

TUMOR PRÓPRIO DA GLÂNDULA INTERCAROTÍDEA

CONSIDERAÇÕES EM TORNO DA GÊNESE E DA HISTOFISIOLOGIA DESSA GLÂNDULA

CARMO LORDY *

O exame histológico de uma produção tumoral, que evoluíra na sede do corpo carotídeo esquerdo de um indivíduo ainda jovem, dá-nos ensejo a que, no decorrer da exposição desse caso, façamos algumas considerações sobre a histogênese, natureza de seus elementos e significação funcional da referida glândula, pois em torno dessas questões, como é sabido, não há ainda uniformidade de vistas entre os diversos autores.

A 22-3-45 foi, pelo Dr. Vetere, remetida para exame a este Departamento de Histologia e Embriologia uma peça anatômica, cirurgicamente retirada da região carotídea de um paciente com 28 anos de idade. Tinha forma arredondada e o tamanho de uma noz grande. Através de uma extensa incisão que a peça já trazia, percebia-se em sua parte central uma cavidade com paredes anfractuosas, estando preenchida por produtos hemorrágicos.

Retiraram-se de diferentes pontos vários blocos de material para exame. As correspondentes secções histológicas foram tratadas por diversos métodos de coloração, de que adiante se fará referência.

Já pela coloração da hematoxilina-eosina, em cortes histológicos interessando toda a espessura da parte mais delgada da parede cavitária, nota-se a infiltração de um gânglio linfático regional, muito alterado em sua estrutura, por parte de um tecido de natureza neoplástica. Assim, partindo-se da superfície para a parte profunda, além da cápsula do gânglio bastante espessada, observam-se no referido corte porções residuais de estrutura linfoganglionar; em seguida, uma zona de conectivo esclerosado, em continuação do qual vem uma estreita faixa de tecido tumoral e, por último, focos necróticos e hemorrágicos.

A fina estrutura do tecido tumoral se apresenta, no entanto, com maior nitidez em outras secções histológicas retiradas da porção mais

Entregue para publicação em 27 setembro 1945.

* Catedrático de Histologia e Embriologia na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



FIG. 1 — Secção da produção tumoral com muitas lacunas ovóides (a) forradas por placas sinciciais com citoplasma escuro. Em b, formação sincicial ainda ligada à matriz por um curto pedículo (100x).

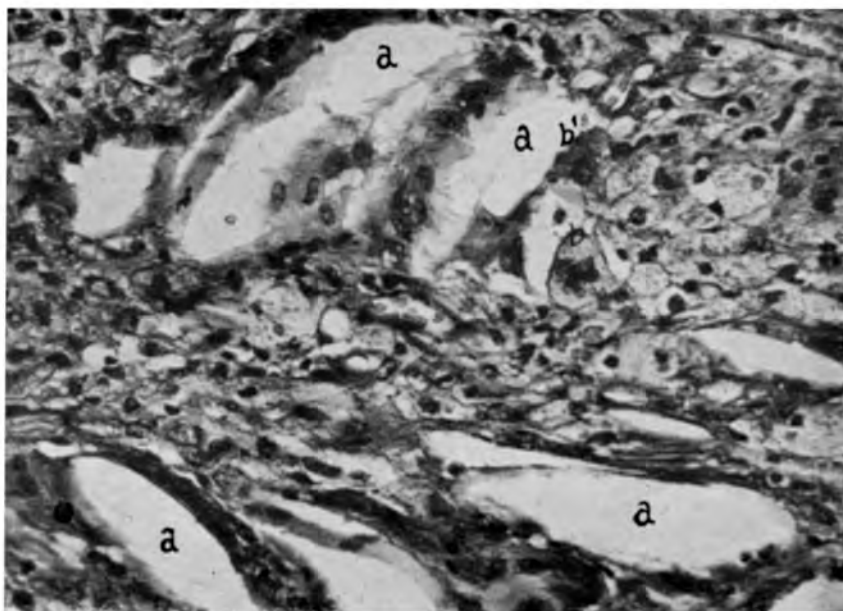


FIG. 2 — Segmento da secção precedente, visto em maior aumento (600x). O revestimento (endotélio sincicial) das lacunas (a) apresenta numerosos núcleos picnóticos disseminados no citoplasma. Volumosas células com citoplasma nitidamente alveolar; b e b', dois elementos sinciciais já livres, cujo protoplasma está começando a adquirir o aspecto alveolar.

