



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO  
FINAL

RICARDO MANUEL JUSTINO ALBERTO

***Estesioneuroblastoma da cavidade  
nasal: a propósito de um caso clínico***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO CARLOS EVA MIGUÉIS

DR<sup>a</sup> MARIA DO CARMO EVA MIGUÉIS

Abril 2023



## ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	4
<b>ABSTRACT</b> .....	5
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>CASO CLÍNICO</b> .....	8
<b>DISCUSSÃO</b> .....	11
<b>CONCLUSÃO</b> .....	13
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	14
<b>ANEXOS</b> .....	16
Anexo I: Formulário de consentimento informado .....	16

## RESUMO

**Introdução:** O estesioneuroblastoma, também denominado de neuroblastoma olfativo, é um tumor maligno raro da cavidade nasal que tem origem neuroectodérmica. Clinicamente, pode apresentar sintomas inespecíficos, o que compromete o seu diagnóstico precoce. A gestão e tratamento são ainda bastante controversos na atualidade, porque há poucos casos descritos.

**Caso Clínico:** Apresentamos um caso de um doente com diagnóstico final de estesioneuroblastoma da cavidade nasal. Com sintomatologia inicial inespecífica de parestesias da hemiface direita, com 2 a 3 semanas de evolução, e ptose à direita. Com a realização de Ressonância Magnética Cerebral concluiu-se por “meningioma da base do crânio”. O resultado da biópsia estabeleceu o diagnóstico de estesioneuroblastoma da cavidade nasal, iniciando-se quimioterapia com intuito paliativo.

**Conclusão:** O estesioneuroblastoma é um tumor raro e de mau prognóstico da cavidade nasal. É importante documentar a sua apresentação clínica e imagiológica, bem como o algoritmo diagnóstico e tratamento, de modo a melhorar a sobrevida dos doentes. Este trabalho destaca a importância de abordagem desta doença.

**Palavras-chave:** Estesioneuroblastoma; Apresentação clínica; Biópsia; Quimioterapia

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Esthesioneuroblastoma, also known as olfactory neuroblastoma, is a rare malignant tumor of the nasal cavity that has a neuroectodermal origin. Clinically, it can present with nonspecific symptoms, which compromises its early diagnosis. Management and treatment are still controversial today due to a lack of described cases.

**Case Report:** We present a case of a patient with a final diagnosis of esthesioneuroblastoma of the nasal cavity. The patient initially presented with nonspecific symptoms of right hemiface paresthesia and ptosis on the right side, with 2-3 weeks of evolution. After a brain MRI, a "meningioma at the base of the skull" was concluded. Biopsy results established the diagnosis of esthesioneuroblastoma of the nasal cavity, and palliative chemotherapy was initiated.

**Conclusion:** Esthesioneuroblastoma is a rare and poor-prognosis tumor of the nasal cavity. It is important to document its clinical and imaging presentation, as well as the diagnostic and treatment algorithm, in order to improve patient survival. This work highlights the importance of addressing this disease.

**Keywords:** Esthesioneuroblastoma; Clinical Presentation; Biopsy; Chemotherapy

## INTRODUÇÃO

O esteseuroblastoma, também denominado de neuroblastoma olfativo, é um tumor maligno raro da cavidade nasal que tem origem neuroectodérmica. Embora, na maioria dos casos, o tumor se desenvolva a partir do epitélio olfativo, localizado na parte superior da cavidade nasal, há relatos de casos com origem ectópica na porção inferior da mesma, ou mesmo no interior dos seios paranasais (por exemplo: seio maxilar). Diferentes nomenclaturas foram propostas nos últimos anos (esteseurocitoma, esteseuroepitelioma), porém “esteseuroblastoma” e “neuroblastoma olfativo” são os termos atualmente aceites. (1,2) Ocasionalmente, o tumor pode propagar-se agressivamente e invadir a cavidade craniana anterior, as cavidades orbitárias e o cérebro. Para além disso, os nódulos linfáticos são o local mais comum de metástases, podendo também verificar-se, mais raramente, metástases à distância nos ossos, cérebro e pulmões. (3)

