

Sôbre a histogênese do mioblastoma de células granulares do apêndice*

Apresentação de um caso

Lauro Rubens Wanick

Instituto Oswaldo Cruz

(Com 7 figuras no texto)

Entidade das mais discutidas quanto à histogênese, o mioblastoma de células granulares tem, no entanto, sua morfologia microscópica perfeitamente definida. **ABRIKOSOF** (1), em 1926, foi quem primeiro estabeleceu sua individualidade na base de 5 casos, reportando, posteriormente, casos adicionais (2). Desde então, têm sido divulgados 3 centenas deles. Dêsses, contam-se 10 com localização múltipla, segundo **CAVE** (3), situados em órgãos que não o apêndice vermiforme. Sômente encontramos referências na literatura, de localizações apendiculares, em citação por **STOUT**, de duas ocorrências, ambas de tumores solitários.

No presente trabalho, apresentamos um caso de mioblastomas múltiplos do apêndice vermiforme.

Várias são as teorias propostas para explicar a histogênese do mioblastoma: a) **FUST** e **CUSTER** (4) consideram que as suas células sejam provenientes de células neurais, provavelmente schwânicas. Êsses autores encontraram células granulares na intimidade de nervos situados em locais um pouco afastados da massa tumoral. Trabalho mais recente de autoria de **BANGLE** (5) sustenta a teoria neural; b) **PEARSE** (6) admite, na base de estudo histoquímico e morfológico, sua proveniência de fibroblastos que acumulariam substância contendo lipóide; c) **LEROUX** e **DELARUE**, citados por **PEARSE**, exprimem a hipótese de que as células granulares provenham de histiócitos que hajam fagocitado substância desconhecida; d) **GRAY** e **GRUENFELD** (7) propõem a teoria pela qual as células tumorais resultariam da degeneração de fibras musculares estriadas; e) **ABRIKOSOF** (1) (2) explica a origem do mioblastoma como um processo regenerativo da fibra muscular estriada após injúria, pois é sabido que essas fibras mostram-se granulares nos processos de regeneração que se seguem a um traumatismo.

* Recebido para publicação a 15 de Outubro de 1955.

MASSON, referido por BANGLE (5), é favorável à idéia de que tumores de células granulares do trato gastro-intestinal, semelhando o mioblastoma, tenham origem em fibras musculares lisas.

OBSERVAÇÃO

M.B.D., 34 anos, parda, casada, brasileira, foi atendida de urgência pelo serviço médico do I.A.P.E.T.C., de Niterói, com defesa abdominal, dor localizada no fossa ilíaca direita, hipertermia, náuseas, vômitos e diarreia. Referia dores abdominais há três dias com náuseas e febre, sendo que há um mês sentiu fortes dores, por uma hora, nessa região. Os exames complementares foram sugestivos de apendicite aguda, realizando-se a apendicectomia.

Aspecto macroscópico — Examinada a peça, constatou-se a presença de dois nódulos firmes: um no interior do órgão, de forma parabolóide, medindo cerca de 1 cm de diâmetro no sentido do seu eixo longitudinal, esbranquiçado e homogêneo ao corte, quase ocluindo sua luz, deixando unicamente pequeníssimo pertuito; o outro no meso-apêndice, globóide, de 0,5 cm aproximadamente de diâmetro. Este foi seccionado em dois fragmentos. O apêndice foi seccionado na sua totalidade, seus segmentos submetidos a estudo histológico.

Aspecto microscópico — Tumor n.º 1. Cortes transversais feitos em sua parte central, corados pela hematoxilina-eosina, mostram-no situado na submucosa, recalcando a mucosa contra a parede oposta, deixando livre apenas pequena abertura. É composto por células que se agrupam em dois aspectos principais: faixas e ninhos (fig. 1 e 2). Estas formações são envolvidas por fibras colágenas, e dão ao tumor uma aparência turbilhonar, lembrando o leiomioma. Os agrupamentos sob a forma de faixas apresentam células volumosas, ovóides ou fusiformes, unidas uma às outras como o fazem as fibras musculares lisas (fig. 3 e 4); o citoplasma tem limite nítido e contém grânulos eosinófilos finos e grossos, sendo que, entre os grânulos, o citoplasma é desprovido de estrutura; o núcleo é ovóide ou fusiforme, central ou ligeiramente excêntrico, com um ou dois nucléolos, às vezes três. As células que formam os ninhos são redondas, ovóides ou poliédricas e de diferentes diâmetros. Seu núcleo é redondo ou ovóide. Os agrupamentos em faixas e ninhos dão a impressão de feixes musculares aberrantes cortados longitudinal, oblíqua ou transversalmente (fig. 2). Em pequena zona, onde as fibras da camada circular da túnica muscular mostram-se bem escassas, observamos a presença de inúmeras células granulares que se entremeiam com fibras musculares normais, parecendo que aí se origina o tumor. As células granulares que se encontram na intimidade da túnica muscular são fusiformes, semelhando fibras musculares lisas, diferindo destas tão-somente por serem mais volumosas. Em certas zonas, há infiltração de leucócitos polimorfonuclear eosinófilos e linfócitos. Apesar da acurada observação das células do plexo mientérico de Auerbach, não notamos



Fig. 1 — Corte do apêndice vermiforme mostrando a localização do tumor na sub-mucosa (Masson — 35×).

