CASO 1 e 2

Indivíduo de género feminino, de 54 anos, foi submetido a intervenção cirúrgica para ressecção de tumefacção cervical (poderia ser tiróide, glândulas salivares, gânglios linfáticos ou qualquer outra patologia dos tecidos moles), de crescimento lento e indolor, documentada nas Fig. 1A e Fig. 1B – identifique o órgão e descreva a lesão.

Fig. 1.A → Glândula parótida (glândula salivar) com um nódulo. Poderia ser a glândula submaxilar mas, pela histologia (1.B), vemos que é uma glândula serosa e não mista.
Nódulo – é um tumor com coloração branca e com áreas amareladas que comprime o parênquima adjacente da glândula salivar. Limites bem definidos (limites expansivos), aparentemente sem infiltração. Não tem necrose.
Fig. 1.B → Aspecto de glândula serosa. Lesão provavelmente benigna porque está bem delimitada – crescimento expansivo, aparentemente sem infiltração. Parece haver uma cápsula fibrosa que delimita a neoplasia (cistoadenoma). Vemos também o parênquima salivar adjacente comprimido.

Neoplasia Benigna da Parótida → **Adenoma**.

Limites expansivos (não infiltrativo) vs Limites infiltrativos.

Adenoma (tumor benigno de um epitélio glandular) **vs Papiloma** (tumor benigno de um epitélio pavimentoso)**.**

Indivíduo do género feminino, de 32 anos, foi submetido a intervenção cirúrgica para ressecção de tumefacção cervical direita (glândula tiróide), detectada num exame clínico "de rotina", documentada nas Fig. 2A e Fig. 2B – identifique o órgão e descreva a lesão.

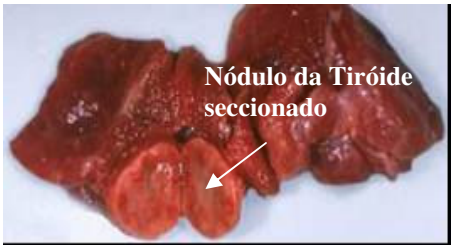


Fig. 2.A → Tiróide com um nódulo que está seccionado. Nódulo muito bem delimitado, com crescimento do tipo expansivo. Está de tal maneira bem definido em relação ao parênquima tiroideu adjacente, que parece que está num plano mais saliente. Não conseguimos visualizar mas seguramente tem uma cápsula fina a delimitá-lo. **Adenoma** (tumor benigno de um epitélio glandular).

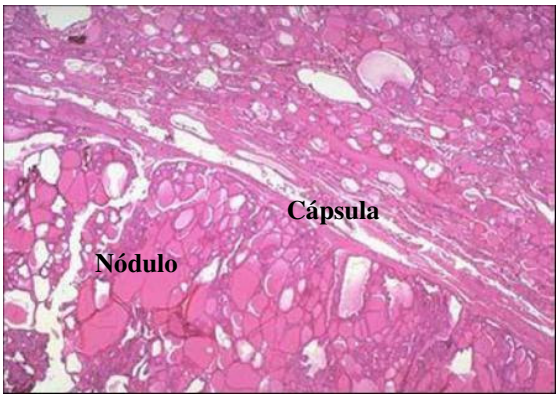


Fig 2.B → Nódulo localizado na parte inferior da imagem. Visualiza-se uma cápsula muito fina a delimitar o nódulo. A neoplasia parece tecido tiroideu normal. É, por isso, uma neoplasia muito bem diferenciada.
Neoplasia com padrão folicular (folículos muito semelhantes aos da tiróide normal).
Adenoma folicular da tiróide.
Uma lesão muito semelhante a esta mas com invasão da cápsula designa-se por **carcinoma folicular** (neoplasia maligna bem diferenciada).

Na **glândula tiróide**, **supra-renal** e **mamária:**
Neoplasia maligna das glândulas: **Carcinoma (**distinguem-se dos adenomas por terem invasão da cápsula ou invasão vascular) **e Não adenocarcinoma!!**

Quando se usa Adenocarcinoma?
Pulmão e Tubo digestivo. Não usar na glândula tiróide, supra-renal e mamária.

- Quais são os elementos comuns às duas lesões que observou?

Proliferação celular.
Neoplasia bem diferenciada.
Crescimento expansivo.
Neoplasia glandular bem delimitada.

- Como valoriza os aspectos clínico-patológicos comuns para o estabelecimento dos respectivos diagnósticos?

Alterações que sugerem benignidade
Muito bem delimitada
Não infiltra nos tecidos vizinhos
Muito bem diferenciada (muito parecida com o tecido que lhe deu origem)

Alterações que sugerem malignidade
Lesões que infiltram
Pouco diferenciadas

Os adenomas das glândulas salivares são "tumores mistos" pois são neoplasias de células epiteliais, em que a neoplasia induz modificações do estroma.

CASO 3

Indivíduo do género masculino, de 67 anos, com queixas de astenia e emagrecimento moderado, apresentava anemia ferropénica (falta de ferro, causa - hemorragia). Na sequência dos exames complementares adequados o doente foi submetido a cirurgia de ressecção intestinal segmentar. As Figs. 3 a 6 documentam aspectos macroscópicos e histológicos da peça cirúrgica.

- Na Fig. 3 identifique as estruturas assinaladas em 1, 2 e 3 e descreva as lesões assinaladas em 4 e 5. As lesões que observou são, mais provavelmente, benignas ou malignas? Provavelmente são lesões benignas.

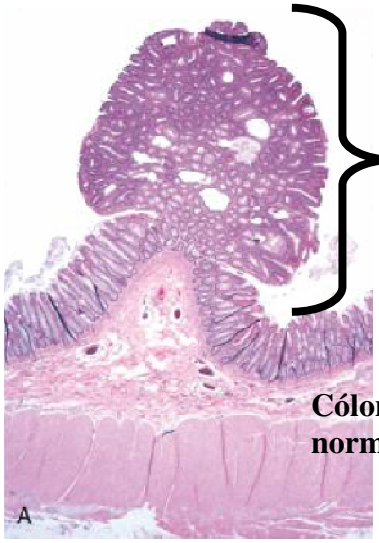
Fig. 3 → ileocecocolectomia (íleo/ cólon e ceco)
1 – Íleo
2 – Ceco/ cólon ascendente
3 – Gordura (do mesocólon ou da válvula íleocecal)
4 – Pólipo → neoformação que faz saliência para o interior de uma cavidade. Parece benigno mas histológicamente pode haver áreas de malignidade.
5 – Área mais irregular, mais extensa e mais ulcerada. Tem forma vegetante, saliente e mal delimitada. **Aspecto ulcerovegetante** → indicação de neoplasia maligna

As neoplasias malignas do cólon ou do estômago (das vísceras ocas em geral), normalmente apresentam-se com a forma ulcerovegetante, isto é, são salientes. São lesões grandes, salientes a que chamamos **vegetantes**. A lesão que observamos (assinalado pelo 5), para além de ser vegetante, tem este aspecto central de **ulceração**.

O aspecto macroscópico das neoplasias do intestino é muito semelhante: ou é **vegetante**, ou é **infiltrativo** (não tem grande tradução para o exterior mas infiltra muito no tecido do órgão em causa), ou é **ulcerada**. Muitas vezes há mistura destes vários aspectos. O aspecto ulcerovegetante é extremamente comum, pelo menos no cólon. A neoplasia começa por ser vegetante mas devido ao conteúdo alimentar, peristaltismo, fezes entre outras causas, verifica-se necrose na parte central e há ulceração.

- Descreva a lesão documentada na Fig. 4A e proponha um diagnóstico.

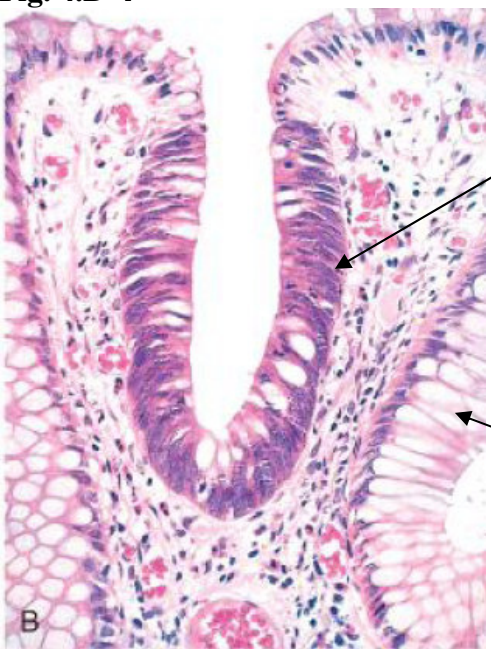
Fig 4.A → Diagnóstico: pólipo neoplásico com proliferação glandular → Adenoma com forma polipóide: **Pólipo adenomatoso** (forma mais frequente de apresentação dos adenomas do cólon).



