

## Estesioneuroblastoma

### *Esthesioneuroblastoma*

Maria Cristina Furian FERREIRA<sup>1</sup>  
Cristiane TONOLI<sup>2</sup>  
Andreza Cristina Camacho VARONI<sup>2</sup>  
Carla Cristina GUSMON<sup>2</sup>  
Marcelo ALVARENGA<sup>1</sup>  
José Francisco CHAGAS<sup>3</sup>  
Maria Beatriz Nogueira PASCOAL<sup>3</sup>

### RESUMO

O estesioneuroblastoma é uma neoplasia maligna incomum, que tem origem no epitélio olfatório e corresponde de 4% a 6% dos tumores malignos dos seios paranasais. A última grande revisão sobre esses tumores mostra que, desde sua descoberta, há oitenta anos, menos de mil casos foram publicados na literatura mundial. As manifestações clínicas usuais constituem-se por anosmia, obstrução nasal e epistaxe. Devido às características microscópicas serem bastante variadas e inespecíficas, é importante que o diagnóstico seja bem estabelecido pela histoquímica e imunoistoquímica, pois disso dependerá o prognóstico do paciente. Por se tratar de uma doença rara, ainda não há consenso quanto ao melhor tipo de tratamento, mas os relatos de casos bem sucedidos incluíram tratamento multidisciplinar com quimioterapia, ressecção cirúrgica e radioterapia. Em um período de seis anos (janeiro/2000 a janeiro/2006), ocorreram quatro casos no serviço do Hospital e Maternidade Celso Pierro, que são aqui reportados.

**Termos de indexação:** Estesioneuroblastoma olfatório. Neoplasias de cabeça e pescoço. Neoplasias nasais. Seios paranasais.

---

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Serviço de Anatomia Patológica. Av. Jonh Boyd Dunlop, s/n., Jardim Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.C.F. FERREIRA.

<sup>2</sup> Acadêmicas, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Campinas, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Campinas, SP, Brasil.

## ABSTRACT

*Esthesioneuroblastoma is an uncommon malignant neoplasm that arises from the olfactory epithelium and corresponds to 4% - 6% of all malignant tumors in the paranasal sinuses. The last extensive review on these tumors reveals that less than one thousand cases have been published in the literature since its discovery eighty years ago. The common clinical manifestations are anosmia, nasal obstruction and epistaxis. Since its microscopic characteristics vary greatly and are unspecific, a precise diagnosis using histochemical and immunohistochemical techniques cannot be overemphasized as the patient's prognosis depends on the diagnosis. As it is a rare disease, there is no consensus regarding the best treatment, but reports of cases treated successfully cite a multidisciplinary approach, which includes chemotherapy, surgical resection and radiation therapy. Our service has treated four cases over a period of six years (January 2000 - January 2006) that are reported here.*

**Indexing terms:** *Esthesioneuroblastoma olfactory. Head and neck neoplasms. Nose neoplasms. Paranasal sinuses.*

## INTRODUÇÃO

O esthesioneuroblastoma ou neuroblastoma olfatório é um tumor neuroectodérmico raro, com origem no epitélio olfatório e derivado embriologicamente das células da crista neural<sup>1</sup>. Corresponde de 4% a 6% dos tumores malignos dos seios paranasais<sup>2,3</sup>. Porém, difere de outros tumores neuroblásticos pela predileção por adultos, com distribuição bimodal de faixa etária: segunda e quinta décadas de vida<sup>1</sup>.

Foi descrito pela primeira vez na França, em 1924, por Berger & Luc<sup>4</sup> e, em 1975, foi classificado por Kadish em três estágios, com base em um estudo clínico de 17 casos<sup>5</sup>. Até a última grande revisão, realizada em 1997, haviam 945 casos relatados na literatura<sup>4</sup> desde a sua descoberta. E, desde então, as publicações existentes não chegam a 250 (228 artigos no total)<sup>6</sup>.

