

## Tumor de expressão rara no adulto

### *A clinical case report of a tumour rarely seen in adults*

Bárbara Picado\*, Joana Alvarenga\*, Helena Sá Damásio\*, José Eduardo Neves Costa\*\*

#### Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um tumor raro num doente admitido por queixas de dor lombar, febre, emagrecimento e massa da parede torácica.

Foi feito o diagnóstico de tumor de Askin, com base nos resultados dos exames radiológicos e achados histopatológicos.

Os autores, de seguida, apresentam o resultado de uma revisão da literatura dos tumores neuroectodérmicos primitivos.

Palavras chave: massa torácica, tumor de Askin, tumor neuroectodérmico primitivo

#### Abstract

*The authors present a case of an uncommon tumour in a patient admitted complaining of lumbar pain, fever, weight loss and a chest wall mass.*

*The diagnosis of an Askin tumour was made following radiological exams and microscopic findings.*

*The authors present the results of a review of the literature about primitive neuroectodermal tumours.*

*Key words: chest wall mass, Askin tumour, primitive neuroectodermal tumour*

#### Introdução

O tumor de Askin é uma neoplasia maligna rara com origem nas células pluripotenciais da crista neural. Manifesta-se habitualmente em crianças e adultos jovens, com idade média de 14,5 anos na altura do diagnóstico. A localização torácica é a mais típica, sendo menos frequente o envolvimento visceral e intra-abdominal.<sup>1-9</sup> Os sintomas clínicos estão em relação com a compressão de estruturas adjacentes ou aparecimento de massa abdómino-pélvica. A abordagem terapêutica pode ser a cirurgia radical seguida de quimioterapia e radioterapia ou quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e radioterapia.<sup>10-12</sup> O prognóstico é sombrio nos estadios avançados, com sobrevida aos 2 anos de 38 %.<sup>2</sup>

#### Caso clínico

Apresenta-se o caso clínico de doente do sexo masculino, caucasiano, de 30 anos de idade, desempenhando funções profissionais de técnico de ar condicionado.

Internado através do Serviço de Urgência, por quadro, com 2 meses de evolução, de febre intermitente com predomínio vespertino, diaforese, lombociatalgia bilateral progressivamente incapacitante, agravada

com o movimento, e emagrecimento superior a 10 % do peso corporal. Estas queixas, apesar da terapêutica analgésica efectuada, foram-se progressivamente agravando, com aparecimento, alguns dias antes do internamento, de 2 massas, uma com localização cervical à direita e a outra a nível da parede posterior do tórax, também à direita.

Na observação realizada o doente apresentava-se apirético, eupneico, com mucosas coradas, hidratadas e anictérico. A tensão arterial era de 120/70 mmHg a frequência cardíaca de 80 bpm. Mostrava, junto ao ângulo da mandíbula à direita, tumefacção cervical ovalada de 5 x 2 cm, de consistência aumentada e aderente, sem sinais inflamatórios; massa torácica localizada na face posterior do hemitórax direito com cerca de 5 cm de diâmetro, de consistência aumentada, sem sinais inflamatórios. Apresentava adenomegalias múltiplas, a nível axilar à direita e popliteu à esquerda, de consistência mole, indolores, não aderentes aos planos superficiais ou profundos. Na auscultação cardíaca não havia alterações e na auscultação pulmonar o murmúrio vesicular estava diminuído na base do hemitórax direito. O abdómen era depressível, indolor, sem massas nem organomegalias. Não tinha edemas periféricos. No exame neurológico não havia alterações.

Analicamente salientavam-se valores de desidrogenase láctica e de ferritina elevados (*Quadro I*).

Nas radiografias do tórax postero-anterior e perfil verificava-se imagem de hipotransparência da face posterior do hemitórax direito.