Pólipo adenomatoso é diferente de adenoma pediculado (mais relacionado com o aspecto macroscópico).
Macroscopicamente, um pólipo é pediculado ou é séssil.
Histolologicamente, é importante saber se o pólipo é neoplásico, inflamatório, mal-formativo…
Às vezes, no meio de um pólipo, existem pequenos focos de adenocarcinomas. Contudo, como a neoplasia está numa forma muito localizada, retiram-se apenas os

- Na Fig. 4B (maior ampliação de área da lesão documentada na Fig. 4A) como designa as alterações citológicas que observa?

Fig. 4.B →



Células com ***displasia***: alterações arquitecturais e citológicas das células. Desorganização citoarquitectural.
Lesão que precede a malignidade.
As células perdem a capacidade de **mucossecreção**. Os **núcleos** são maiores, hipercromáticos, com localização diferente (despolarizados). Existe um número maior de células (**proliferação** aumentada).

Células ***normais***, com núcleo basal, mais pequeno e com capacidade mucossecretora (presença de muco no citoplasma).

- Nas Figs. 5A, 5B e 5C (nas quais B e C representam áreas de A em maior ampliação) descreva os aspectos histológicos mais salientes da lesão.

Fig. 5.A → Neoplasia não apresenta aspecto saliente. Está a infiltrar toda a parede.

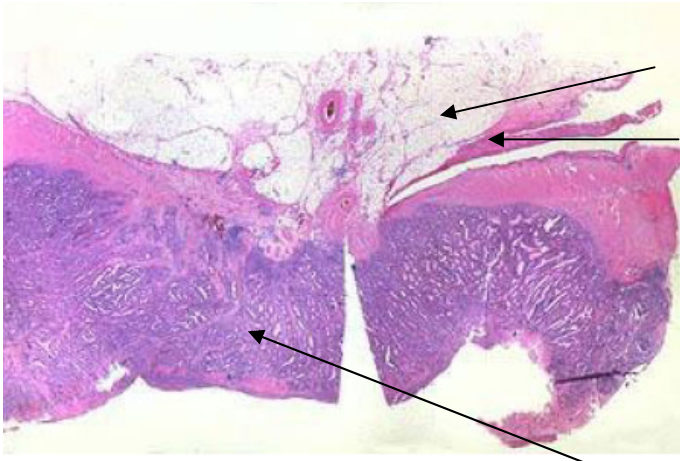
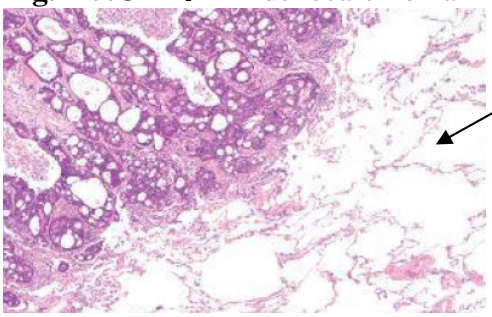


Fig. 5.B → Adenocarcinoma (neoplasia glandular do cólon).
Núcleos hipercromáticos, nucléolos visíveis e células com atipia.

Fig. 5.C → Adenocarcinoma com infiltração de outros tecidos (gordura).



- Trata-se de um processo benigno ou maligno? Porquê? Qual é o diagnóstico?

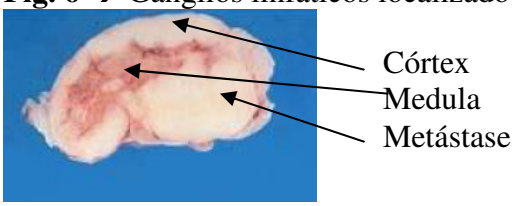
Neoplasia maligna. Adenocarcinoma.

Neoplasia:
- **Diferenciada** (muito parecida com a estrutura que lhe deu origem)
- **Pouco diferenciada** (mantém algumas semelhanças)
- **Indiferenciada ou anaplásica** (totalmente diferente do tecido que lhe deu origem)

- Quais são os órgãos e as lesões documentadas na Fig. 6? Que expressão deve utilizar para designar as lesões que observou?

Numa cirurgia para remoção do segmento afectado do cólon, são também removidos os gânglios linfáticos localizados no mesocólon (esvaziamento ganglionar → sede de metástases).

Fig. 6 → Gânglios linfáticos localizado na gordura do mesocólon.



Metástase.

- Com base nos elementos da peça cirúrgica que analisou, que informação adicional ao diagnóstico pode ter consequências clínicas imediatas?

Em quase todas as neoplasias sólidas (excluí-se, portanto, as leucemias e os linfomas que são neoplasias líquidas) é necessário fazer o **estadiamento pTNM**. O estadiamento varia de sistema para sistema.

Estadiamento pTNM
T (características do tumor)
N (metástases ganglionares)
M (metástases à distância).

Isto não é preciso saber…
T = T1/ T2/ T3 (quando invade a subserosa)/ T4 (invade outros órgãos) → dependendo do grau de invasão em profundidade
N = N0 (não há)/ N1 (poucos gânglios)/ N2 (muitos gânglios)/ Nx (não se sabe)
M = M0 (não há)/ M1 (há)/ Mx (não se sabe)

No tubo digestivo, ao contrário da mama, a invasão em profundidade é fundamental em termos de agressividade do tumor e de prognóstico.

No caso concreto: pTNM = pT3 (chega à subserosa) N2 (mais de 5 gânglios metastizados) Mx (não se sabe)

A neoplasia do cólon/ neoplasia epitelial metastiza mais frequentemente para gânglios linfáticos. Pode também metastizar à distância (principalmente o fígado).

As Figs. 7 a 9 documentam aspectos da autópsia de outro doente, com processo patológico semelhante ao anteriormente documentado, que faleceu

cerca de 3 anos após cirurgia intestinal seguida de tratamento médico "padronizado". Identifique o órgão e descreva as lesões que observa em cada uma das Figs. 7, 8 e 9.

Fig. 7 → Fígado com metástases (nódulos).
Fig. 8 → Coluna vertebral com metástases (nódulos).
Fig. 9 → Dificilmente seria uma neoplasia primária do SNC pelo facto de haver vários nódulos. Metastização para o SNC.

Que processos estão envolvidos no desenvolvimentos das lesões documentadas?

Invasão de vasos sanguíneos. Disseminação por via hematogénica.

Qual é a expressão utilizada para designar a fase do processo patológico documentada nas Figs. 7 a 9?

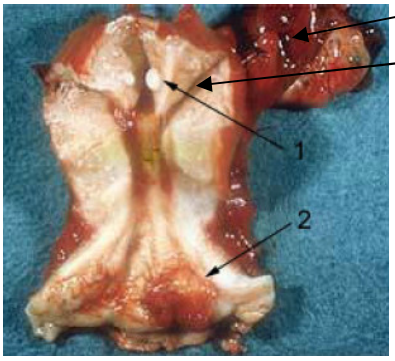
Generalização tumoral.

CASO 4

Um indivíduo do género feminino, de 34 anos, com queixas de dispareunia (dor durante o acto sexual), foi submetido a intervenção cirúrgica (após exames clínico-laboratoriais adequados). As Fig. 10 e 11 documentam aspectos da peça cirúrgica.

Fig. 7 →

Peça de histerectomia com anexectomia

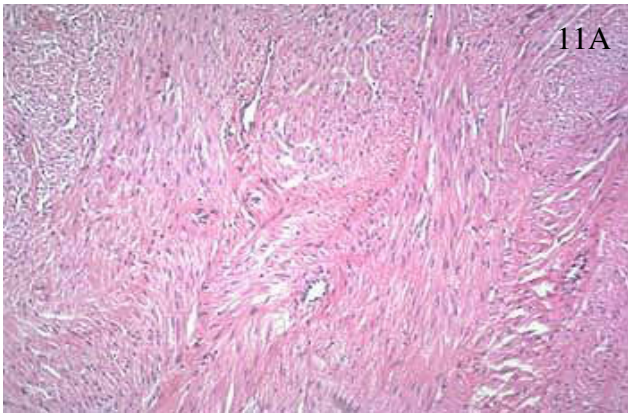


1 – Nódulo na espessura do miométrio (bem delimitado).
Leiomioma – neoplasia benigna do músculo liso. Muito frequente no miométrio.
2 – Lesão mal delimitada, extensa e saliente no colo uterino.
Carcinoma do colo do útero – neoplasia epitelial maligna.
Carcinoma epidermóide que é muita mais frequente no colo do útero em relação ao **adenocarcinoma**.

Leiomiossarcoma: neoplasia está no miométrio.
No útero:
- neoplasias do endométrio
- neoplasias cervicais (no epitélio do endocolo e exocolo)
- miométrio

- Identifique as estruturas anatómicas e descreva as lesões assinaladas em 1 e 2 na Fig. 10. Qual é a natureza mais provável (inflamatória, degenerativa ou neoplásica) para cada uma das lesões assinaladas? Neoplásica.

