

# Hamartoma adenomatóide epitelial respiratório: Caso clínico e revisão da literatura

## Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma: Case report and literature review

Daniel Miranda • Joana Guimarães • Filipa Moreira • Sara Pereira

### RESUMO

Os hamartomas são lesões benignas, resultantes de uma diferenciação aberrante que produz uma massa de células maduras e especializadas semelhantes às encontradas no tecido originário mas cuja arquitetura histológica se encontra alterada, não reproduzindo a arquitetura normal do tecido circundante. Apesar de, habitualmente, terem origem no pulmão, fígado ou baço, têm sido reportadas localizações mais incomuns como no tracto aero-digestivo. O hamartoma adenomatóide epitelial respiratório é uma lesão rara, cuja patogenia permanece desconhecida.

Surgem ao nível da cavidade nasal, seios peri-nasais e nasofaringe, afectando predominantemente indivíduos do sexo masculino entre a 3ª e 9ª décadas de vida.

As manifestações clínicas são semelhantes às dos tumores benignos naso-sinusais tendo, geralmente, uma evolução indolente.

O diagnóstico é feito por biópsia e exame histopatológico.

O tratamento preconizado é a cirurgia, estando associado a bom prognóstico.

Os autores apresentam um caso clínico de um doente do sexo masculino, 62 anos de idade, com queixas de obstrução nasal esquerda de instalação insidiosa e evolução progressiva. À rinoscopia anterior apresentava uma massa de aspecto polipoide que ocupava a totalidade da fossa nasal esquerda. Realizou tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear dos seios perinasais que revelou ocupação da fossa nasal esquerda por massa de tecidos moles. O doente foi

submetido a cirurgia endoscópica naso-sinusal para exérese da lesão. O exame histopatológico relevou tratar-se de um hamartoma adenomatóide epitelial respiratório.

Palavras-chave: hamartoma adenomatóide epitelial respiratório, tumor nasal.

### ABSTRACT

*Hamartomas are benign lesions resulting from an aberrant differentiation which produce a mass of mature and specialized cells resembling those found in the tissue of origin but with a disorganized architecture. Besides their tendency to originate in lung, liver or spleen, uncommon localizations in the superior aerodigestive tract have been reported. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma is a rare lesion which pathogeny remains unknown.*

*They occur in the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx predominantly affecting males in the third to ninth decades of life.*

*The clinical presentation is the same of benign nasosinusal tumours, having an indolent progression.*

*Diagnosis arrives as a biopsy and histological examination findings*

*The preferred treatment is surgical excision usually with an excellent prognosis.*

*We present a case of a 62-year-old male patient with complaints of insidious and progressive left nasal obstruction sensation. The physical examination showed a polypoid masse occupying the totality of left nasal cavity. The computerized tomography and nuclear magnetic resonance showed soft tissue mass in the left nasal cavity. The patient underwent functional sinus surgery with lesion excision. The histological examination reveals the presence of a respiratory epithelial adenomatoid hamartoma.*

*Keywords: Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma, nasal tumour.*

#### Daniel Miranda

Interno de Formação Específica do Serviço de Otorrinolaringologia – Hospital de Braga

#### Joana Guimarães

Interna de Formação Específica do Serviço de Otorrinolaringologia – Hospital de Braga

#### Filipa Moreira

Interna de Formação Específica do Serviço de Otorrinolaringologia – Hospital de Braga

#### Sara Pereira

Interna de Formação Específica do Serviço de Otorrinolaringologia – Hospital de Braga

#### Correspondência:

Daniel Miranda

Serviço de Otorrinolaringologia – Hospital de Braga

Sete Fontes – S. Victor

4701-901 Braga

Telefone: 253 027 000 Fax: 253 027 999.

E-mail: alvesmiranda@gmail.com

Apresentado no 59º Congresso Nacional da Sociedade Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, Viseu, 2012.

