicos de células granulares, discutem os aspectos particulares desta patologia, bem como as modalidades terapêuticas utilizadas, com particular ênfase no uso da excisão e crioterapia endobrônquica.

Rev Port Pneumol 2006; XII (4): 463-470

Palavras-chave: Tumor de células granulares, pulmão, crioterapia endobrônquica.

Abstract

Granular cell tumor is a mesenchymal neoplasm almost always benign, with tendency to recurrence. Although it is more frequent in the head and neck it has been described in almost all areas of the body. Its occurrence in the lung is extremely rare.

The authors describe two cases of endobronchial granular cell tumours, discuss the particularities of this pathology as well as the treatment options, with particular attention to the use of endobronchial excision and cryotherapy.

Rev Port Pneumol 2006; XII (4): 463-470

Key-words: Granular cell tumour, lung, endobronchial cryotherapy.

¹ Interna Complementar de Pneumologia

² Assistente Hospitalar de Pneumologia

³ Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia

⁴ Interna Complementar de Anatomia Patológica

⁵ Chefe de Serviço de Anatomia Patológica

Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Director: Dr. Raul César Sá
Unidade de Broncologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Responsável: Dr. João Moura e Sá
Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Director: Dr. António Couceiro

Correspondência: Ana Luísa Rego

Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Rua Conceição Fernandes

4434-502 Vila Nova de Gaia.

E-mail: analuisarego@hotmail.com

Introdução

O tumor de células granulares (TCG) é uma neoplasia de origem mesenquimatosa, habitualmente benigna, mas com tendência a recidivar. Foi descrito pela primeira vez em 1926 por Abrikosoff como “mioblastoma de células granulares”, evocando uma origem miogénica.¹ Desde então, a histogénese destes tumores tem sido um tema de grande debate. Os estudos ultraestruturais e imunocitoquímicos recentes sugerem uma origem neurogénica, a partir da célula de Schwann.²

São mais comuns em adultos, com pico de incidência na 4.ª década de vida.³ Existe um predomínio no sexo feminino⁴, e mais de 60% dos casos foram descritos em doentes de raça negra.³

O TCG pode ocorrer em quase todas as partes do corpo; no entanto, 30 a 50% dos casos surgem na cabeça e no pescoço.^{3,5} As localizações mais frequentes são a língua, o aparelho digestivo, a pele e a mama.

A sua ocorrência no pulmão é rara, não ultrapassando os 2 a 6%^{6,7}, e desde a descrição do primeiro TCG endobrônquico, por Kramer em 1939, apenas cerca de 100 casos foram publicados na literatura.⁸

Nestas situações, a broncofibroscopia é de utilidade diagnóstica fundamental e permite também o tratamento conservador por técnicas endobrônquicas, nomeadamente excisão, *laser*^{9,10} ou crioterapia.¹¹

Caso clínico n.º 1

Homem, 35 anos, caucasóide, operário da construção civil, fumador de 15 UMA, com história de duas pneumonias à esquerda, há 5 e 1 ano, ambas tratadas em ambulatório.

Foi admitido em internamento hospitalar por instalação aguda de mal-estar geral, febre, toracalgia posterior esquerda de característi-

cas pleuríticas, mialgias generalizadas, cefaleias, tosse seca e lipotímia.

Objectivamente, apresentava palidez da pele e mucosas, hipersudorese, apirexia, hipotensão (90/60 mmHg). Sem sinais de dificuldade respiratória, mas com saturação periférica de oxigénio em ar ambiente de 88%, e, à auscultação pulmonar, crepitações e roncos inspiratórios na metade inferior do hemitórax esquerdo. Sem outras alterações, nomeadamente lesões mucocutâneas ou adenomegalias identificadas à palpação.

Analicamente: leucocitose (23,660/ l) com 73% de neutrófilos e proteína C reactiva de 24,8 mg/dl. Marcadores negativos para vírus da hepatite B, hepatite C e vírus da imunodeficiência humana 1 e 2.

