

Relato de Caso

Carcinoma Neuroendócrino de Células Pequenas Primário do Mediastino: Relato de Caso de uma Entidade Rara

Magno Giovanni Zanellato ¹, Elida Paula Benquique Ojopi ², Daniela Cristina dos Santos Souza ^{1,2,*}

¹ Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu, São Paulo, Brasil.

² Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, São Paulo, Brasil.

* Correspondência: daniela.c.santos@unesp.br.

Resumo: O carcinoma neuroendócrino de pequenas células do mediastino (CNPCM) é um subtipo raro de neoplasia neuroendócrina, caracterizado por seu comportamento agressivo e altas taxas de recorrência e metástase. O diagnóstico desse carcinoma é desafiador, exigindo confirmação por meio de análise histopatológica e imuno-histoquímica, além de exames de imagem específicos. Este estudo relata um caso de CNPCM primário que resultou no óbito de uma paciente do sexo feminino, de 59 anos, atendida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. A hipótese diagnóstica de carcinoma neuroendócrino de pequenas células primário do mediastino foi confirmada após análise detalhada dos órgãos em exame de necropsia.

Palavras-chave: Carcinoma Neuroendócrino; Células Pequenas; Mediastino; Necropsia; Tumor Primário; Relato de Caso.

Citação: Zanellato MG, Ojopi EPB, Souza DCS. Carcinoma Neuroendócrino de Células Pequenas Primário do Mediastino: Relato de Caso de uma Entidade Rara. Brazilian Journal of Case Reports. 2025 Jan-Dec;05(1):bjcr79.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2025.5.1.bjcr79>

Recebido: 21 Fevereiro 2025

Aceito: 5 Abril 2025

Publicado: 7 Abril 2025



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

Os carcinomas neuroendócrinos primários do mediastino são extremamente raros, geralmente associados ao timo e às estruturas paragangliônicas adjacentes aos principais vasos mediastinais. Em casos menos comuns, esses tumores também podem afetar estruturas retroperitoneais, a veia cava inferior, a região pré-sacral, a glândula paratireoide, o ovário, bem como os sistemas gastrointestinal e biliar [1–3]. A etiologia do carcinoma neuroendócrino de pequenas células do mediastino (CNPCM) permanece incerta, com duas hipóteses principais: uma sugere que o tumor se origina de tecido ectópico devido à migração embrionária aberrante, enquanto a outra propõe uma origem a partir de um componente teratomatoso [2].

A incidência estimada do CNPCM é de aproximadamente 1 caso por 50 milhões de indivíduos por ano, sem predileção por sexo, e com idade média dos pacientes em torno de 58 anos [4]. Clinicamente, os sintomas incluem tosse, dispneia, disfagia, perda de peso, fadiga e febre [1, 3]. Para o diagnóstico diferencial, é essencial considerar sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), linfoma, neuroblastoma e rhabdomiossarcoma, bem como carcinoma basaloide primário ou metastático [2].

A taxa de mortalidade do CNPCM atinge 50% em dois anos, e apenas metade dos pacientes apresenta alguma resposta à quimioterapia. A sobrevida mediana estimada é de aproximadamente 14 meses. Dada a gravidade e raridade dessa neoplasia, o diagnóstico precoce é crucial, uma vez que terapias neoadjuvantes podem melhorar as taxas de sobrevida em comparação com a ressecção cirúrgica isolada [3, 5, 6]. Historicamente, o manejo do CNPCM tem sido desafiador; intervenções terapêuticas que inicialmente

demonstram eficácia são frequentemente seguidas por recidiva tumoral e metástases [1, 3, 5, 7].

Dada a relevância do diagnóstico precoce dessa neoplasia maligna, este relato de caso apresenta os achados histopatológicos da biópsia realizada no momento do diagnóstico e os achados necroscópicos que confirmam sua apresentação primária. Além disso, discutimos critérios macroscópicos e microscópicos, bem como a coloração imuno-histoquímica, inclusive em relação aos diagnósticos diferenciais.