### INTRODUÇÃO

O termo hamartoma, introduzido em 1904 por Albrecht, deriva do grego hamartia, que significa erro. Os hamartomas resultam de uma diferenciação aberrante que produz uma massa desorganizada de células maduras e especializadas semelhantes às do restante órgão mas que não reproduzem a arquitetura normal do tecido circundante<sup>1</sup>. São lesões benignas

que, ao contrário das neoplasias, não apresentam capacidade de crescerem continuamente, resultando numa proliferação auto-limitada. Habitualmente, têm origem a nível do pulmão, fígado, baço, rim e intestino mas localizações incomuns têm sido reportadas a nível do tracto aero-digestivo.

Os hamartomas da região da cabeça e pescoço, em particular, das fossas nasais e seios peri-nasais, são muito raros<sup>2</sup>. Um tipo particular de hamartoma, descrito pela primeira vez em 1995 por Wenig e Heffner, é o hamartoma adenomatóide epitelial respiratório (HAER)<sup>3</sup>.

Esta lesão surge em 70% dos casos ao nível da cavidade nasal, mais especificamente na região posterior do septo nasal. Outros locais de ocorrência são os seios peri-nasais (etmóide, frontal e maxilar) e a nasofaringe. A lesão não mostra predileção no que respeita à lateralidade e muitas vezes ocorre bilateralmente<sup>2,4</sup>.

Antes de 1995, apenas 13 casos de hamartomas nasais tinham sido reportados. Em 2008, o número de casos reportados na literatura médica era de 60, confirmando a baixa incidência destas lesões<sup>4</sup>.

### DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 62 anos, soldador reformado, referenciado à consulta externa de ORL por queixas de obstrução nasal esquerda cuja data de início não sabia determinar, insidiosa e de evolução progressiva. Sem outras queixas do foro rinológico.

Antecedentes pessoais patológicos de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, cardiopatia isquémica, obesidade e síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Ao exame físico, apresentava à rinoscopia anterior, massa de aspecto polipóide, não friável, ocupando a totalidade da fossa nasal esquerda com proclividade para o vestibulo nasal impossibilitando a realização de exame endoscópico.

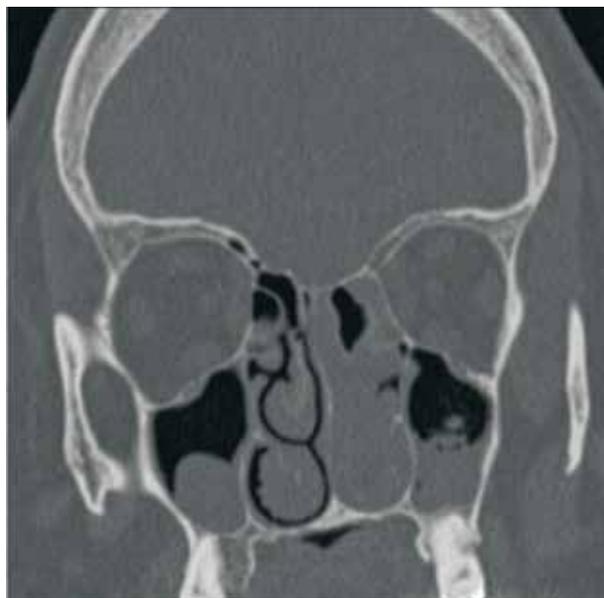
Requisitada tomografia computadorizada dos seios perinasais (TC-SPN) que revelou: "formação polipóide nasal esquerda que ocupava a fossa nasal estando em continuidade com componente polipóide frontal através do recesso frontal e labirinto etmoidal através de solução de continuidade óssea do labirinto etmoidal anterior. A neo-formação condicionava alargamento da fenda olfactiva, lateralização do corneto médio esquerdo com erosão óssea do mesmo e desmineralização do corneto inferior. Apresentava também espessamento inflamatório do seio frontal esquerdo, das restantes células do labirinto etmoidal e dos seios maxilares com quistos de retenção" (Fig. 1-2)

Realizada biopsia da lesão mas cujo resultado anatomopatológico foi inconclusivo.

