

Linfoepitelioma de nasofaringe em criança

Relato de Caso

Recebido em 02/03/2009
Aprovado em 12/04/2009

Lymphoepithelioma of nasopharynx in child

Arethusa Ingrid de Liz Medeiros¹

Daniel Zeni Rispoli²

Silvio Machado³

Taise de Freitas Marcelino⁴

Patrícia Pedron⁵

1) Residente (residente do 3 ano de orl)

2) Mestrado (Chefe e preceptor do serviço de otorrinolaringologia do Hospital Angelina Caron)

3) Neurologista (preceptor do serviço de neurologia do serviço de neurologia do Hospital Angelina Caron e do Hospital Pequeno Príncipe)

4) Médica (fellow da plástica)

5) Residente (residente do 3 ano de orl)

RESUMO

Os tumores malignos de nasofaringe são bastante raros, correspondem a 2% dos tumores de cabeça e pescoço e a 0,25% de todos os tumores, guardando relação com o vírus Epstein Barr, fatores genéticos, ambientais e virais. Predominam na raça amarela (em algumas regiões habitadas por chineses), no sexo masculino e na faixa etária de 40 a 50 anos, principalmente. O padrão é espinocelular em 85% dos casos. O linfoepitelioma é considerado uma das variedades do tipo planocelular, encontrando-se intensa infiltração linfóide em seu estroma fibroso. Esses tumores, via de regra, se apresentam, desde o início, com poucas manifestações clínicas. As queixas são relacionadas com a localização do tumor primário, tamanho e velocidade do crescimento tumoral. O sintoma inicial mais comum é o aparecimento de massa cervical assintomática localizada no ângulo da mandíbula ou inferior à ponta da mastóide. Devido à localização, é praticamente impossível a ressecção cirúrgica completa, sendo que o tratamento primário é a radioterapia. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de uma criança com linfoepitelioma de nasofaringe, ressaltando as principais características clínicas e a evolução natural desta doença, bem como os resultados terapêuticos a longo prazo.

Descritores: neoplasia, nasofaringe, linfoepitelioma

ABSTRACT

Nasopharynx carcinomas are rare tumors, corresponding to 2% of tumors of the head and neck and 0,25% of all tumors. They are closely related to the Epstein Barr virus, and also genetic, environmental and viral factors. They occur predominantly among asians (in certain regions inhabited by chinese), males and in the range of 40 to 50 years of age. Eight five percent of all cases are spindle cell type. The lymphoepithelioma is considered a type of flat cell tumor. It consists of intense lymphoid infiltration on top of a fibrous stroma. These tumors present few clinical manifestations. The complaints are related to the locale of the primary tumor, its size, and the speed of its growth. The most common initial symptom is the appearance of a neck mass at the angle of the jaw or inferior to the tip of the mastoid. Due to its localization, it is nearly impossible to completely remove it surgically. Hence, the primary treatment is radiotherapy. The objective of this study was to report a case of a child with nasopharynx lymphoepithelioma, emphasizing its main clinical characteristics and the natural evolution of this illness, as well as the therapeutical results in the long run.

Keywords: neoplasms, nasopharynx, lymphoepithelioma

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas da nasofaringe correspondem a 2% dos tumores de cabeça e pescoço e a 0,25% de todos os tumores. São raras em todo o mundo, com exceção do sul da China e Hong Kong, onde a incidência varia de 15-50 casos por 100.000 habitantes. Nesta região, esses tumores representam 18% de todos os tumores malignos e são responsáveis por 55% dos cânceres de cabeça e pescoço¹.

Histologicamente, os tumores epiteliais correspondem a 75-85% dos tumores malignos da nasofaringe, sendo o restante, na sua maioria, linfomas. Os tumores mais comuns são as neoplasias epiteliais não glandulares e não linfáticas, agrupadas como NPC (*nasopharyngeal carcinoma*)². Em 1978, os NPC foram subdivididos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em três categorias, de acordo com sua diferenciação e produção de queratina: Tipo I - Carcinomas de Células Escamosas (25%); Tipo II - Carcinomas Não Queratinizados (12%), e Tipo III - Carcinomas Indiferenciados (aproximadamente 60%). O Carcinoma Indiferenciado é composto por diversos tumores, como o Linfoepitelioma, o Anaplásico, o de Células Claras, entre outros³.

