

Tumor de células granulares pulmonar em um equino

Pulmonar Granular Cell Tumor in a Horse

Diego Pereira de Araújo¹, Mariana Fagundes Bento¹, Eduardo de Paula Nascente¹,
Helder Esteves Thomé² & Veridiana Maria Brianezi Dignani de Moura¹

ABSTRACT

Background: The occurrence of neoplasms in horses is relatively low. Granular cell tumor is a seldom diagnosed neoplasm, usually benign, of mesenchymal origin. Controversies exist regarding its origin, which is possibly from Schwann cells or cells with neuroendocrine differentiation. Despite being one of the main primary neoplasms in the lungs of horses, the number of cases is low in comparison to that of secondary lung tumors. Thus, this study proposes to report the anatomopathological aspects in a horse with granular cell tumor of primary pulmonary origin.

Case: An 11-year-old female Quarter Horse breed underwent exploratory right lateral thoracotomy after presenting with chronic respiratory changes. During the operation, tumor masses were found in the right and left caudal pulmonary lobes. Due to the severity of clinical respiratory signs and the extent of the lesions, the animal was subjected to euthanasia and anatomopathological examination. Upon necroscopic examination, a tumor mass was found in the middle third of the left caudal lobe, rounded to flattened, measuring 10.0 × 8.0 cm in height and length, white in color, of firm consistency, smooth and regular surface and rising to the lung surface. When sectioned, the mass showed to be composed of multiple firm and dense circular lobes, separated by a thin layer of connective tissue. The tumor invaded the lumen of nearby segmental and subsegmental bronchi, which were partially or totally obstructed by the mass. In the right lung, multiple similar nodules were observed, accompanied by peritumoral hemorrhage. Histopathological analysis of the new formation revealed a dense cluster of cells that expanded over the lung parenchyma. The neoplastic cells were pleomorphic, moderately cohesive, without defined borders, with abundant cytoplasm, densely eosinophilic and finely granular. Intracytoplasmic granules were well evidenced by periodic acid Schiff staining (PAS). The cell nucleus was rounded to oval, excentric, markedly basophilic and with dense chromatin. There was moderate anisocytosis and mild anisokaryosis, with rare mitotic figures. Immunohistochemical analysis revealed positive staining for anti-vimentin and anti-S100 antibodies, confirming the diagnosis of granular cell tumor.

Discussion: Granular cell tumors have no predisposition as to breed, sex or age. However, most of the described cases are reported in female horses aged around 13 years. The advanced age of the diagnosed animals may be related to late definitive diagnosis, since the clinical signs are nonspecific and treated palliatively like other respiratory diseases. Macroscopically, this tumor is more common in the multinodular form and, as observed in this case, it has a greater capacity for infiltration. Histologically, the visualization of large, polygonal cells, with a wide cytoplasm containing eosinophilic granules leads to the diagnosis of granular cell tumor. However, PAS staining and immunohistochemical tests were essential for the diagnostic conclusion in this report, confirming the presence of cytoplasmic granules and the mesenchymal and neuroectodermal origin of this neoplasm, respectively. Thus, considering the low occurrence of pulmonary granular cell tumor, the description of this case contributes to the basis of the knowledge of medical-veterinary professionals about this tumor in its clinical and diagnostic aspects.

Keywords: Schwann cells, immunohistochemistry, neoplasia, lung.

Descritores: células de Schwann, imuno-histoquímica, neoplasia, pulmão.

DOI: 10.22456/1679-9216.113931

Received: 10 May 2021

Accepted: 17 August 2021

Published: 16 October 2021

¹Setor de Patologia Animal, Departamento de Medicina Veterinária, Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brazil. ²Coordenadoria de Desenvolvimento Rural e Sustentável, Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo, SP, Brazil. CORRESPONDENCE V.M.B.D. Moura [vdmoura@ufg.br]. Setor de Patologia Animal, Escola de Veterinária e Zootecnia - UFG, Rodovia Goiânia - Nova Veneza, km 8. Campus Samambaia. CEP 74690-900 Goiânia, GO, Brazil.