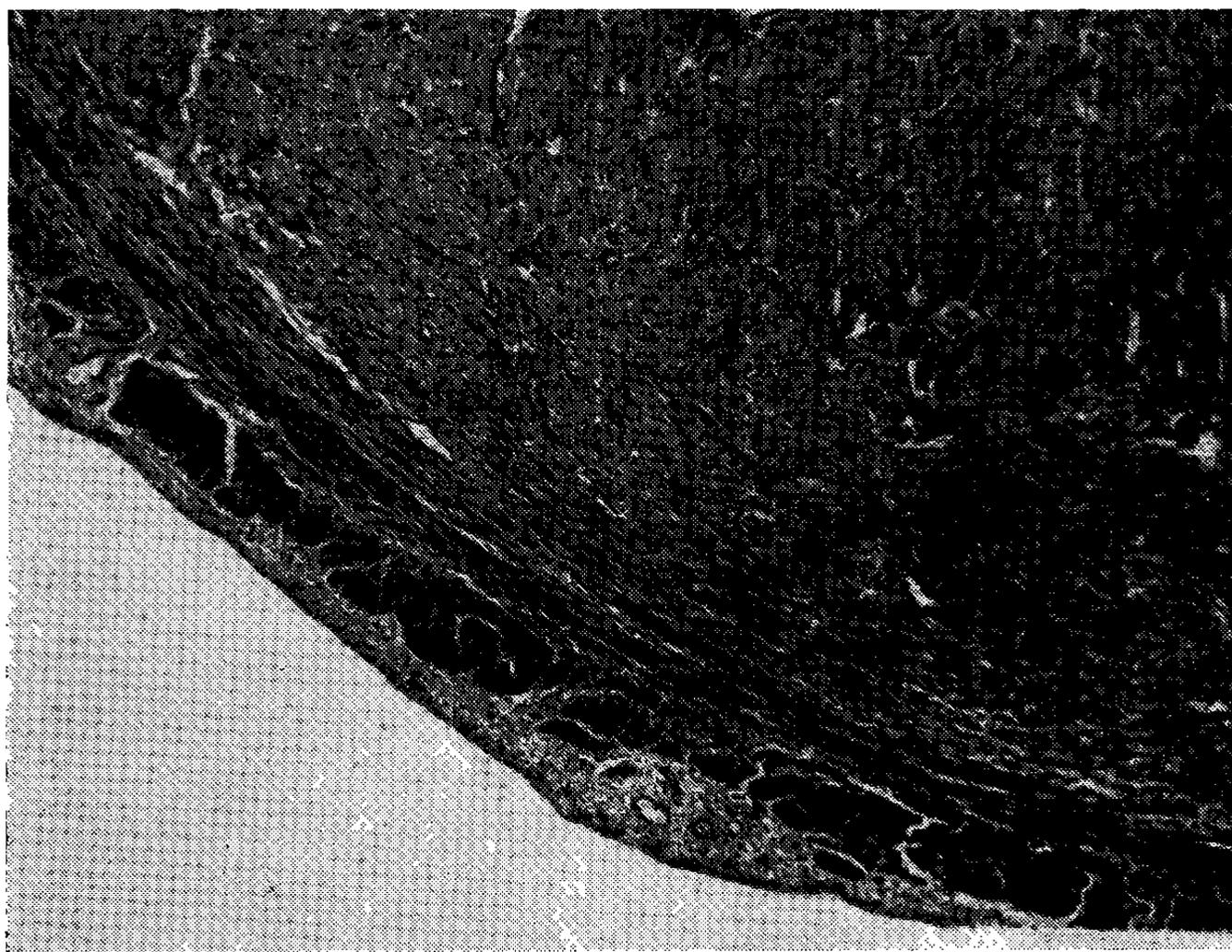


Fig. 2 — Nota-se a disposição das células em grupos com aspectos de faixas e ninhos, dando a impressão de feixes musculares cortado longitudinal, oblíqua ou transversalmente. (Masson 35×).

qualquer anormalidade. No meso-apêndice, próximo ao tumor, encontram-se algumas células granulares dispostas em grupos esparsos, mostrando alguns deles relação de contigüidade com vasos e nervos. Nos vários cortes examinados, somente encontramos uma figura de mitose.

Tumor n.º 2 — Primeiro fragmento: em pequeno aumento, vê-se a massa tumoral emergindo da túnica muscular, envolvida no seu início pelos feixes longitudinais desta túnica, que apresentam algumas células granulares. Células semelhantes, formando uma espécie de pedúnculo, ligam a camada musculo-circular ao conjunto do tumor. Em outros cortes, observam-se as fibras musculares lisas que avançam em feixes ou isoladas para o meso, ocupando sua parte justa apendicular; algumas destas fibras chegam a penetrar a massa tumoral. Segundo fragmento: é globóide, tendo em sua parte central um feixe de fibras colágenas. O aspecto das células é o mesmo já referido na descrição anterior.

