

NEUROBLASTOMA OLFATÓRIO EM ANIMAIS

Ellen Cristina de Oliveira<sup>1\*</sup>, Roselene Ecco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte/MG – Brasil – \*Contato: ellen.oliveira06@gmail.com

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

Existem diversos tumores que podem se originar a partir dos vários tipos de tecidos que compõem as paredes da cavidade nasal e dos seios paranasais<sup>1</sup>. Enquanto em gatos são raros os tumores nessa região anatômica<sup>1,2,3</sup>, em cães a frequência estimada de tumores de cavidade nasal e seios paranasais é descrita com mais frequência, porém sua prevalência nessa espécie varia conforme o critério de correlação utilizado<sup>1</sup>. A classificação de neoplasias epiteliais da cavidade nasal de animais domésticos proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece morfologicamente nove tipos diferentes de tumores epiteliais malignos, e dentre eles estão os neuroblastomas olfatórios<sup>4</sup>. Embora incomum<sup>1,5,6</sup>, essa neoplasia já foi descrita em humanos<sup>8</sup>, cães<sup>9</sup>, gatos<sup>2</sup>, ratos<sup>7</sup>, equinos<sup>10</sup>, vacas<sup>11,12</sup> e em um macaco-cinomolgo (*Macaca fascicularis*)<sup>13</sup>. O epitélio olfatório é singular dentre as estruturas neuronais, pois as células basais retêm a capacidade de divisão e diferenciação para se tornarem células sustentaculares ou células neurosensoriais bipolares<sup>5</sup>. Em decorrência disso, hipóteses apontam células-tronco olfatórias como possível origem desse tumor, de modo que a migração de neurônios imaturos para o bulbo olfatório, que ocorre tanto durante o desenvolvimento embrionário quanto pós-natal, possa ter relação com o desenvolvimento dessa neoplasia<sup>3,5,6,14</sup>. Dados agrupados de grandes séries de tumores nasossinusais indicam um risco levemente maior em machos, principalmente para o neuroblastoma olfatório, cuja proporção de ocorrência relatada entre machos e fêmeas foi de 4:1<sup>1</sup>. Embora tenha sido a maior dentre as neoplasias investigadas, a significância dessa diferença é atualmente desconhecida e requer investigação adicional. Em cães, há evidências de que os neuroblastomas olfatórios tendem a ocorrer em idades mais avançadas do que outros tipos de tumores, mas esses achados devem ser interpretados com cautela devido ao número limitado de casos relatados, e mais pesquisas são necessárias para confirmar esta hipótese<sup>1</sup>. O objetivo do seguinte trabalho é elucidar, dentre as neoplasias que se originam na cavidade nasal nas espécies domésticas, as principais características macroscópicas, anatomopatológicas e imuno-histoquímicas do neuroblastoma olfatório.

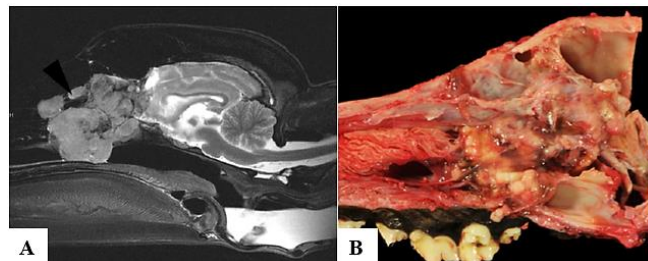
METODOLOGIA

Para esse estudo, foi realizada a busca de informações em livros como *Tumors of the Respiratory Tract*, *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals*, *Histological Classification of Tumors of the Nervous System of Domestic Animals* e *Atlas of Tumor Pathology*. Também foi realizada a busca de artigos em revistas científicas indexadas e referenciadas na patologia veterinária, utilizando os descritores “esthesioneuroblastoma”, “olfactory neuroblastoma”, “nasal cavity”, “histopathology”, “immunohistochemistry”, “electron microscopy” e “MRI”, em todo o intervalo de tempo disponível.