Devido ao facto de se tratar de uma lesão unilateral, ser observada erosão do corneto médio esquerdo e desmineralização do inferior e para melhor esclarecimento da relação com as estruturas do sistema nervoso central

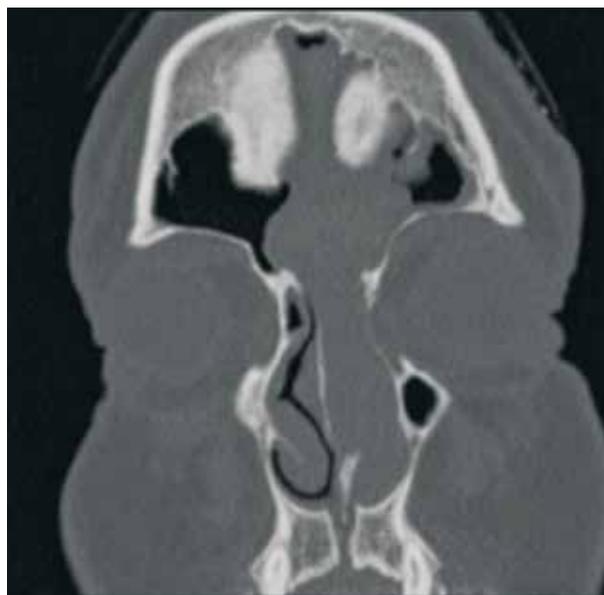
### FIGURA 1

**TC-SPN (corte coronal):** neoformação condicionando alargamento da fenda olfactiva, lateralização do corneto médio esquerdo com erosão óssea do mesmo e desmineralização do corneto inferior.



### FIGURA 2

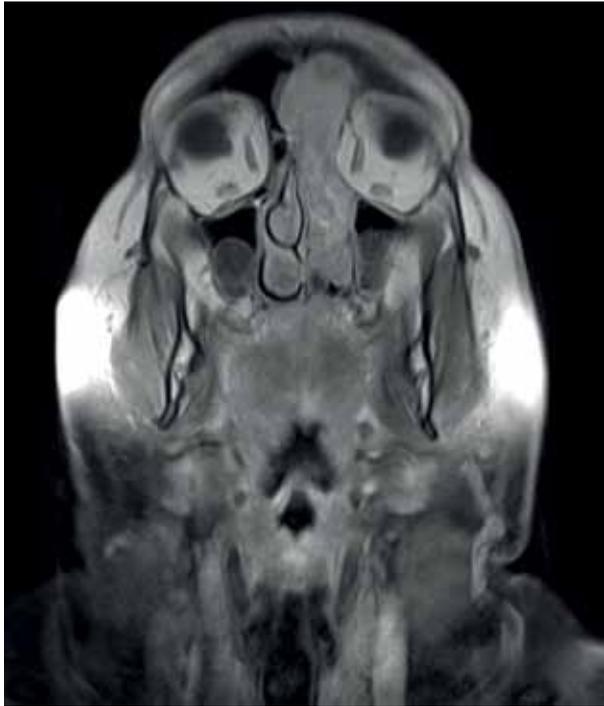
**TC-SPN (corte coronal):** formação polipóide nasal que ocupa a totalidade da fossa nasal esquerda.