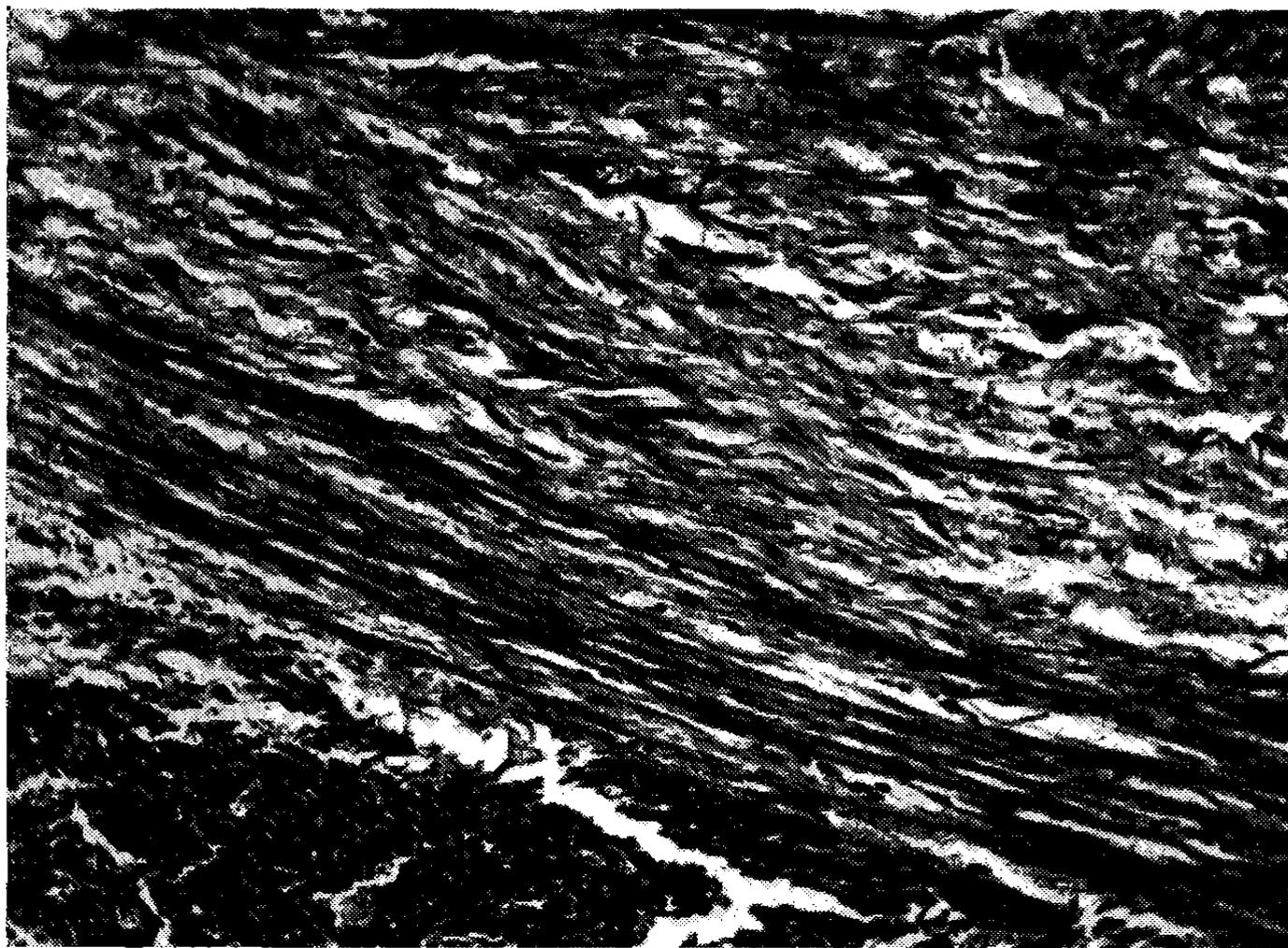


Fig. 3 — Observa-se a camada circular da túnica muscular do apêndice com inúmeras células tumorais entremeadas com as fibras lisas normais.

Em nenhum corte de qualquer dos tumores observamos evidência de malignidade.

Os outros segmentos do apêndice mostram zonas de infiltração por leucócitos polimorfonuclear eosinófilos, linfócitos, células plasmáticas, histócitos e mastócitos.

Interessados em contribuir para o conhecimento da morfologia das células deste interessante blastoma e para sua histogênese, praticamos as técnicas abaixo discriminadas:

Van Gieson e tricrômico de Masson: as células granulares tomaram a mesma coloração das fibras musculares lisas.

Hematoxilina férrica de Mallory e hematoxilina ácida fosfotúgstica de Mallory: não evidenciaram estriação transversal própria da fibra muscular estriada.