A telerradiografia torácica mostrou hipotransparência heterogénea de limites bem definidos localizada na metade inferior do campo pulmonar esquerdo, poupando o fundo de saco costofrénico ipsilateral (Fig. 1).

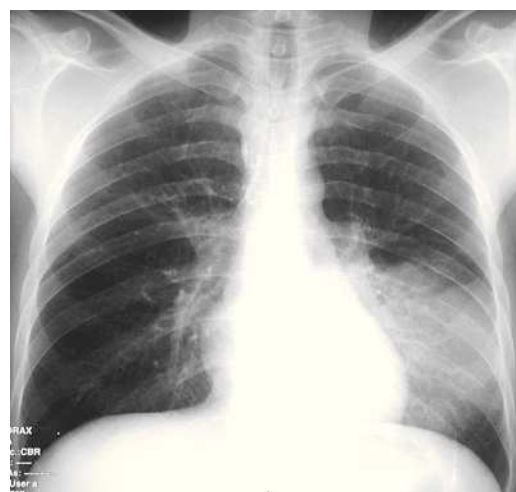


Fig. 1 – Telerradiografia torácica onde se observa hipotransparência heterogénea de limites bem definidos localizada na metade inferior do campo pulmonar esquerdo

A broncofibroscopia é de utilidade diagnóstica fundamental e permite também o tratamento conservador por técnicas endobrônquicas

TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES ENDOBRÔNQUICO – COMO ABORDAMOS?

Ana Rego, Joana Amado, Idália Esteves, José Almeida, Antónia Furtado, António Couceiro, João Moura e Sá

A evolução radiológica lenta, bem como os antecedentes de pneumonia, motivaram a realização de broncofibroscopia, que revelou convergência de pregas da mucosa na parede posterior do brônquio principal esquerdo e proclivência nodular da mucosa com cerca de 5 milímetros, que foi biopsada (Fig. 2).

O exame anatomopatológico revelou córion expandido e ocupado por proliferação celu-

lar constituída por elementos de limites mal definidos, poliédricos ou arredondados, com citoplasma abundante, finamente granular e eosinófilo e com núcleo central. O exame imunocitoquímico com o soro anti-proteína S100 revelou imunorreacção universal das células descritas (Figs. 3 e 4). Os achados morfológicos e imunocitoquímicos foram compatíveis com o diagnóstico de tumor de células granulares.

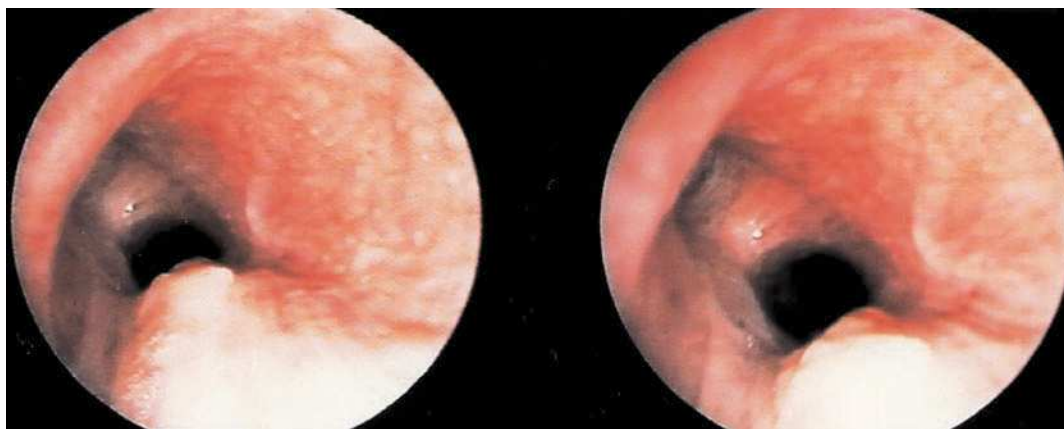


Fig. 2 – Imagem endoscópica do brônquio principal esquerdo visualizando-se a proclivência nodular da mucosa, que foi biopsada