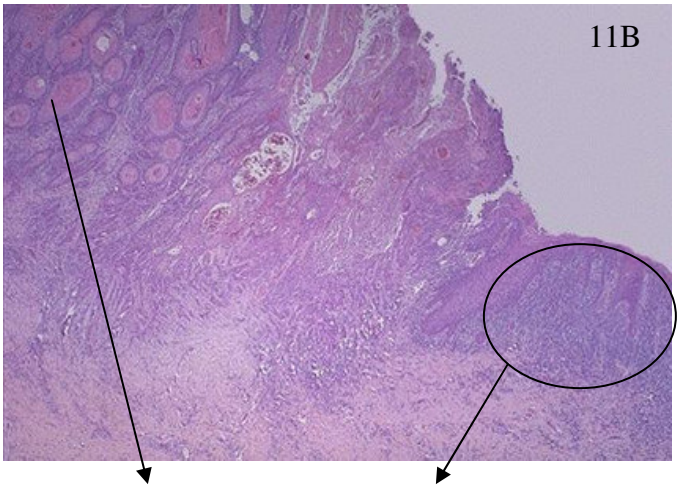
- Descreva os aspectos histológicos mais salientes nas Figs. 11A e 11B, e estabeleça a relação entre estes aspectos e a macroscopia da Fig. 10. Que diagnósticos propõe?



Corresponde a **1** da fig.10.

Estamos a ver aqui uma lesão fusiforme, que quase de certeza é músculo liso, é músculo! Estamos a ver uma lesão conjuntiva, que com este aspecto, e com esta localização é músculo liso. Portanto esta lesão corresponde a **1**.

Portanto isto é um **leiomioma**. Reparem que tem muito poucos núcleos, os núcleos são muito parecidos com as fibras musculares lisas normais, não tem células atípicas. Tudo isto é critério de benignidade. É um leiomioma, por oposição a um leiomiossarcoma, que já tem outro tipo de características.



Corresponde a **2** da fig.10.

É um **carcinoma** do colo do útero. Os carcinomas do colo do útero são quase todos epidermóides, mas nada invalida que seja um adenocarcinoma, porque também existem adenocarcinomas do colo do útero.

Neste caso é epidermóide ou adeno? É **epidermóide**! Não se vêem glândulas e aquilo que nós vemos aqui é queratina, é muito parecido com aquele aspecto que vocês já viram na aula passada, no carcinoma epidermóide do esófago. Portanto são ninhos de células pavimentosas, que formam queratina. Portanto, isto é um carcinoma epidermóide do colo do útero, que é de longe o mais frequente do colo do útero. Os adenocarcinomas do colo do útero existem, mas são relativamente raros.

Qual é a etiologia da lesão epitelial documentada?

A infecção pelo HPV é a causa, não direi de todos, mas de quase todos os carcinomas do colo do útero (epidermóides e mesmo sem serem epidermóides).

Já agora também têm a ideia de que nem todos os HPV podem condicionar cancro, não é? As estirpes 16 e 18 são as que mais frequentemente desencadeiam cancro.

Os serótipos de HPV que são oncogénicos são aqueles em que o genoma do vírus se vai integrar no genoma do hospedeiro. Nalgumas formas, ele não se integra, é fisiológico, fica no citoplasma, não há malignidade.

Informação complementar do **Robbins**:

Os HPV tipo 16 e 18, possuem genes que, depois de integração no genoma celular, codificam proteínas que bloqueiam ou inactivam genes supressores tumorais (p53 e RB1) nas células epiteliais alvo e activam genes relacionados com o ciclo celular, como a ciclina E, permitindo assim uma proliferação celular incontrolada. Embora muitas mulheres sejam portadoras deste vírus, só alguns casos desenvolvem cancro, sugerindo que outros factores possam influenciar o risco de cancro, como por exemplo o tabaco e imunodeficiências endógenas ou exógenas.

Qual é o mecanismo biológico primordialmente desregulado e quais são as consequências dessa desregulação?

Proliferação. *O que é que o HPV propriamente vai fazer? Qual é o mecanismo biológico que vai ser desregulado e que vai impedir a proliferação?* É o ciclo celular.

Quais são os genes funcionalmente comprometidos neste tipo de lesões?

Já vimos que há alterações do ciclo celular. *Quais são os genes comprometidos?* São o p53 e retinoblastoma (Rb), que deixam de funcionar adequadamente.

O retinoblastoma é o gene, ou a proteína se quisermos, que faz o quê? Impede que a célula entre em ciclo celular. Se houver alteração do retinoblastoma, perde-se esse mecanismo inibidor e as células vão entrar em ciclo celular. Normalmente, quando a célula tem lesão do ADN, o retinoblastoma actua, para fazer com que essa célula pare, não entre em ciclo celular, seja reparado o ADN e só depois de estar reparado é que então ela já pode proliferar. Se isso não acontece, uma célula alterada vai proliferar, digamos que infinitamente.

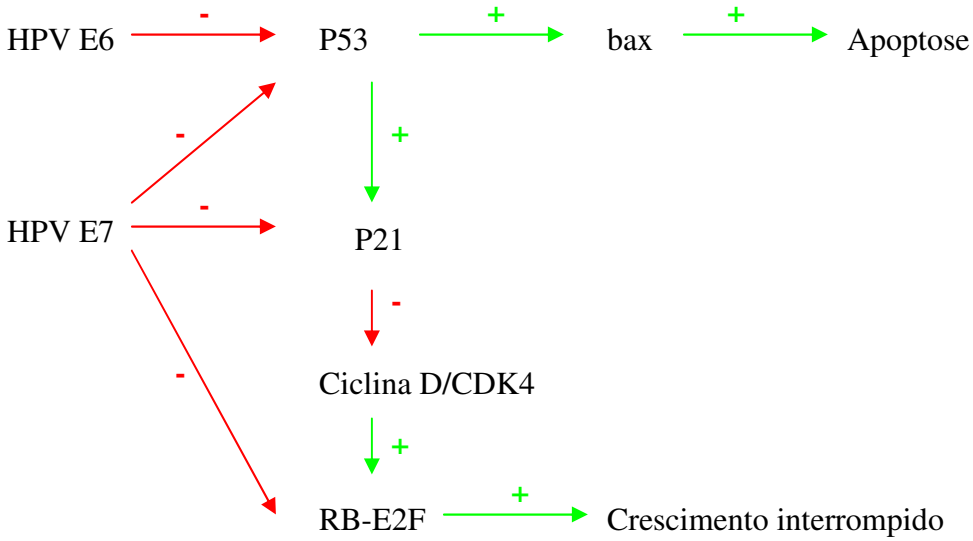
Como pode designar colectivamente este tipo de genes?

Genes supressores tumorais. São genes que só deixam de funcionar quando há perda de heterozigotia, ou seja quando há mutação, ou quando há perda dos dois alelos. O retinoblastoma é o protótipo do gene supressor tumoral ou oncosupressor.

Que outros mecanismos biológicos podem estar afectados no processo patogénico em causa? Porquê?

Há também desregulação da apoptose. Tem a ver com o envolvimento da p53 na regulação da apoptose.

A p53 tanto tem funções no ciclo celular (talvez seja a mais conhecida, ou a mais estudada), como também tem funções na regulação da apoptose.



Quando há infecção pelo HPV, estes genes ou proteínas E6 e o E7 do HPV (que são os que são oncogénicos), são activados quando há introdução do genoma do vírus no genoma do hospedeiro (estavam inactivos, mas passam a estar activados), e são eles que vão ter acção:

⇒ Por acção directa sobre o retinoblastoma (que normalmente actua em conjunto com este factor de transcrição E2F) e vai fazer com que o retinoblastoma deixe de controlar a paragem de crescimento. Normalmente, o retinoblastoma provoca paragem do ciclo celular. Neste caso, deixa de funcionar e a célula entra em ciclo celular de uma forma que não deveria acontecer.

⇒ Por outro lado, é também afectada a p53 (pelo E6 ou pelo E7), que tanto actua no ciclo celular, actuando sobre outros factores de transcrição, como a p21, que vai ficar também inibida. Portanto ao ser inibida a p53, é inibida a sua acção de controlo do

ciclo celular e é também inibida a sua acção de controlo da apoptose (que normalmente ocorre por via BAX).

O retinoblastoma e a p53, seja directamente, seja indirectamente, por um mecanismo próprio de cada um, têm funções inibitórias do ciclo celular, que acontece sempre que a célula tem uma alteração, por exemplo uma lesão do ADN (por ex. porque a célula apanhou muito sol, o ADN ficou alterado). É preciso haver uma reparação e só depois pode entrar em ciclo celular. Se isso não acontece, a célula com alteração do ADN vai proliferando e pode dar origem a cancro. Isto é uma forma muito simplificada, vocês vão ter uma aula mais pormenorizada sobre cancerização do colo do útero.