Sudan III: negativo.

Ácido periódico-Schif: os grânulos coraram-se em róseo.

Weil (coloração para mielina): negativo.

Bielchowsky: este método demonstrou a inexistência de fibras nervosas na estrutura tumoral.

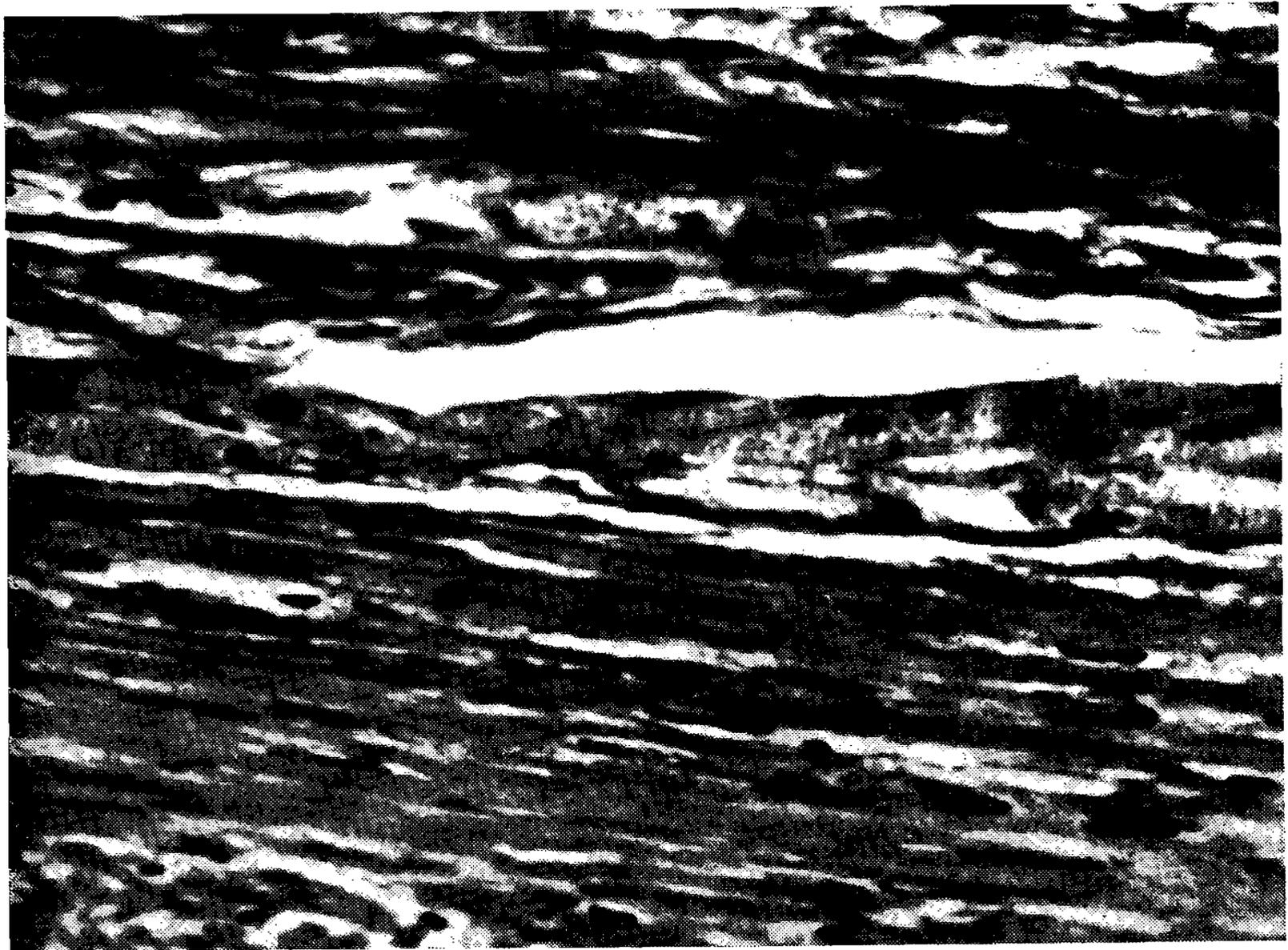


Fig. 4 — Nesta figura pode-se notar perfeitamente o aspecto fusiforme das células granulares entremeadas na camada circular da túnica muscular e o modo de união entre si. (H. & E. 540×).

Microscopia eletrônica: (fig. 7). Embora tenhamos usado uma fixação imprópria, qual a do formol, procuramos estudar a morfologia das células tumorais ao microscópio eletrônico. As células mostram limite nítido, semelhante membrana e os grânulos encontrados no citoplasma, de diâmetro e forma variados, dispõem-se isoladamente ou em grupos. A porção restante do citoplasma é desprovida de estrutura.

DISCUSSÃO

A presença do infiltrado inflamatório e a situação do tumor, obstruindo a luz do apêndice, explicam perfeitamente a sintomatologia da paciente.

