

**UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES – UNIPTAN**

**CURSO DE MEDICINA**

**GUSTAVO LUCAS TEIXEIRA DO NASCIMENTO**

**O DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA NUT PULMONAR EM UMA  
BRASILEIRA DE 15 ANOS: RELATO DE CASO**

**SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO DE 2020**

**GUSTAVO LUCAS TEIXEIRA DO NASCIMENTO**

**DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA NUT PULMONAR EM UMA  
BRASILEIRA DE 15 ANOS: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão do Curso,  
apresentado para obtenção do grau de  
médico no Curso de Medicina do Centro  
Universitário Presidente Tancredo de  
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. Esp. Karen Bertolin Helaine Mendes  
Co-orientador: Prof. Esp. João Paulo Aureliano Silva

**SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO DE 2020**

**GUSTAVO LUCAS TEIXEIRA DO NASCIMENTO**

**DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA NUT PULMONAR EM UMA  
BRASILEIRA DE 15 ANOS: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
aprovado pela Banca Examinadora para  
obtenção do Grau de médico, no Curso  
de Medicina do Centro Universitário  
Presidente Tancredo de Almeida Neves,  
UNIPTAN.

São João Del Rei, 30 de novembro de 2020.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Karen Bertolin Helaine Mendes - Médica Especialista - Orientador

---

Prof. Luiz Eduardo Canton Santos - Doutor - (UNIPTAN)

---

Profa. Raissa Neves Fagundes - Doutora - (UNIPTAN)

**Dedico este trabalho a todos os profissionais que lutam diariamente para trazer conforto à vida humana e para todos os pacientes que enfrentam diariamente suas doenças.**

## **AGRADECIMENTOS**

Seria difícil nomear tantos personagens que fizeram parte da minha construção enquanto humano, homem e aluno. A construção da minha identidade se dá a duas grandes mulheres que estiveram comigo em todos os principais momentos da minha vida e que me ensinaram sobre o valor do trabalho, da honestidade e de insistir em dias melhores, minha vó e minha mãe. Agradeço a todos os professores que exerceram seu papel de colocar a semente da dúvida no meu coração e assim me transformaram em um eterno buscador do conhecimento. Deixo meus sinceros agradecimentos a dois professores que levo em meu coração: a professora Karen e o professor João Paulo que foram extremamente solícitos em compartilhar o vasto conhecimento comigo e me auxiliaram a elaborar este artigo que possui um grande valor para mim. Ao professor Luiz, que com grande educação me orientou na escrita, na organização das ideias e na elaboração de um bom texto e que tenho muito orgulho de ter aprendido com ele a realizar uma boa escrita neste projeto e em projetos futuros. Obrigado ao UNIPTAN que me proporcionou um bom campo de prática onde pude ouvir os pacientes que atendi e inclusive posso hoje compartilhar com a comunidade científica uma pequena amostra de como é a aventura do ser médico. E para finalizar, agradeço também ao Programa Universidade Para Todos que me permite realizar uma graduação gratuita e de qualidade transformando a vida de milhares de jovens como eu.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos os mentores que compartilharam comigo suas experiências e me fazem alcançar o infinito.

**“Houve alguns êxitos no tratamento do câncer disseminado[...] Quase sempre era uma questão de ver o tumor crescer e o paciente progressivamente diminuir.”**

**John Laszlo.**

## RESUMO

O carcinoma nut é uma entidade rara de câncer sólido que se apresenta como um grande desafio para a oncologia. A associação de um cariótipo simples associado com um câncer de evolução rápida e a morte do paciente em 7 meses, em média, o transforma no tumor sólido mais agressivo que se conhece. Neste relato, descrevemos a evolução clínica de uma paciente de 15 anos que foi diagnosticada com um tumor pouco diferenciado em pulmão esquerdo metastático que faleceu após 1 mês do início do tratamento.

**Palavras-chave:** Carcinoma; Câncer; Oncologia.

## ABSTRACT

Nut carcinoma is a rare entity of solid cancer that presents itself as a great challenge for oncology. The association of a simple karyotype associated with a rapidly evolving cancer and the death of the patient in 7 months, on average, turns it into the most aggressive solid tumor known. In this report, we describe the clinical evolution of a 15-year-old patient who was diagnosed with a poorly differentiated tumor in the left metastatic lung that died 1 month after the start of treatment.