RESUMO DE TEMA

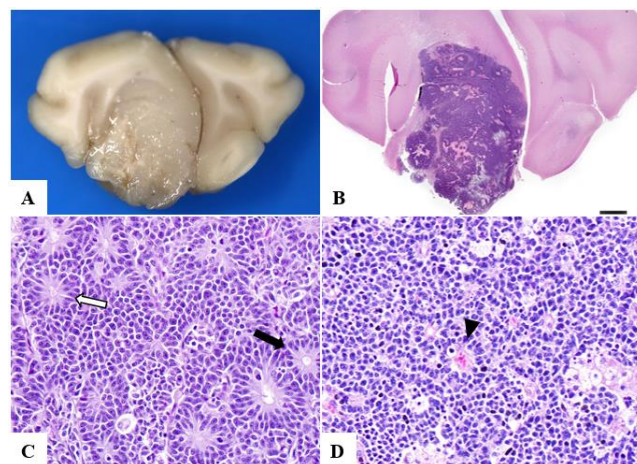
O neuroblastoma olfatório é um tipo raro de tumor maligno de origem neuroectodérmica, chamado também de estesonuroblastoma. Ele se origina do neuroepitélio olfatório e tem sua formação na cavidade nasal superior, próximo à região da placa cribiforme<sup>2,3,5</sup>. Os tumores são localmente agressivos e tendem a invadir a placa cribiforme, progredindo até a cavidade craniana e o encéfalo, provocando aumento da pressão intracraniana, herniação transforaminal e transtentorial<sup>1,5,6</sup>. Os sinais clínicos são variáveis e inespecíficos, como descarga nasal serosa ou serosanguinolenta, epistaxe unilateral, estridores e respiração paroxística inspiratória, perda de apetite e disfunção do sistema nervoso central, levando a alterações do comportamento e agressividade<sup>2,9</sup>. Macroscopicamente, os neuroblastomas olfatórios são massas brancas ou marrom-acinzentadas, firmes e gelatinosas, com expansão local e destruição das conchas nasais e extensão através da placa cribiforme em direção aos bulbos olfatórios (Fig. 1B e 2A)<sup>6</sup>. Há relatos de metástase para os linfonodos regionais e estruturas oculares em animais domésticos, e em

um caso de um galgo afegão<sup>15</sup> houve metástase distante para o fígado e os pulmões.



**Figura 1:** Neuroblastoma olfatório, cavidade nasal, cão. **A)** Massa neoplásica na cavidade nasal ao nível da lâmina crivosa (cabeça de seta), invadindo a região de bulbo olfatório. Ressonância magnética. **B)** Há uma massa tecidual esbranquiçada, obstruindo o meato nasal. (Fonte: SIUDAK et al., 2015).

Histologicamente, a morfologia dos neuroblastomas olfatórios é diversificada e possui vários subtipos. Os tumores bem diferenciados possuem lóbulos bem delimitados sustentados por um estroma fibroso vascularizado (Fig. 2B), e pleomorfismo, atividade mitótica elevada e necrose não são comuns<sup>2</sup>. O tumor é composto por ilhas ou aglomerados de células predominantemente cúbicas a colunares, com pequena quantidade de citoplasma, núcleos redondos com cromatina finamente granular, nucléolos discretos e margens celulares indistintas, com uma matriz fibrilar discreta<sup>5,6</sup>. Ocasionalmente em cães e frequentemente em gatos, as células neoplásicas formam rosetas do tipo Homer-Wright (Fig. 2D) e do tipo Flexner-Wintersteiner (Fig. 2C)<sup>6</sup>. Em tumores pouco diferenciados, a arquitetura lobular é reduzida, as células são mais pleomórficas, a taxa mitótica é alta e há variado grau de necrose<sup>2</sup>.



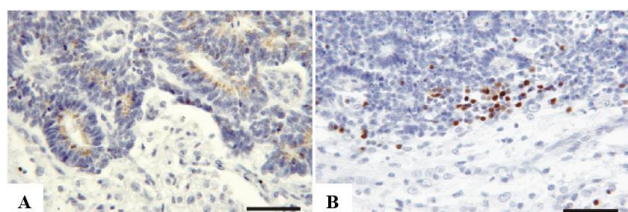
**Figura 2:** Encéfalo, cão. **A)** Em lobo frontal esquerdo do encéfalo, há uma massa focal, branco-acinzentada e gelatinosa, que se comunica com a cavidade nasal. **B)** Na submacroscopia, observa-se uma neoproliferação bem delimitada, porém infiltrativa. **C e D)** Nota-se que a neoformação é altamente celularizada e composta por agregados de células neoplásicas que se organizam em ácinos, rosetas e pseudorosetas, sustentadas por escasso estroma fibrovascular. As rosetas por vezes apresentam um lúmen distinto (Flexner-Wintersteiner) (seta preta), ou contêm processos citoplasmáticos fibrilares (Homer-Wright) (seta branca). Também se observa pseudorosetas perivasculares menos frequentes (cabeça de seta). HE. (Fonte: Animal Medical Center. Disponível em: [https://www.askjpc.org/wsc/wsc\\_showcase2.php?id=emNLREtBUUJ0cXp3R0lv aUh6SFh2dz09](https://www.askjpc.org/wsc/wsc_showcase2.php?id=emNLREtBUUJ0cXp3R0lv aUh6SFh2dz09). Acesso em: 16 de abril de 2023).