A primitividade das presentes lesões no apêndice é sugerida pela ausência de nódulos ou tumorações na língua ou pele, locais de predileção do mioblastoma.

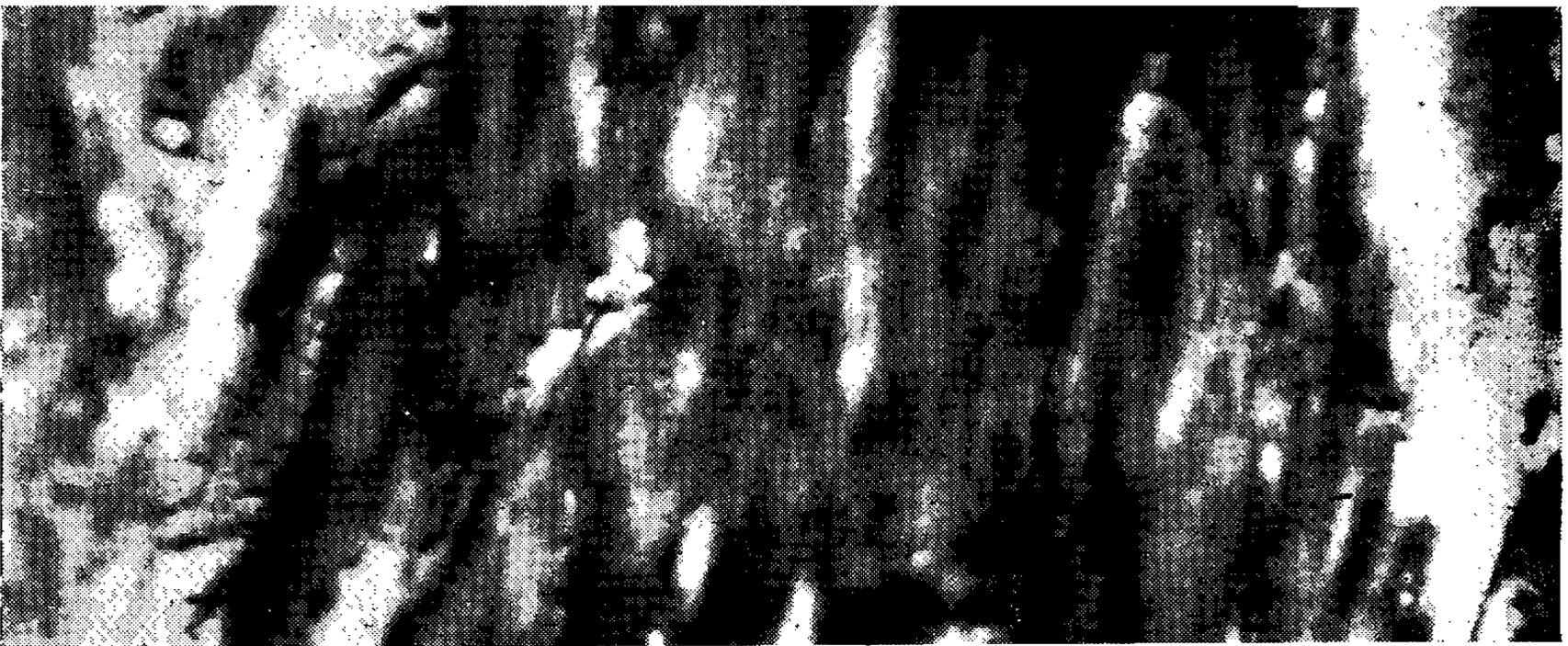


Fig. 5 — Fotografia ao microscópio eletrônico da camada circular da túnica muscular na qual se pode observar tractos claros e escuros nas ultrafibrilas. (Original 1575 \times total 4725 \times).

A observação das células granulares infiltradas entre as fibras musculares lisas deixa ver sua origem muscular pela sua forma, reação tinctorial, pelo modo de união entre si, posição central do núcleo, assim como pela situação do tumor, emergindo claramente da túnica muscular (fig. 3 e 4). As técnicas especiais a que foram submetidos os cortes reforçam o pensamento do autor. Os feixes granulares mostram a disposição anárquica do leiomioma.

O achado de células granulares na vizinhança dos tumores indica um caráter infiltrante, mas a observação das células não demonstra características de malignidade.

A contribuição de maior importância que trazemos nos parece ser a observação do tumor feita ao microscópio eletrônico.

A fig. 5 representa a camada circular interna da túnica muscular (muscularis externa) do apêndice vermiforme, no qual encontramos os mioblastomas múltiplos referidos neste trabalho. Foi ela realizada pelo prof. HANS MUTH ao microscópio eletrônico R.C.A., tipo E.M.U.-26, com preparação de 0,1 de micron de espessura, cortada em micrótomo especial.