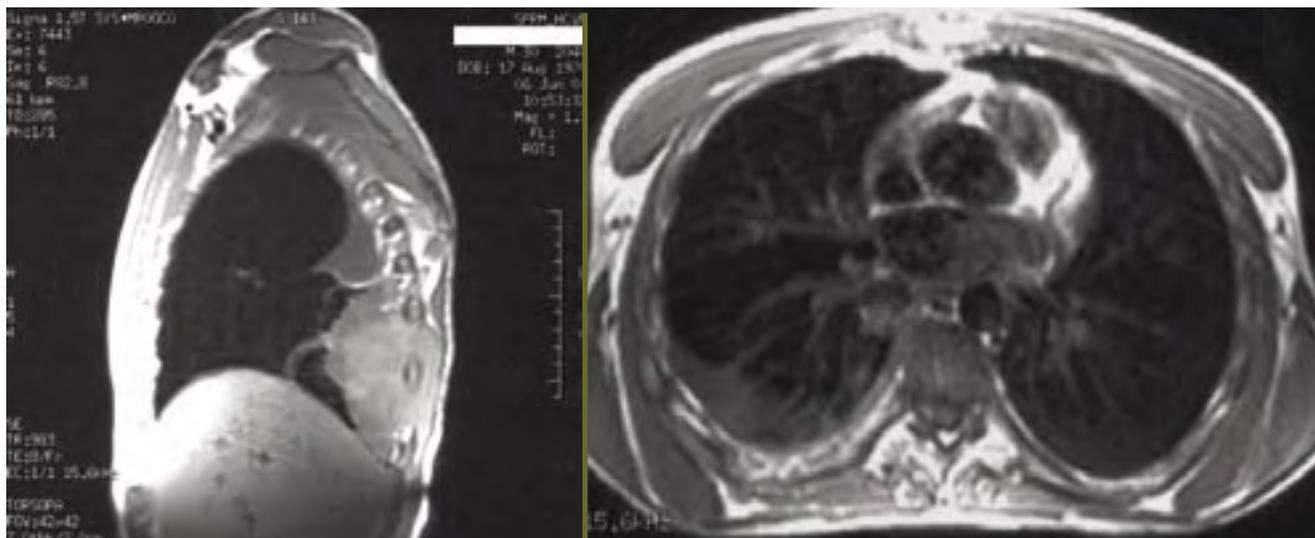
\*Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

Serviço de Medicina 1 do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação a 21.12.2004

Aceite para publicação a 16.06.05



RMN torácica: Massa tumoral volumosa com atingimento da pleura e paravertebral.

FIG. 1

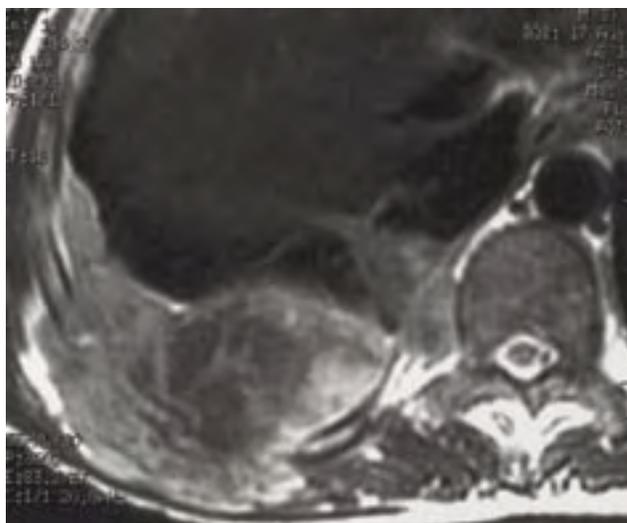
A ressonância magnética nuclear torácica mostrava volumosa massa tumoral envolvendo a parede torácica postero-inferior direita, com destruição de arcos costais, extenso envolvimento pleural póstero-lateral e mediano com massa paravertebral adjacente, pequeno derrame pleural à esquerda e pequenas adenopatias hilares direitas (Figs 1 e 2).

Na ressonância magnética da coluna lombar e sacrada salientava-se presença de aspecto heterogéneo da medular do corpo vertebral de L1 e massa paravertebral direita adjacente ao pedículo e apófise transversa homolateral com deficiente definição da cortical óssea.

Realizou medulograma, que revelou medula óssea hiper celular, com elementos residuais das linhagens hematopoiéticas e invasão por células estranhas isoladas ou formando rosetas.