Como no início do desenvolvimento da neoplasia o quadro clínico pode apresentar-se ainda pouco definido, é compreensível que haja dificuldades para o diagnóstico<sup>7</sup>. No entanto, esse tumor, apesar de raro, deve ser pensado como diagnóstico diferencial de doenças da cavidade nasal (polipose nasal, rinosinusites crônicas, epistaxe essencial ou outras neoplasias malignas). É importante ressaltar que o diagnóstico tardio

geralmente implica em estadiamento avançado e pior prognóstico<sup>7,8</sup>.

O presente relato cumpre os princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (2000)<sup>9</sup> e as normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep)<sup>10</sup>.

## RELATO DE CASOS

**Caso 1:** Paciente feminina, 72 anos, com queixa de epistaxe havia três anos. Três meses antes do atendimento no serviço do Hospital e Maternidade Celso Pierro, começou a apresentar obstrução nasal e cefaléia, acompanhadas de piora do sangramento nasal. Exames radiológicos evidenciaram massa em seio maxilar esquerdo com extensão para teto e base do crânio e expansão intracraniana até a meninge (Kadish C). Veio a falecer um ano após o diagnóstico em outro serviço, não sendo realizado estudo necroscópico.

**Caso 2:** Homem de 34 anos que, havia três meses, vinha se queixando de aumento progressivo de lesão tumoral em região lateral direita nasal, que, no último mês, veio acompanhado de obstrução nasal e coriza serossanguinolenta. Conduta cirúrgica revelou acometimento de meninge (Kadish C). Um ano após tratamento cirúrgico e radioterápico,

retornou com dificuldade de movimentação do braço esquerdo e cefaléia. Tomografia evidenciou metástases cerebrais, sendo realizada quimioterapia paliativa por 17 meses, até o falecimento.

**Caso 3:** Paciente masculino, 17 anos, queixava-se de epistaxe e obstrução nasal progressiva, unilateral, e rinorréia. Estudo tomográfico evidenciou massa tumoral que comprometia ambas as fossas nasais, levando à destruição óssea da lâmina cribiforme, e extensão até o assoalho da fossa craniana anterior (Kadish C). Houve recidiva local após oito meses de tratamento cirúrgico e radioterápico, evoluindo com avanço da doença e óbito.

**Caso 4:** Paciente do sexo feminino, 36 anos, com queixa de nódulo em fossa nasal esquerda havia um ano e meio, acompanhado de epistaxe nos últimos três meses e saída de secreção serossanguinolenta. Ao exame físico, apresentava lesão nodular de aproximadamente um centímetro, superfície crostosa, ulcerada, eritematosa, de consistência endurecida. Realizou ressecção crâniofacial anterior e irradiação local nove meses antes do início do tratamento, e está em seguimento no ambulatório do serviço do Hospital e Maternidade Celso Pierro, sem complicações até o momento.

## DISCUSSÃO

A sintomatologia do neuroblastoma olfatório está relacionada ao seu efeito tumoral de massa, podendo ser confundido com outras doenças de trato respiratório superior<sup>7</sup> que, por sua vez, têm uma maior incidência<sup>8</sup>. Isso pode acarretar um diagnóstico tardio, com mau prognóstico para o paciente. Foi o que ocorreu nos casos 1, 2 e 3 que, quando chegaram em centro especializado, já apresentavam estágio avançado. É importante ressaltar que pode haver produção ectópica de hormônio adenocorticotrófico e hormônio antidiurético por esse tumor e, muitas vezes, a síndrome adrenocortical é a primeira manifestação clínica<sup>11</sup>.

Em 1975, baseado em um estudo clínico de 17 casos, em Massachusetts, durante um período de 30 anos, Kadish estadiou o neuroblastoma olfatório em três grupos (Quadro 1).