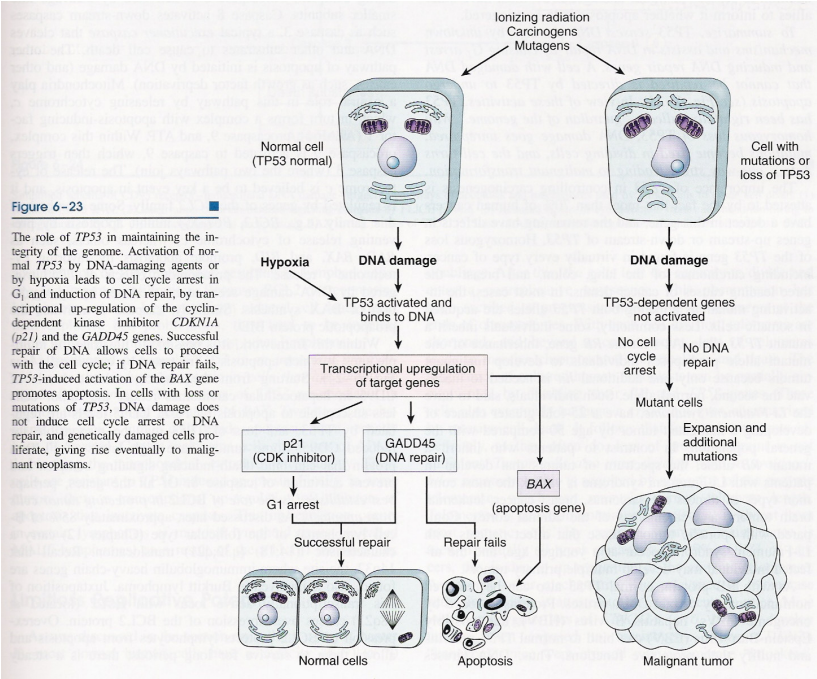


Figure 6-23

The role of *TP53* in maintaining the integrity of the genome. Activation of normal *TP53* by DNA-damaging agents or by hypoxia leads to cell cycle arrest in G_1 and induction of DNA repair, by transcriptional up-regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor *CDKN1A (p21)* and the *GADD45* genes. Successful repair of DNA allows cells to proceed with the cell cycle; if DNA repair fails, *TP53*-induced activation of the *BAX* gene promotes apoptosis. In cells with loss or mutations of *TP53*, DNA damage does not induce cell cycle arrest or DNA repair, and genetically damaged cells proliferate, giving rise eventually to malignant neoplasms.

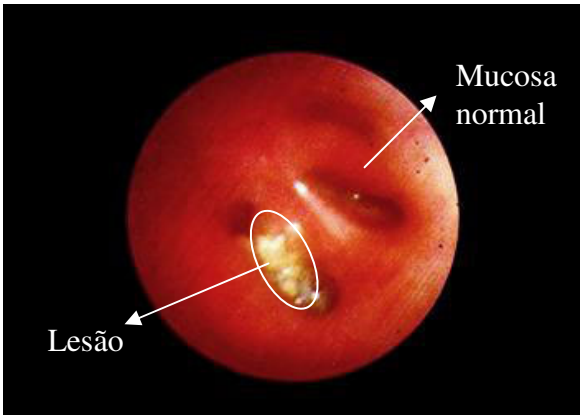
A p53 é activada, por exemplo por lesão do ADN, vai regular genes alvo (dos quais é aqui salientada a p21, que tem funções muito importantes no ciclo celular) e vai fazer paragem do ciclo celular, até que haja reparação do ADN. A partir do momento em que há reparação do ADN, a célula fica normal outra vez, e já pode entrar em ciclo celular. Se este mecanismo de controlo falha, nós temos a entrada em ciclo celular de células que têm lesões do ADN. Essas lesões podem condicionar um genótipo de malignidade. A outra via de que vos falar também, é a via da apoptose, em que também a p53 tem importância (por via de activação do BAX), induzindo a apoptose sempre que a reparação do ADN não é feita de uma forma adequada. No fundo, é uma molécula que está ali a controlar se o nosso ADN está normal ou não. Se ele não está normal a p53 pára a proliferação celular e condiciona a transcrição de genes que vão permitir a recuperação do ADN.

Já agora vocês sabem que há um síndrome em que há alteração germinativa da p53? A mutação da p53, ou alteração das funções da p53, acontece em quase todos os cancros. Mas há uma doença em que a pessoa só precisa de ter mutação num determinado alelo, o outro já está mutado – **síndrome de Li-Fraumeni**. É um síndrome em que há mutação da p53 e portanto as pessoa muito precocemente desenvolvem cancros, precisamente porque já tiveram a primeira mutação da p53.

CASO 5

Indivíduo do género feminino, de 52 anos, fumador de cerca de 40 cigarros/dia, apresentava queixas de astenia, emagrecimento ligeiro e tosse persistente. Na sequência de estudo imagiológico do tórax, a doente foi submetida a broncoscopia (Fig. 12) e, ulteriormente, a cirurgia pulmonar (Fig. 13 a 15).

- Como interpreta a lesão documentada na Fig. 12?

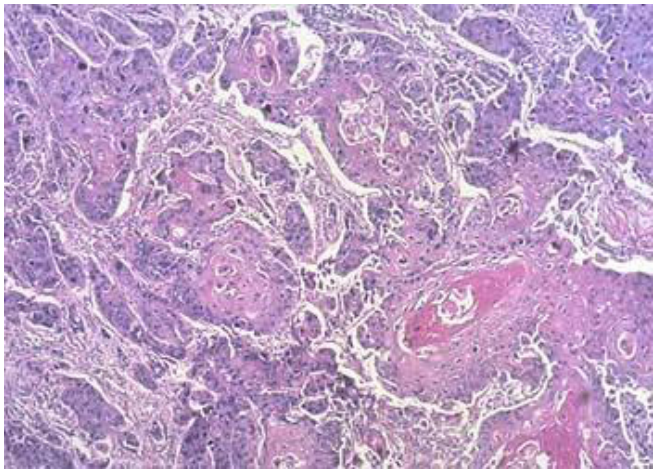


Está aqui um brônquio, uma ramificação brônquica, que tem a mucosa com aspecto normal, mas temos aqui esta, reparem que a mucosa está elevada. Tem aqui uma lesão saliente, irregular, totalmente diferente deste aspecto lisinho e brilhante que se vê na mucosa normal. Isto é um aspecto que para qualquer pneumologista é quase logo diagnóstico de carcinoma. É óbvio que nestes casos depois se faz biopsia, para ver o que aquilo é. Nada impede por exemplo que seja uma inflamação, o que não era o caso.

- Descreva o aspecto macroscópica do lesão documentada na Fig. 13 e proponha um diagnóstico.

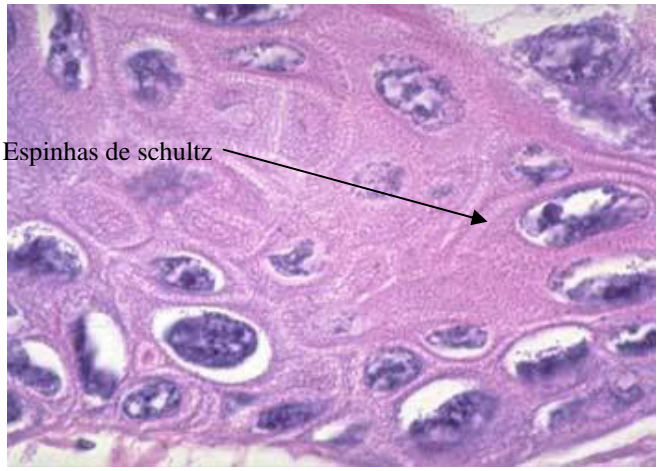
Temos um pulmão, aqui está o brônquio, presumo que seja o brônquio lobar, isto parece ser só um lobo. E temos aqui uma neoplasia maligna, ela é muito mal delimitada. Isto é tipicamente um aspecto infiltrativo, em vez de ter aquele aspecto de "bolinha" bem delimitada que se destaca bem do tecido à volta. E reparem que ela faz procidência ali no brônquio. Era aquele aspecto que se via na broncoscopia, de elevação da mucosa (imagem anterior), mas depois invade todas as estruturas do pulmão aqui nesta zona do hilo. Portanto, isto é claramente uma neoplasia maligna, que no pulmão é um **carcinoma**.

- Descreva as características histológicas da lesão, documentadas nas Figs. 14A e 14B.



Que carcinomas é que vocês acham que pode haver no pulmão? Pode ser carcinoma epidermóide, adenocarcinoma, depois ainda há um outro tipo que é um bocadinho mais complexo, que vocês hão-de aprender mais tarde.

Neste caso concreto é um **carcinoma epidermóide**. Está cheio de queratina, portanto ninhos de células neoplásicas, que aqui no centro têm queratina.