(SNC) foi sugerido o estudo complementar com RMN. Realizada ressonância magnética nuclear dos seios perinasais (RMN-SPN) que revelou: "formação polipóide naso-fronto-etmoidal esquerda que apresentava áreas de retenção mucosa crónica, com elevado conteúdo proteico, tipicamente hiperintenso em T1. Após a administração endovenosa de gadolínio, observou-se uma captação heterogénea, principalmente do componente nasal. Sinais de retenção mucosa,

**FIGURA 3**

**RMN-SPN ( corte coronal, T2):** formação polipóide naso-fronto-etmoidal esquerda



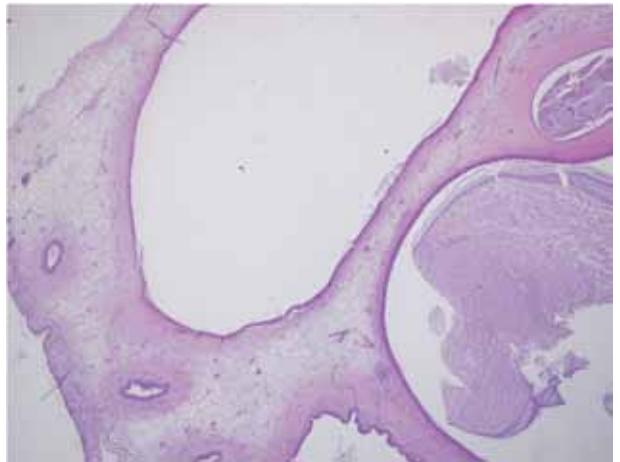
tipicamente hiperintensa em T2, do seio frontal esquerdo, das restantes células do labirinto etmoidal e dos seios maxilares” (Fig. 3).

Submetido a cirurgia endoscópica naso-sinusal (CENS) tendo realizado exérese da lesão e meatotomia média esquerda. Enviado produto para exame anatomo-patológico que relevou: “retalhos de tecido parcialmente revestido por epitélio em parte de tipo respiratório e em parte de tipo pavimentoso estratificado não queratinizado, ambos sem atipia, de córion com fibrose e edema, no seio do qual se distribuem glândulas de dimensões variáveis e algumas cisticamente dilatadas, revestidas por epitélio de tipo respiratório sem atipia. Ainda no córion, identificava-se infiltrado inflamatório de predomínio linfoplasmocítico, com presença de alguns polimorfonucleares eosinófilos, agrupamentos de histiócitos de citoplasma xantelesmizado e fendas de colesterol”. Este exame foi compatível com o diagnóstico de HAER (Fig. 4-5).

Após cirurgia referia melhoria das queixas de obstrução nasal não apresentando sinais de recidiva da lesão ao fim de 3 meses.

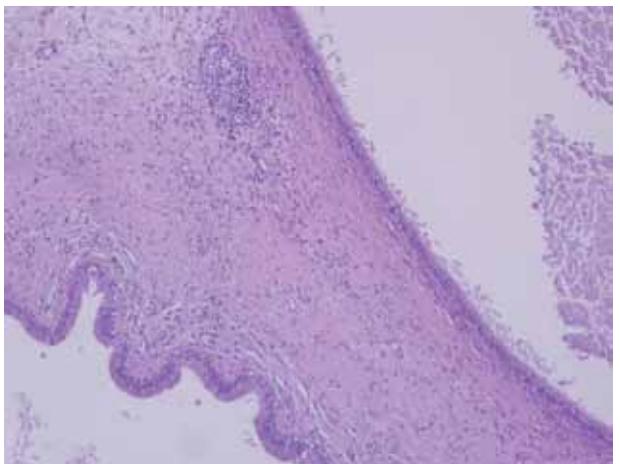
**FIGURA 4**

**Exame histopatológico (H&E, 2x):** profiferação glandular submucosa com glândulas quisticamente dilatadas preenchidas por material amorfo



**FIGURA 5**

**Exame histopatológico (H&E, 10x):** glândulas revestidas por epitélio do tipo respiratório. Córion com infiltrado do tipo linfoplasmocítico



## DISCUSSÃO

A maioria dos HAER ocorre em indivíduos do sexo masculino, entre a 3ª e 9ª décadas de vida, sendo a relação entre homens/mulheres cerca de 7:1 4.