A graduação histológica é um conjunto de critérios estabelecidos para avaliar e definir um prognóstico, além de prever a recorrência<sup>2</sup>. Em humanos, existe a classificação de Hyams, um sistema estabelecido para a classificação de neuroblastomas olfatórios que leva em consideração o

# XI Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente



grau de diferenciação celular e o índice mitótico<sup>2,16</sup>. Esse sistema inclui quatro graus, sendo que tumores de baixo grau (I e II) têm uma sobrevida de cinco anos a mais do que tumores de alto grau (III e IV)<sup>4,17</sup>, porém existem poucos relatos sobre o uso desse sistema de classificação para neuroblastomas olfatórios em animais. Há um estudo utilizando a classificação de Hyams que avaliou os neuroblastomas olfatórios em cães e gatos, considerando também arquitetura lobular, pleomorfismo nuclear, matriz fibrilar, rosetas, mitoses, necrose e mineralização. Em uma série de trinta casos, os graus II e III foram os mais encontrados em ambas as espécies, e os tumores felinos apresentaram maior diferenciação e, conseqüentemente, graus mais baixos. Além disso, rosetas foram mais frequentes em tumores felinos do que em tumores caninos<sup>2</sup>. Neuroblastomas podem ser positivos para uma variedade de marcadores imuno-histoquímicos neuronais e gliais, mas é importante ter cautela ao interpretar marcadores neuroendócrinos, uma vez que alguns marcadores como cromogranina A e sinaptofisina também podem marcar alguns tumores com padrões de adenocarcinoma e carcinoma neuroendócrino<sup>1,6</sup>. O marcador S-100, utilizado em humanos e específico para as células sustentaculares que rodeiam aglomerados de células neurais que não se coram pelas técnicas histológicas de rotina, não é eficaz em tecidos caninos<sup>1</sup>. O marcador TuJ-1, por sua vez, mostrou-se eficaz em um estudo utilizando nove cães, cujo resultado mostrou forte imunorreatividade citoplasmática de células tumorais<sup>18</sup>. O antígeno nuclear neuronal (NeuN) é considerado um marcador confiável de tumores neuronais e neuroendócrinos em humanos, mas um estudo realizado em felinos com neuroblastoma olfatório demonstrou que esse marcador não foi positivo nas regiões centrais de rosetas, diferentemente do padrão encontrado em cães nesse mesmo estudo (Fig. 3A e 3B)<sup>2</sup>. A proteína 2 associada a microtúbulos (MAP-2), um marcador específico de neurônios, é relatado como positivo em 21 de 22 casos de neuroblastomas nasais em cães e gatos, embora sejam casos sem confirmação por microscopia eletrônica<sup>1</sup>.



**Figura 3:** Neuroblastoma olfatório. Marcação positiva para NeuN em células neoplásicas de neuroblastoma olfatório em cão (A) e gato (B), exibindo diferentes padrões de marcação. IHQ. (Fonte: BROSINSKI K et al., 2012).

A sua similaridade histológica com características celulares encontradas em tumores neuroendócrinos, juntamente com a baixa especificidade em espécies domésticas dos marcadores de imuno-histoquímica usados para diagnosticar tais tumores em humanos, tornam o diagnóstico confirmatório dependente da análise de características específicas observadas na microscopia eletrônica, como a presença de grânulos neurosecretórios densos e processos celulares contendo neurofilamentos microtubulares<sup>1,2</sup>. Embora as características de imagem na ressonância magnética (Fig. 1A) não sejam específicas, a presença de uma massa em região caudal da cavidade nasal pode indicar uma suspeita de neuroblastoma olfatório<sup>6</sup>. Outros diagnósticos diferenciais incluem carcinoma neuroendócrino, carcinoma indiferenciado da cavidade nasal e melanoma maligno<sup>2,4</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora haja tentativas de correlação entre fatores predisponentes como idade<sup>1</sup>, sexo<sup>1</sup>, fatores ambientais<sup>19</sup>, comorbidades<sup>14,20</sup> e substâncias carcinogênicas<sup>7</sup>, a maior parte delas ainda não é comprovada, evidenciando o quanto a patogênese desse processo neoplásico ainda requer análises mais aprofundadas. Destaca-se que, apesar de exames complementares mais avançados e detalhados como a ressonância magnética e a microscopia eletrônica estarem presentes em vários trabalhos que caracterizam os neuroblastomas olfatórios, essas técnicas não são facilmente disponíveis na rotina diagnóstica no Brasil. Em decorrência disso, no exame *post mortem*, é de extrema relevância para o diagnóstico associar o histórico, se disponível, ao exame macroscópico sistemático da cabeça, considerando que os neuroblastomas olfatórios têm