INTRODUÇÃO

O atendimento de equinos portadores de doença neoplásica varia de acordo com o tipo de estudo e a realidade da região avaliada. Contudo, a ocorrência das neoplasias nesses animais é relatada entre 2-6% dos casos atendidos, com o carcinoma de células escamosas representando um dos principais tipos tumorais diagnosticados [2,5,18].

O tumor de células granulares pulmonar em equinos é uma neoplasia primária rara, comumente benigna, de origem mesenquimal, possivelmente originada das células de Schwann ou de células com diferenciação neuroendócrina [14,20]. Anteriormente conhecido como mioblastoma, essa entidade neoplásica já foi relatada em seres humanos e outras espécies animais, como felina, canina e algumas aves exóticas. Embora passíveis de exibir morfologia semelhante, esses tumores podem ter origens distintas e acometer diferentes regiões anatômicas em cada espécie [4,12].

Em equinos, o tumor de células granulares representa uma das principais neoplasias primárias dos pulmões. Apesar disso, possui casuística baixa quando comparada àquela dos tumores pulmonares secundários como linfomas, hemangiossarcomas, carcinoma de células escamosas, melanomas, adenocarcinoma e sarcomas indiferenciados [7]. Assim, por se tratar de uma neoplasia de baixa ocorrência e ainda com controvérsias em relação a sua origem, objetiva-se reportar os aspectos anatomopatológicos em um equino portador do tumor de células granulares de origem pulmonar primária.

CASO

Foi realizado atendimento em uma propriedade localizada no Município de Indaiatuba-SP, de um equino, fêmea, de 11 anos, quarto de milha, apresentando alterações respiratórias crônicas. O animal foi submetido a toracotomia exploratória lateral direita, em que foram visualizadas lesões nodulares e esbranquiçadas na superfície pulmonar direita. Mediante o quadro clínico de agonia respiratória e da extensão das lesões na superfície pulmonar, optou-se pela eutanásia e realização de exame anatomopatológico para análise pormenorizada e caracterização das lesões pulmonares.

Ao exame necroscópico observaram-se petéquias e equimoses no subcutâneo e na fáscia muscular da região torácica, assim como nas pleuras parietais esquerda e direita. O pulmão esquerdo apresentava

formação tumoral em sua porção parenquimatosa. A massa pulmonar localizava-se no terço médio do lobo caudal esquerdo, sendo arredondada a achatada, medindo 10,0 x 8,0 cm de altura e comprimento, de coloração brancacenta, consistência firme, superfície lisa e regular e se elevando à superfície pulmonar.

Ao corte, a massa era composta por múltiplos lóbulos circulares firmes e densos, esbranquiçados, separados por uma fina camada de tecido conjuntivo (Figura 1A). O tumor invadia a luz dos brônquios segmentares e subsegmentares próximos, os quais eram ocluídos parcial ou totalmente pela massa (Figura 1B). O pulmão direito apresentava múltiplos nódulos semelhantes, porém, menores, com até 4,0 x 4,0 cm de altura e comprimento, espalhados pelo parênquima do lobo caudal direito, acompanhados de acentuada hemorragia peritumoral.

Notou-se acentuado acúmulo de líquido serosanguinolento na cavidade pericárdica (hidropericárdio), bem como petéquias e equimoses no epicárdio, se estendendo ao miocárdio e endocárdio, culminando em áreas de sufusões endocárdicas.

Para a avaliação microscópica foram colhidas amostras dos aumentos de volume pulmonares, as quais fixadas em formalina tamponada a 10%, processadas, incluídas em parafina, cortadas em micrótomo à espessura de 3 µm e coradas com hematoxilina e eosina (HE).