Inicialmente descrito por Berger e Luc, em 1924, representa 2% a 6% de todas as neoplasias nasossinusais, estando relatados mais de 1000 casos em todo o mundo. A sua incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas, sem predileção por género masculino ou feminino. Embora possa ocorrer em qualquer idade, parece ter uma distribuição de idades bimodal, com picos nas segunda e quinta décadas de vida. (3–5) Em relação à sua etiologia esta permanece desconhecida, assim como os fatores predisponentes. (5)

Clinicamente, pode apresentar sintomas inespecíficos, o que compromete o seu diagnóstico precoce. Manifesta-se sob a forma de obstrução nasal (70%), epistaxis (40%), náuseas, cefaleias, edema facial ou adenopatia cervical. (6) Nas crianças, a sintomatologia é similar, no entanto são também descritos casos de hiposmia, proptose e presença de massa nasofaríngea. (7)

A gestão e tratamento do esteseuroblastoma são, na atualidade, temas bastante controversos, uma vez que há falta de casos descritos, o que resulta na utilização de métodos de tratamento não padronizados. (8) Esta dúvida permanece nos casos de esteseuroblastoma ectópico primário, que, mesmo raros, há relatos documentados na literatura. (9)

Neste trabalho, apresentamos um caso de um doente com 52 anos de idade, que inicialmente tinha sido diagnosticado com neoplasia benigna das meninges cerebrais e proposta a sua excisão cirúrgica. Mais tarde, com realização de biópsia da cavidade nasal direita, foi confirmado o diagnóstico de esteseoneuroblastoma. A apresentação deste caso clínico torna-se relevante por se tratar de um diagnóstico raro, e ainda algo controverso na sua gestão e tratamento. Assim, aproveitando este caso iremos fazer uma breve revisão da literatura atual sobre o esteseoneuroblastoma, abordando o seu diagnóstico, histologia, tratamento e perspectivas futuras.

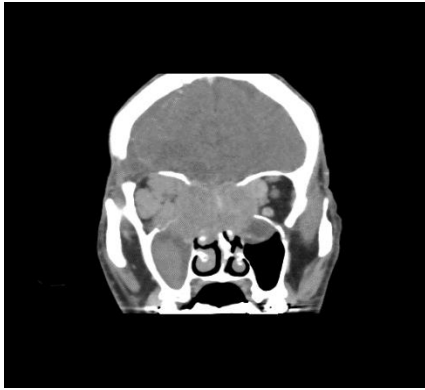
## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino de 52 anos de idade, previamente saudável, recorreu no dia 5 de julho de 2021 ao serviço de urgência por quadro de parestesias da hemiface direita, com 2 a 3 semanas de evolução, e ptose à direita com 3 dias de evolução.

Foi internado no serviço de Neurologia, onde realizou uma Ressonância Magnética cerebral (RM-CE) que levantou a suspeita de “meningioma da base do crânio” sendo orientado para consulta externa de Neurocirurgia. Nesta consulta ficou decidido proceder-se à exérese da lesão, localizada na fossa temporal direita com base de inserção dural com extensão ao andar anterior da cavidade orbitária. Foi realizada coagulação e enucleação tumoral com aspirador ultrassónico, visto o tumor envolver o nervo óptico, artéria carótida interna direita e artéria cerebral anterior direita. De seguida, foi realizada a disseção do tumor do nervo óptico e da artéria carótida interna direita. O resultado da anatomia patológica revelou “Lesão com inserção dural (andar médio e anterior): infiltração tumoral por carcinoma pouco diferenciado, com possível origem nos seios perinasais” com positividade das células tumorais para EMA, E Cam5, expressão focal para AE1/AE3 e negatividade para CK7, CK20, CK5/6, P40, P63, P16, vimentina, LCA, S100, Sinaptofisina, CD34, recetores da somatostatina, recetores da progesterona e INI-1.