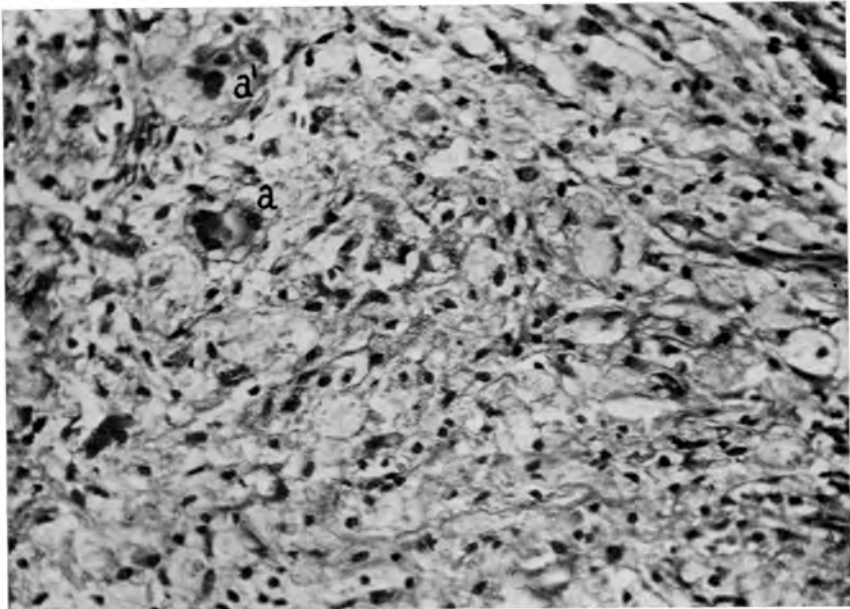


FIG. 3 — Outra secção do tumor. As células ainda volumosas e finalmente alveolares apresentam forma em geral poliédrica. Notar as células *a* e *a'* com citoplasma mais escuro e com núcleo condensado e irregular; são formações sinciciais já separadas de sua matriz e em via de diferenciação para células tumorais (350x).

espessa da mesma parede. Aí, ao lado de zonas em que os componentes em seu arranjo reproduzem a estrutura da glândula intercarotídea (acúmulos de grandes células com citoplasma alveolar entre numerosas secções de capilares sangüíneos), notam-se outros pontos em que os elementos assumem caracteres mais acentuadamente blastomatosos. Por exemplo, nas figs. 2 e 3 observam-se muitas células volumosas, geralmente de forma poliédrica, possuindo núcleo pequeno, arredondado, rico em cromatina e citoplasma abundante, porém crivado de pequeninos alvéolos. Além de capilares sangüíneos com paredes bem diferenciadas, entre os acúmulos dessas células principais do tumor vêm-se numerosas fendas (fig.1), pequenas e grandes, quase tôdas de forma ovóide e geralmente desprovidas de conteúdo. A maioria delas é forrada por placas indivisas de citoplasma semeadas de núcleos picnóticos (fig. 2). Essas formações devem ser interpretadas como endotélios hiperplásticos (Ewing e outros autores). Corresponderiam a brotos de capilares sangüíneos em via de formação: sólidos no início, mais tarde canalizados em grau maior ou menor; daí o aspecto de fendas com que se apresentam. Na proximidade d'esses brotos endoteliais encontram-se, por vezes, sincícios, que ou estão ainda ligados com os brotos por meio de um curto pedúnculo ou já deles separados. Não raramente pode-se surpreender, no citoplasma dessas formações sinciciais, um comêço de estrutura alveolar (fig. 2), isto é, a mesma estrutura apresentada pelo citoplasma das já descritas células principais do tumor. Donde, é muito provável que os dois componentes do tumor, células principais e sincícios endoteliais estejam na dependência genética um do outro: os elementos sinciciais, uma vez alcançada por diferenciação a estrutura alveolar, se transformariam, resolvendo-se nas células principais do tumor.