**Keywords:** Carcinoma; Cancer; Oncology

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

**Figura 1 – Lâmina de lobo pulmonar direito em Hematoxilina Eosina.....5**

**Figura 2 – Lâmina de células neoplásicas demonstrando a presença de citoqueratina.....5**

**Figura 3 – Lâmina de células neoplásicas demonstrando a fusão da oncoproteína NUT.....5**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CN - Carcinoma NUT

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2 RELATO DE CASO)</b>	<b>3</b>
<b>4 DISCUSSÃO</b>	<b>3</b>
<b>5 CONCLUSÃO</b>	<b>7</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>7</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O carcinoma NUT (CN) é uma entidade rara, agressiva com prognóstico sombrio para maioria dos pacientes<sup>1,2</sup>. A incidência de CN em indivíduos jovens é maior, entretanto, o aumento no número de pacientes diagnosticados acima da segunda década de vida, tem sido observado. O CN é um dos grandes desafios da oncologia devido a alta mortalidade e do sub diagnóstico realizado sobre essa malignidade além da dificuldade em encontrar tratamento específico<sup>3</sup>

O primeiro relato de caso observado data na década de 1990 no Japão. Kubonishi et al<sup>4</sup> observaram em uma paciente de 22 anos diagnosticada com carcinoma tímico de evolução agressiva e sem resposta ao tratamento quimioterápico ou radioterápico. O estudo citogenético evidenciou uma translocação entre os cromossomos t(15;19)(q15;p13) o que não tinha sido observado ainda em humanos<sup>4</sup>.

A translocação entre os dois cromossomos permite a fusão entre dois genes o BRD4 e o NUT formando uma oncoproteína responsável pelo desenvolvimento do CN. O CN pode se desenvolver em qualquer idade, mas geralmente a incidência é maior em indivíduos entre a primeira e a segunda década de vida. Apesar do seu curso agressivo levando a óbito em torno de 6 a 7 meses, o cariótipo do CN se assemelha ao da Leucemia Mieloide Crônica em que não se observa aberrações cromossômicas extensas<sup>5</sup>. Na microscopia, se observa um carcinoma pobremente diferenciado, sem características glandulares<sup>1</sup>.

O diagnóstico é feito por meio da observação do gene NUT com a ligação ao anticorpo específico. É interessante mencionar que, muitas vezes não é possível identificar o sítio primário do tumor, uma vez que na maioria dos casos já houve invasão a distância, entretanto, sabe-se que este tumor se desenvolve principalmente na linha média anatômica, preferencialmente em região de face, pescoço e mediastino<sup>1,2,4,5</sup>.

Greco et al, publicaram em 2002 um estudo de tratamento em fase II elaborando formas de tratar carcinomas pobremente diferenciados. O tratamento foi dividido em etapas realizando ao todo 6 ciclos de quimioterapia. Inicialmente, foi utilizado paclitaxel, carboplatina e etoposide oral. Em sequência, foi utilizado gemcitabina e irinotecan. Os resultados deste estudo demonstraram uma resposta em

30% dos 111 pacientes do estudo<sup>6</sup>. Bauer et al , em um artigo publicado na *Clinical Cancer Research* demonstrou que os pacientes que receberam radioterapia precoce e a ressecção do tumor demonstraram melhores taxas de sobrevivência dos que receberam a radioterapia em estágios mais posteriores<sup>7</sup>.