2. Relato de Caso

Este relato descreve o caso de uma paciente do sexo feminino, de 59 anos, tabagista com histórico de 30 maços/ano, com antecedentes familiares de câncer de bexiga (irmão) e pneumonia (ambos os pais). A paciente foi admitida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), apresentando disfagia tanto para sólidos quanto para líquidos, associada à perda de peso de 10 kg, tosse seca persistente há um mês e agravamento do quadro na semana anterior, incluindo agitação noturna, dispneia e dor epigástrica. Ao exame físico, apresentava-se pálida, desidratada, com taquicardia (111 bpm), saturação de oxigênio de 92% e pressão arterial de 110/70 mmHg. O exame físico revelou aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, murmúrio vesicular diminuído bilateralmente, expansibilidade torácica reduzida, fígado palpável a 10 cm do rebordo costal direito e edema de membros inferiores bilateral (2+/4+).

A tomografia computadorizada (TC) de tórax demonstrou uma massa mediastinal em íntimo contato com os vasos arteriais supra-aórticos, causando estreitamento da veia subclávia esquerda, envolvendo a parede posterior da veia cava superior e em contato direto com a carina traqueal, brônquio principal direito e artéria pulmonar direita. Além disso, observou-se linfonodomegalia supraclavicular esquerda medindo 2,3 × 2,1 cm, enfisema pulmonar centrolobular e parasseptal bilateral acentuado, e pequeno derrame pleural à direita. Foi realizada mediastinoscopia com biópsia da massa mediastinal.

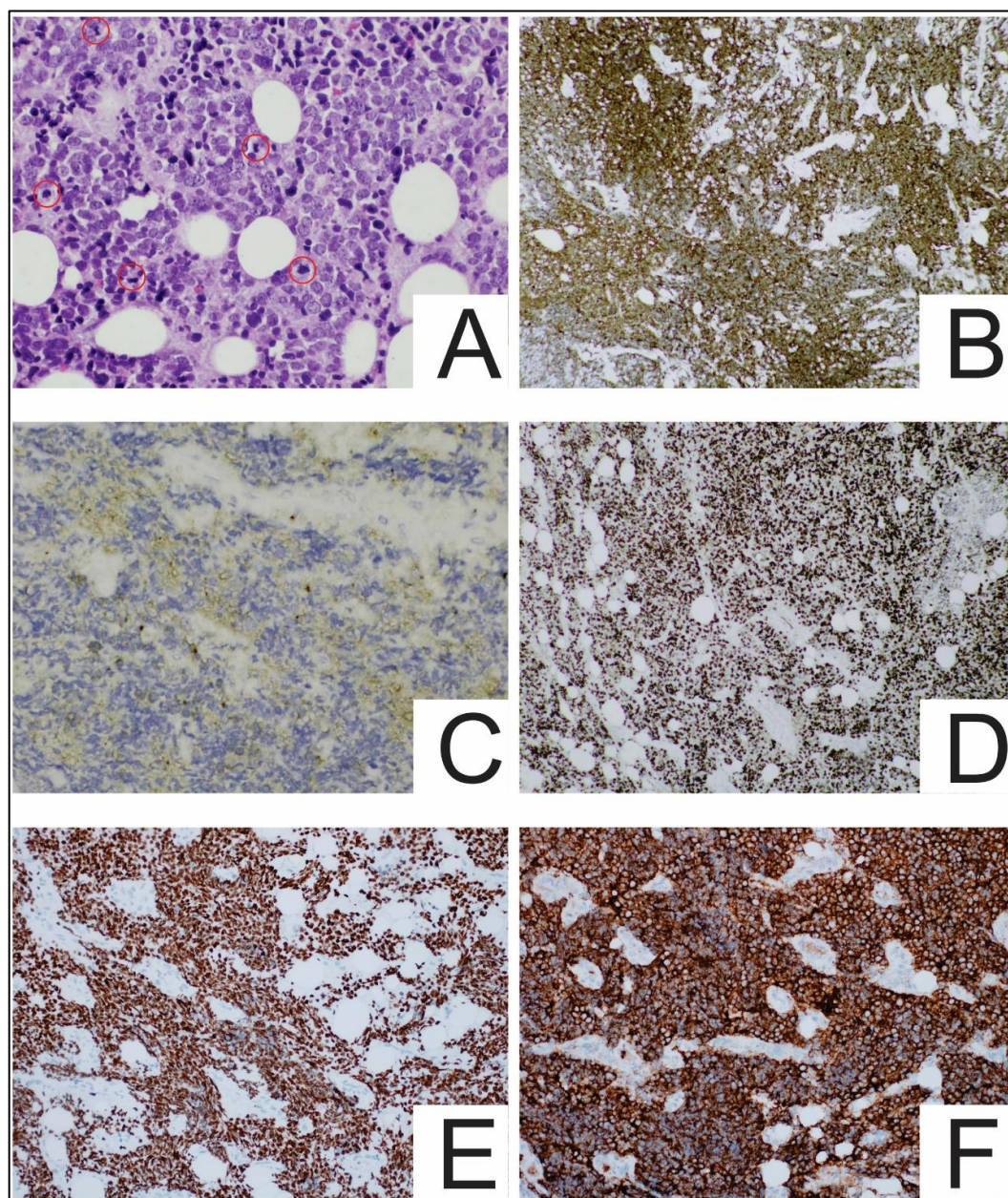
A análise morfológica revelou lesão composta por células pequenas, redondas, azuladas, monótonas, com cromatina finamente granular (padrão “sal e pimenta”) e nucléolos discretamente proeminentes, exibindo padrão de crescimento organoide, alto índice mitótico e áreas de necrose. A análise imuno-histoquímica demonstrou positividade para coquetel pancitoqueratina (AE1/AE3), cromogranina A (padrão Golgi) e sinaptofisina (padrão Golgi), com negatividade para marcadores hematopoéticos e índice de proliferação Ki-67 superior a 90%, além de positividade para TTF1 e CD56 (Figura 1 A a F). Esses achados confirmaram o diagnóstico histopatológico de carcinoma neuroendócrino de alto grau (carcinoma de células pequenas tipo “Oat cell”).