Os mecanismos subjacentes à origem e ao desenvolvimento dos hamartomas permanecem desconhecidos. Foram colocadas duas hipóteses explicativas sobre a etiologia dos HAER. Alguns autores defendem que a sua origem é congénita enquanto outros advogam a hipótese que estados inflamatórios repetidos da mucosa nasal podem favorecer o seu aparecimento. Esta última é suportada pela associação dos HAER com polipose nasal e rinosinusite crónica<sup>5,6</sup>.

A apresentação clínica dos HAER é geralmente insidiosa com a duração da sintomatologia a variar entre poucos meses até 8 anos. Apresenta-se sob a forma de sinais e

**TABELA 1**Casos reportados na literatura médica. (segundo Jurado FX *et al.*, 2012)<sup>6</sup>

Referência	Nº de pacientes	Sintomas	Local de origem
Wenig e Heffner, 1995 <sup>3</sup>	31	Obstrução nasal, epistaxis, rinorreia.	Fossa nasal, seio frontal e etmóide, nasofaringe.
Himi <i>et al.</i> , 2002 <sup>8</sup>	1	Obstrução nasal, rinorreia.	Seio maxilar.
Endo <i>et al.</i> , 2002 <sup>9</sup>	1	Obstrução nasal, protusão do palato duro.	Fossa nasal.
Delbrouck <i>et al.</i> , 2004 <sup>10</sup>	1	Obstrução nasal, hipósμία, polipose nasal associada.	Fossa nasal.
Kessler e Unterman, 2004 <sup>7</sup>	1	Apresentação odontogénica.	Seio maxilar.
Athre e Ducic, 2005 <sup>11</sup>	1	Proptose, cefaleia.	Seio frontal.
Ingram <i>et al.</i> , 2006 <sup>12</sup>	1	Obstrução nasal, dor facial.	Fossa nasal.
Roffman <i>et al.</i> , 2006 <sup>13</sup>	2	Obstrução nasal, polipose nasal.	Fossa nasal, Pansinusal.
Lima <i>et al.</i> , 2006 <sup>14</sup>	15	Obstrução nasal, hipósμία.	Fossa nasal.
Liang <i>et al.</i> , 2007 <sup>2</sup>	1	Obstrução nasal, epistaxis.	Fossa nasal, seio maxilar e etmóide.
Caltabiano <i>et al.</i> , 2008 <sup>15</sup>	1	Obstrução nasal	Fossa nasal.
Gadja <i>et al.</i> , 2009 <sup>16</sup>	1	Obstrução nasal	Fossa nasal.
Cao <i>et al.</i> , 2010 <sup>5</sup>	3	Obstrução nasal, hipósμία.	Fossa nasal.
Seol <i>et al.</i> , 2010 <sup>17</sup>	1	Obstrução nasal	Fossa nasal.

sintomas inespecíficos, semelhantes aos da rinosinusite crónica, polipose nasal ou lesões neoplásicas das fossas nasais. Segundo dados constantes na literatura médica os principais sinais e sintomas associados aos HAER são: obstrução nasal, epistaxis, rinorreia, dor facial, proptose e hiposmia (ver Tabela 1)<sup>6</sup>. Pode também condicionar um desvio septal ou rinosinusite recorrente<sup>2,4</sup>. Foi reportado um caso no qual a apresentação clínica foi uma massa peri-apical num exame dentário de rotina<sup>7</sup>. Macroscopicamente os HAER apresentam uma aparência polipóide. Geralmente apresentam-se como massas de aspecto carnudo, firmes, de cor amarela a branca e de tamanho variado. Algumas lesões têm um aspecto edematoso e brilhante<sup>4</sup>.

No que respeita a exames complementares de diagnóstico, os HAER surgem na TC-SPN como uma massa de limites bem definidos podendo haver destruição óssea das áreas vizinhas. O achado mais frequente do HAER é uma opacificação do seio peri-nasal afectado com conexão ao septo nasal. A lesão apresenta um crescimento lento<sup>4,18</sup>. Lima *et al.* demonstrou que o HAER causa alargamento da fenda olfactiva, um achado

encontrado na TC. Em doentes com doença bilateral das fossas nasais, esta característica é importante para o diagnóstico diferencial com polipose nasal<sup>14</sup>.