**Quadro 1.** Estadiamento segundo Kadish (1975).

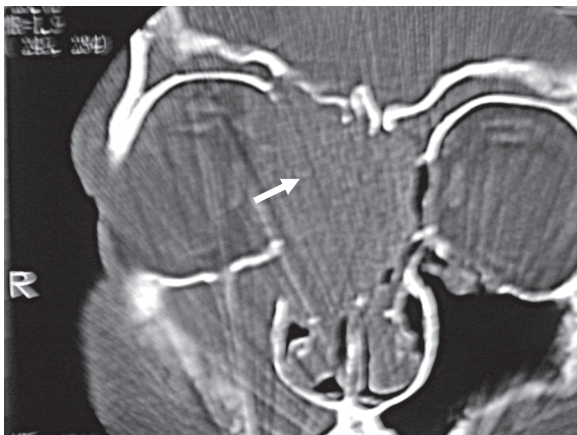
Grupo A	Tumor limitado à cavidade nasal
Grupo B	Tumor localizado na cavidade nasal e seios paranasais
Grupo C	Tumor que se estende além da cavidade nasal e seios paranasais

Devido ao fato de as neoplasias malignas da cavidade nasal serem raras, e por existirem muitos tipos histológicos desses tumores, ainda não existe uma classificação universalmente aceita. Existem classificações mais recentes, como a de Hyams<sup>12</sup>, baseada na diferenciação histológica, e a Biller<sup>13</sup>, que leva em conta o tamanho do tumor primário e a presença ou ausência de metástases à distância. No entanto, como o sistema internacional de classificação de tumores malignos TNM (T: *primary tumour*; N: *regional lymph nodes*; M: *distant metastasis*)<sup>14</sup> vem sendo cada vez mais utilizado. Dulguerov et al.<sup>15</sup>, baseados em uma metanálise, propuseram uma adaptação dessa classificação para o estesioneuroblastoma. Entretanto, o estadiamento pioneiro de Kadish, com algumas modificações, ainda é o mais difundido<sup>16</sup>. De qualquer forma, o estadiamento avançado implica em pior prognóstico e maior probabilidade de recidiva<sup>8,15,17</sup>, o que é concordante com a evolução de nossos pacientes.

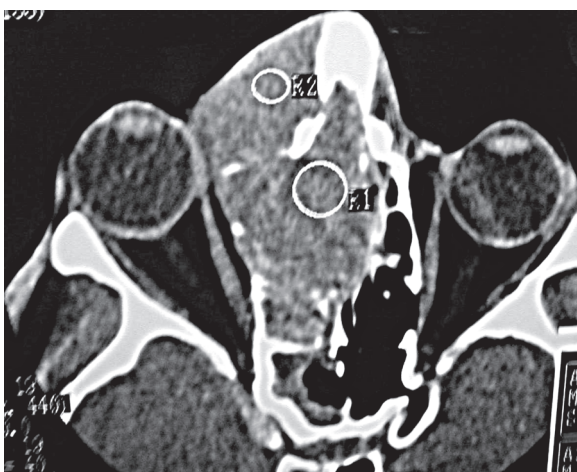
É comum a invasão de lâmina cribiforme (Figuras 1 e 2) e seios paranasais, sendo que lesões mais avançadas podem destruir a base anterior do crânio, envolver os lobos frontais e temporais e permear a órbita<sup>18</sup>. Metástases geralmente são um evento tardio e, usualmente, envolvem linfonodos cervicais<sup>19</sup>, algumas vezes seguidos pelo pulmão. Porém, pode haver disseminação para locais mais distantes, por exemplo, ossos<sup>20</sup>, fígado<sup>21</sup> e mama<sup>22</sup>.

Macroscopicamente, há uma massa única, macia, friável ou polipóide, de coloração vermelho-acinzentada devido à grande vascularização. A característica microscópica apresenta duas variantes: o neuroblastoma olfatório clássico e a variante neuroendócrina<sup>1</sup>.

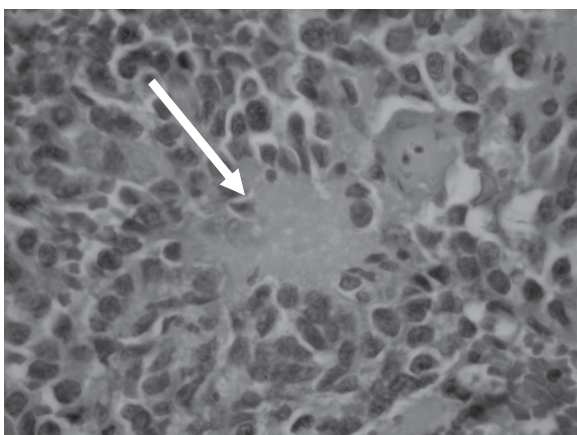
O neuroblastoma olfatório clássico é constituído por células uniformemente pequenas, núcleos hipercromáticos, processo citoplasmático



**Figura 1.** TC corte coronal (janela óssea). Caso 2. Acometimento de ambos etmoidais e erosão de lâmina cribiforme à direita (seta).