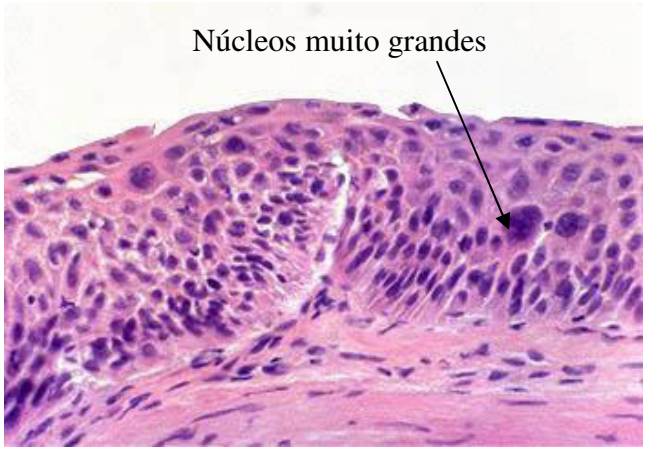
Nesta maior ampliação, reparem que se identifica bem isto como sendo uma estrutura pavimentosa. Vocês conseguem ver aqui as junções intercelulares (espinhas de schultz) próprias de um epitélio pavimentoso estratificado.

Este carcinoma é bem diferenciado, é tão bem diferenciado que até tem ainda o tipo de junções que nós temos num epitélio pavimentoso normal.

Mas porque é que nós temos um carcinoma epidermóide no pulmão, que é um órgão que não tem epitélio pavimentoso?

Há um processo de **metaplasia pavimentosa** (transformação de um epitélio respiratório num epitélio pavimentoso), que é muito frequente. O epitélio respiratório, que é um epitélio mucosecretor, muitas vezes sofre metaplasia pavimentosa. E é muitas vezes a partir dessa metaplasia pavimentosa que vai haver cancerização.

- A Fig. 15 representa um fragmento colhido na parede brônquica aparentemente não envolvida pela lesão macroscópica.



Reparem no aspecto diferente, não temos aqui nenhum epitélio pavimentoso normal para comparar, mas no normal temos uma camada de células basais, e depois as células à medida que vão chegando à superfície, vão ficando com o núcleo cada vez mais pequeno e com muito citoplasma. E aqui reparem, por exemplo, no tamanho destes núcleos, muito grandes. Portanto, isto é uma metaplasia pavimentosa, mas já com lesões de displasia (desorganização citoarquitectural).

Com esta informação, que diagnóstico(s) pode estabelecer na lesão documentada?

Metaplasia pavimentosa com displasia grave/carcinoma "in situ" (chamamos carcinoma "in situ" quando é uma lesão já muito grave, que já parece mesmo um carcinoma, só que ainda não invade a membrana basal, no fundo corresponde a uma displasia grave). Podemos ver isto mais tarde, até mesmo nas aulas práticas, a propósito do carcinoma do colo do útero que é onde isto está mais estudado.

Que factor genético pode ser responsável pela susceptibilidade individual ao carcinogénio (óbvio) interveniente em processos semelhantes ao documentado?

Carcinogénio – Tabaco.

Polimorfismo do citocromo P-450 (aumenta a metabolização) → menor susceptibilidade.

CASO 6

Indivíduo de género masculino, de 17 anos, apresentava tumefacção volumosa no 1/3 superior da perna direita que, após estudos imagiológicos, condicionou cirurgia de amputação. As Fig. 16 e 17 documentam aspectos da peça cirúrgica.

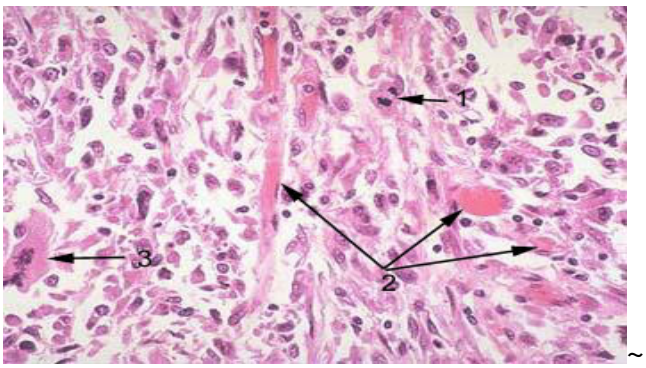
- Descreva o aspecto macroscópico da lesão documentada na Fig. 16A e proponha um diagnóstico.

© Elsevier 2005

Temos aqui um osso longo e vêem aqui uma massa. Têm aqui a cabeça "direitinha", depois têm aqui o aspecto esponjoso normal, mas depois toda a cavidade está ocupada por uma massa muito mal delimitada. Reparem que aqui a cortical do osso está destruída, ela aqui está descontínua porque a neoplasia já vem cá para fora. Destrói o osso e já atinge as partes moles adjacentes.

Qual é o diagnóstico mais provável? Um **sarcoma**. Agora quando nós estamos num órgão tipo pulmão ou no tubo digestivo, onde temos muito epitélio e portanto onde caracteristicamente as neoplasias malignas são carcinomas, nós aqui estamos num território conjuntivo. Uma neoplasia num território conjuntivo, como é o caso do osso ou partes moles, nós pensamos logo num sarcoma. Não vamos falar em carcinoma num osso. Depois o tipo de sarcoma depende, há vários tipos, mas o que é importante vocês terem ideia é que não se vai pensar num carcinoma.

- Descreva as características histológicas gerais da lesão documentada na Fig. 16B e identifique os elementos assinalados em 1, 2 e 3.

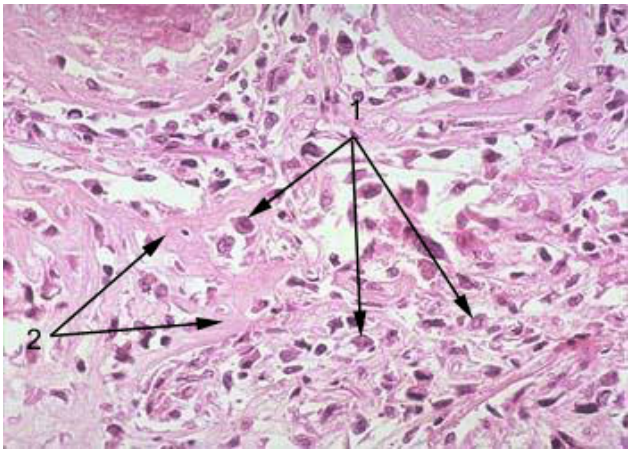


1 – mitose
2 – fibra muscular estriada
3 – célula neoplásica com mitose

Em que área(s) da lesão macroscópica pode ter sido obtido o fragmento representado na Fig. 16B?

- Que diagnóstico é possível estabelecer?

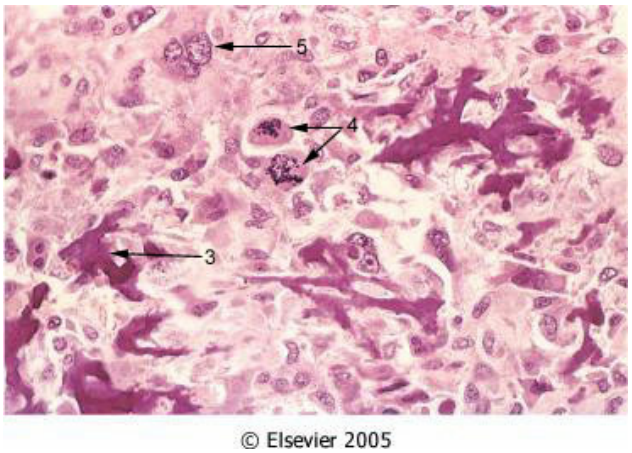
- Outras áreas da lesão macroscópica que observou estão representadas nas Figs. 17A e 17B. Identifique os elementos assinalados em 1, 2, 3 e 4 e 5.



Imaginemos que não tinham visto a macroscopia e que não estavam já influenciados a dizer que é um sarcoma. Vocês diziam logo que isto é maligno, não é? Reparem que as células são grandes, são pleomórficas (ou seja, são muito diferentes umas das outras), têm uma relação núcleo/citoplasma elevada, ou seja, têm muito núcleo e pouco citoplasma. Tudo isto são características citológicas de malignidade.

1 – osteoblastos

2 – matriz conjuntiva produzida pelos osteoblastos (osteóide)



© Elsevier 2005

Reparem nas células malignas, pleomórficas, diferentes umas das outras, tão diferentes que já nem fazem lembrar nenhum tecido que nós conheçamos – é aquilo a que nós chamamos um aspecto anaplásico (há muita indiferenciação)

3 – osteóide que calcificou (é o que acontece quando se está a formar osso, o osteóide acaba por calcificar, por isso é que os nosso ossos são muito duros)

4 – células malignas, em mitose (este pontuado escuro que estamos a ver aqui são cromossomas). São mitoses atípicas, não reconhecem aqui nenhuma figura de mitose daquelas que conhecem (profase/metáfase…). Muitas vezes há mitoses atípicas, as células dividem-se de uma forma totalmente bizarra.

5 – célula anaplásica, célula muito grande com três núcleos.

Que termo pode utilizar para descrever os aspectos citológicos da lesão documentada?

Anaplasia.

