

ISSN: 2340-3438

Edita: Sociedad Gallega de
Otorrinolaringología.

Periodicidad: continuada.

Web: www.sgorl.org/revista

Correo electrónico:

actaorlgallega@gmail.com

SGORL PCF
Sociedad Gallega de Otorrinolaringología
y Patología Cervicofacial



Acta Otorrinolaringológica Gallega

Caso Clínico

Carcinoma nut da linha media: massa cervical de crescimento fulminante Nut midline carcinoma: cervical mass with a fulminant growth

Marco Menezes Peres, Ivo Moura, Diogo Raposo, Ana Hebe, Pedro Montalvão, Luís Oliveira, Miguel Magalhães, Ana Guimarães, Filipe Freire
Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Lisboa.

Recibido: 16/10/2018 Aceptado: 7/11/2018

Resumo

Introdução: O carcinoma NUT da linha média (CNM) é um carcinoma raro de origem celular pavimentosa, definido geneticamente por rearranjos no gene NUT (#15q). É um tumor agressivo e invariavelmente fatal, que envolve as estruturas da linha média. Surge principalmente na região da cabeça e pescoço, e no mediastino.

Caso clínico: Doente de 45 anos, sexo feminino, recorre ao serviço de urgência de Otorrinolaringologia com quadro de disfagia para sólidos com uma semana de evolução. Ao exame objectivo destaca-se massa látero-cervical de consistência dura com cerca de 7 cm de maior diâmetro e um abaulamento não pulsátil da hipofaringe com extensão à região retrocricóideia. A TC cervical revelou volumosa massa cervical (7,5 x 6 x 4,5 cm), heterogénea, de morfologia irregular, limites mal definidos, com componente retrofaríngeo mediano, infiltrando o lobo esquerdo da glândula tiroideia. A PET evidenciou metástases pulmonares. A biópsia da lesão revelou o diagnóstico de CNM. Por agravamento do quadro de disfagia, associada a dispneia alta, pelo rápido crescimento tumoral, a doente foi submetida a traqueotomia e gastros-

Correspondencia: Marco Menezes
Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Lisboa.
Correo electrónico: marcomenezesperes@gmail.com

tomia percutânea. O tratamento indicado pela oncologia médica foi quimioterapia com Carbo/Taxol e RT paliativa para controlo dos episódios de hemorragia orofaríngea, altura da sua morte por progressão locoregional e pleuropulmonar da doença.

Conclusões: O CNM é uma entidade rara, com uma baixa incidência, apesar de possivelmente subestimada pela dificuldade em distingui-la, através do exame anatomopatológico tradicional, de outras neoplasias com baixo grau de diferenciação ou não diferenciadas, pela falta de acesso a estudo molecular específico.

Palabras chave: Carcinoma NUT da linha média, massa cervical, cancro da cabeça e pescoço

Abstract

Introduction: The NUT carcinoma (CNM) is a rare carcinoma of squamous origin, genetically defined by rearrangements in the NUT gene (# 15q). It is an aggressive and invariably fatal tumor, involving the midline structures. It arises mainly in the head and neck region and mediastinum.

Case report: Female patient, 45 years, was referred to the emergency room complaining of solid-food dysphagia, for a week. The physical exam showed a 7 cm diameter hard latero-cervical mass and a non pulsatile bulging on the hypopharynx, with extension to the retrocricoid region. Cervical CT revealed a large cervical mass (7.5 x 6 x 4.5 cm), heterogeneous, with irregular morphology, poorly defined limits, with a retropharyngeal median component, infiltrating the left lobe of the thyroid gland. PET-scan revealed pulmonary metastases. Biopsy of the lesion revealed the diagnosis of CNM. Due to worsening of the dysphagia, associated with high dyspnea, due to a rapid tumor growth, the patient was submitted to tracheotomy and percutaneous gastrostomy. The indicated treatment by the Oncology team was Carbo / Taxol chemotherapy and palliative RT, which the patient kept for 9 months, the time of her death due to the disease's locoregional and pleuropulmonary progression.

Conclusions: CNM is a rare entity with a low incidence, although it is possibly underestimated by the difficulty in distinguishing it through traditional anatomopathological examination of neoplasms with a low degree of differentiation or undifferentiated by the lack of access to a specific molecular study.

Keywords: NUT midline carcinoma, neck mass, head and neck cancer

Introdução

O carcinoma NUT da linha média (CNM) é um carcinoma raro de origem celular pavimentosa, definido geneticamente por rearranjos no gene NUT (#15q).¹

Estes carcinomas são atualmente caracterizados pela disrupção do gene NUT, um rearranjo caracterizado por uma translocação cromossómica única como o único identificador desta doença: translocação equilibrada t (15; 19)² que resulta num novo oncogene de fusão BRD4-NUT.