Nesta fase, o diagnóstico consistia em carcinoma indiferenciado sinonasal, com referenciação para consulta de otorrinolaringologia, que não fora solicitada previamente. Inicialmente efetuou-se audiograma tonal que revelou diminuição da acuidade auditiva para os dois ouvidos, TC-CE, PET e biópsia, acabando por se estabelecer, neste serviço, o diagnóstico definitivo. Na Tomografia Computorizada crânio-encefálica (TC-CE) observou-se uma lesão expansiva volumosa, aparentemente centrada à região etmoidal com envolvimento do andar superior e médio das cavidades nasais e extensão à vertente posterior de ambas as órbitas, de predomínio direito, com envolvimento de estruturas musculares e nervosas.





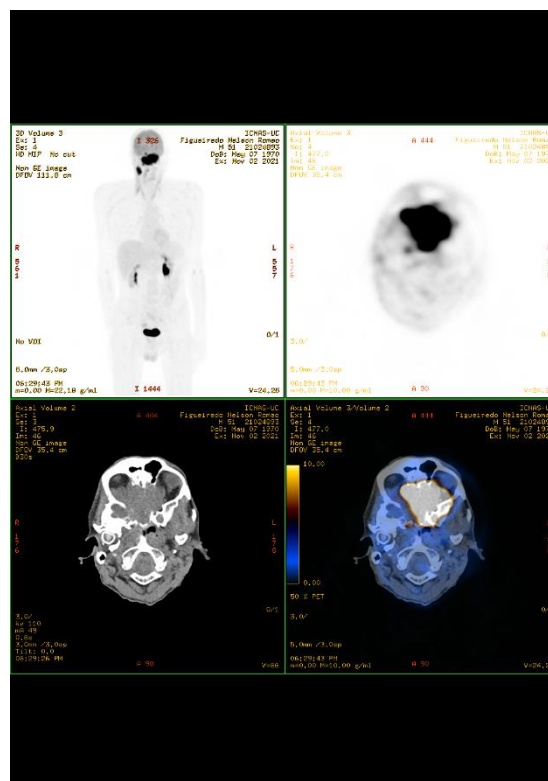
**Figura I** – TC-CE plano frontal com lesão volumosa na região etmoidal e com expansão às duas orbitas, predominantemente a direita.



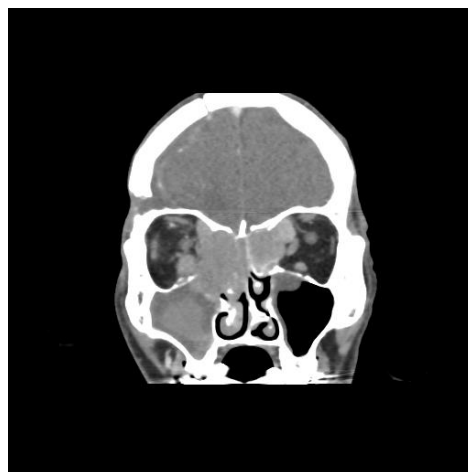
**Figura II** – TC-CE plano axial com lesão volumosa na região etmoidal e com expansão às duas orbitas, predominantemente a direita.

A tomografia por emissão de positrões (PET) demonstrou uma volumosa massa com intensa hipercaptação anômala de FDG-F18, sugestiva de massa neoplásica maligna de alto grau metabólico.

Ainda foram identificadas adenopatias hipermetabólicas sugestivas de metástases ganglionares laterocervicais direitas, nível II, a maior com cerca de 27 mm de eixo axial.



Foi efetuada outra biópsia, cujo resultado revelou tratar-se de um estesioneuroblastoma da cavidade nasal direita. Iniciou a 13/12/2021 ciclos de quimioterapia – Cisplatina + Etoposido – que terminaram a 25/04/2022. Posteriormente, realizou-se TC CE para avaliação da resposta ao tratamento. Houve redução do componente etmoidal e orbitário esquerdo do estesioneuroblastoma, e subtotal etmoidal direito persistindo resíduo etmoidal médio e o componente retrobulbar direito com extensão ao seio maxilar. Redução também das dimensões do componente fronto-orbitário direito e temporal anterior. Mantém-se o resíduo tumoral dos seios esfenoidais. Ficou estabelecido início de radioterapia externa dirigida à lesão tumoral e margem, com a dose total de 60Gy/30fr/5 semanas, concomitantemente com quimioterapia – Cisplatina 100mg/m<sup>2</sup> nos dias 1,22 e 43, a título paliativo, de 23/05/22 a 07/07/2022. Posteriormente, foi seguido na Equipa de Cuidados Paliativos de leiria, sendo proposto para Best Supportive Care. Dado a evolução e progressão da doença, o doente acabou por falecer.