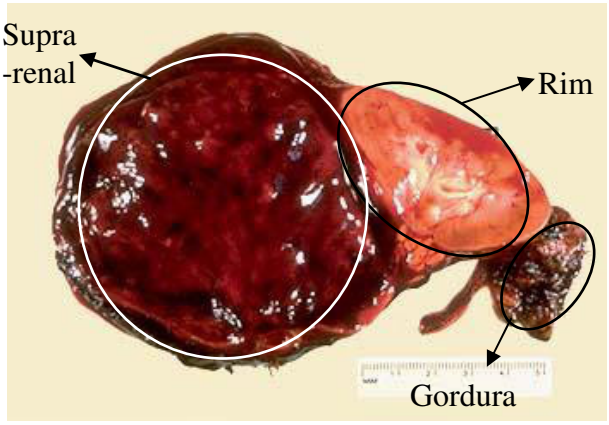
Qual é o diagnóstico "final"?

A neoplasia invade as partes moles adjacentes, é uma neoplasia sarcomatosa, uma neoplasia maligna, que faz osso. Chama-se **osteosarcoma**. Não é só pelo facto da neoplasia estar no osso que nós dizemos logo que isto é um osteossarcoma, porque no osso podemos ter outras neoplasias que não são osteossarcomas. Uma neoplasia que faz osso chama-se osteossarcoma e geralmente está localizada nos ossos.

CASO 7

Criança de 4 anos foi internada por apresentar mau estado geral e anemia. Na sequência de estudos complementares foi detectada massa tumoral retroperitoneal posteriormente ressecada. As Fig. 18 e 19 documentam aspectos observados na peça cirúrgica.

- Identifique as estruturas anatómicas e descreva a lesão que observa na Fig. 18.



Estão aqui a ver um rim e depois aqui uma massa, que está no local da supra-renal, portanto é uma neoplasia da supra-renal, que macroscopicamente tem um aspecto hemorrágico.

Trata-se, mais provavelmente, de uma lesão benigna ou maligna? Porquê?

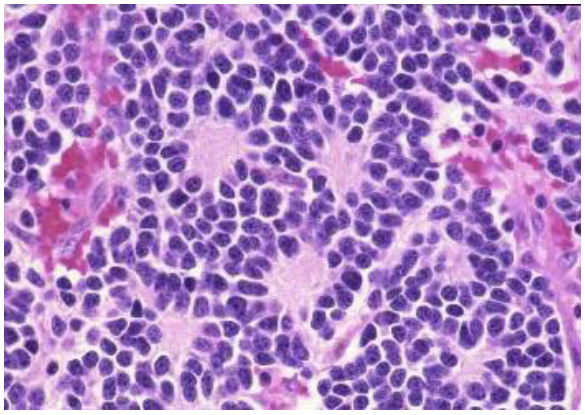
Acham que isto pode ser uma neoplasia benigna? Não. Uma neoplasia assim, com este aspecto, tão grande numa criança, à partida é uma neoplasia maligna.

Que neoplasias é que podem aparecer na supra-renal?

No córtex podemos ter **carcionomas** ou **adenomas** (aqui não se chamam adenocarcinomas). Na medular da supra-renal temos **feocromacitomas** e outro tipo de

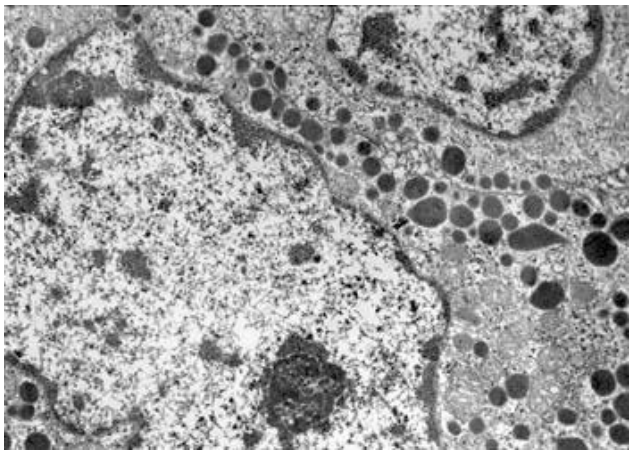
neoplasia que é muito característico nas crianças, ou que aparece essencialmente nas crianças, uma neoplasia de células muito imaturas – **neuroblastoma** (que é o caso).

Descreva os aspectos histológicos e ultrastruturais da lesão documentados, respectivamente, nas Figs. 19A e 19B.



Este tecido faz-vos lembrar alguma coisa? Não tem formação de glândulas, não é um epitélio pavimentoso, não tem assim nada de particular. É uma neoplasia que é constituída por estas células pequenas, com muito núcleo e muito pouco citoplasma (elevada relação núcleo/citoplasma). Nós costumamos descrever estas células como pequenas, redondas e azuis (é um disparate, mas usamos muitas vezes). Têm uma forma muito particular, isto não são glândulas, isto que está aqui não é um buraco. O que nós temos aqui são prolongamentos filamentosos, prolongamentos de citoplasma. Estas células são células nervosas, células neuroniais muito imaturas. Se vocês virem epitélio nervoso, seja no SNC, seja no SNP, vocês vêem os neuroblastos primitivos, que têm precisamente este aspecto, só que já não aparecem no adulto. São células com diferenciação neural. A esta neoplasia chama-se **neuroblastoma**.

O neuroblastoma é uma neoplasia do Sistema Nervoso Simpático, que normalmente aparece na medular da supra-renal, mas que também pode aparecer em gânglios simpáticos. São células derivadas da crista neural, que segregam determinado tipo de peptídeos hormonais e esses peptídeos hormonais armazenam-se na forma de grânulos.



Vêem grânulos de secreção. Estas células têm caracteristicamente secreção hormonal, porque são células muito imaturas do Sistema Nervoso Simpático.

Neste contexto, qual será o material presente nos grânulos de secreção? Catecolaminas.

- Que sinais particulares de diferenciação observa nas imagens 19A e 19B?

Grânulos neuroendócrinos. Aqui a formação destas rosetas com os prolongamentos citoplasmáticos.

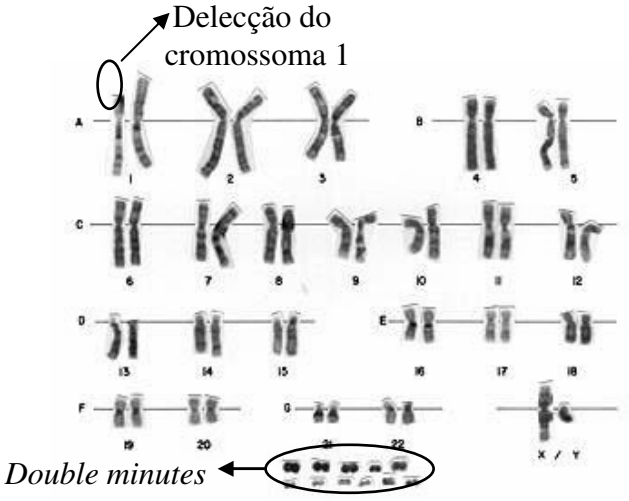
- Considerando em conjunto as Fig. 18 e 19, qual é o diagnóstico?

Neuroblastoma. Aliás, mesmo sem exame histológico, uma neoplasia da supra-renal numa criança de 4 anos quase de certeza que é um neuroblastoma.

- Os resultados de estudos complementares efectuados em amostras colhidas, em condições apropriadas, na lesão da peça cirúrgica estão documentados nas Figs. 20A e 20B.

- Que técnicas foram utilizadas nos estudos complementares que observou?

- Como descreve os resultados observados em cada uma das análises complementares?

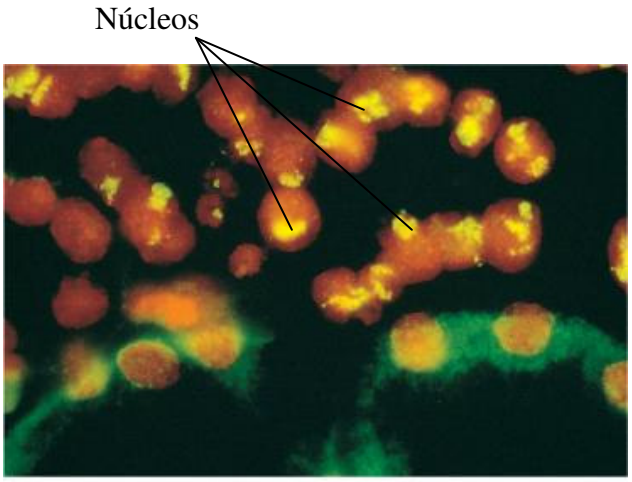


Quando temos um neuroblastoma, e infelizmente não é uma neoplasia muito rara, há determinado tipo de exames complementares que é importante serem efectuados.

Como é que se chama este exame? É um cariótipo.

Reparem que no cromossoma 1 falta-lhe ali um bocadinho – há uma delecção terminal do braço curto do cromossoma 1.

O que é que são estas coisas aqui em baixo, que parecem uns cromossomas muito pequeninos? *"Double minutes"*.