**Figura 2.** TC corte axial (janela para partes moles). Caso 2. Lesão tumoral expansiva.



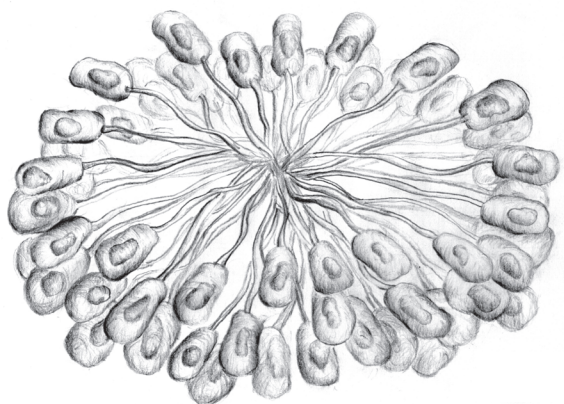
**Figura 3.** Pseudoroseta de Homer-Wright (seta) encontrada no caso 1. MO 400x, HE.

representado por uma malha delicada fibrilar, semelhante à encontrada em outros tipos de neuroblastomas. Podem ser encontradas rosetas de Homer-Wright ou neuroblásticas (Figuras 3 e 4), ou rosetas de Flexner-Wintersteiner (olfatória ou neurosensorial). Por outro lado, na variante neuroendócrina, as células são maiores, epitelióides, com citoplasma mais evidente, e estão dispostas em ninhos separados por uma vasculatura sinusoidal ramificada.

Em virtude de essas características histológicas não serem conclusivas, pois podem ser confundidas, à microscopia óptica comum, com outras neoplasias malignas de células pequenas da cavidade nasal, há necessidade de se utilizar métodos mais específicos, como a histoquímica e a imunohistoquímica, para certeza diagnóstica.

Os esteseuroblastomas exibem perfil imunohistoquímico esperado para neoplasias neuronais e neuroendócrinas, como encontrado nos casos aqui relatados, podendo exibir marcadores para enolase neurônio-específica (NSE), sinaptofisina e cromogranina. Pode haver também imunoreatividade celular para citoqueratinas (coquetel AE1/AE3) e para antígeno de membrana epitelial (EMA).

Quanto ao tratamento, ainda não existe um protocolo definido. Porém, ao que tudo indica, os melhores resultados são obtidos com ressecção cirúrgica combinada à radioterapia<sup>23</sup>, sendo observada maior sobrevida<sup>15</sup> (65%). Alguns casos também apresentam boa resposta à quimioterapia, principalmente com derivados da platina<sup>24</sup>.



**Figura 4.** Esquema de Pseudoroseta de Homer-Wright. Os processos citoplasmáticos das células neoplásicas convergem para um centro anucleado.

## CONCLUSÃO

O estesioneurolblastoma é uma lesão de comportamento biológico agressivo. Por ser raro, e ter quadro clínico e aspecto microscópico passíveis de serem confundidos com outras doenças, é compreensível que haja dificuldade diagnóstica. Entretanto, o retardo no reconhecimento precoce do tumor implica em importante morbidade.

## Agradecimentos

À Rafael Tonoli, que gentilmente elaborou o desenho esquemático da pseudoroseta de Homer-Wright, reproduzindo fielmente as características histológicas.