O linfoepitelioma é considerado uma das variedades do tipo planocelular, no qual encontramos intensa infiltração linfóide no estroma fibroso do tumor, com predomínio de células T em relação às células B (mais especificamente, predomínio de T8 em relação a T4)^{4,5,6}.

A incidência é maior no sexo masculino, na proporção de 3:1 em relação ao sexo feminino. Apresenta dois picos de incidência: 20% em jovens menores de 30 anos e o restante em indivíduos entre a 4a e 5a décadas de vida⁷. Tumores malignos de nasofaringe são raros em crianças, correspondendo a 1-3% das doenças malignas pediátricas e a 9% dos tumores de cabeça e pescoço nessa população. Do ponto de vista histológico, as variantes mais frequentes na faixa etária pediátrica são o linfoepitelioma, o plasmocitoma e o esteseuroblastoma^{8,9,10,11,12}.

Acredita-se na associação entre fatores genéticos, ambientais e virais. Os fatores ambientais associados são as nitrosaminas (presentes no peixe salgado seco), hidrocarbonetos policíclicos, níquel, madeira, produtos têxteis, refinados de petróleo, pigmentos de cromo, exposição à fumaça industrial, gás mostarda, gás hidrocarbônico e fuligem. Com relação aos fatores virais, é sabido que os carcinomas não queratinizados e indiferenciados possuem perfil sorológico positivo para EBV, caracterizado por detecção de DNA viral e antígenos virais nas células tumorais e alta titulação de anticorpos nos pacientes acometidos pelo tumor^{3,4,5,13}.

Esses tumores, via de regra, se apresentam, desde o início, com poucas manifestações clínicas¹⁴. As queixas são relacionadas com a localização do tumor primário, tamanho e velocidade do crescimento tumoral. Pode variar desde uma disfunção tubária por obstrução do óstio da tuba até sintomas mais inespecíficos como obstrução nasal, epistaxe, dor facial, cefaléia e zumbido^{15,16}.

O sintoma inicial mais comum é o aparecimento de massa cervical assintomática localizada no ângulo da mandíbula ou inferior à ponta da mastóide. Em sessenta por cento dos pacientes encontra-se acometimento ganglionar no momento do diagnóstico, uma consequência da fraca barreira anatômica para impedir a progressão do tumor no espaço parafaríngeo. Além disso, os vasos linfáticos na nasofaringe comunicam-se livremente através da linha média¹⁸.

Massa cervical associada à hipoacusia (presente em um terço dos pacientes) deve chamar a atenção, pois tumores da parede lateral da nasofaringe, próximos à tuba auditiva ou particularmente na fossa de Rosenmüller, levam à disfunção tubária, otite média serosa e perda condutiva. Tumores primários grandes obstruem a coana e a via aérea nasal, podendo causar rinorréia anterior ou posterior. Pode haver epistaxe pela ulceração tumoral, sendo epistaxe franca uma apresentação rara⁴.

O tumor pode acometer o espaço parafaríngeo através do seio de Morgani, abertura na parede lateral da nasofaringe, causando comprometimento do músculo pterigóideo e então trismo. O acometimento dos nervos intracranianos resulta da extensão superior ou posterior do tumor.

O diagnóstico de neoplasias de nasofaringe é realizado pela rinoscopia posterior, que deve ser complementada pela nasofibroscopia endoscópica. Devem ser realizados otoscopia, palpação cervical e exame de pares cranianos. O aspecto macroscópico destas lesões é variável, podendo aparecer como massas submucosas lisas, como lesões exofíticas friáveis e em alguns casos sem lesão aparente.

RELATO DO CASO

PJDA, 12 anos, masculino, branco, encaminhado ao nosso serviço em maio de 2007 com suspeita de otomastoidite à esquerda. História de dor em hemiface esquerda há cerca de 90 dias, associada à dificuldade na abertura da boca, edema e dor em hemiface esquerda. O exame otorrinolaringológico a admissão, assim como a TAC (tomografia) de Ouvidos, encontrava-se normal, sendo descartada a possibilidade de otomastoidite (Figura 1).