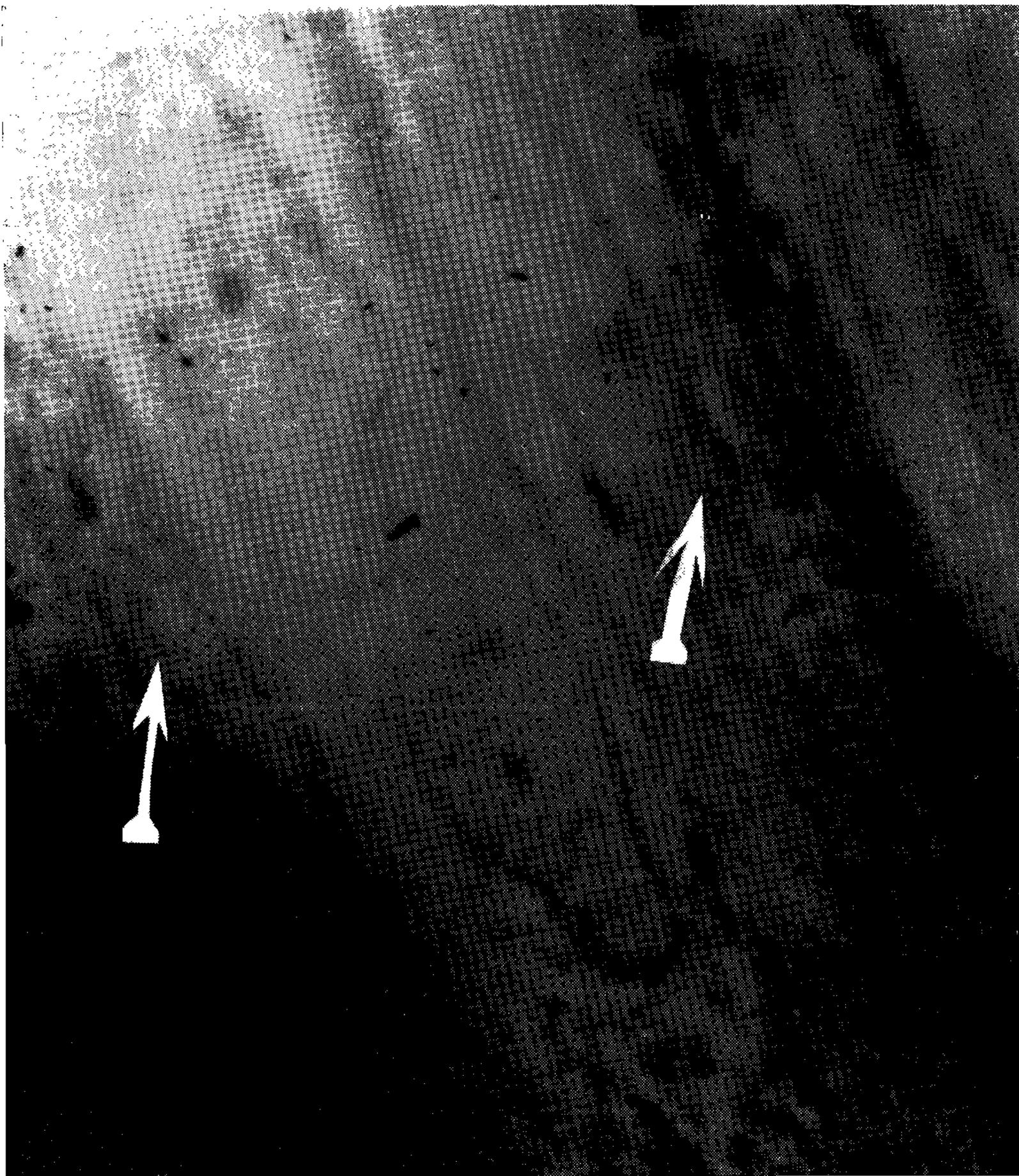


Fig. 6 — Observa-se, na parte superior e direita, ultrafibrilas típicas do músculo liso, mostrando alternância de tractos claros e escuros. No lado esquerdo, nota-se filamentos anastomosados contendo porções claras e escuras, os quais poderiam ser interpretados como ultrafibrilas em fase inicial de desorganização. (Microscópio eletrônico. Original 1575 \times total 4725 \times).

Nela vemos com clareza a existência de tractos claros e tractos escuros nas ultrafibrilas, concordando com as referências existentes na literatura recente na qual vários autores mencionam a estrutura periódica da ultrafibrila, nos músculos lisos.

GOTTE e MUNARI (8) observaram que as ultrafibrilas dos músculos lisos, de natureza actomiosínica, são revestidas de substância homogênea com notável densidade eletrônica não regularmente disposta.