## REFERÊNCIAS

1. Granham DI, Lantos PL. Embryonal tumors: olfactory neuroblastoma. In: Greenfield's neuropathology. 7th ed. London: John Wiley & Sons; 2002. 2:879-82.
2. Svane-Knudsen V, Jorgensen KE, Hansen O, Lindgren A, Marker P. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: a series of 115 patients. *Rhinology*. 1998; 36(1):12-4.
3. Grau C, Jakobsen H, Harbo G, Svane-Knudsen V, Wendervang K, Larsen SK, et al. Sino-nasal cancer in Denmark. *Acta Oncol*. 2001; 40(1):19-23.
4. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumor in 1924. *Anticancer Res*. 1997; 17(4A):2683-706.
5. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer*. 1976; 37(3):1571-6.
6. Estesioneurolblastoma e seio paranasal [acesso em 2006 Sept 6]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
7. Cohen ZR, Marmor E, Fuller GN, DeMonte F. Misdiagnosis of olfactory neuroblastoma. *Neurosurg Focus*. 2002; 12(5):1-6.
8. Dias FL, Sa GM, Lima RA, Kligerman J, Leoncio MP, Freitas EQ, et al. Patterns of failure and outcome in esthesioneuroblastoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129(11):1186-92.
9. World Medical Association, 2000. Declaration of Helsinki. Edinburg, Scotland: 52nd General Assembly - WMA. October 13th, 2000. [cited 2005 Jul 6]. Available from: <http://www.wma.net>
10. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. [acesso em 6 jul. 2005]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm>
11. Yu J, Koch CA, Patsalides A, Chang R, Altemus RM, Nieman LK, et al. Ectopic Cushing's syndrome caused by an esthesioneuroblastoma. *Endocr Practice*. 2004; 10(2):119-24.
12. Hyams VJ. Tumors of the upper respiratory tract and ear. In: Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L, editors. Atlas of tumor pathology. 2nd ed. Washington (DC): Armed Forces Institute of Pathology; 1988. 25:240-8.
13. Biller HF, Lawson W, Sachdev VP, Som P. Esthesioneuroblastoma: surgical treatment without radiation. *Laryngoscope*. 1990; 100(11):99-1201.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6a. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
15. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol*. 2001; 2(11):683-90.
16. Ghaffar S, Salahuddin I. Olfactory neuroblastoma: a case report and review of the literature. *Ear, Nose & Throat J*. 2005; 84(3):150-2.
17. Miyamoto RC, Gleich LL, Biddinger PW, Gluckman JL. Esthesioneuroblastoma and sinonasal undifferentiated carcinoma: impact of histological grading and clinical staging on survival and prognosis. *Laryngoscope*. 2000; 110(8):1262-5.
18. Tamase A, Nakada M, Hasegawa M, Shima H, Yamashita J. Recurrent intracranial esthesioneuroblastoma outside the initial field of radiation with progressive dural and intra-orbital invasion. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004; 146(2):179-82. Epub 2003 Dec 22.
19. Rinaldo A, Ferlito A, Shaha AR, Wei WI, Lund VJ. Esthesioneuroblastoma and cervical lymph node metastases: clinical and therapeutic implications. *Acta Otolaryngol*. 2002; 122(2):215-21.
20. Walters TR, Pushparaj N, Ghander AZ. Olfactory neuroblastoma. Response to combination chemotherapy. *Arch Otolaryngol*. 1980; 106(4):242-3.
21. Chacko G, Chandi SM, Chandy MJ. Primary sphenoid and petrous apex esthesioneuroblastoma: case report. *Br J Neurosurg*. 1998; 12(3):264-6.
22. Mrad K, Mansouri D, Driss M, Sassi S, Abbes I, Ben Ayed F, et al. Esthesioneuroblastoma metastatic to the breast in a young woman. *Acta Cytol*. 2005; 49(4):427-30.
23. Zabel A, Thilmann C, Zuna I, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J. Comparison of forward planned conformal radiation therapy and inverse planned intensity modulated radiation therapy for esthesioneuroblastoma. *Br J Radiol*. 2002; 75(892):356-61.
24. Vos FY, Willemse PH, Vries EG. Successful treatment of metastatic esthesioneuroblastoma. *Netherlands J Med*. 2003; 61(12):414-6.

Recebido em: 21/3/2007

Versão final reapresentada em: 21/8/2007

Aprovado em: 30/8/2007