Figura 1 – Audiometria.

Foi então solicitado TAC de Crânio (Figura 2), que evidenciou formação de massa em naofaringe, ocupando-a parcialmente, medindo aproximadamente 4,3x3,1 cm nos maiores diâmetros, localizada sobretudo a esquerda na linha média. A seguir, o paciente passou por avaliação da neurocirurgia e foi submetido à ressonância de Crânio para planejamento cirúrgico. Foi realizado biópsia da lesão, com anatomopatológico revelando neoplasia pouco diferenciada. O material foi encaminhado para imunohistoquímica, a qual revelou carcinoma não queratinizado de nasofaringe, indiferenciado, do tipo Linfoepitelima (M80723 - Estadio II).

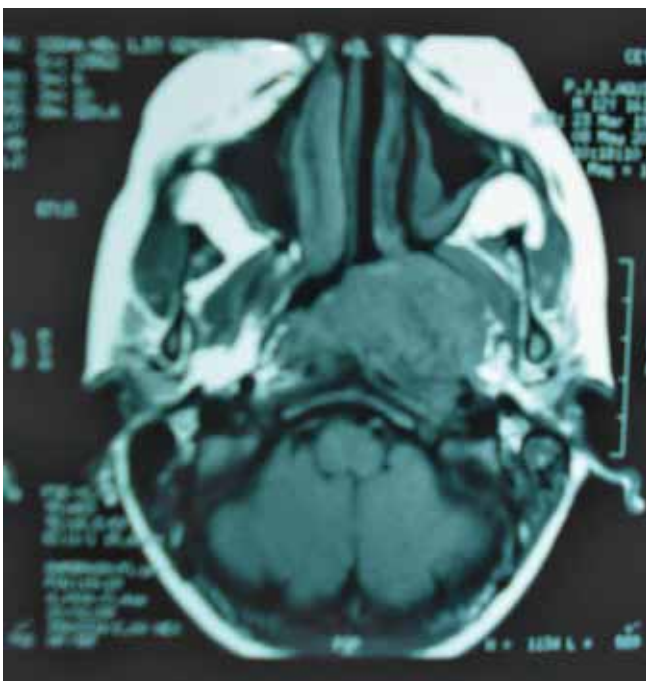


Figura 2 – Tomografia computadorizada de crânio em corte axial.

O paciente foi encaminhado para radioterapia, tendo realizado 22 sessões, com término em agosto de 2007. Em setembro de 2007 iniciou quimioterapia, com duração prevista para 12 meses.

DISCUSSÃO

Os tumores malignos de nasofaringe são raros, especialmente em crianças. Sua incidência em adultos jovens parece estar relacionada com susceptibilidade genética, exposição a agentes carcinogênicos e associação com o vírus Epstein Barr. A associação dos carcinomas de nasofaringe (NPC) com o EBV foi primeiramente descrita em 1973. Entretanto, o papel do vírus na patogênese do NPC ainda é controverso. Estudos atuais mostram que o EBV está fortemente associado aos NPC e não é encontrado em outros tumores de cabeça e pescoço, podendo ser usado como screening do NPC, principalmente nas populações de risco e nas metástases cervicais sem sítio primário conhecido. Os carcinomas queratinizados podem ser EBV negativos e outros fatores como o tabagismo e a infecção por HPV podem estar envolvidos na sua patogênese. Em contraste, os carcinomas não queratinizados são, na sua maioria, EBV positivos e vários estudos têm relacionado à infecção crônica pelo EBV como importante na patogênese dos carcinomas não queratinizados¹³.

No caso dos linfoepiteliomas, a associação com EBV é bastante forte. Nesse caso, a maioria dos pacientes apresenta altos títulos de anticorpos contra o vírus. O linfoepitelioma apresenta outra particularidade que é a intensa infiltração linfóide na massa tumoral¹.