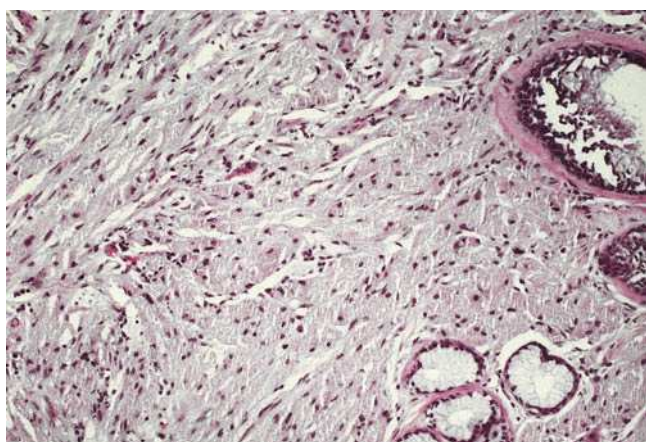


Fig. 3 – Exame anatomopatológico (HE) compatível com o diagnóstico de tumor de células granulares

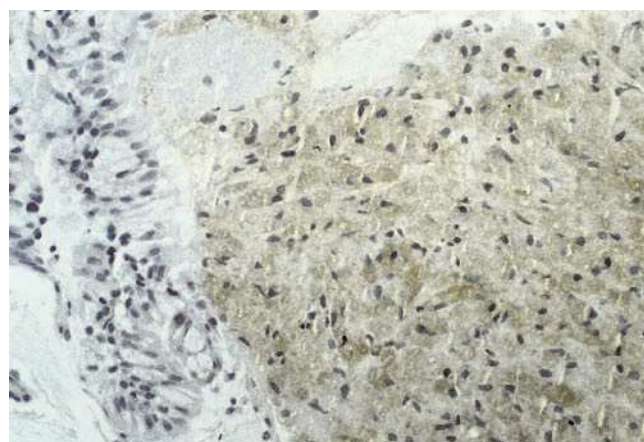


Fig. 4 – Exame imunocitoquímico com o soro anti-proteína S100



Fig. 5 – Imagem endoscópica revelando realização de crioterapia e imagem endobrônquica após terapêutica

Não foi documentada a presença de envolvimento extra-torácico em tomografia computadorizada abdominal e endoscopia digestiva alta.

Atendendo à histologia e às reduzidas dimensões do tumor, optámos por terapêutica endoscópica local, com crioterapia aplicada em toda extensão da lesão. Foram efectuados dois tratamentos de crioterapia (Fig. 5).

Até ao momento, não houve evidência de recidiva macro ou microscópica da neoplasia, no decurso de três anos de vigilância clínica, radiológica e endoscópica.

Caso clínico n.º 2

Homem, 44 anos, caucasóide, operário metalúrgico, fumador de 22 UMA, com antecedentes de doença hepática crónica de etiologia mista (hepatite B e alcoolismo crónico). Foi observado em consulta de pneumologia, à qual tinha sido referenciado para despiste de etiologia obstrutiva no contexto de três pneumonias à direita no período de dois anos (Fig. 6).

Procedeu-se a broncofibroscopia, que revelou diminuição do calibre do segmento pos-

terior do brônquio lobar superior direito condicionada por formações nodulares milimétricas, que foram biopsadas.

Foi realizada tomografia computadorizada toraco-abdominal que mostrou consolidação atelectásica do segmento posterior do lobo superior direito, com bronquiectasias de tracção, parecendo estenotar o brônquio lobar superior e mostrando contorno espiculado na sua vertente posterior (Fig. 7). Pequeno nódulo satélite com cerca de 15 milímetros no lobo médio. Fígado com padrão micronodular sugerindo cirrose.

O exame anatomopatológico da biópsia brônquica revelou proliferação celular com padrão lobulado, com células de citoplasma amplo, eosinófilo, granular e com núcleos pequenos, de contorno regular, centrais ou levemente excêntricos. O estudo imunocitoquímico revelou imunorreactividade nas células descritas com o soro anti-proteína S100. Os achados morfológicos e imunocitoquímicos permitiram o diagnóstico de tumor de células granulares.