Surge principalmente na região da cabeça e pescoço, e no mediastino². Não são específicos de nenhum órgão ou tecido. Descrito como entidade clinico-patológica apenas em 1992¹, este carcinoma afeta maiori-

tariamente crianças e adultos jovens, com uma média de idade de apresentação de 15 anos. O CNM tem um comportamento agressivo, com uma sobrevida média de 9 meses e uma taxa de sobrevivência global de 19% aos 2 anos.²

É um tumor agressivo e invariavelmente fatal, que envolve as estruturas da linha média. As malignidades variam de carcinomas completamente indiferenciados a carcinomas com diferenciação escamosa proeminente, apresentando uma sobreposição clínica e histológica significativa com outros carcinomas encontrados nos mesmos locais de ocorrência dos carcinomas NUT.³

No momento do diagnóstico a maioria dos tumores apresenta-se num estadio avançado⁴ (metástases ganglionares, metástases ósseas, carcinomatose pleural), sendo raramente ressecáveis.

O diagnóstico molecular é possível, se elevada suspeita clínica.²

Atualmente, não existe nenhum tipo de tratamento específico para o CNM, sendo este tumor refractário a tratamentos convencionais.

Caso Clínico

Doente de 45 anos, sexo feminino, natural do Brasil, residente em Portugal há 11 anos, recorre ao serviço de urgência de Otorrinolaringologia com quadro de disfagia para sólidos com uma semana de evolução. Apresenta como antecedentes pessoais Hipertensão arterial medicada ; G1P1A0.

Ao exame objetivo destacava-se massa palpável de consistência dura na região tiroideia esquerda, com cerca de 7cm de maior diâmetro. À laringoscopia com endoscópio rígido de 70° visualizava-se abaulamento não pulsátil na hipofaringe com extensão à região retrocricóideia. (Figura 1).

Figura 1. Laringoscopia rígida demonstrando massa tumoral retrocricóideia.



A TC cervical revelou volumosa massa cervical (7,5 x 6 x 4,5 cm), heterogénea, de morfologia irregular, limites mal definidos, com componente retrofaríngeo mediano, de início superiormente ao nível anatómico do pavimento da boca, estendendo-se inferiormente ao 1º anel traqueal, onde se lateraliza à esquerda, infiltrando o lobo esquerdo da glândula tiroideia. Sem plano adiposo de clivagem com a vertente esquerda e posterior o esófago, vertente posterior da traqueia ou cartilagem cricoideia, vertente esquerda do lobo direito da tiroide, ou com os músculos pré-vertebrais e corpos vertebrais adjacentes. Condiciona

abaulamento da parede posterior da hipofaringe com diminuição do lúmen e desvio anterior e direito da traqueia. Coexiste adenopatia jugular interna inferior esquerda com características TDM semelhantes à massa descrita, medindo 20 x 15 mm. (Figura 2).

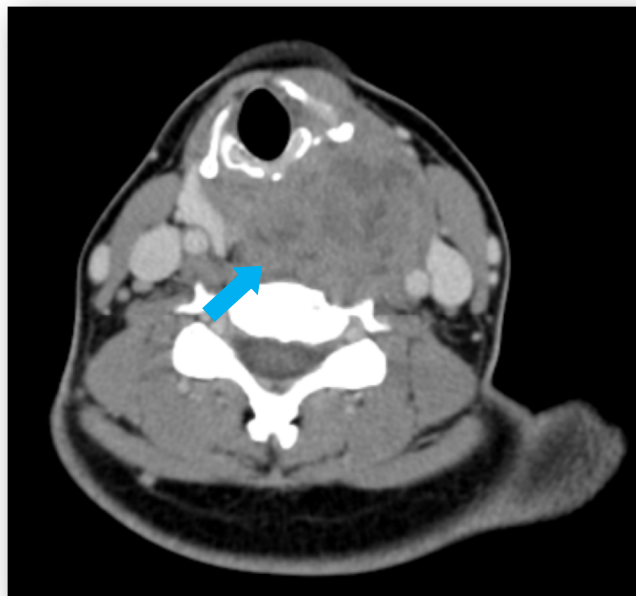


Figura 2: A TC cervical revelou volumosa massa cervical (7,5 x 6 x 4,5 cm), heterogénea, de morfologia irregular, limites mal definidos (seta).

A PET evidenciou metástases pulmonares (Figura 3).