Dois dias após a biópsia, a paciente apresentou piora clínica, com episódios febris, taquicardia, anúria, lactato elevado (4,94 mmol/L), extremidades mal perfundidas, trombocitopenia, anemia e choque. Foi transferida para a unidade de terapia intensiva (UTI) para suporte com vasopressores, sedação-analgesia e antibioticoterapia. No dia seguinte, nove dias após a admissão, apesar de todas as medidas institucionais, a paciente evoluiu com elevação adicional do lactato (12,0 mmol/L), febre persistente e declínio funcional importante, evoluindo a óbito. O corpo foi encaminhado para necropsia no mesmo hospital (HCFMB).

A necropsia revelou uma grande massa tumoral mal delimitada, firme, fibroelástica, de coloração branco-amarelada, envolvendo os principais vasos mediastinais, com infiltração de tecidos moles adjacentes, compressão esofágica (Figura 2A) e múltiplas lesões nodulares hepáticas bem delimitadas, esbranquiçadas e fibroelásticas (n > 10), com diâmetro médio de 0,8 cm (Figura 2C). Amostras da massa tumoral primária e das lesões hepáticas foram coletadas para exame histopatológico (Figuras 2B, 2D), que confirmaram o diagnóstico prévio e identificaram a causa básica da morte como carcinoma neuroendócrino de alto grau (carcinoma de células pequenas tipo “Oat cell”) do mediastino. O

pulmão foi extensamente examinado, sem identificação de lesões sugestivas de carcinoma neuroendócrino pulmonar primário como principal diagnóstico diferencial.