Foi submetido a lobectomia superior direita e, desde então, clínica e radiologicamente es-



Fig. 6 – Telerradiografia torácica onde se observa hipotransparência heterogênea de limites bem definidos localizada no terço médio do campo pulmonar direito



Fig. 7 – Tomografia computadorizada toraco-abdominal que mostrou consolidação atelectásica do segmento posterior do lobo superior direito, com bronquiectasias de tracção

Os tumores de células granulares (TCG) raramente envolvem o pulmão

tável do ponto de vista respiratório. Faleceu 18 meses depois no contexto de internamento por hemorragia digestiva alta e encefalopatia hepática.

Discussão

Os tumores de células granulares (TCG) raramente envolvem o pulmão.^{6,7} São maioritariamente tumores solitários, mas podem ser multicêntricos em 7¹² a 25%⁸ dos casos. A sua localização é sobretudo endobrônquica, como se verificou nos casos descritos, com tendência a ocorrer em locais de bifurcação, equitativamente em ambos os pulmões. Porém, em 10% das situações podem apresentar-se como uma lesão parenquimatosa que se manifesta como uma hipotransparência em “moeda” na telerradiografia de tórax.⁸

As manifestações mais comuns dos TCG endobrônquicos estão relacionadas com a obstrução das vias aéreas: sibilância, estridor, tosse, hemoptises, toracalgia e dispneia.^{8,13} No entanto, podem não surgir sintomas até que

a obstrução atinja 50 a 75% do lúmen das vias aéreas³, pelo que, nestes casos, os TCG se apresentam como achados radiológicos, endoscópicos ou cirúrgicos acidentais. O exame objectivo pode ainda revelar a presença de outras lesões granulares subcutâneas em casos de atingimento multiorgânico.³

É também o crescimento endobrônquico o responsável pelas alterações radiográficas mais comuns: atelectasias, pneumonites obstrutivas e hipotransparências pulmonares recorrentes^{8,13}, tal como nos casos apresentados, em que foram as alterações radiológicas localmente recorrentes que motivaram o estudo etiológico e o diagnóstico de TCG. Tem sido descrita a associação entre TCG e hipercalcemia e a normalização dos níveis séricos de cálcio com a exérese tumoral.¹⁴ Esta relação sugere que estes tumores possam produzir substâncias hormonais, sendo de considerar a realização de doseamentos hormonais em doentes com TCG e hipercalcemia. Apesar de ter sido descrita a ocorrência simultânea de uma neoplasia maligna do

Tem sido descrita a associação entre TCG e hipercalcemia

O diagnóstico definitivo é baseado no exame histológico da biópsia e complementado por técnicas imunocitoquímicas

pulmão e TCG^{15,16,17}, esta associação não se evidenciou em nenhum dos casos apresentados.

No segundo caso, a estabilidade clínica do doente, assim como a estabilidade radiológica do nódulo no lobo médio, torna pouco plausível a possibilidade daquela associação.

Estes tumores podem ser identificados por exame citológico do escovado e lavado brônquicos, lavado broncoalveolar^{18,19} ou punção transbrônquica²⁰, mas o diagnóstico definitivo é baseado no exame histológico da biópsia e complementado por técnicas imunocitoquímicas.⁸ Microscopicamente, os TCG apresentam-se constituídos por ninhos de células poligonais com núcleos habitualmente monomórficos, sem imagens de mitoses^{21,22} e com citoplasma geralmente abundante, eosinófilo, e com grânulos de tamanho variável, coráveis pelo ácido periódico de Schiff. O exame imunocitoquímico revela positividade para a proteína S100, vimentina e NSE.^{8,22,23}