A biópsia da lesão revelou o diagnóstico de CNM: rearranjo do gene NUT em 72 % dos núcleos. Sem rearranjo do gene EWS.

Admitiu-se como origem tumoral o tecido tiroideu, perante a localização inicial da massa, infiltrando a glândula tiroideia à sua apresentação, sem plano de clivagem.

Por agravamento do quadro de disfagia, associada a dispneia alta 2 semanas após o diagnóstico, pelo rápido crescimento tumoral apresentando-se como uma massa látero-cervical esquerda, de consistência dura indolor com cerca de 12x15cm de maiores diâmetros, a doente foi submetida a traqueotomia e gastrostomia percutânea.

O tratamento indicado pela oncologia médica foi quimioterapia com Carbo/Taxol e RT paliativa para controlo dos episódios de hemorragia orofaríngea, que a doente manteve durante 9 meses, altura da sua morte por progressão loco-regional e pleuropulmonar da doença.

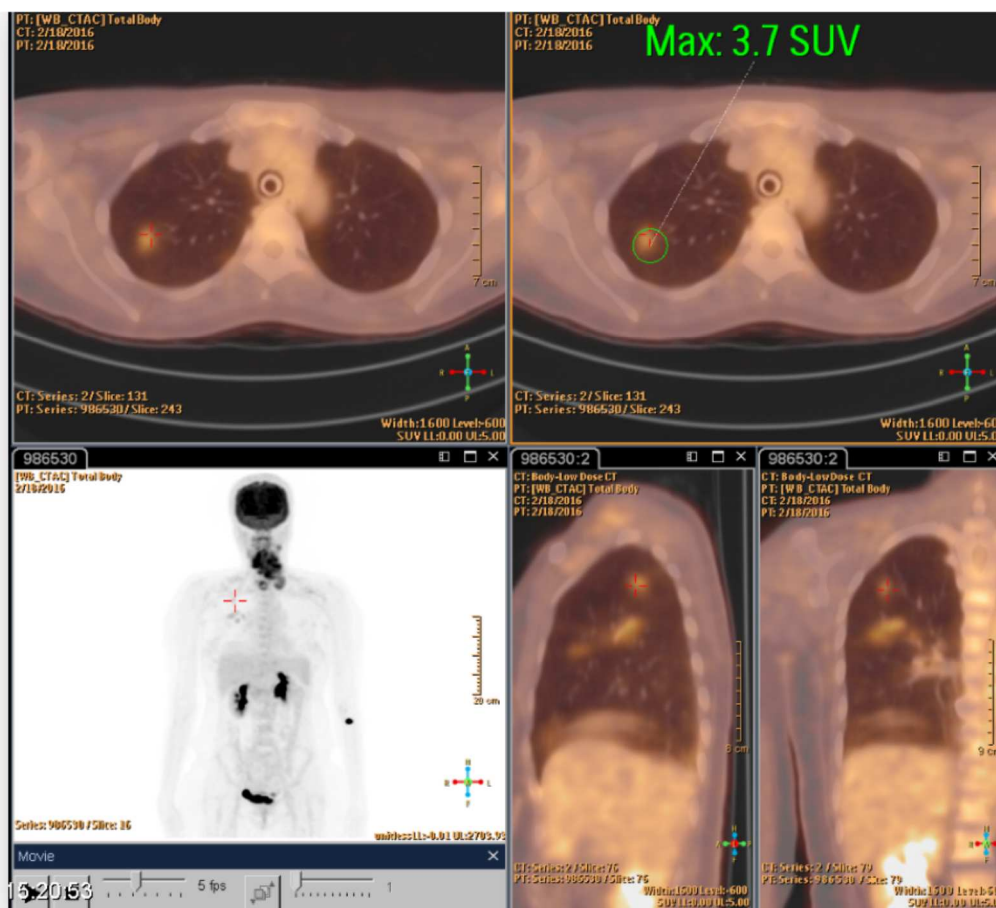


Figura 3: (PET-TC) captação de metástases pulmonares à direita.

Discussão

O caso clínico descrito representa um diagnóstico raro na área dos tumores da cabeça e pescoço, tornando-se interessante pelo seu desafio quanto ao diagnóstico e abordagem. Na literatura encontram-se descritos até ao momento cerca de 30 casos^{1,2,5}

Este caso demonstra a evolução tumoral rápida e agressiva característica destes tumores da linha média, não sendo estes CNM específicos de nenhum órgão ou tecido. Devido à progressão loco-regional e pleuropulmonar, a doente morreu aos 9 meses de seguimento.