Figura 1. Biópsia da massa mediastinal: Células pequenas, redondas e azuladas com cromatina finamente granular (padrão "sal e pimenta") e alto índice mitótico, com figuras de mitose circuladas em vermelho (A: 400x, H&E). A análise imuno-histoquímica revelou positividade para o coquetel pancitoqueratina AE1/AE3 (B: 100x), sinaptofisina com padrão Golgi (C: 200x), alto índice de proliferação celular (Ki-67), estimado em mais de 90% (D: 100x), positividade para o fator de transcrição da tireoide 1 (TTF-1) (E: 200x) e positividade para CD56 (F: 200x).

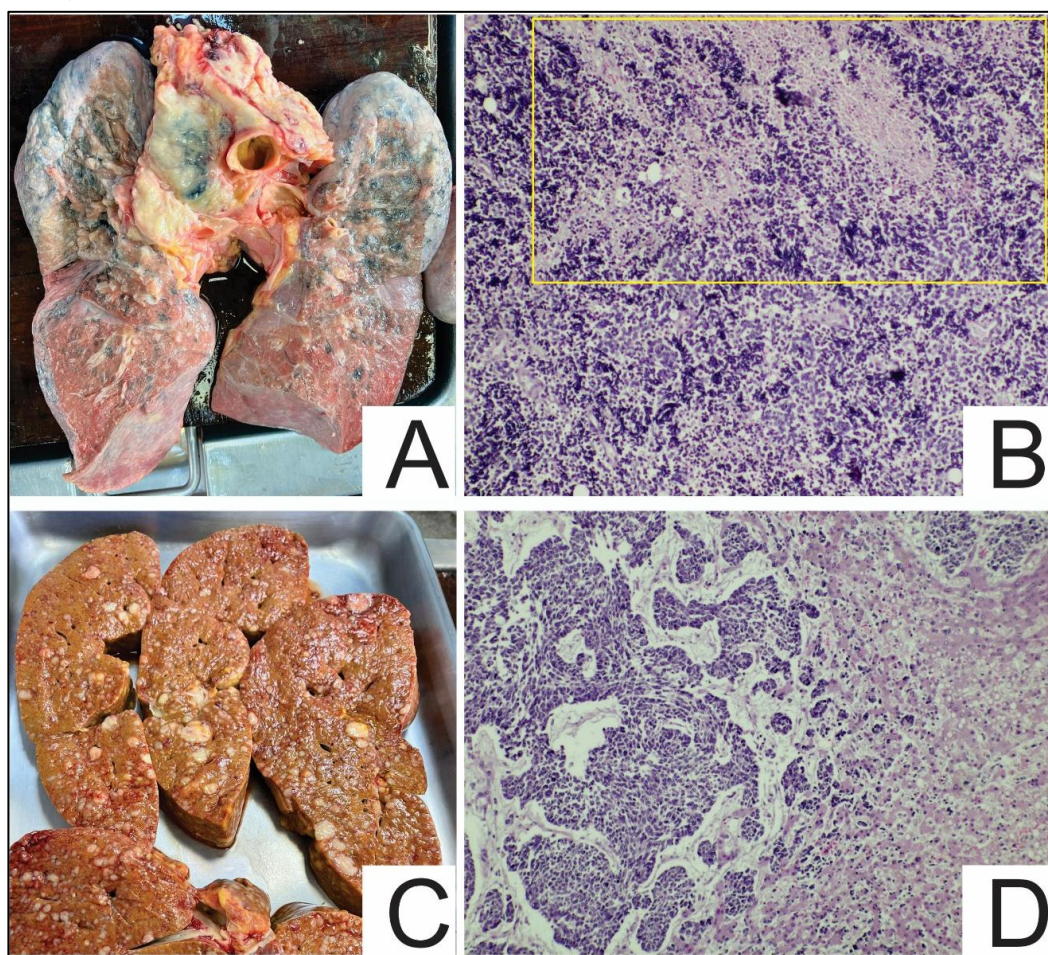


3. Discussão

O presente relato propõe um caso com desfecho fatal em uma paciente cujos achados necroscópicos confirmaram carcinoma neuroendócrino de pequenas células primário do mediastino. O carcinoma neuroendócrino de pequenas células do mediastino (CNPCM)