© Elsevier 2005

Qual é a técnica aqui usada? É uma fluorescência especial, que se chama FISH – hibridização in situ por fluorescência. É uma técnica que pode permitir detectar muitas coisas, mas nós aqui o que é que vemos? O que nós estamos aqui a ver são núcleos, sendo que estes núcleos aqui têm muita fluorescência, têm fluorescência (utilizando uma sonda) para uma determinada estrutura. Está a revelar, neste caso, estas pintinhas mais clarinhas, que correspondem aos mini-cromossomas, os tais *"Double minutes"*, como depois há aqui também umas zonas mais extensas, também muito fluorescentes – "Homogeneous staining regions". No fundo está ali qualquer coisa, que em circunstâncias normais, não devia lá estar.

- No contexto do caso descrito, que anomalia molecular está representada nas Figs. 20A e 20B?

"Homogeneous staining regions" e *"Double minutes"* traduzem amplificação génica, são genes que estão lá a mais. Neste caso o que está lá a mais, são cópias extra do N-MYC. O **N-MYC está amplificado** nos casos de neuroblastoma, não é em todos, mas em muitos casos de neuroblastoma.

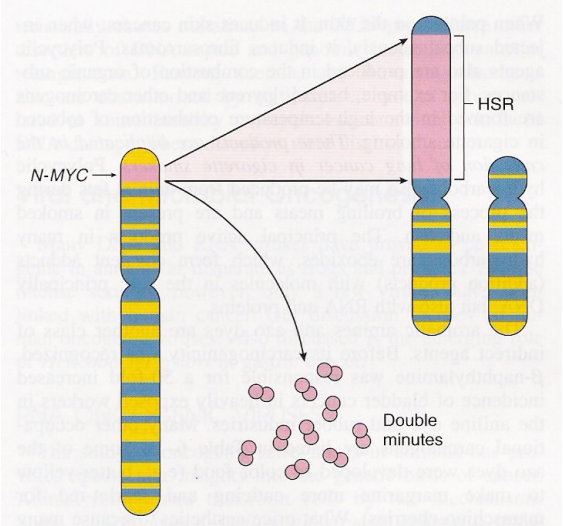


Figure 6-32

Amplification of the *N-MYC* gene in human neuroblastomas. The *N-MYC* gene, present normally on chromosome 2p, becomes amplified and is seen either as extra chromosomal double minutes or as a chromosomally integrated homogeneous-staining region (HSR). The integration involves other autosomes, such as 4, 9, or 13. (Modified from Brodeur GM, et al: Clinical implication of oncogene activation in human neuroblastomas. Cancer 58:541, 1986. Copyright © 1986 American Cancer Society. Reprinted by permission of Wiley-Liss, Inc, a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.)

Este é um esquema do Robbins, que dá para vocês perceberem bem. Está aqui o N-MYC, que está amplificado, quer dizer, há cópias extra deste gene, e estas cópias extra podem agregar-se, formando então os tais mini-cromossomas (*Double minutes*), ou podem juntar-se com outro cromossoma qualquer, aumentando ali a banda do N-MYC num outro cromossoma qualquer que é escolhido aleatoriamente, e que se vê muito bem na técnica de FISH. Chamam-se *"Homogeneous staining regions"*, porque aquilo cora de uma forma homogénea.

- Qual é a importância clínica dos estudos complementares ao diagnóstico documentados?

Informação com valor prognóstico.

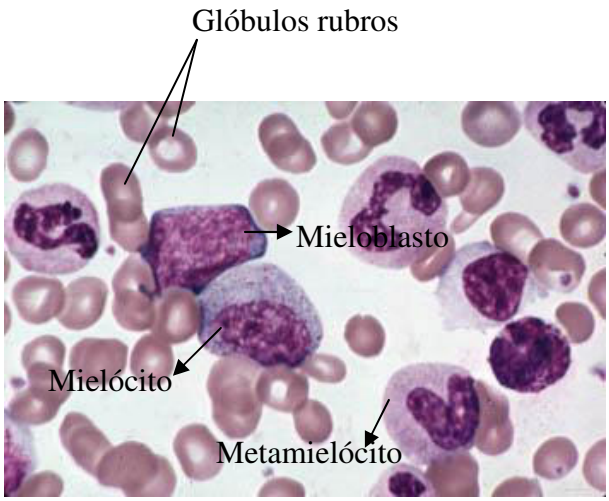
Qualquer neuroblastoma tem que ser submetido à análise do N-MYC e muitas vezes também ao estudo do cariótipo. Um neuroblastoma com amplificação do N-MYC, com delecção terminal do braço curto do cromossoma 1, tem valor prognóstico. Um neuroblastoma com amplificação do N-MYC tem pior prognóstico do que aquele que não tem, e isto é muito importante para saber o tipo de terapêutica a dar a cada doente. Têm ideia quais é que são os outros factores de prognóstico do neuroblastoma? O estadio (sempre importante em qualquer neoplasia) e depois a idade (uma criança com menos de um ano de idade tem sempre melhor prognóstico, a idade muito jovem é um factor de bom prognóstico). Estes são os dois factores mais importantes, a seguir vem o N-MYC.

CASO 8

Indivíduo de género feminino, de 44 anos, apresentava queixas de fadiga, perda de peso e mal-estar abdominal com 2 meses de evolução. O exame físico evidenciou esplenomegalia; o exame do sangue periférico revelou 225.000 leucócitos/mm^3 (normal: 4,1-10,9X10^3) a maioria dos quais de linhagem mielóide, em estadios finais de diferenciação. A Fig. 21 documenta o esfregaço sanguíneo (A) e o cariótipo obtido a partir dos leucócitos do sangue periférico (B).

Que causas é que vocês conhecem para leucositose? Inflamação (claro que nunca é uma leucocitose que chegue a estes valores. Isto é uma leucocitose claramente neoplásica)

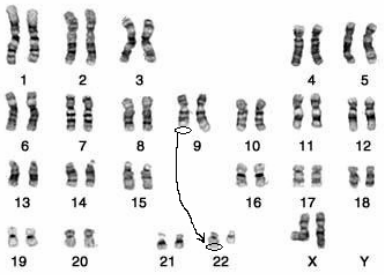
- Identifique os elementos anormais que observa na Fig. 21A.



Isto é um esfregaço do sangue periférico.

Que células é que vêm aqui? Glóbulos rubros, polimorfonucleares (PMN). E agora reparem, temos aqui células que não deviam estar no sangue periférico, são células mielóides muito imaturas, nomeadamente esta célula aqui. Reparem que é uma célula que quase só tem núcleo, tem muito pouco citolplasma, é um mieloblasto. Ninguém vos vai pedir para identificarem estas células. Depois têm aqui uma célula mielóide um bocadinho mais madura, que se chama mielócito ou pró-mielócito. E depois têm aqui outra ainda mais madura, que se chama metamielócito. Mas tudo isto são células que não deviam andar em circulação. Se isto fosse um esfregaço da medula óssea seria normal, mas é um esfregaço de sangue periférico.

- Que anomalias estão documentadas na Fig. 21B? Quais são as suas consequências? Qual é o diagnóstico que propõe?



Foi feito um cariótipo dos leucócitos desta doente.

Conseguiram ver qual é a anomalia? Reparem que estão aqui dois cromossomas 22, sendo que este tem mais um pedacinho, é mais comprido, e têm ali um cromossoma 9 que está um bocadinho mais curto. Portanto, há aqui alterações dos cromossomas 9 e 22.

Portanto, nós estamos perante um caso de uma doente, com um quadro de doença sistémica, que tem uma leucocitose muitíssimo acentuada, e em cujo sangue periférico detectamos células imaturas mielóides e que ainda por cima tem um cariótipo com alterações dos cromossomas 9 e 22.

Qual é o diagnóstico? **Leucemia mielóide crónica**. Isto é uma história muito característica.

O que é uma leucemia mielóide? É uma neoplasia de células da linhagem mielóide.

As leucemias mielóides crónicas caracterizam-se por uma leucocitose muito acentuada, pela presença de células imaturas na circulação, mas células que ainda têm alguma diferenciação, ou seja, nós ainda vemos algumas células maduras. Ao contrário, por exemplo, de uma leucemia mielóide aguda, onde nós só vemos células muito imaturas.

A translocação 9/22 o que é que vai condicionar? Vai fazer com que se forme um cromossoma 22 anormal, que se chama cromossoma de *Philadelphia (Ph),* que aparece em cerca de 95% dos casos de leucemia mielóide crónica. Esta translocação dá origem a um gene híbrido, que se chama gene BCR-ABL (ABL vem de Abel, que foi o 1º doente em que foi detectada esta anomalia). O ABL está no cromossoma 9 e ele vai-se juntar ao cromossoma 22 no ponto do BCR, vai-se fundir com ele. No cromossoma 22 vai-se formar este gene de fusão, que vai fazer com que a actividade tirosina-cinase do ABL passe a estar activa. O ABL é um gene que tem uma actividade tirosina-cinase, que normalmente está

reprimido. A partir do momento em que se dá a translocação ele é activado, ou seja, muito facilmente as células entram em proliferação.