Pelo Sudan III foram postas em evidência gotículas muito finas de lipóides, que preenchem os numerosos alvéolos do protoplasma das células principais do tumor. Estas, por sua vez, são contidas nas malhas da rede de tecido reticular, demonstrado pelo método de Perdrau.

Não resultou positiva a reação de Henle, isto é, não houve redução do bicromato de potássio por parte dos células tumorais. O método da impregnação metálica (rápida: prata-piridina) de Cajal também não denunciou nelas a presença de neurofibrilas. Igualmente negativa resultou a pesquisa do tigróide pelo método de Nissl.

Quanto à classificação de semelhantes produções tumoriais, sempre houve dificuldades em se encontrar uma designação satisfatória. Os tumores próprios da glândula carotídea são, no dizer de Mönckberg e de Ewing, tumores *sui generis*, por causa da feição especial que eles podem assumir, decorrente sobretudo da maior ou menor participação de elementos endoteliais entre as células específicas do tumor.

A designação mais adequada para o tumor em aprêço é de endotelioma da glândula intercarotídea, porque há séria presunção de que as células próprias do tumor tenham provindo da diferenciação dos endotélios hiperplásticos. Poder-se-ia também nesse caso empregar a denominação mais genérica de periendotelioma ou ainda de peritelioma (usada pela maioria dos autores), significando isso que a procedência das células do tumor é a mesma que a dos elementos celulares normais da referida glândula.

Com efeito, entre as diversas opiniões aventadas para explicar a gênese das células próprias da glândula intercarotídea, maior aceitação sem dúvida alguma merece o conceito da origem mesoblástica, sobejamente documentado só nestes últimos anos, graças às sistemáticas investigações de Boyd em embriões e fetos humanos atravessando fases diversas do desenvolvimento.

Como é sabido, a glândula intercarotídea se esboça em tórno da porção inicial do 3.^o arco aórtico ou carotídea (correspondente ao primeiro trato da futura carótida interna), rudimento vascular êsse que percorre axialmente o mesoblasto do 3.^o arco branquial. O mesoblasto dêsse arco, bem como o dos outros arcos branquiais, sofre em determinada época uma dupla orientação de desenvolvimento, diferenciando-se respectivamente em mesênquima e, através dêle, em todos os seus derivados e em blastema pré-muscular, que por sua vez dará origem à musculatura, por isso mesmo chamada branquial.

De acôrdo com a documentação fornecida por Boyd, em embriões humanos com 6 mm. de comprimento, o 3.^o arco aórtico é representado por um simples tubo endotelial; entretanto, em embriões com 9 mm., o arranjo em camadas das células mesoblásticas em tórno do mesmo arco aórtico prelude a formação das futuras média e adventícia do vaso. A começar de tal época, em continuação dessas células mesoblásticas e sem delas se distinguirem nitidamente, aparecem sob o aspecto de uma pequena condensação outras células da mesma origem, as quais representam o núcleo principal formador dos elementos celulares da futura glândula intercarotídea.

O exame cuidadoso de embriões humanos com essa idade não forneceu ao A. base alguma para julgar se células endoblásticas se deslocam ou não da 3.^a bolsa branquial em direção da face ventral do 3.^o arco aórtico, para aí formarem a glândula, como queria Luschka. Nesse período de desenvolvimento, a 3.^a bolsa branquial está iniciando sua fase de diferenciação para constituir a paratireóde III e o timo III, à custa de seus divertículos, respectivamente dorsal e ventral.

Em embriões com 12,5 mm. de comprimento, as células da condensação mesoblástica se apresentam poliédricas ou ovais, com citoplasma pouco corável e núcleo mais carregado de cromatina do que o das cé-

lulas mesoblásticas ambientes. O ramo carotídeo do nervo glossofaríngeo já se distingue. A condensação das células mesoblásticas é mais acentuada ainda em embriões com 15 mm. de comprimento; os caracteres celulares são aproximadamente os mesmos. Na periferia dessa condensação, aparecem células menores, com núcleo mais corado, semelhantes às células encontradas ao longo do nervo glossofaríngeo ou do ramo carotídeo. Muito provavelmente acusam essa origem.