Dada a sua complexidade diagnóstica, os CNM não são reconhecidos e são subdiagnosticados. A maioria destes tumores só é identificada por estudo molecular ou imunohistoquímico. O rearranjo NUT-BRD4 é detetado por FISH. 90% da expressão do gene NUT pode ser detetado por imunohistoquímica.⁸

O Diagnóstico dos CNM deve ser considerado em doentes não fumadores com carcinomas pavimento-celulares da cabeça e pescoço pouco diferenciados.⁵

A maioria destes tumores tem origem em estruturas epiteliais da linha média. Na cabeça e pescoço: a localização nasossinusal é a mais frequente, seguida pela nasofaringe e laringe⁶, sendo mais comum em mulheres, como no caso descrito.⁶

Não tendo estes CNM contudo especificidade tecidual ou de órgão, e perante a apresentação clínica e imagiológica, bem como a presença de tecido tiroideu na biópsia, admitiu-se a origem tiroideia como ponto de partida inicial do tumor.

Os outros locais relatados de ocorrência deste tumor incluem o mediastino, tórax (pulmão), timo, órbita, bexiga e osso ilíaco.⁶

A origem celular proposta para os CNM é de células derivadas da crista neural. A etiologia é desconhecida. A histologia é a de um carcinoma pouco diferenciado ou indiferenciado, apresentando pelo menos uma diferenciação focal escamosa em mais de 80% dos casos. A diferenciação escamosa é tipicamente abrupta.⁸

O Diagnóstico diferencial dos CNM deve incluir⁸: carcinoma anaplásico da tiroide, perante apresentação clínica e comportamento agressivo e fulminante; outros carcinomas indiferenciados²; Carcinoma linfoepitelial *EBV-related*; *SNUC* – Carcinoma indiferenciado nasossinusal.

A Sobrevivência média dos CNM é de 9 meses, coincidindo com o caso descrito, sendo a morte geralmente resultado de complicações loco-regionais ou do tratamento.¹

Conclusões

O CNM é uma entidade rara, com uma baixa incidência, apesar de possivelmente subestimada pela dificuldade em distingui-la, através do exame anatomopatológico tradicional, de outras neoplasias com baixo grau de diferenciação ou não diferenciadas, pela falta de acesso a estudo molecular específico. Dado o número reduzido de casos publicados, não existem guidelines de tratamento para este tumor. No entanto, as alterações moleculares do CNM são conhecidas, o que alimenta a investigação no sentido de encontrar um tratamento adequado e eficaz.

Declaración de conflicto de intereses: Nada a declarar.

Bibliografía

- 1- Kees UR, Mulcahy MT, Willoughby ML: intrathoracic carcinoma in an 11-year-old girl showing a translocation t(15;19). *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1991;13:459–64.
- 2- Kubonishi I, Takehara N, Iwata J, Sonobe H, Ohtsuki Y, Abe T, Miyoshi I: novel t(15;19)(q15;p13) chromosome abnormality in a thymic carcinoma. *Cancer Res.* 1991;51:3327–8.
- 3- Dang TP, Gazdar AF, Virmani AK, Sepetavec T, Hande KR, Minna JD, Roberts JR, Carbone DP: chromosome 19 translocation, overexpression of Notch3, and human lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1355–7.
- 4- Engleson J, Soller M, Panagopoulos I, Dahlen A, Dictor M, Jerkeman M. Midline carcinoma with t(15;19) and BRD4-NUT fusion oncogene in a 30-year-old female with response to docetaxel and radiotherapy. *BMC Cancer.* 2006;6:69.
- 5- French CA. Demystified molecular pathology of NUT midline carcinomas. *J Clin Pathol.* 2008;63:492–6.
- 6- French CA, Kutok JL, Faquin WC, Toretsky JA, Antonescu CR, Griffin CA, Nose V, Vargas SO, Moschovi M,

Tzortzatou- Stathopoulou F, Miyoshi I, Perez-Atayde AR, Aster JC, Fletcher JA: midline carcinoma of children and young adults with NUT rearrangement. *J Clin Oncol.* 2004;22:4135–9.

7- French CA, Miyoshi I, Aster JC, Kubonishi I, Kroll TG, Dal Cin P, Vargas SO, Perez-Atayde AR, Fletcher JA: BRD4 bromodomain gene rearrangement in aggressive carcinoma with translocation t(15;19). *Am J Pathol.* 2001;159:1987–92.

8- French CA, Miyoshi I, Kubonishi I, Grier HE, Perez-Atayde AR, Fletcher JA: BRD4-NUT fusion oncogene: a novel mechanism in aggressive carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63:304–7.