**Figuras III e IV** – TC-CE (18/04/2022) com corte axial e frontal, respetivamente, após 6 ciclos de quimioterapia. Resposta parcial à quimioterapia com persistência de resíduo etmoidal médio e o componente orbitário retrobulbar direito com extensão ao seio maxilar.

## DISCUSSÃO

Como um tipo de neoplasia maligna pouco comum, acredita-se que o estesioneuroblastoma tenha origem nas células olfativas neuroepiteliais sensoriais especializadas (neuroectodérmicas) que normalmente se localizam na parte superior da cavidade nasal. Como a posição inicial do tumor é oculta, será difícil detetar, precocemente, o estesioneuroblastoma por métodos tradicionais.

Os sintomas mais comuns são obstrução nasal, hiposmia ou anosmia, epístaxis, epífora e cefaleias, que são inespecíficos em comparação com rinossinusite crónica ou outros tumores nasais benignos, dificultando consequentemente o diagnóstico precoce com base nos sintomas descritos (10). O doente, apresentou parestesias da hemiface direita e ptose ipsilateral, o que levou a suspeita de "meningioma da base do crânio" tendo sido proposta a realização de RMN-CE. Na RM, os meningiomas apresentam-se isointensos em relação ao córtex nas sequências ponderadas em T1 e T2 e tipicamente com forte realce homogéneo após administração de produto de contraste (gadólíneo). Uma "cauda dural" realçada adjacente ao tumor representa uma reação hipervasculare e não neoplásica na maioria dos casos (11). No exame, observou-se uma massa à direita do plano esfenoidal, de base dural e com reforço de sinal que estendia à dura-mater adjacente (sinal de cauda dural) reforçando a hipótese de meningioma. Foi ainda identificado um ápex orbitário direito com franca diminuição da patência do mesmo, o que estaria a condicionar proptose. Dado o diagnóstico inicial ter sido a favor de um meningioma, a resseção do tumor foi a opção terapêutica decidida para o doente. No decurso da exérese da lesão verificou-se que o tumor envolvia o nervo óptico direito e artéria carótida interna direita. Foi realizada coagulação e enucleação tumoral com aspirador ultrassónico e disseção do tumor das estruturas anteriormente referidas. Confirmou-se que o tumor não se estendia ao hemisfério cerebral contralateral. Não foi possível remover a lesão na totalidade dado que ficou um pequeno resíduo bastante aderente à artéria carótida interna direita. Numa primeira instância, foi feito o diagnóstico de carcinoma indiferenciado sinonasal, pelas características anatomopatológicas identificadas, sendo que o diagnóstico definitivo foi de estesioneuroblastoma do meato médio da cavidade nasal direita, com ajuda da TC e da PET e confirmado pela avaliação da anatomia patológica.

A avaliação radiográfica do estesioneuroblastoma começa com uma TC-CE. A doença sinusal e erosão óssea são bem retratadas neste exame. (5) Neste caso clínico, a TC-

CE demonstrou uma lesão expansiva com envolvimento dos andares superior e médio das cavidades nasais e extensão à vertente posterior de ambas as órbitas. Indicou também disseminação perineural ao longo do nervo trigêmeo direito.

A PET é amplamente utilizada na avaliação de tumores como no estadiamento e acompanhamento de recidivas e metástases, apresentando maior sensibilidade que o exame de imagem tradicional. O esteseuroblastoma é uma neoplasia "oculta" com alta malignidade e invasão, portanto a detecção e tratamento precoces são de grande importância (12). Em pacientes com esteseuroblastoma, a PET/CT oferece um amplo campo de visão que se estende desde as órbitas até o meio da coxa, que engloba regiões de possível recorrência local, metástases ganglionares cervicais e metástases à distância. Este exame de imagem também tem a vantagem de demonstrar atividade metabólica em nódulos linfáticos que não demonstram aumento patológico ou realce anormal na ressonância magnética.(13)