Apenas cerca de 3% dos TCG têm comportamento maligno.²⁴ A diferenciação entre benignidade e malignidade é difícil, sendo que por vezes só a presença de metástases pode estabelecer a natureza maligna destes tumores.²⁵ As dimensões dos TCG malignos (TCGM) variam de 0,5 a 17 centímetros, e 60% destes apresentam-se com mais de 4 centímetros à data do diagnóstico; no entanto, este dado isolado tem pouca utilidade preditiva.²⁶ Em 1998 Fanburg-Smith e colaboradores estabeleceram seis critérios histológicos preditivos de comportamento maligno: morfologia fusocelular ou pleomorfismo, aumento da relação núcleo-citoplasma com núcleos de aspecto vesicular, nucléolos evidentes, índice mitó-

tico aumentado e necrose; sendo necessária a presença de pelo menos três critérios histológicos para permitir o diagnóstico de malignidade.²⁵

Em ambos os casos descritos as lesões apresentavam dimensões milimétricas e não foram demonstradas características histológicas malignas, concluindo-se pela benignidade destes tumores.

A broncofibroscopia é de utilidade reconhecida, sendo um exame diagnóstico fundamental e permitindo tratamento conservador por técnicas endobrônquicas, nomeadamente excisão, *laser*^{9,10} ou crioterapia.¹¹ No primeiro caso clínico descrito, através de excisão por pinça de biópsia e crioterapia local por via endoscópica, foi possível proceder a um tratamento conservador definitivo.

No entanto, o tratamento destes tumores continua fonte de alguma controvérsia. Daniel e colaboradores consideram que tumores superiores a oito milímetros estão associados a maior envolvimento da parede e, conseqüentemente, apresentam um risco acrescido de recorrência após excisão endoscópica.^{8,9} Assim, a remoção broncoscópica estaria indicada para lesões inferiores a oito milímetros, lesões multicêntricas assintomáticas e em casos de contra-indicação cirúrgica. A exérese cirúrgica (pneumectomia ou lobectomia) seria recomendada para lesões superiores a oito milímetros, com maior probabilidade de infiltração da parede brônquica, ou em casos de lesão pulmonar extensa (pneumonia ou bronquiectasias) a jusante.^{8,9}

No primeiro caso, optámos por excisão endoscópica e crioterapia no contexto de lesão endobrônquica única, com cinco milímetros de maior diâmetro, limitada

A exérese cirúrgica (...) seria recomendada para lesões superiores a oito milímetros, com maior probabilidade de infiltração da parede brônquica, ou em casos de lesão pulmonar extensa (...) a jusante

infiltração da parede e em localização proximal, o que implicaria uma grande amputação cirúrgica. O segundo doente foi submetido a tratamento cirúrgico, considerando o maior comprometimento anatómico (estenose do brônquio lobar superior direito), a presença de lesão parenquimatosa distalmente à obstrução (bronquiectasias) e a possibilidade de se poder optar por uma técnica cirúrgica menos radical (lobectomia superior direita).

Nunca foi comprovado o interesse da quimioterapia e radioterapia no tratamento deste tipo de tumores.³

A vigilância destes casos pressupõe reavaliação tomográfica e endoscópica seriada.³ O prognóstico é excelente quando há possibilidade de excisão cirúrgica ou broncoscópica⁸, tal como ilustrado no primeiro doente, que se encontra, ao fim de três anos, sem evidência de recidiva em exames endoscópicos seriados.

Conclusões

Foram descritos dois casos de tumor de células granulares endobrônquico (TCGE), o primeiro tratado através de técnicas endoscópicas e o segundo com intervenção cirúrgica tradicional.

Foi efectuada uma revisão da epidemiologia, aspectos clínicos, histológicos e modalidades terapêuticas actuais.

O TCGE é uma neoplasia pulmonar benigna e rara que não deve ser esquecida no diagnóstico diferencial da etiologia da pneumonia obstrutiva.

À data do diagnóstico devem ser considerados o tamanho, extensão e localização da lesão, bem como as comorbilidades presentes, de modo a decidir a modalidade terapêutica mais apropriada.