Já em embriões com 21 mm. de comprimento, partindo-se do endotélio da artéria carótida interna para fora, podem-se distinguir 3 zonas: a 1.^a é constituída por células concêntricamente dispostas, formadoras da média e da adventícia vasal; a 2.^a é representada pela condensação das células mesoblásticas e a 3.^a é composta de células menores, com protoplasma e núcleo mais escuros, relacionadas com as fibras do ramo carotídeo, parecendo que tais células provenham do sistema nervoso, através do nervo glossofaríngeo. Em embriões com 26 mm. nota-se maior proximidade entre a referida condensação celular e o gânglio cervical superior do simpático, que em direção a ela envia fibras e talvez apenas algumas células simpáticas; não se processando, entretanto, uma migração maciça das mesmas, como Zuckerkandl diz ter observado por esse período de desenvolvimento. Uma característica de tal idade é a formação de um plexo, que se estende anteriormente e acima da glândula, sendo constituído pelos ramos carotídeo e faríngeo do nervo glossofaríngeo, pelos ramos faríngeos do vago, pelas fibras do simpático e eventualmente por um ramo do laringeo superior.

Uma separação mais nítida entre a glândula e a camada adventicial da carótida interna vê-se em embriões com 31 mm. Só nessa época, um pequeno contingente de células simpáticas desloca-se do gânglio cervical superior para a superfície pósteromediana da condensação celular mesoblástica. Sujeitando ao processo da cromatização a glândula intercarotídea de fetos com 65 mm. de comprimento e a de outros mais idosos ainda, o A. nenhuma reação cromafim observou nos seus elementos celulares; ao passo que, como testemunho, a mesma reação se tornara evidentemente positiva nas células medulares da cápsula supra-renal dos correspondentes fetos. O mesmo fato foi notado em feto com 103 mm. e em 3 fetos a termo. Em indivíduos adultos, o resultado do método da cromatização da glândula foi igualmente negativo, tendo o A. notado sensível acréscimo de tecido fibroso, como única diferença em relação à glândula intercarotídea dos recém-nascidos. Do conjunto dos resultados obtidos nos vários estádios de desenvolvimento, Boyd deduz que, na formação da glândula intercarotídea humana as células simpáticas, bem como as semelhantes, oriundas porém do 9.^o e 10.^o par de nervos cranianos, representam uma contribuição secundária para uma estrutura primeiramente desenvolvida no mesoblasto do 3.^o arco branquial.

Além disso, enquanto os elementos celulares da condensação mesoblástica persistem, constituindo uma porção considerável das células essenciais da estrutura adulta, observa-se, ao contrário, desde o período de feto a termo, uma redução numericamente progressiva das células menores com protoplasma e núcleo mais escuros (de origem nervosa). Deduz ainda que tais células, tanto na época do desenvolvimento, como no estado adulto da glândula, não reagem à cromatização do mesmo modo que as células medulares da cápsula supra-renal, que se tornam células cromafins genuínas. A tonalidade amarelo-clara que o protoplasma daquelas células por ventura possa assumir não significa que elas sejam cromafins. Nesse sentido, De Castro faz notar que a reação cromafim consiste na evidênciação de granulos amarelo-escuro no citoplasma e não numa coloração amarelada difusa do mesmo. Assim sendo, não se pode falar em elementos feocrômicos da glândula intercarotídea humana, porque na verdade não há redução dos sais de cromo. A tonalidade amarelada que o protoplasma de algumas células pode assumir significa apenas que o mesmo é mais rico em lipóides do que o protoplasma dos outros elementos celulares.