sua origem no epitélio olfatório. Mediante suspeita, deve-se realizar a secção sagital do crânio ao longo da linha média, buscando localizar o ponto inicial do tumor na cavidade nasal e identificar a sua infiltração na base da cavidade craniana. Ainda, dadas as semelhanças na histopatologia, ultraestrutura e imuno-histoquímica entre os neuroblastomas olfatórios em humanos e animais<sup>3</sup>, a utilização dos sistemas de classificação e gradação em humanos pode ser benéfica no prognóstico desses tumores em pacientes veterinários. A longo prazo, por se tratar de uma condição infrequente nas espécies domésticas, as pesquisas acadêmicas focadas em levantamentos de casos são essenciais para reunir informações importantes que podem ajudar a criar futuros modelos animais de gradação, além de permitir que o patologista e o clínico tenham informações prognósticas importantes e possam desenvolver novas estratégias de tratamento, melhorando a sobrevida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MEUTEN, D.J. et al. Tumors of the Respiratory Tract. In: Tumors in domestic animals. John Wiley & Sons, p. 467-498, 2016.
2. BROSINSKI, K. et al. Olfactory neuroblastoma in dogs and cats: a histological and immunohistochemical analysis. *J comp Pathol.* 146:152-159, 2012.
3. LUBOJEMSKA, A. et al. Of mice and men: olfactory neuroblastoma among animals and humans. *Vet Comp Oncol.* 14(3):e70-e82, 2016.
4. WENIG, B.M. et al. Pathology and genetics of head and neck tumours. In: World Health Organization Classification of Tumours, L Barnes, JW Eveson, P Reichart, D Sidransky, Eds., IARC Press, Lyon, pp. 66e70, 2005.
5. CANTILE, C.; YOUSSEF, S. Nervous system. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 1, p. 250, 2016.
6. VAN WINKLE, T.J. Histological Classification of Tumors of the Nervous System of Domestic Animals. Washington DC, World Health Organization / Armed Forces Institute of Pathology (Second Series, vol. 5), 1999.
7. GARCIA, H. et al. Carcinogenicity of nitrosothiomorpholine and 1-nitrosopiperazine in rats. *Z Krebsforsch.* 74:179-184, 1970.
8. FARAGALLA, H.; WEINREB, I. Olfactory neuroblastoma: A review and update. *Adv Anat Pathol.* 16:322-331, 2009.
9. MATTIX M.E. et al. Olfactory ganglioneuroblastoma in a dog: A light, ultrastructural, and immunohistochemical study. *Vet Pathol.* 31:262-265, 1994.
10. YAMATE, J. et al. Olfactory neuroblastoma in a horse. *J Vet Med Sci.* 68:495-498, 2006.
11. ANDERSON, B. C.; CORDY, D. R. Olfactory neuroblastoma in a heifer. *Veterinary Pathology*, v. 18, n. 4, p. 536-540, 1981.
12. HAYNES J.S.; LEININGER J.R. Malignant neuroblastoma in a cow. *Vet Pathol.* 21:610-612, 1984.
13. CORREA, P. et al. Olfactory neuroepithelioma in a cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *J Med Primatol.* 1975; 4:51-61.
14. SCHRENZEL, M.D. et al. Type C retroviral expression in spontaneous feline olfactory neuroblastomas. *Acta Neuropathol.* 80(5):547-53, 1990.
15. SIUDAK, K. et al. Metastasizing esthesioneuroblastoma in a dog. *Vet Pathol.* 52(4):692-695, 2015.
16. HYAMS V.J. Tumors of the upper respiratory tract and ear. In: Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, Fascicle 25, VJ Hyams, JG Batsakis, L Michaels, Eds., Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, pp. 240e248, 1988.
17. MILLS, S.E. et al. Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. In: Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 26, J Rosai, Ed., Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, pp. 153e163, 2000.
18. CHURCH, M. et al. Clinical outcomes, ultrastructure and immunohistochemical features of canine high-grade olfactory neuroblastoma. *Veterinary and comparative oncology*, v. 17, n. 4, p. 578-584, 2019.
19. HAYES, H.J. et al. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in dogs: descriptive epidemiology. *Cornell Vet* 72:168-179, 1982.
20. CANDINI, D. et al. How behavioral changes can indicate serious cerebral pathology: a case report of concomitant olfactory neuroblastoma and distemper virus encephalitis in a Swiss Shepherd Dog. *Veterinary Sciences*, v. 4, n. 3, p. 42, 2017.