Bibliografia

1. Abriokosoff A. Myomas originating from transversely striated voluntary musculature. *Virchows Arch Pathol Anat* 1926; 260:215-33.
2. Garancis JC, Komoroowski RA, Kuzma JF. Granular cell myoblastoma. *Cancer* 1970; 25:542-50.
3. Desai DP, Maddalozzo J, Holinger LD. Granular cell tumor of the trachea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:595-598.
4. Spandow O, Lindholm CE. Granular cell tumor in a child's trachea – a diagnosis and therapeutic challenge. *Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 30:159-166.
5. Triguero DG, Rivero AR, González JA, Fernández RS. Laryngeal granular cell tumour. *Acta Otorrinolaring Esp* 1998; 49,2:148-150.
6. Al-Ghamid A, Flint JDA, Muller NL, *et al.* Hilar pulmonary granular cell tumor: a case report and review of the literature. *Ann Thorac Surg* 1976; 22:199-202.
7. De Clercq D, Van der Straeten M, Roels H. Granular cell myoblastoma of the bronchus. *Eur J Respir Dis* 1983; 64:72-74.
8. Deavers M, Guinee D, Koss MN, Travis WD. Granular cell tumour of the lung. *Clinicopathologic study of 20 cases.* *Am J Surg Pathol* 1995; 19:627-635.
9. Daniel TM, Smith RH, Faunce HV, Sylvest VM. Transbronchoscopic *versus* surgical resection of tracheobronchial granular cell myoblastomas. Suggested approach based on follow-up of all treated cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80:898-903.
10. Epstein LJ, Mohsenifar Z. Use of Nd:YAG laser in endobronchial granular cell myoblastoma. *Chest* 1990; 98:945-948.
11. Sataloff RT, Ressue JC, *et al.* Granular Cell Tumors of the Larynx. *Journal of Voice* 2000; 14:119-134.
12. Young CD, Gay RM. Multiple endobronchial granular cell myoblastomas discovered at bronchoscopy. *Hum Pathol* 1984; 15:193-194.
13. Redjaee B, Rohatgi PK, Herman MA. Multicentric endobronchial granular cell myoblastoma. *Chest* 1990; 98:945-948.
14. Gabriel JB Jr, Thomas L, Kondlapoodi P, *et al.* Granular cell tumour of the bronchus: a previously unreported cause of hypercalcemia. *J Surg Oncol* 1983; 24:338-340.
15. Tamayo JL, Rojas MC. Granular cell myoblastoma of the right upper bronchus coexisting with bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 62:268-270.

Nunca foi comprovado o interesse da quimioterapia e radioterapia no tratamento deste tipo de tumores

16. Cutlan RT, Eltorky M. Pulmonary granular cell tumor coexisting with bronchogenic carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5(2):74-79.
17. Muhammad AA, Sikka P, *et al.* Coexisting granular cell tumor and adenocarcinoma of the lung: a case report and review of the literature. *Resp Care* 2001; 46(7):702-704.
18. Glant MD, Wall RW, Ranburg R. Endobronchial granular cell tumor. Cytology of a new case and review of the literature. *Acta Cytol* 1979; 23:477-482.
19. Fuzesi L, Hoer PW, Schmidt W. Exfoliative cytology of multiple endobronchial granular cell tumor. *Acta Cytol* 1989; 33:516-518.
20. Husain M. Cytopathology of granular cell tumor of the lung. *Diagnostic Cytopathology* 2000; 23(4):294-295.
21. Kershisnik M, Batsakis B, Mackay B. Pathology consultation-granular cell tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:416-419.
22. Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF. Tumors of the upper aerodigestive tract and ear, third series, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 2000.
23. Stefansson K, Wollmann R, Jerkovic M. S-100 protein in soft-tissue tumors derived from Schwann cell and melanocytes. *Am J Pathol* 1981; 106:261-268.
24. McSwain GR, Colpitts R, Kreutner A, *et al.* Granular cell myoblastoma. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150:703-10.
25. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue. Diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:779-794.
26. Jardine L, Cheung L, LiVolsi V, *et al.* Malignant granular cell tumors: report of a case and review of the literature. *Surgery* 1994; 116:49-54.