De um modo geral, podemos dividir a sintomatologia em 4 grupos: Cervical = aparecimento de enfartamento ganglionar cervical e de mediastino superior (60% dos casos); Nasal = ocorre principalmente obstrução nasal, podendo vir acompanhada de rinorréia aquosa e às vezes epistaxe; Otológico = a infiltração da tuba auditiva pode levar a hipoacusia condutiva com a presença de otite média serosa ou retração timpânica, e Neurológico = clinicamente pode haver envolvimento da 2a. divisão do V par craniano, com dor na região dos seios maxilares, dentes superiores, sensação de parestesia e até anestesia nesta área¹⁷.

O diagnóstico é difícil, devido principalmente ao difícil exame da nasofaringe, a inespecificidade dos sintomas e a tendência do tumor em se estender pela submucosa, tornando-se clinicamente inaparente. Massa cervical é geralmente o sintoma mais comum a apresentação, o que infelizmente indica doença avançada^{26, 27, 28}. Metástases cervicais são comuns devido à rica rede de linfáticos na mucosa da nasofaringe. Essa rede linfática se comunica bilateralmente, podendo ocorrer metástases bilaterais e em retrofaringe, apesar de ipsilateral ser mais freqüente. A incidência de metástases a distância é de apenas 3%, sendo os locais mais comuns osso, pulmão, fígado, gânglios extracervicais¹⁸.

A tomografia computadorizada (base de crânio e nasofaringe) é o exame de escolha para o diagnóstico, estadiamento e acompanhamento terapêutico^{1, 17}. A ressonância magnética é melhor para avaliar o grau de extensão intracraniana, recorrência e acometimento de partes moles¹⁹. O diagnóstico definitivo é dado por biópsia, devendo-se realizar biópsias das lesões presentes e de fragmentos da fossa de Rosenmüller²⁰.

Com relação ao diagnóstico diferencial, devemos nos certificar quanto à localização da lesão. Estando no nível do *cavum*, devemos excluir infecções, coleções supuradas crônicas, infecções específicas como sífilis e tuberculose e tumores benignos como pólipos coanais, pólipos fibromucosos, cistos mucosos, cistos branquiais, fibromixomas, choristomas, hamartomas, teratomas, meningocele faríngea, craniofaringiomas, cisto de Thornwaldt e nasoangiofibroma juvenil¹⁸.

Devido à localização próxima a estruturas vitais, é praticamente impossível a ressecção cirúrgica completa, sendo que o tratamento primário é a radioterapia. A dose média total é de 6500 cGy para tumores pequenos e de 7000

cGy ou mais para tumores grandes, em um curso de 6 a 7 semanas. Pode-se usar a quimioterapia como adjuvante da radioterapia. A cirurgia fica reservada para pequenas lesões residuais de nasofaringe ou nos casos de redução de massa tumoral no *cavum*^{21, 22, 23}.

O prognóstico de pacientes com NPC depende de alguns fatores, tais como: extensão do tumor primário, acometimento cervical, duração dos sintomas (mais que 2 meses antes do diagnóstico é pior), tipo histológico (NPC I é pior que II e III) e títulos dos níveis séricos de anticorpo anti-EBV. A quimioterapia associada à radioterapia resulta em diminuição das metástases, mas não tem ação no controle local ou na sobrevida. Nos pacientes com doença em estágio I ou II a sobrevida em cinco anos é de 60-85%, caindo para 30% em pacientes nos estágios III ou IV²⁵.

Por todos estes motivos, uma melhor compreensão acerca da história clínica e evolução natural destes tumores, bem como dos fatores associados a sua patogênese, torna-se necessária para garantir um diagnóstico precoce e consequente melhora no prognóstico dos pacientes.