pode se apresentar clinicamente de forma semelhante a outras massas mediastinais, manifestando-se com sintomas compressivos ou sendo detectado incidentalmente em exames de imagem. Tumores malignos nessa região tendem a invadir estruturas adjacentes, levando a sintomas como dispneia, rouquidão, estridor ou síndrome da veia cava superior (SVCS) [8]. No caso em questão, a paciente apresentou disfagia, tosse e perda de peso, sintomas compatíveis com os descritos na literatura.

Figura 2. Estudo de Necropsia e Histopatológico: Massa tumoral fibroelástica, esbranquiçada, mal delimitada, envolvendo os principais vasos mediastinais e infiltrando tecidos moles adjacentes (A). O componente tumoral é composto por células pequenas, redondas e azuladas, com cromatina finamente granular (padrão "sal e pimenta"), infiltrado inflamatório adjacente e necrose geográfica destacada pelo retângulo amarelo (B: 100x, H&E). Múltiplas lesões nodulares hepáticas (C). Metástase hepática de carcinoma neuroendócrino de alto grau (carcinoma de células pequenas tipo "Oat cell") do mediastino (D: 100x, H&E).



O diagnóstico do carcinoma neuroendócrino de pequenas células requer uma avaliação abrangente, integrando o exame histopatológico — que revela o padrão de crescimento organoide característico — à análise imuno-histoquímica. Marcadores diagnósticos-chave incluem cromogranina A e sinaptofisina. Assim, a confirmação diagnóstica baseia-se na identificação da morfologia neuroendócrina associada à expressão de pelo menos um marcador específico [1, 9, 10].

Neste caso, o tumor demonstrou positividade para o coquetel pancitoqueratina AE1/AE3, cromogranina A e sinaptofisina, achados consistentes com a literatura. A positividade para AE1/AE3 excluiu de forma eficaz o rabiomiossarcoma. A coloração

imunohistoquímica para CD99 também foi negativa. O diagnóstico diferencial inclui outras neoplasias de células pequenas, como o linfoma linfoblástico de células T ou sarcomas de pequenas células (como o tumor PNET/Ewing). Durante a necropsia, não houve evidência de envolvimento tímico, uma vez que nenhum tecido residual do timo foi identificado na lesão. Da mesma forma, não se identificou neoplasia pulmonar primária ao exame do parênquima pulmonar. Em contrapartida, observou-se expansão tumoral para tecidos moles adjacentes e metástases hepáticas.

Os marcadores CD56 e TTF-1 também foram investigados e demonstraram forte positividade. A detecção de TTF-1 não confirma tumor primário pulmonar, mas deve sempre ser correlacionada com os achados clínicos e radiológicos [11]. Agoff et al. [12] demonstraram que 44% dos carcinomas de pequenas células extrapulmonares também são positivos para TTF-1. Concluíram que a expressão de TTF-1 não é específica para carcinomas de pequenas células de origem pulmonar e não deve ser utilizada para distinguir carcinomas primários de metastáticos em sítios extrapulmonares [9, 12].

No momento do diagnóstico, a maioria dos carcinomas neuroendócrinos de pequenas células já se encontra em estágio avançado, com infiltração de órgãos vizinhos, como pulmões ou pericárdio, ou com metástases à distância para pulmão, fígado, osso ou cérebro [11]. A multiplicidade e distribuição das pequenas lesões neuroendócrinas hepáticas favorecem o caráter metastático dos focos neoplásicos no fígado [13]. Esse fator aponta para um estadiamento elevado e reforça o prognóstico reservado da paciente descrita neste relato.