A massa obtida do terço médio do lobo pulmonar caudal esquerdo era composta por células que formavam um denso aglomerado, o qual se expandia sobre o parênquima pulmonar, formando uma grande estrutura arredondada e amplamente vascularizada. O estroma peritumoral era composto por densa camada de tecido conjuntivo e múltiplas áreas de hemorragia. As células neoplásicas apresentavam-se pleomórficas, moderadamente coesas, sem bordos definidos, com citoplasma abundante, densamente eosinofílico e finamente granular. O núcleo das células era arredondado a oval, excêntrico, acentuadamente basofílico e com cromatina densa (Figura 1C). Havia anisocitose moderada e anisocariose discreta, com raras figuras de mitose. À coloração histoquímica de ácido periódico de Schiff (PAS) foram evidenciados grânulos intracitoplasmáticos (Figura 1D).

O parênquima alveolar peritumoral apresentava atelectasia por compressão, destruição dos septos alveolares e áreas de edema e hemorragia. Havia ainda, acentuada congestão peritumoral e proliferação aleatória de tecido conjuntivo fibroso, principalmente

ao redor de brônquios e bronquíolos peritumorais. O mesmo padrão neoplásico e lesional foi observado nas demais amostras tumorais avaliadas.

Secções do tecido neoplásico foram processadas para avaliação imuno-histoquímica (IHQ) com os anticorpos anti-vimentina (Monoclonal mouse, clone v9)⁶ e anti-S100 (Polyclonal rabbit)⁷, nas quais foram observadas imunomarcagem positiva para ambos os anticorpos avaliados (Figuras 1E e F). Assim, diante dos achados anatomopatológicos e imuno-histoquímicos foi confirmado o diagnóstico de tumor de células granulares pulmonar.

DISCUSSÃO

O tumor de células granulares não apresenta predisposição quanto aos aspectos racial, de sexo e idade [20], muito embora Pusterla *et al.* [17] afirmem que esse tipo de neoplasia possui maior descrição em equinos fêmeas, na faixa etária dos 13 anos, semelhante ao que ocorrera neste relato.

A idade avançada em que os equinos costumam apresentar a neoplasia pode ser atribuída à dificuldade do estabelecimento do diagnóstico precoce, uma vez que os sinais clínicos respiratórios podem ser confundidos ou até mesmo tratados paliativamente como outro distúrbio respiratório, a exemplo da pneumonia. Isso pode resultar em animais portadores da neoplasia por longos períodos sem diagnóstico definitivo, e que, muitas vezes, será elucidado apenas ao exame anatomopatológico [11,17].

O extenso quadro hemorrágico apresentado pelo animal, embora não comumente descrito nos casos de tumor de células granulares, pode estar relacionado ao esforço respiratório e a toracotomia realizada, uma vez que não havia sinais de hemorragia crônica, mas de ordem aguda, possivelmente de origem traumática [1-3].

Os achados macroscópicos, incluindo massas salientes uni ou multinodulares, expansivas e circunscritas, crescendo adjacentes a brônquios e causando compressão e invasão, corroboram os relatos descritos na literatura [6,8,14]. Os tumores granulares são mais comuns na forma multinodulada quando comparada à uninodular [17], sendo capaz ainda de infiltrar até a bifurcação da traqueia [6].

Microscopicamente, as características do tumor de células granulares referem-se ao grande tamanho das células tumorais, que podem ser redondas a poligonais, de bordos pouco definidos, citoplasma abundante e com inúmeros grânulos eosinofílicos, os quais inspiram a designação da neoplasia e indicam a grande concentração

de lisossomos [19,20]. Já foi evidenciado que os lisossomos podem ter importante papel na sobrevivência, crescimento e metástase tumoral, principalmente por auxiliar as células tumorais no processo de autofagia e, também, na acidificação e digestão da matriz extracelular [10]. Fenômeno semelhante ocorre no tumor de células granulares em equinos, o que possibilita sua sobrevivência e progressão [4].

A coloração de PAS evidenciou grânulos citoplasmáticos característicos das células neoplásicas, bem como a imunomarcagem positiva para os anticorpos anti-vimentina e anti-S100, utilizados para identificar células de origem mesenquimal e neuroectodérmica, respectivamente, confirmaram a origem da neoplasia [6,20]. Nesse contexto, há referências de que as granações citoplasmáticas coram positivamente à técnica de Luxol Fast-Blue e variavelmente ao PAS [8].