Neste relato, descrevemos o desenvolvimento do CN em uma paciente jovem de 15 anos, que possuía uma queixa de intensa dor em região dorsal associada a dispnéia franca. A partir dos exames complementares foi observado uma massa tumoral em região pulmonar esquerda com comprometimento linfonodal e com metástase na medula e região pleural. O diagnóstico de CN foi realizado por meio da biópsia e o encaminhamento para o setor de oncologia da mesma instituição. O tratamento com radioterapia foi realizado na intenção de reduzir as dores da paciente que faleceu um mês após o início do tratamento

## 2 RELATO DE CASO

Paciente feminino, 15 anos, preta, procedente e residente de Bom Sucesso-MG iniciou dor em dorso do pé esquerdo há 2 meses anteriores à internação de forte intensidade que foi crescente e a impossibilitou de deambular. Ao iniciar o tratamento com morfina para o tratamento da dor, a paciente necessitou ser internada em uma Unidade de Terapia Intensiva devido a altas doses da medicação. Nesse período, desenvolveu uma crescente dispnéia que após a investigação foi constatado um derrame pleural em hemitórax esquerdo e realizado a toracocentese. Na análise do líquido pleural, foi constatado células provavelmente neoplásicas, sendo então solicitado a avaliação do oncologista. Durante a avaliação foi levantado como hipótese um Câncer pulmonar estágio IV, sendo realizado a biópsia e iniciado o primeiro ciclo com Carboplatina e Paclitaxel no qual a paciente iniciou com quadros leves de alopecia ainda não iniciado a radioterapia devido não existir compressão medular significativa, sendo iniciado duas semanas após o primeiro ciclo de quimioterapia. O resultado da biópsia demonstrou fragmentos de tecidos necróticos com neoplasia pouco diferenciada e a paciente manteve o tratamento no segundo ciclo onde foi realizado o diagnóstico de Câncer de Pulmão estágio IV de linha média do tipo NUT, evidenciado pela imunohistoquímica através da fusão da proteína BRD4-NUT, além de outras proteínas positivadas como a P40 e a citoqueratina 40 (**Figura 1**). No estadiamento, a paciente possuía metástases nos ossos, pulmões e retroperitônio. No segundo ciclo a paciente já apresentava alopecia pronunciada, e náuseas e vômitos leves. A paciente não resistiu ao 3º ciclo falecendo 1 mês após o início do tratamento.

## 3 DISCUSSÃO

Nós descrevemos o caso de uma mulher de 15 anos, preta, sendo a primeira adolescente brasileira a apresentar a fusão do gene BRD4-NUT. A paciente deu entrada no departamento de emergência com intensas dores no dorso do pé esquerdo, o que mais tarde indicaria invasão metastática da coluna lombar.

O CN, como dito anteriormente, é uma entidade rara e subdiagnosticada apresentando alta capacidade de invasão e metástases com baixas taxas de sobrevida. Diferente de outros tumores sólidos, o CN é pouco diferenciado e muitas vezes no momento de seu diagnóstico já houve invasão para outros sítios o que

dificulta encontrar a célula de origem. As alterações genéticas são interessantes uma vez que não há aberrações do cariótipo significativas se assemelhando com as de tumores hematopoiéticos<sup>1</sup>.

O desenvolvimento de tumores malignos é dependente de diversos fatores que relacionam a interação entre a célula mutada e o hospedeiro. Das “marcas registradas” do câncer, uma é de principal interesse nesta discussão<sup>8</sup>: A instabilidade genômica não é tão significativa no CN quanto em outros tipos de tumores sejam estes pobremente diferenciados ou não. Curiosamente, é provável que o CN através das mutações genéticas e epigenéticas consiga alterar suas células assemelhando às células tronco e adquirindo a capacidade de invasão e metástase <sup>1</sup>. O CN apresenta um cariótipo com pouca ou nenhuma alteração, sendo que a característica principal encontrada na genética molecular é o gene NUT1, que é expresso no cromossomo 14q15 ao se fundir com a proteína BRD4, cuja função é atenuar o dano sofrido ao DNA, localizada no cromossomo 19p13, resulta em uma oncoproteína denominada BRD4-NUT responsável pelo desenvolvimento do CN.

Portanto, as complexidades do DNA relacionada a esta patogênese coloca o diagnóstico histoquímico como extremamente importante para a identificação desta entidade. A avaliação histológica da peça tumoral pode auxiliar na suspeição, entretanto não é específico do CN. No caso da nossa paciente, observamos na amostra retirada do lobo pulmonar esquerdo, um extenso agrupamento de células necróticas com células malignas pouco diferenciadas (**Figura 2**). Após realizarmos a imunohistoquímica, observamos a expressão da oncoproteína BRD4-NUT, o que firmou o diagnóstico desta patologia(**Figura 3**).