- Qual é o papel da anomalia molecular no desenvolvimento da doença? Identifique os genes em questão.

Iniciador/transformador.

É um papel iniciador, inicia a doença e depois vai condicionar com aquela activação da actividade tirosina-cinase do ABL, e vai dar origem à formação de um gene de fusão que funciona como um oncogene.

- Em que grupos de genes pode "classificar" o gene funcionalmente alterado na doença documentada?

Oncogenes.

ABL – cinase da tirosina, envolvido na transdução do sinal (constitui um oncogene quando anormalmente activado) .

- Qual é a relevância clínica da anomalia molecular típica da doença documentada?

Actualmente no tratamento desta doença é usado um medicamento específico dirigido aqui contra a tirosina-cinase, um inibidor da tirosina-cinase. Faz com que estes doentes tenham remissões da doença durante vários anos. É um avanço terapêutico que aconteceu nos últimos anos.

E pronto o seminário acabou aqui, a professora não conseguiu terminar este caso clínico. Vamos contudo, tentar responder às seguintes questões, tendo como base apontamentos do último seminário da tarde, no qual este caso foi concluído. Pedimos desde já desculpas pelos possíveis erros…

A doente foi submetida a terapêutica médica e os valores hematológicos normalizaram ao fim de 1 mês. Cerca de 3 anos após o diagnóstico inicial, a doente apresentou queixas de dores ósseas e perda de peso acentuada; nesta

fase, o exame físico revelou esplenomegalia maciça e as Fig. 22 e 23 documentam os resultados de exames laboratoriais efectuados em amostras de sangue periférico.

- Observe a morfologia e o cariótipo documentados, respectivamente, na Figs. 22A e 22B e identifique as diferenças relativamente aos dados da Fig. 21A e 21B. Que diagnóstico é possível estabelecer?

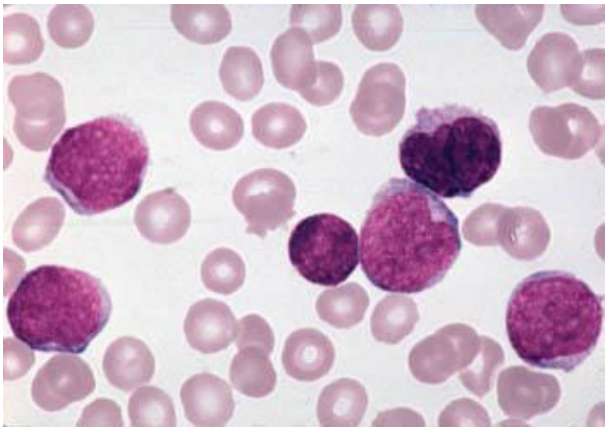


Fig. 22.A

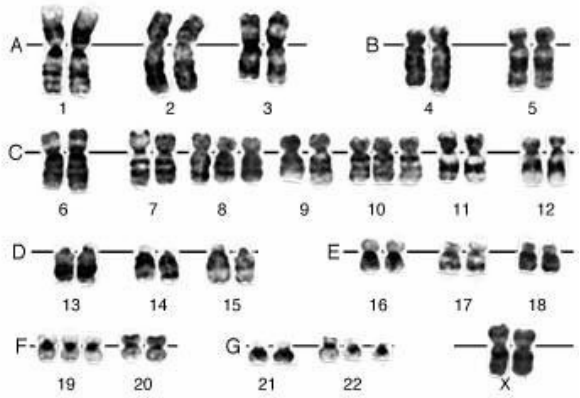
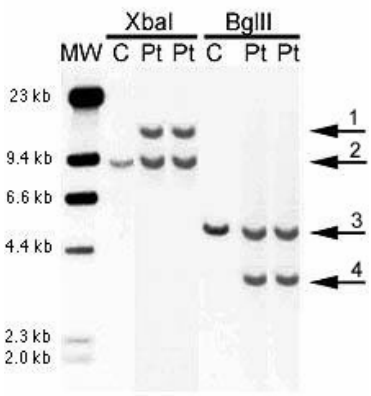


Fig. 22 B

Diagnóstico de Leucemia aguda. Sempre que há progressão da doença, há maior número de anomalias cromossómicas.

As Fig. 23 e 24 documentam estudos complementares efectuados para esclarecimento da relação entre os 2 episódios relatados.

- Qual foi a técnica utilizada no estudo documentado na Fig. 23? A que correspondem as bandas assinaladas 1, 2, 3 e 4? Como interpreta os resultados documentados?



MW → marcador do peso molecular
C → controlo
Pt → material do doente

Estudos feitos com enzimas de restrição diferentes. Rearranjo aparece no 1.º e 2.º episódio. Mesma neoplasia mas com expressões diferentes.

(2) Marcação também no controlo – normal.
(4) Não há marcação do controlo – Bandas onde há rearranjo do BCR não tem indicação no controlo

- O resultado de estudo efectuado a partir de RNA extraído dos leucócitos da doente na fase inicial da doença (PT) e no 2º episódio (PT*) está documentado na Fig. 24. Qual foi a técnica utilizada? A que correspondem as bandas obtidas e como interpreta o resultado? Que vantagens oferece a técnica documentada sobre a técnica utilizada na Fig. 23?

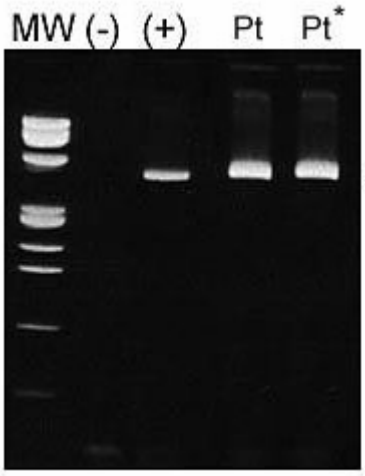


Fig. 24

Controlo negativo → sem rearranjo/ sem BCR/ABL
Alterações idênticas no 1.º e 2.º episódio.
Técnica: RT-PCR
Mesmo foco neoplásico o que permite o que permite estabelecer relação entre os dois episódios.

Palavras do Glossário:

ORGANELOS/CÉLULAS/TECIDOS/ÓRGÃOS/LOCALIZAÇÕES

Brônquio
Colo do útero
Endométrio
Fígado
Gânglios linfáticos
Glândulas salivares
Íleon
Leucócito(s)
Medula óssea
Osso(s)
Osteoblasto
Ovário(s)
Núcleo
Partes moles
Pulmão(ões)
Rim(ns)
Suprarrenal(ais)
Suprarrenal (córtex)
Suprarrenal (medular)
Tireóide
Tubo digestivo

MICROORGANISMOS/OUTROS/AGENTES AGRESSORES
HPV(Human papilloma vírus)
HPV tipo 16
HPV tipo 18
Tabaco

MECANISMOS/LESÕES/MEDIADORES DOS PROCESSOS DEGENERATIVOS, INFLAMATÓRIOS E NEOPLÁSICOS

Anaplasia
Angiogénese
Apoptose
Cinases
Diferenciação
Exulceração
Generalização neoplásica
Iniciação neoplásica
Invasão
Lesão neoplásica
Metaplasia

Metastização
Polimorfismo(s)
Proliferação
Rearranjo
Reparação do ADN (excisão de nucleotídeos)
Translocação(ões)
Ulceração

GENES /PRODUTOS DE GENES/ BLOQUEADORES DE GENES/MARCADORES CELULARES E EXTRACELULARES

BAX
BCR/ABL
Gene(s) supressor(es) tumoral(ais)
p21
p53
Rb (Retinoblastoma gene)

MÉTODOS / PROCEDIMENTOS

Estadiamento (TNM)
Hibridização in situ fluorescente (FISH)
PCR (Polymerase chain reaction)
RT-PCR (Reverse transcriptase - Polymerase chain reaction)

NEOPLASIAS/LESÕES NEOPLASIFORMES/LESÕES PRECURSORAS/LESÕES PRÉ-MALIGNAS

Adenocarcinoma
Adenocarcinoma endometrióide
Adenoma
Adenoma folicular
Carcinoma
Carcinoma epidermóide (escamoso; pavimentoso)
Carcinoma in situ
Cistoadenoma
Displasia
Leiomioma
Leiomiossarcoma
Leucemia
Leucemia mieloide crónica
Metastase(s)
Neoplasia
Neoplasia benigna
Neoplasia maligna

Neuroblastoma
Osteossarcoma
Papiloma
Pólipo
Pólipo endometrial
Sarcoma(s)

DOENÇAS/SINDROMES

Doença neoplásica
Síndrome de Li-Fraumeni

Agradecimentos: pelas respostas não respondidas do nosso seminário ☺
Alexandre Kirchhofer
Patrícia Fernandes

Susana Sá
Tânia Borges
Turma 13
Dúvidas, erros, etc… *sa_susana@hotmail.com ou tania_borges_@hotmail.com*