Por tôdas essas razões, não se compreende em que bases Kohn pôde fundamentar sua tese de que a glândula intercarotídea deve ser considerada um paragânglio (*paraganglion intercaroticum*), homólogo por seus caracteres estruturais, suas reações microquímicas e sua função à parte medular da cápsula supra-renal e aos paragânglios aórticos abdominais. Para poder afirmar, como fêz, que “o elemento tecidual específico do órgão é a célula cromafim”, Kohn deveria ter ampliado o campo de suas pesquisas e não ter generalizado o que apenas conseguiu verificar na formação da referida glândula em embriões de porco. Se é verdade que nos ungulados apenas ocasionalmente se tem encontrado no órgão células cromafins (Boyd), também é verdade que uma autêntica reação cromafim não se observara em muitos outros mamíferos (cobaia, rato, coelho, cão, cavalo, homem em diversas idades). Por êsse motivo Rabl, que estudou o desenvolvimento completo da citada glândula na cobaia é de opinião de que não se deve repudiar o antigo conceito que atribui uma origem mesodérmica a seus elementos celulares; porquanto não encontrara ainda base alguma que justificasse a aceitação da origem simpatogonial dos mesmos.

Assim, admitindo-se o conceito da derivação mesoblástica, já não tem a mesma significação a divergência existente entre A.A., dos quais uns fazem ainda derivar dos endotélis e outros do peritélis as células da glândula intercarotídea: endotélis e peritélis promanam, em última análise, do mesoblasto, através do mesênquima.

Pelo que acaba de ser exposto, a glândula intercarotídea não pode ser homologada aos paragânglios quanto à origem, natureza e função de seus elementos celulares. Entretanto, há sobejos motivos para se

pensar no desempenho de uma função outra do que a de secretar adrenalina, principalmente se se atender à riqueza de fibras nervosas do órgão e à íntima conexão de terminações nervosas com a parede de seus vasos sanguíneos, conforme recente demonstração dada por De Castro.

Desde 1919 vem Hering se referindo a um reflexo por êle descoberto, que ficou depois conhecido sob a denominação de "reflexo sinusoidal de Hering"; sinusoidal, porque o A., mais tarde, pôde determinar que o mesmo tinha seu ponto inicial eletivo no 1.º trato da carótida interna (sede da glândula intercarotídea), onde com muita freqüência se nota um alargamento sinusoidal da luz. O referido reflexo, que é provocado por um simples estímulo mecânico sôbre a parede dêsse segmento vascular, pode, quanto a seus efeitos, ser considerado duplo: o mesmo estímulo mecânico atuando sôbre o ponto de eleição provoca ao mesmo tempo um reflexo cardíaco inibidor, que se traduz por um refreamento das batidas cardíacas, e um reflexo vascular depressor, consistindo na diminuição acentuada da pressão sanguínea. Êste último reflexo, estudado por Hering sômente em animais de laboratório, foi depois conseguido com os mesmos resultados também no homem por E. Koch.

Por experiências apropriadas, Hering também obteve os efeitos de ambos os reflexos, isto é, diminuição da freqüência cardíaca e redução da pressão sanguínea, irritando internamente a parede do seio carotídeo por meio de uma sonda ali introduzida ou determinando a expansão do mesmo seio por aumento de pressão intra-arterial.

Conforme a opinião de Hering, tanto o seio carotídeo como o segmento inicial da aorta serviriam ambos para regularizar a pressão sanguínea por meio dos reflexos que dêles respectivamente partem. Entretanto, tomando-se em consideração o lugar em que o seio carotídeo está situado, compreende-se que, além da pressão sanguínea geral, seria particularmente regularizada a pressão nos vasos cerebrais; donde, a justa suposição de que os reflexos do seio carotídeo seriam reflexos protetores do cérebro. Assim, um aumento da pressão sanguínea na região do seio carotídeo traria consigo a diminuição da pressão sanguínea geral e da pressão nas artérias cerebrais e vice-versa.