Tumores granulares podem expressar uma grande variedade de tipos celulares [6,16], porém, colorações imuno-histoquímicas com os anticorpos anti-vimentina e anti-S100 são positivas e frequentemente utilizadas para confirmar o diagnóstico [13], como observado neste caso. Embora a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) seja um bom marcador para células de origem neural, esta pode se mostrar positiva ou não, o que torna esse marcador pouco confiável ao diagnóstico [8,13]. Sugere-se ainda que os anticorpos anti-GFAP, anti-MBP, anti-Leu7 e anti-PGP9-5 também possam ser utilizados para distinguir tumores de células granulares de outras neoplasias [13].

Doenças inflamatórias, alérgicas, infecto-parasitárias e até outros tipos de neoplasias pulmonares, primárias ou secundárias, podem figurar entre os diferenciais ou até mesmo mascarar o diagnóstico do tumor granular pulmonar. Isso se deve ao fato de que essas enfermidades podem ocorrer concomitantemente à neoplasia, sendo o diagnóstico histopatológico e a imunofenotipagem os exames confirmatórios [7], os quais também foram indispensáveis ao diagnóstico neste caso.

O tratamento comumente indicado para o tumor de células granulares é a ressecção cirúrgica [9]. Entretanto, o equino desta descrição foi submetido à eutanásia, tendo em vista o quadro clínico, o extenso comprometimento do parênquima pulmonar e o estado geral do animal [11,17].

Não há relatos de metástase do tumor granular, invasão do tumor para tecidos não pulmonares ou tumores granulares pulmonares originários de outros