Na RMN-SPN a lesão surge como hipointensa nas sequências ponderadas em T1 e hiperintensa heterogénea nas ponderações T2. Após a administração de gadolínio apresenta captação heterogénea do contraste.

Em muitos casos o diagnóstico é feito através da biopsia da lesão.

A nível histológico, a imagem dominante é a presença de proliferação glandular com aspecto polipóide. A proliferação geralmente é submucosa. As glândulas são revestidas por epitélio ciliado tipo respiratório com origem no epitélio de superfície. As glândulas apresentam forma redonda a oval, de tamanho pequeno a médio com dilatação proeminente. As glândulas estão separadas por estroma. O epitélio pode ser cubóide ou pavimentoso e muitas vezes é observada metaplasia do tipo glandular mucinoso. Ocasionalmente, o lúmen glandular é preenchido com material amorfo mucinoso ou eosinofílico. Alterações displásicas e neoplásicas

não são observadas. Papilomas invertidos e tumores fibrosos solitários foram observados em associação ao HAER. As alterações nucleares são mínimas. Quer as mitoses quer os nucléolos proeminentes são raros, o que suporta a ideia da natureza benigna destas lesões. Foram reportados 2 casos de HAER com diferenciação condro-óssea<sup>13</sup>.

Ozolek et al. conduziram um estudo imunohistoquímico no qual examinaram o perfil do HAER<sup>19</sup>. Verificaram que as células basais do HAER expressam proteína p63, apresentando um baixo índice proliferativo. A dosagem imunohistoquímica do MIB-1 (Ki-67) ajuda a diferenciar o HAER do adenocarcinoma das fossas nasais.

Verificaram também que o REAH expressa citoqueratina (CK)<sup>7</sup> sendo negativo para a CK20 e CDX-2.

Os principais diagnósticos diferenciais do HAER são a polipose naso-sinusal, o papiloma invertido e o adenocarcinoma das fossas nasais<sup>4,6</sup>. Os pólipos nasais, ao contrário do HAER, raramente mostram envolvimento da região posterior do septo. A nível histológico os pólipos nasais apresentam edema do estroma e uma mistura de células inflamatórias semelhantes ao HAER. No entanto, a presença de proliferação adenomatóide e a ausência de um componente de glândulas seromucosas permite diferenciar o HAER da polipose nasal. O papiloma invertido (PI) tal como o HAER tem origem no epitélio naso-sinusal. O PI caracteriza-se por um espessamento marcado da camada epitelial, enquanto o HAER apresenta um estrutura adenomatóide do epitélio respiratório, muitas vezes numa única camada. O adenocarcinoma das fossas nasais deriva do epitélio respiratório e das glândulas seromucosas das vias aéreas superiores. A nível histológico caracteriza-se por um crescimento glandular complexo com padrão cribiforme sem presença de estroma. É também possível observar glândulas individuais rodeadas por uma membrana basal eosinofílica. Existe uma variedade de diferentes tipos morfológicos de adenocarcinomas das fossas nasais, desde baixo grau (bem diferenciados) a alto grau (pouco diferenciados)<sup>6</sup>.

O tratamento preconizado é cirúrgico geralmente através de cirurgia endoscópica naso-sinusal (CENS). A excisão cirúrgica completa da lesão é curativa estando associada a um excelente prognóstico. As recidivas são raras quando a exérese da lesão é completa<sup>18</sup>.

## CONCLUSÃO

Os HAER são lesões raras, subdiagnosticadas, que devem ser tidas em conta no diagnóstico diferencial das neo-formações nasais. As suas manifestações clínicas e imagiológicas são inespecíficas e comuns a outras entidades clínicas. O diagnóstico é realizado através de biopsia e exame histopatológico. A análise imunohistoquímica pode ser útil no diagnóstico diferencial com outras lesões benignas e malignas. O tratamento é cirúrgico estando associado a excelente prognóstico.