De acôrdo com as observações e experiências não só dos A.A. supra como também de Hayman e seus colaboradores, há ainda a referir como efeito do reflexo de Hering a regularização do ritmo respiratório, efeito êsse orientado no mesmo sentido depressor, isto é, diminuição da freqüência respiratória, podendo ir até a apnéia. Como efeitos, embora menos incisivos do que os precedentes, devem ainda ser mencionados: as modificações do tono dos vasos tireóideos; a modificação do tono de alguns músculos estriados (quadriceps); a participação do seio carotídeo na chamada síncope vaso-vagal.

Além disso, Hering verificou que o reflexo do seio intercarotídeo persiste ainda depois da extirpação do gânglio cervical simpático superior, sendo entretanto abolido uma vez seccionado o primeiro ramo que o nervo glossofaríngeo fornece logo depois de sua saída do crânio. Por esse motivo, Hering considera o ramo em aprêço como o nervo depressor que inerva a região (“Sinusnerv”). Drüner, por sua vez, dissecando essa região no homem reconheceu a existência do “Sinusnerv”, isto é, do ramo descendente ou carotídeo do 9.^o par, que se orienta em direção da glândula intercarotídea. Querendo encontrar nessa região base anatômica para o reflexo sinusoidal de Hering, Drüner admitiu, então, a título de hipótese, que aquela glândula represente um órgão sensitivo, funcionando como um órgão receptor.

Coube entretanto a De Castro, mais tarde, demonstrar que os aparelhos terminais sensitivos, longe de se relacionarem com as células glandulares, como Drüner julgava, estão ao contrário localizados na adventícia dos vasos glandulares. A esse propósito, De Castro insiste em afirmar que os vasos da glândula intercarotídea possuem uma abundante inervação sensitiva, não comparável à de nenhum outro órgão.

Conforme esse último A., o “Sinusnerv” de Hering ou nervo carotídeo ou, melhor ainda, intercarotídeo é um nervo mixto destinado a inervar a referida glândula. Os 2/3 desse nervo constituem uma via autônoma direta (até então desconhecida) que, sem se ligar com nenhum gânglio simpático periférico, vai inervar as células glandulares, estabelecendo-se por esse meio no 9.^o par uma corrente nervosa que, dos correspondentes núcleos bulbares, vai agir diretamente sobre as mencionadas células. Além dessa via centrífuga ou eferente, há ainda a considerar a via centrípeta ou aferente, a que acima se fez alusão, e através da qual uma excitação do seio carotídeo é transmitida aos centros nervosos pelo ramo faríngeo do pneumogástrico. As duas vias, centrífuga e centrípeta, vão ter à glândula pelo nervo intercarotídeo.

A base anatômica para o reflexo sinusoidal de Hering foi, como acaba de ser exposto, encontrada por De Castro e não por Drüner, que nenhuma disposição específica achou no exame da região da carótida.

Assim pode-se admitir, a título de hipótese, como diz De Castro, que as variações da pressão sangüínea ou talvez substâncias veiculadas pelo sangue estimulem os receptores dos vasos sangüíneos glandulares. A excitação, sendo então transportada até o bulbo raquidiano pela via centrípeta, ativaria por via reflexa, através das fibras centrífugas, a secreção das células da glândula intercarotídea, cujo produto seria então diretamente lançado no sangue.

Diversas experiências foram praticadas com a finalidade de se conhecerem as propriedades do produto elaborado pelas células glandulares, sem entretanto se conseguir defini-las ainda com precisão. Não

obstante, os resultados colhidos por Frugoni, depois da injeção intravenosa no coelho de extrato de glândula intercarotídea de bezerro, fazem pensar numa ação hipotensiva, que seria determinada por esse produto ao ser lançado na circulação sangüínea.

RESUMO

Trata-se de um tumor evoluído na sede da glândula intercarotídea esquerda de um indivíduo com 28 anos de idade. Tem os caracteres histológicos de um endotelioma. O A. faz considerações sobre a gênese da glândula, achando que seus elementos tenham uma origem mesoblástica e não simpatogonial. Refere-se ao reflexo sinusoidal de Hering, que tem seu ponto inicial eletivo no 1.º trato da carótida interna, onde está localizada a citada glândula, procurando demonstrar ao mesmo tempo qual a base anatômica para o mesmo reflexo.