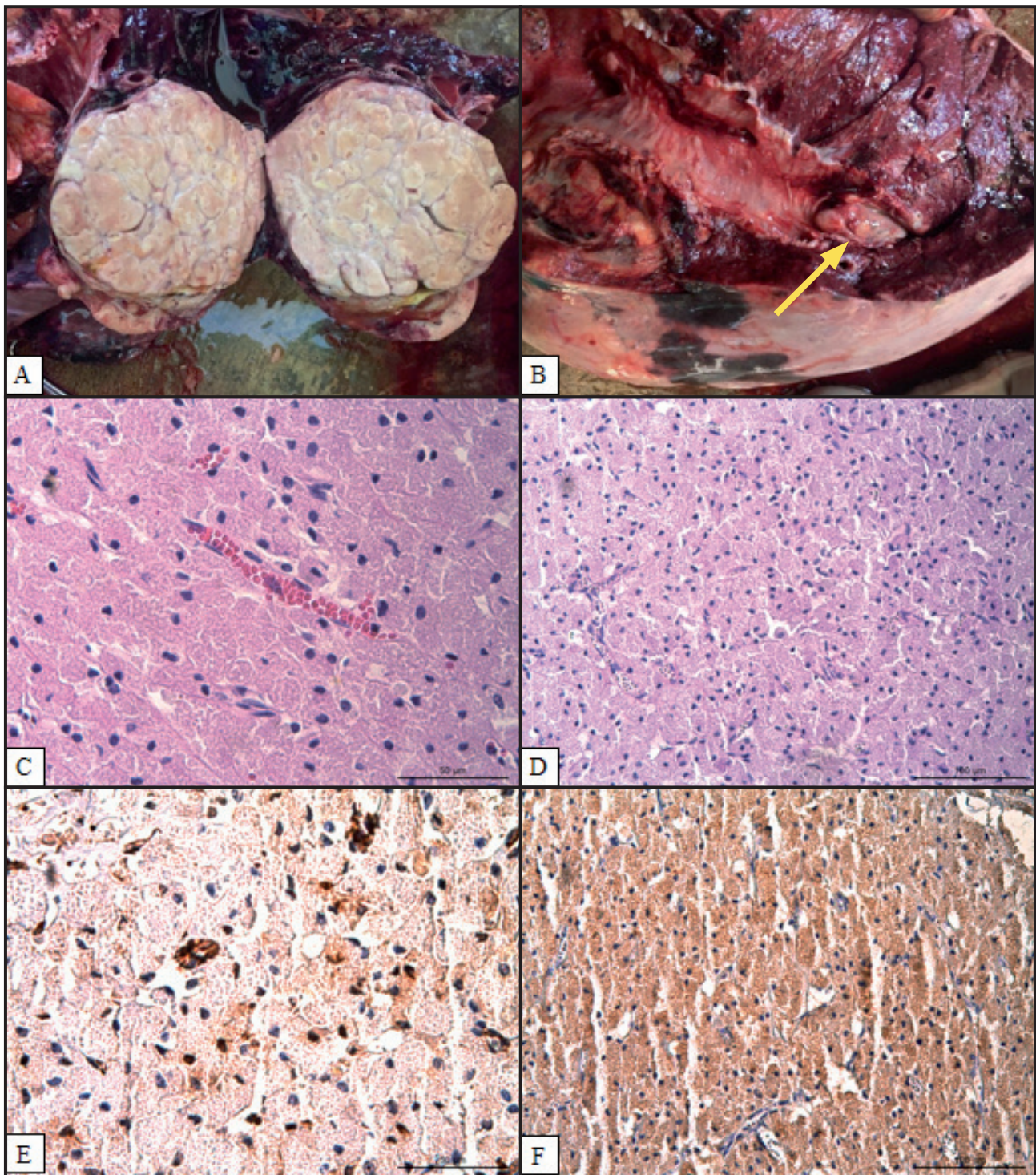


Figura 1. Aspectos macroscópicos e microscópicos do tumor de células granulares equino. A- Aspecto lobulado da neoplasia à superfície de corte. B- Nódulo neoplásico invadindo e obstruindo a luz bronquial (seta). C- Proliferação de células neoplásicas exibindo moderado pleomorfismo, núcleo redondo e basofílico, e citoplasma eosinofílico abundante e finamente granular [HE; obj.40x]. D- Grânulos citoplasmáticos evidenciados à coloração especial de PAS [PAS; obj.10x]. E- & F- Imunomarcagem positiva aos anticorpos anti-vimentina e anti-S100, respectivamente [IHQ; obj.40x & 10x].

locais [15]. Porém, Ertelt *et al.* [8] encontraram êmbolos tumorais metastáticos em gânglios linfáticos regionais em uma égua. No equino deste relato havia massas neoplásicas em ambos os pulmões, porém, não é possível afirmar que se referiam a metástases ou desenvolvimento neoplásico simultâneo.

O tumor de células granulares pulmonar equino é uma neoplasia primária rara, cujo diagnóstico é essencialmente histopatológico, sendo a análise histoquímica e a imunofenotipagem os exames padrão ouro para sua confirmação. Considerando a baixa ocorrência, a descrição deste caso contribui ao subsídio do conhecimento

de profissionais da área médico-veterinária acerca desse tumor em seus aspectos clínicos e de diagnóstico.

MANUFACTURERS

¹WCOR Corantes. São Paulo, SP, Brazil.

²Vetec Química Fina Ltda. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

³Dinâmica Química Contemporânea Ltda. Indaiatuba, SP, Brazil.

⁴Alphatec Produtos Químicos Ltda. São Bernardo do Campo, SP,

Brazil.

⁵Inlab - Investigação Laboratorial Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁶Invitrogen - Termo Fischer Scientific. Waltham, MA, USA.

⁷Dako, Agilent Technologies. Glostrup, CPH, Denmark.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper

REFERENCES

- 1 Baccarin R.Y.A. & Alvarenga J. 1999.** Toracotomia em equinos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 36(6): 290-295.
- 2 Baccarin R.Y.A., Silva L.C.L.C., Belli C.B., Fernandes W.R. & Zoppa A.L.V. 2011.** Ocorrência de neoplasias em 15 anos de atendimento hospitalar de equídeos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 48(6): 439-445.
- 3 Baccarin R.Y.A., Silva L.C.L.C., Zoppa A.L.V. & Fernandes W.R. 2002.** Tórax agudo em equinos. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*. 5(1): 59-72.
- 4 Bulak K., Lopuszynki W., Lutnicki K., Pomorska-Zniszczynska A., Smiech A. & Jodłowska-Jedrych B. 2019.** Granular Cell Tumor in a Horse: Multifocal Pulmonary Distribution and Evidence of Autophagy in Tumorigenesis. *Journal of Equine Veterinary Science*. 79: 23-29.
- 5 Carvalho F.K.L., Dantas A.F.M., Riet-Correa F., Andrade R.L.F.S., Nóbrega Neto P.I., Miranda Neto E.G., Simões S.V.D. & Azevedo S.S. 2014.** Estudo retrospectivo das neoplasias em ruminantes e equídeos no semiárido do Nordeste Brasileiro. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 34(3): 211-216.
- 6 Caswell J.L. & Williams K.J. 2015.** Respiratory System. In: Maxie M.G. (Ed). *Jubby, Kennedy and Palmers Pathology of Domestic Animals*. v.II. 6th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp.465-591.
- 7 Davis E.G. & Rush B.R. 2013.** Diagnostic challenges: Equine thoracic neoplasia. *Equine Veterinary Education*. 25(2): 96-107.
- 8 Ertelt A., Sulikowska A., Huisinga M., Köhler K. & Fey K. 2016.** Granularzelltumor als Ursache chronischen Hustens bei einem Pferd. *Pferdeheilkunde*. 32(4): 323-328.
- 9 Facemire P.R., Chilcoat C.D., Sojka J.E., Adams S.B., Irizarry A.R., Weirich W.E., Morisset S.S. & Dutweiler V.A. 2000.** Treatment of granular cell tumor via complete right lung resection in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 217(10): 1522-1525.
- 10 Fennelly C. & Amaravadi R.K. 2017.** Lysosomal Biology in Cancer. *Methods in molecular biology*. 1594: 293-308.
- 11 Heesewijk N.V., Knowles E.J., Palgrave C.J. & Mair T.S. 2015.** Treatment of a pulmonary granular cell tumour by repeated transendoscopic diode laser photoablation. *Equine Veterinary Education*. 27(6): 302-305.
- 12 Jiang M., Anderson T., Nwogu C. & Tan D. 2003.** Pulmonary malignant granular cell tumor. *World Journal of Surgical Oncology*. 1(22): 1-3.
- 13 Kagawa Y., Hirayama K., Tagami M., Tsunoda N., Yoshino T., Matsui T., Furuoka H. & Taniyama H. 2001.** Immunohistochemical analysis of equine pulmonary granular cell tumours. *Journal of Comparative Pathology*. 124(2-3): 122-127.
- 14 Kelley L.C., Hill J.O., Hafner S. & Wortham K.J. 1995.** Spontaneous equine pulmonary granular cell tumors: morphologic, histochemical, and immunohistochemical characterization. *Veterinary Pathology*. 32(2): 101-106.
- 15 Mair T.S., Rush B.R. & Tucker R.L. 2004.** Clinical and diagnostic features of thoracic neoplasia in the horse. *Equine Veterinary Education*. 16: 30-36.
- 16 Patnaik A.K. 1993.** Histologic and immunohistochemical studies of granular cell tumors in seven dogs, three cats, one horse, and one bird. *Veterinary Pathology*. 30(2): 176-185.
- 17 Pusterla N., Norris A.J., Stacey B.A., Smith P., Fielding C.L., Moore R.F. & Watson J.L. 2003.** Granular cell tumours in the lungs of three horses. *The Veterinary Record*. 153: 530-532.

- 18 Ramos A.T., Souza A.B., Norte D.M., Ferreira J.L.M. & Fernandes C.G. 2008.** Tumores em animais de produção: aspectos comparativos. *Ciência Rural.* 38(1): 148-154.
- 19 Turk M.A. & Breeze R.G. 1981.** Histochemical and ultrastructural features of an equine pulmonary granular cell tumour (myoblastoma). *Journal of Comparative Pathology.* 91(4): 471-481.
- 20 Wilson D.W. 2017.** Tumors of the Respiratory Tract. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals.* 5th edn. Hoboken: John Wiley & Sons, pp.495-496.