FONTES CONSULTADAS

1. Pinto JA, Rodrigues Faria CA, Lamônica Neto D, Schemy LAB, Sallum RA. Linfoceloma de rinofaringe. *Rev. Bras. Otorrinolaringologia*, 1978; 44: 160-166.
2. Wight RG, Harris SC, Path MRC, Shortland JR, Path FRC, Shaw JD. Rhabdomyosarcoma of the nasopharynx a case with recurrence of tumor after 20 years. *J. Laryngol Otol*, 1988; 102: 1182-1184.
3. Shanmugaratnam K; Sobin L. Histological Typing of Upper Respiratory Tract Tumors. *International Histological Typing of Tumours*, vol. 19. Geneva: WHO, 1978; 32-33.
4. Stein M, Kuten A, Arbel M, Ben-Schachar M, Epelbaum R, Wajsbort R, Klein B, Cohen Y, Robinson E. Carcinoma of the nasopharynx in Northern Israel: epidemiology and treatment results. *Journal of Surgical Oncology*, 1988; 37: 84-88.
5. Begin LR, Eskandari J, Joncas J, Panasci L. Epstein Barr virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of Lung. *J. Surgical Oncology*, 1987; 36: 280-283.
6. Chong PY, Chew CT, Chan KC, Ow CK. Tumour infiltrating lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma. *Annals Academy Medicine*, 1988; 17(2): 238-242.
7. Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB. Nasopharynx. In: *Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy*. 5 ed. London: Churchill Livingstone, 1993; 326-8.
8. Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1996; 35(3): 485-492.
9. Martin WD, Shah KJ. Carcinoma of the nasopharynx in young patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1994; 28(4): 991-999.
10. Serin M, Erkal HS, Elhan AA, Cakmak A. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. *Medical and Pediatric Oncology*, 1998; 31: 498-505.
11. Stojan P, Benidik MD, Krageli B, Jereb B. Combined radiation and chemotherapy for advanced undifferentiated nasopharyngeal carcinoma in children. *Medical and Pediatric Oncology*, 1997; 28: 366-369.
12. Diaz JV, López LN, González EP. Tumores de la nasofaringe en la infancia. *Rev. Cubana Pediatr. Ciudad de la Habana ene. Mar.* 2002; 74:1.
13. Huang DP. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Ear, Nose and Throat J.* 1990; 69: 222-225.
14. Stein M, Kuten A, Arbel M, Ben-Schachar M, Eelbaum R, Wajsbort R, Klein B, Cohen Y, Robinson E. Carcinoma of the nasopharynx in Northern Israel: epidemiology and treatment results. *Journal of Surgical Oncology*, 1988; 37: 84-88.
15. Neel HB. Nasopharyngeal carcinoma: diagnosis, staging and management. *Oncology* 1992; 6: 87-95.
16. Skinner DW, Van Hasselt CA, Tsao SY. Nasopharyngeal carcinoma: modes of presentation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100: 544-551.
17. Lima FJP. Neoplasias malignas de nasofaringe: um estudo clínico e epidemiológico. *Rev. Bras. Otorrinolaringologia*, 1980; 46: 282-296.
18. Witte MC, Neel BH. Nasopharyngeal cancer. In: Bailey BJ, eds. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; 2: 1637-1654.
19. Perez CA. Nasopharynx. In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. U.S.A.: Lippincott-Raven, 1998; 897-939.
20. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, et al. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. Saint Louis, Mo: Mosby-Year Book, Inc., 1998.
21. Ang KK, Kaanders JHAM, Peters LJ. **Nasopharynx**. In: Ang KK, Kaanders JHAM, Peters LJ, editors. *Radiotherapy for Head and Neck Cancers: Indications and Techniques*. Philadelphia: Lea & Febiger Co, 1994; 51-7.
22. Rubbe C, Grevers G, Grimminger H, et al. Primary radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Laryngo Rhino Otol*, 1995; 72: 103-7.
23. Grandi C, Boracchi P, Mezzanotte G, Squadrelli M, Marubini E, Molinari R. Analysis of prognostic factors and proposal of a new classification for nasopharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck*, 1990; 105: 31-40.
24. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (5): 985-96, 1997.
25. Ho JHC. An epidemiological and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 3: 183-98.
26. Jaffe BF, Jaffe N. Head and neck tumors in children. *Pediatrics* 1973; 51: 731-740.
27. Fernandez CH, Ayten C, Samaan NA, Rivera R. Nasopharyngeal carcinoma in children. *Cancer* 1976; 37: 2787-2791.
28. Jereb B, Huvos AG, Steinherz P, Unal A. Nasopharyngeal carcinoma in children. Review of 16 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 487-491.