Não há diretrizes estabelecidas para o tratamento do CNPCM; entretanto, a abordagem terapêutica padrão geralmente envolve ressecção cirúrgica seguida de quimioterapia e radioterapia, com o objetivo de aliviar os sintomas e prolongar a sobrevida [2]. A quimiorradioterapia é recomendada como modalidade de tratamento preferencial para carcinoma de pequenas células com lesão primária confinada ao mediastino [14]. Ainda assim, o prognóstico permanece desfavorável devido à alta taxa de recidiva local e metástases após a excisão, fazendo do CNPCM a neoplasia mais agressiva entre os tumores primários do mediastino, com sobrevida mediana estimada em aproximadamente 14 meses [7].

4. Conclusão

O carcinoma neuroendócrino de pequenas células do mediastino é uma neoplasia extremamente rara, com apresentações clínicas variáveis e, geralmente, prognóstico desfavorável. Seu diagnóstico requer uma abordagem integrada, com exame histopatológico e análise imuno-histoquímica. Embora não exista um protocolo terapêutico específico para essa condição, a combinação de ressecção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia pode contribuir para o alívio dos sintomas e melhora da sobrevida do paciente. O diagnóstico precoce é fundamental para otimizar o manejo clínico. Estudos adicionais sobre essa entidade são necessários para validar essas conclusões e ampliar o entendimento sobre a doença.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Este estudo está em conformidade com os padrões éticos e não requer o termo de consentimento livre e esclarecido (CAAE: 85794724.3.0000.5411).

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referência

1. Li J, Xia T, Zhang W, He P, Guan Y. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum: computed tomography and histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2014;38(2):174–8.

2. Wang HL, Sun ZG, Xiao W, Zhu LM. Mediastinum primary small cell neuroendocrine carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(1):86–90.
3. Bakhos CT, Wang SC, Tedesco KL, DeJesus AD, Nozad S, Depan HJ. Primary Neuroendocrine Carcinoma of the Middle Mediastinum Involving the Right Main Pulmonary Artery. *Ann Thorac Surg*. abril de 2016;101(4):1594–6.
4. Wick MR, Rosai J. Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol*. fevereiro de 1991;8(1):35–51.
5. Costanzo LR, Kewan T, Kerwin K, Daw H. Primary Mediastinal Small Cell Neuroendocrine Carcinoma Presenting with Superior Vena Cava Syndrome. *Cureus*. 10 de junho de 2019;11(6):e4873.
6. World Health Organization. WHO Classification of Tumours Online. Thoracic Tumors. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2023.
7. Brcic L, Heidinger M, Popper H. [Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum]. *Pathologe*. setembro de 2016;37(5):434–40.
8. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Physician*. 1o de dezembro de 2006;74(11):1873–80.
9. Verset L, Arvanitakis M, Loi P, Closset J, Delhay M, Rimmelink M, et al. TTF-1 positive small cell cancers: Don't think they're always primary pulmonary! *World J Gastrointest Oncol*. 15 de outubro de 2011;3(10):144–7.
10. Montero-Hadjadje M, Vaingankar S, Elias S, Tostivint H, Mahata SK, Anouar Y. Chromogranins A and B and secretogranin II: evolutionary and functional aspects. *Acta Physiol (Oxf)*. fevereiro de 2008;192(2):309–24.
11. Bohnenberger H, Dinter H, König A, Ströbel P. Neuroendocrine tumors of the thymus and mediastinum. *J Thorac Dis*. novembro de 2017;9(Suppl 15):S1448–57.
12. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, Amin MB, Schmidt RA, True LD, et al. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol*. março de 2000;13(3):238–42.
13. Morana G, Cugini C, Mucelli RP. Small liver lesions in oncologic patients: characterization with CT, MRI and contrast-enhanced US. *Cancer Imaging*. 4 de outubro de 2008;8 Spec No A(Spec Iss A):S132-135.
14. Dai W, Liu M, Zhuang X, Li Q, Wang D. Mediastinal small cell carcinoma: a unique clinical entity? *Clin Transl Oncol*. maio de 2016;18(5):515–20.