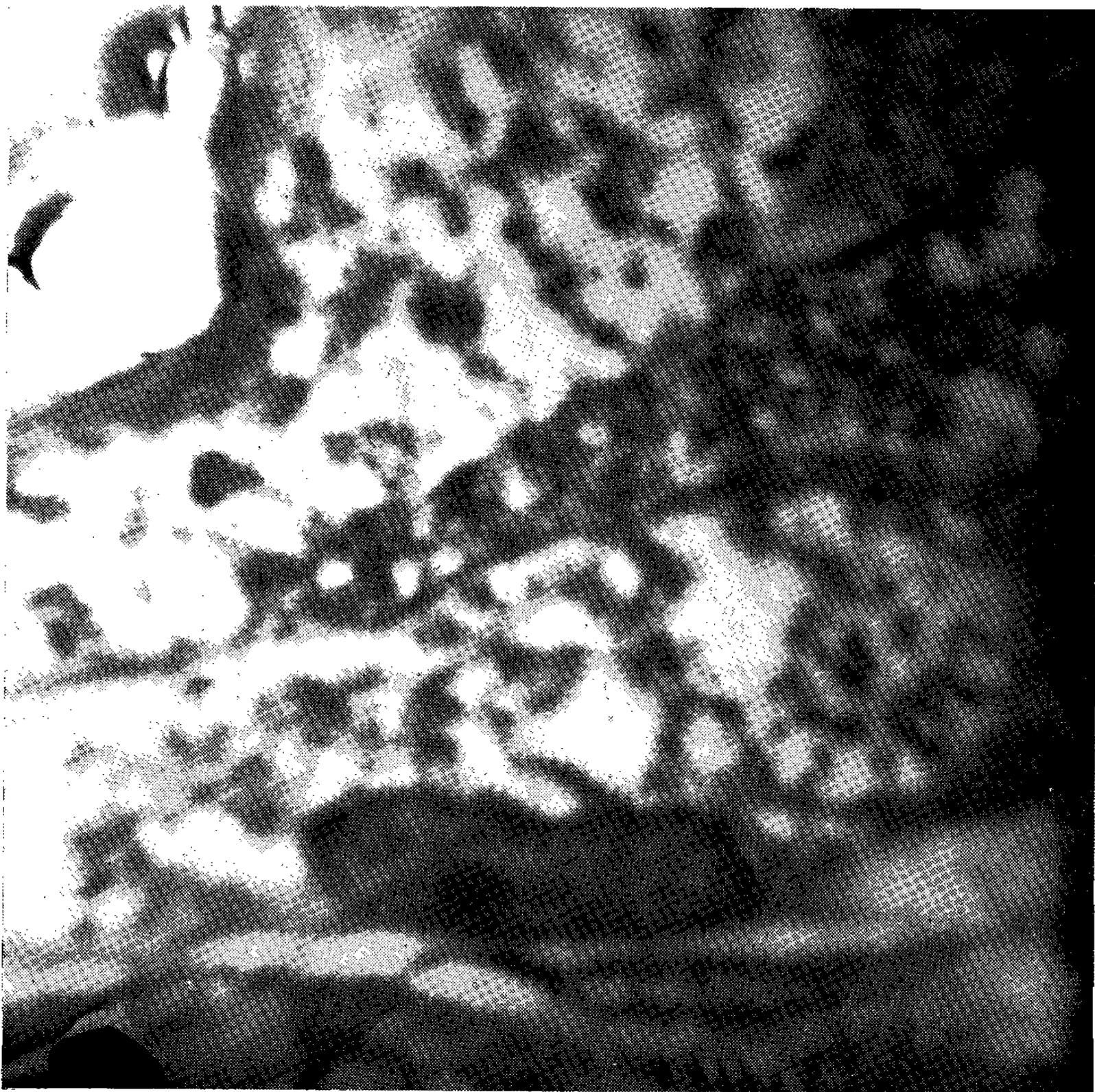


Fig. 7 — Células do mioblastoma vistas ao microscópio eletrônico. Nota-se um retículo que parece corresponder a ultrafibrilas com acentuada desorganização. (Original 1575 \times total 4725 \times).

São dotadas de um período, oscilando entre 390 a 450 Å . Tal período de identidade ou constante de repetição resulta da soma de um tracto claro e um tracto escuro no mesmo filamento. Este comportamento à permeabilidade aos raios eletrônicos ou seja, a presença de um tracto claro e um tracto escuro da qual deriva o aspecto periódico, poderia ser explicado pela disposição diferente de sais minerais Ca e Mg, ao longo da ultrafibrila, segundo a opinião de DRAPER e HODGE.

A figura 6 obtida pelo Dr. HANS MUTH, com técnica idêntica, compreende uma porção da camada circular interna da túnica muscular do apêndice vermiforme onde existe um entrelaçamento de fibras musculares lisas típicas desta camada com células do mioblastoma. Este campo é comparável ao que está exemplificado na fig. 3, visto ao microscópio ótico.

O estudo desta figura 6 parece-nos de grande importância para justificar a interpretação que damos aos grânulos citoplasmáticos tão típicos do mioblastoma de células granulares. Com efeito, na porção direita e superior, aparecem ultrafibrilas típicas do músculo liso, mostrando alternância de tractos claros e escuros. No lado esquerdo desta figura são vistos filamentos anastomosados, contendo, igualmente, porções claras e escuras, os quais poderiam ser interpretados como ultrafibrilas de fibras musculares lisas em fase inicial de desorganização.