Não há tratamento padrão para esteseuroblastoma pela sua raridade e falta de provas apoiadas por ensaios clínicos randomizados controlados. Para a doença num estágio inicial, a ressecção do tumor é o prioritário, sendo a radioterapia adjuvante pós-operatória importante para reduzir a recorrência local. Nos casos de invasão regional e metástase à distância, a quimioterapia pode melhorar a qualidade de vida e prolongar o tempo de sobrevivência (14). Neste caso clínico, devido aos exames de imagem, foi possível observar uma lesão expansiva, assim como metástases ganglionares látero-cervicais superiores direitas, optando-se por quimioterapia paliativa com ciclos de EP- Cisplatina 80mg/m<sup>2</sup> D1 + Etoposido 100mg/m<sup>2</sup> D1 ao D3.

Os fatores prognósticos incluem idade, metástase dos nódulos linfáticos cervicais, tratamento e índice de proliferação celular (Ki-67). Ki-67 > 10% geralmente sugere um mau prognóstico (15). No nosso doente, um Ki-67 de 80% e metástases ganglionares cervicais sugerem, pois, um mau prognóstico.

## **CONCLUSÃO**

O esteseuoneuroblastoma é um tumor extremamente raro da cavidade nasal, sendo importante documentar a sua apresentação clínica e imagiológica, assim como subseqente algoritmo diagnóstico e tratamento. Trata-se de uma neoplasia de mau prognóstico pelo que o diagnóstico precoce será essencial para aumentar a sua sobrevida. Este trabalho pretende chamar a atenção para a abordagem desta entidade nosológica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dumont B, Lemelle L, Cordero C, Couloigner V, Bernard S, Cardoen L, et al. Esthesioneuroblastoma in children, adolescents and young adults. *Bull Cancer*. 2020 Sep 1;107(9):934–45.
2. Bell D. Sinonasal Neuroendocrine Neoplasms: Current Challenges and Advances in Diagnosis and Treatment, with a Focus on Olfactory Neuroblastoma. *Head Neck Pathol*. 2018 Mar 1;12(1):22–30.
3. Chadha S, Pannu KK. Esthesioneuroblastoma A Case Report. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* [Internet]. 2011 Jul 12;63(S1):44–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12070-011-0186-x>
4. Kaur RP, Izumchenko E, Blakaj DM, Mladkova N, Lechner M, Beaumont TL, et al. The genomics and epigenetics of olfactory neuroblastoma: A systematic review. Vol. 6, *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 721–8.
5. Faten Limaiem, Joe M Das. *Esthesioneuroblastoma*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.
6. Lohar NK, Agarwal S, Singh SN. Olfactory Neuroblastoma: A Novel Site of Presentation. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2021 Oct 1;
7. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Esthesioneuroblastoma Treatment (PDQ®). National Cancer Institute (US), Bethesda (MD); 2018.
8. Fiani B, Quadri SA, Cathel A, Farooqui M, Ramachandran A, Siddiqi I, et al. Esthesioneuroblastoma: A Comprehensive Review of Diagnosis, Management, and Current Treatment Options. *World Neurosurg*. 2019 Jun 1; 126:194–211.
9. Turri-Zanoni M, Gravante G, Dalfino G, Antognoni P, Locatelli D, Battaglia P, et al. Ectopic Primary Olfactory Neuroblastoma: Case Series and Literature Review. *World Neurosurg*. 2022 Feb 1; 158:645–53.
10. Peng X, Liu Y, Peng X, Wang Z, Zhang Z, Qiu Y, et al. Clinical features and the molecular biomarkers of olfactory neuroblastoma. *Pathol Res Pract*. 2018 Aug 1;214(8):1123–9.