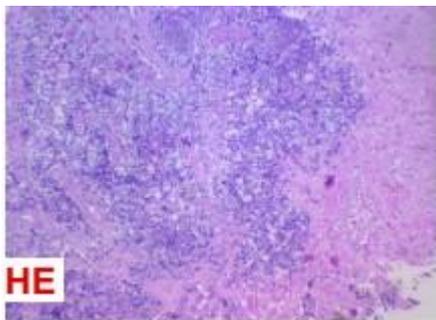
Devido a progressão da doença e a paciente apresentar um *score* 2 na escala de *Zubrod*, a equipe optou por realizar a quimioterapia paliativa utilizando o Carboplatina e Paclitaxel, é importante mencionar que como dito anteriormente o único estudo fase II para tratamento de carcinomas de sítio primário desconhecido obtiveram bons resultados com o uso de Carboplatina, Paclitaxel Etoposide<sup>6</sup> nas sessões iniciais do tratamento, entretanto, devido aos efeitos colaterais expressivos deste último, optamos por não o introduzir.

Somado a essas implicações, o curso da doença foi comprimindo cada vez mais a medula espinal da paciente na região lombossacra, foi observado metástases nas regiões, retroperitoniais, pleural e ossos o que intensificou as dores. sendo necessário iniciar a radioterapia que foi iniciado na dose de 5x400gy de forma

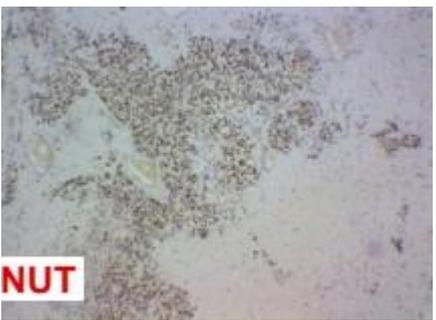
a reduzir os sintomas. Infelizmente, a paciente faleceu após 1 mês do diagnóstico inicial.



**Figura 1:** Demonstração da Proteína citoceratina positivando na amostra.



**Figura 2:** Aspecto da lâmina após coloração com hematoxilina e eosina



**Figura 3:** Expressão do BDR4-NUT sendo observado na lâmina.

#### 4 CONCLUSÃO

O carcinoma NUT é um tumor sólido agressivo e que na maioria das vezes leva o paciente a óbito. A maioria dos casos ainda é subdiagnosticada o que reduz a dimensão desta doença. Os tratamentos não são tão eficazes, entretanto, demonstram uma esperança no aumento da sobrevida e na redução da mortalidade desses pacientes. É extremamente importante realizar a investigação do CN em pacientes com carcinoma de sítio primário desconhecido pobremente diferenciados,

quando a doença é reconhecida em sua fase inicial é possível obter melhores resultados.

## REFERÊNCIAS

1. French CA. NUT Carcinoma: Clinicopathologic features, pathogenesis, and treatment. *Pathol Int.* 2018;68(11):583–95.
2. Chau NG, Hurwitz S, Mitchell CM, Aserlind A, Grunfeld N, Kaplan L, et al. Intensive treatment and survival outcomes in NUT midline carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2016;122(23):3632–40.
3. French CA. Pathogenesis of NUT Midline Carcinoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2012;7(1):247–65.
4. Kubonishi I, Takehara N, Iwata J et al. Novel t(15;19)(q15;p13) chromosome abnormality in a thymic carcinoma. *Cancer Res* 1991; 51: 3327–8.
5. Napolitano M, Venturelli M, Molinaro E, Toss A. <p>NUT midline carcinoma of the head and neck: current perspectives</p>. *Onco Targets Ther.* 2019;Volume 12:3235–44.
6. Greco FA, Rodriguez GI, Shaffer DW, Hermann R, C, Litchy S, et al. *Oncologist* G. 2012;0031(0):1051–62.
7. Bauer DE, Mitchell CM, Strait KM, Lathan CS, Stelow EB, Lüer SC, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(20):5773–9.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