A fig. 7 obtida pelo Dr. HANS MUTH, no microscópio eletrônico, com técnica e ampliação idênticas à fig. 5 e 6, representa células do mioblastoma. Os grânulos citoplasmáticos, tão típicos do mioblastoma de células granulares, aí se mostram como porção componente de filamentos de trajeto caprichoso, à primeira vista, difíceis de serem compreendidos. Não representam seguramente o condrioma, além do mais porque não foi usada a fixação adequada ao estudo deste organito celular.

Comparando, atentamente, este retículo representado na fig. 7 com as figs. 5 e 6, somos de opinião que, talvez, correspondam a ultrafibrilas das células blastomatosas com acentuada desorganização.

Os grânulos citoplasmáticos descritos no mioblastoma de células granulares seriam — em nossa opinião, a qual é baseada na ultramorfologia da túnica muscular do apêndice vermiforme e do mioblastoma existente neste órgão — simplesmente porções componentes da ultrafibrila, notavelmente alterada nas células blastomatosas.

Uma vez aceita esta idéia, a interpretação da fig. 4 feita com o microscópio ótico poderia ser a seguinte: em sua porção inferior são vistas fibras musculares lisas componentes da camada circular interna da túnica muscular. Uma estriação ocasional destas fibras pode ser vislumbrada em alguns pontos. Na porção média da fig. 4, nota-se um feixe de células do mioblastoma intimamente entremeado com a musculatura do apêndice. Em várias destas células, o citoplasma mostra alternância de tractos escuros e tractos claros, possivelmente correspondendo a miofibrilas do blastoma com alterações estruturais que permitem a sua identificação, mesmo ao microscópio ótico.

RESUMO E CONCLUSÕES

Um caso de mioblastoma de células granulares do apêndice vermiforme por nós observado forneceu dados interessantes relacionados com a sua histogênese, constituindo êsse o principal motivo da presente publicação.

A sua localização pode ser determinada com precisão, estando situado nas paredes do apêndice vermiforme, ao nível da camada circular de fibras musculares lisas da túnica muscular.

As células do tumor mostram continuidade com as fibras musculares lisas daquela camada, sendo gradual a passagem entre as estruturas de fibras musculares lisas normais, naquela camada, e o tumor.

Pela sua parte externa, o tumor, observado em cortes adequados, é sempre limitado pela camada longitudinal de fibras musculares lisas da túnica muscular do apêndice vermiforme, o que exclui topograficamente a possibilidade de conexão entre o tumor e fibras musculares estriadas.

Topograficamente, trata-se de um tumor localizado nitidamente na túnica muscular do apêndice vermiforme, mostrando conexão histológica íntima com as fibras musculares lisas da camada circular ou interna da túnica muscular.

Por outro lado, a microscopia eletrônica permitiu distinguir detalhes que sugerem uma relação entre as granulações encontradas no citoplasma das células do mioblastoma, quando observado ao microscópio ótico, e as miofibrilas. Os dados colhidos indicam que os grânulos representam tractos escuros das ultrafibrilas, que se tornariam aparentes em virtude de modificações patológicas daquelas estruturas em células blastomatosas derivadas de fibras musculares lisas.

Na elaboração do presente trabalho, obtivemos a preciosa colaboração do Prof. HANS MUTH, chefe da seção de Microscopia Eletrônica, e a inestimável orientação do Prof. Dr. MAGARINOS TORRES e do Dr. EITEL DUARTE, chefe da Divisão de Patologia e Seção de Anatomia Patológica, respectivamente, aos quais muito agradecemos.

BIBLIOGRAFIA

1. ABRIKOSSOFF, A.: Über Myome ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur. *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 260: 215-233, 1926.
2. ABRIKOSSOFF, A.: Weitere Untersuchungen über Myoblastenmyome. *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 280: 723-740, 1931.
3. CAVE V. G., KOPF A. W., VEGAS F. K.: Multiple Myoblastomas in Children. *Arch. Dermat.* 71: 579-586, 1955.
4. FUST J.A., CUSTER, R.P.: On the Neurogenesis of So-Called Granular Cell Myoblastoma. *Am. J. Clin. Path.*, 19: 522-535, 1949.
5. BANGLE, R. JR.: A Morphological and Histochemical Study of the Granular Cell Myoblastoma, *Cancer* 5: 950, 1952.
6. PEARSE, A.G.E.: The Histogenesis of Granular-Cell Myoblastoma (? Granular-Cell Perinuclear Fibroblastoma). *J. Path. & Bact.* 62: 51-362, 1950.
7. GRAY, S.H., and GRUENFELD, G.E.: Myoblastoma, *Am. J. Cancer*, 30: 699, 1937.
8. GOTTE L., e MUNARI P. F.: Sulla Morfologia Submicroscopia Del Muscolo Striato Scheletrico e Liscio Nel Bos Taurus. *Bollettino Della Società Italiana Di Biologia Sperimentale.* 29: 5, 1953.