11. Nowosielski M, Galldiks N, Iglseder S, Kickingereder P, von Deimling A, Bendszus M, et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol*. 2017 Dec 1;19(12):1588–98.
12. Zhou Q, Li Z, Liu B, Zhao L, Tian B, Wang L, et al. Occult olfactory neuroblastoma presenting with multiple bone metastases: a case report. *Medicine*. 2020 Nov 25;99(48):e22630.
13. Broski SM, Hunt CH, Johnson GB, Subramaniam RM, Peller PJ. The added value of 18F-FDG PET/CT for evaluation of patients with esthesioneuroblastoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012 Aug 1;53(8):1200–6.
14. Bartel R, Gonzalez-Compta X, Cisa E, Cruellas F, Torres A, Rovira A, et al. Importance of neoadjuvant chemotherapy in olfactory neuroblastoma treatment: Series report and literature review. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2018 Jul 1;69(4):208–13.
15. Jethanamest D, Morris LG, Sikora AG, David Kutler I. Esthesioneuroblastoma A Population-Based Analysis of Survival and Prognostic Factors [Internet]. Vol. 133, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007. Available from: <https://jamanetwork.com/>

## ANEXOS

### Anexo I: Formulário de consentimento informado

#### Formulário de consentimento

Para o consentimento de um(a) doente para a publicação de imagens e/ou informação sobre este/esta.

Nome do(a) doente: \_\_\_\_\_

Relação com o(a) doente (se o(a) doente não  
assinar este formulário): \_\_\_\_\_

Descrição da fotografia, imagem, texto ou  
outro material (**Material**) sobre o(a)  
doente. **Deverá ser anexa uma cópia do  
Material a este formulário:** \_\_\_\_\_

Título provisório do artigo no qual o Material  
será incluído: \_\_\_\_\_

---

#### CONSENTIMENTO

Eu \_\_\_\_\_ [NOME COMPLETO EM LETRA DE IMPRENSA] dou o meu  
consentimento para que o Material sobre mim/o(a) doente apareça numa publicação.

**Confirmo que eu:** (assinale as caixas para confirmar)

- vi a fotografia, imagem, texto ou outro material sobre mim/o(a) doente  
 estou legalmente autorizado(a) a fornecer este consentimento.

Compreendo o seguinte:

- (1) O Material será publicado sem o meu nome/o nome do(a) doente associado, no entanto, compreendo que não pode ser garantido o total anonimato. É possível que qualquer outra pessoa, em qualquer outro local – por exemplo, alguém que me tenha prestado cuidados/tenha prestado cuidados ao(à) doente ou um familiar – possa reconhecer-me/o(a) doente.
- (2) O Material pode apresentar ou incluir detalhes sobre a minha condição clínica/condição clínica do(a) doente ou lesão e qualquer prognóstico, tratamento ou cirurgia que eu/o(a) doente tenha, tenha tido ou possa ter no futuro.
- (3) O artigo pode ser publicado numa revista com distribuição mundial.
- (4) O artigo, incluindo o Material, poderá ser alvo de um comunicado de imprensa e pode ser relacionado com atividades nas redes sociais e/ou outras atividades promocionais.
- (5) O texto do artigo será editado para verificação de estilo, gramática e consistência antes da publicação.
- (6) Eu/o(a) doente não receberei/á qualquer benefício financeiro com a publicação do artigo.
- (7) Posso revogar o meu consentimento em qualquer altura antes da publicação, mas depois de o artigo ter sido atribuído para publicação (“ser lançado”), não será possível revogar o meu consentimento.



- (8) Este formulário de consentimento será retido em segurança e de forma confidencial de acordo com a legislação, por um período não superior ao necessário.

Assinado: \_\_\_\_\_ Nome em letra de imprensa: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Endereço de e-mail: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ N.º de telefone: \_\_\_\_\_

*Se assinar em nome do(a) doente, indique o motivo pelo qual o(a) doente não pode dar o consentimento (por exemplo, o(a) doente faleceu, tem menos de 18 anos ou tem défice cognitivo ou intelectual).*

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

- Se estiver a assinar para uma família ou outro grupo, assinale a caixa para confirmar que todos os membros relevantes da família ou grupo foram informados.

---

**Dados da pessoa que explicou e administrou o formulário** ao(à) doente ou seu representante (por exemplo, o autor correspondente ou outra pessoa que tenha autoridade para obter o consentimento).

Assinado: \_\_\_\_\_ Nome em letra de imprensa: \_\_\_\_\_

Posição: \_\_\_\_\_ Endereço: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_

Endereço de e-mail: \_\_\_\_\_ N.º de telefone: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_