Agradecimento ao Dr. Fernando Pardal, Director do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Braga, pela gentileza na cedência das imagens do exame histopatológico.

## Referências bibliográficas:

- 1 - Kumar V., Abbas AK, Fausto N., Neoplasia. Em: Kumar V. et al. Robbins and Cotran pathologic basis of human disease. 7ª ed. Filadélfia. Elsevier-Saunders Publishing Company; 2005.
- 2 - Liang J., O'Malley BW, Feldman M., Newman JG, A case of respiratory epithelial adenomatoid hamartomas. Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg. 28. 2007. 277-279.
- 3 - Wenig BM, Heffner DK. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the sinonasal tract and nasopharynx: a clinicopathologic study of 31 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1995; 104: 639-45.
- 4 - Fitzhugh VA, Mirani N. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma: a review. Head Neck Pathol. 2008; 2: 203-208.
- 5 - Cao Z., Gu Z., Yang J., Jin M. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma of bilateral olfactory clefts associated with nasal polyposis: three cases report and literature review. Auris Nasus Larynx. 37. 2010. 352-356.
- 6 - Jurado FX, Toste JM, Alobid I., Alós L. et al. The Importance of the Differential Diagnosis in Rhinology: Respiratory Epithelial Adenomatoid Hamartoma of the sinonasal tract. Acta Otorrinolaringol Esp. 2012; 63 (1); 55-61.
- 7 - Kessler HP, Unterman B. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma of the maxillary sinus presenting as a periapical radiolucency: a case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; 97: 607-12.
- 8 - Himi Y., Yoshizaki T., Sato K., Furukawa M., Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma of the maxillary sinus. J Laryngol Otol. 2002; 116: 317-8.
- 9 - Endo R., Matsuda H., Takahasi M., Hara M. et al. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas in the nasal cavity. Acta Otolaryngol. 2002; 122: 398-400.
- 10 - Delbrouk C., Fernandez AS, Choufani G., Hassid S. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas associated with nasal polyposis. Am J Otolaryngol. 2004; 25: 282-4.
- 11 - Athre R., Ducic Y. Frontal sinus hamartomas. Am J Otolaryngol. 2005; 26: 419-21.
- 12 - Ingram WF, Noone MC, Gillespie MB. Respiratory adenomatoid hamartoma: a case report. Ear Nose Throat J. 2006; 85: 190-2.
- 13 - Roffman E, Baredes S, Mirani N. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas and chondro-osseous respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the sinonasal tract: a case series and literature review. Am J Rhinol. 2006; 44: 264-9.
- 14 - Lima MB, Jankowsky R, Georgel T, et al. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma must be suspected on CT scan enlargement of the olfactory clefts. Rhinol. 2006; 20: 596-90.
- 15 - Caltabiano R., Cocuzza S., Maira S., Gurrera A. et al. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma: case report and literature review. Pathologica. 2008; 100: 185-8.
- 16 - Gadja M., Zagolski O., Jaszal A., Lis GJ et al. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma of the anterior nasal septum a rare localization of an unusual tumour in a child: a case report. Cases J. 2009; 16: 8151.
- 17 - Seol JG, Livolsi VA, O'Malley Jr BW, Chen JY et al. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma of the bilateral olfactory recesses: a neoplastic mimic? Am J Neuroradiol. 2010; 31: 277-9.
- 18 - Bonfils P. Tumeurs bénignes du nez et des sinus. Le papillome inversé nasosinusien. Em: Encyclopédie médico-chirurgicale. Elsevier Masson. 2007.
- 19 - Ozolek JA, Barnes EL, Hunt JL. Basal/myoepithelial cells in chronic sinusitis, respiratory epithelial adenomatoid hamartomas, inverted papiloma and intestinal-type and nonintestinal-type sinonasal adenocarcinoma: an immunohistochemical study. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131: 530-7.