SUMMARY

The author deals in this paper with a tumor of the left carotid body in a 28 years old man. The tumor shows the microscopical characters of an endothelioma. The author brings out remarks on the genesis of the carotid body, ascribing to its cellular elements a mesoblastic and not a sympathogonial origin. He refers to the reflex of Hering which has its elective departure site from the first portion of the internal carotid artery, where is also localized the carotid body. On the other hand the writer endeavours to demonstrate what is the anatomical basis of that reflex.

BIBLIOGRAFIA

- Bernardes, O. — Tumor da glândula carotidiana. An. Paulistas Med. e Cir. 30:107-143 (agosto) 1935.
- Bouckaert, J. J. e Jourdan, F. — *Sinus carotidien et circulation cérébrale*. Compt. Rend. Soc. de Biol. 121:1354-1357 (29 fevereiro) 1936.
- Boyd, D. J. — The development of the human carotid body. Contribution to Embryology (monografia) 26:3-31, 1937.
- Castro, F. de — Sur la structure et l'innervation de la glande intercarotidienne (*glomus caroticum*) de l'homme et de mammifères et sur un nouveau système d'innervation autonome du nerf glosso-pharyngien. Trav. Lab. Rech. Biol. Univ. Madrid 24:365-430, 1926.
- Christie, R. V. — The function of the carotid gland. I: The action of extracts of a carotid gland tumor in man. II: The action of extracts of the carotid gland of the elasmobranch. Endocrinology 17:421-443 (janeiro-fevereiro) 1933.
- Costa, C. da — a) Le tissu paraganglionaire. Bull. d'Histol. appl. 3:10-25, 1926; b) Paraganglia and carotid body. J. Anat. 69:479-483 (julho) 1935.
- Ewing, J. — Neoplastic Diseases. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1940, ps. 384-85.

Hering, H. E. — Der Sinus caroticus an der Ursprungstelle der Carotis interna als Ausgangsort eines hemmenden Herzreflexes und eines depressorischen des Gefäßreflexes. Münch. Med. Wchnschr. 71:701-705, 1924.

Koch, E. — Über den depressorischen Gefäßreflex beim Karotisdrukversuche am Menschen. Münch. Med. Wchnschr. 22:704-705, 1924.

Kuntz, A. — The autonomic nervous system, 1934.

Lison, L. — Lipides masqués et lipophanérose. Histochemie animale, ps. 220-224, 1936.

Lucien, M. e Parisot, J. — a) Organes chromaffines de l'homme. Glande carotidienne. Glandes surrénales et organes chromaffines, ps. 91-98, 1913; b) Tumeurs du système chromaffine. Glandes surrénales et organes chromaffines, ps. 319-328, 1913.

Martinez, G. M. — Contribución a la histología normal y patológica del glomo carotideo. Bol. Soc. Biol. de Concepción 13:107-130, 1939.

Otzet, M. — Tumores glômicos, ps. 78-84, 1940.

Pepere, A. — Ghiandola carotica. Anatomia patologica delle ghiandole a secrezione interna. In Foa, P. Trattato Anatomia Patologica Speciale, fasc. 8, ps. 182-185. Torino, 1922.

Smith, C. — The origin and development of the carotid body. Am. J. Anat. 34:87-123, 1925.

Sunder-Plassmann, P. — Untersuchungen über den Bulbus carotidis bei Mensch und Tier; ein Heiblick auf die "Sinusreflexe" nach H. E. Hering; ein Vergleich mit anderen Gefäßstrecken; die Histopathologie des Bulbus carotidis, das Glomus caroticum. Ztschr. f. Anat. u. Entw. 93:567-619, 1930.

White, E. G. — Die Struktur des Glomus caroticum; seine Pathologie und Physiologie und seine Beziehung zum Nervensystem. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 96:177-226, 1935-1936.

Winiwarter, H. de — a) Signification du ganglion carotidien. Compt. rend. Soc. Biol. 94:407-408, 1929; b) Origine et développement du ganglion carotidien. Arch. de Biol. 50:67-93, 1939.

Faculdade de Medicina, São Paulo.