Efectuou biopsia da massa cervical que mostrou presença de infiltrado de células mononucleadas, a maioria com núcleos de médio volume, ovóides ou cli vados, com nucléolo periférico e cromatina grosseira, outras com núcleos multilobulados e bizarros.

O doente foi transferido para a Unidade de Oncologia, onde, após revisão histológica das biopsias concluiu tratar-se de tumor de células pequenas e redondas, monomorfas, azuis com evidência de positividade para os marcadores CD 99, enolase específica dos neurónios (NSE) e vimectina (VIM), compatível com o diagnóstico de PNET (*primitive neuroectoder-*



RMN torácica: Pormenor da destruição das costelas pelo tumor.

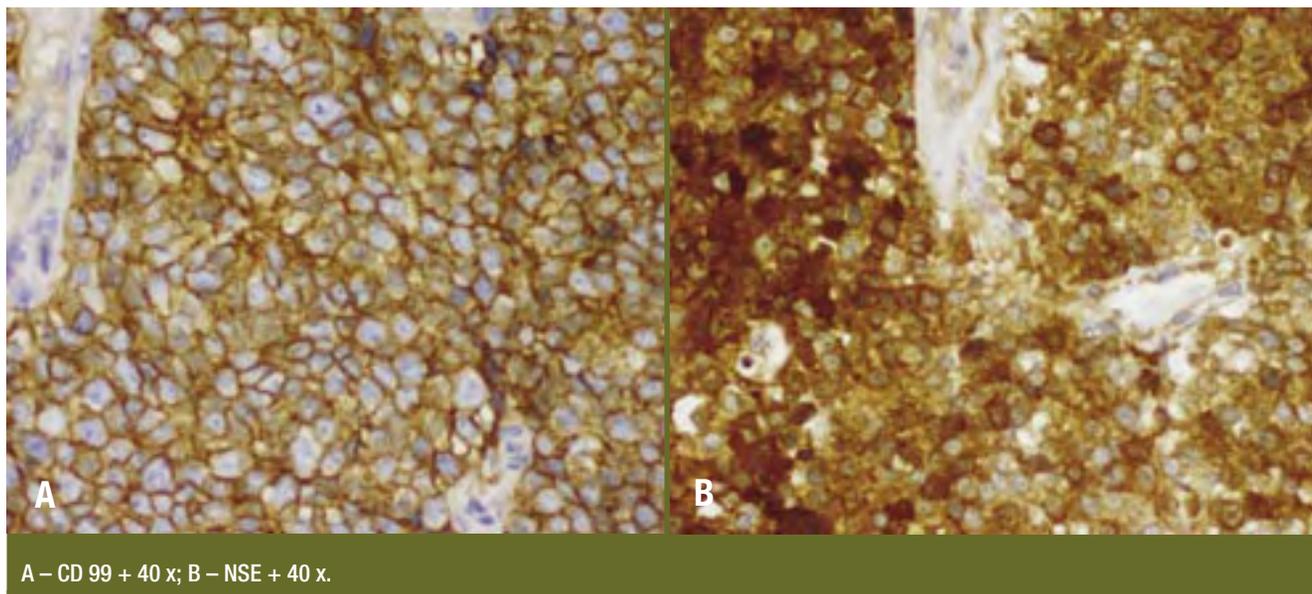
FIG. 2

*mal tumor*). (Fig. 3)

Iniciou quimioterapia em alta dose (Ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina), após o que se assistiu a deterioração rápida do estado clínico do doente, vindo a falecer, em síndrome de dificuldade respiratória, ao 16º dia de internamento.

### Discussão

Em 1979, Askin descreve um tipo de tumor constituído por pequenas células redondas, em crianças



A – CD 99 + 40 x; B – NSE + 40 x.

FIG. 3

e adolescentes.<sup>1</sup> Estes tumores foram designados inicialmente como tumores malignos de pequenas células da região toracopulmonar e posteriormente referidos como tumor de Askin. São um dos membros da família de tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos e tipicamente desenvolvem-se a partir do periósteo, tecidos moles e tecido extrapulmonar da parede torácica, podendo ainda envolver o parênquima pulmonar, por extensão local, ou desenvolver-se de novo do tecido pulmonar periférico.<sup>1,2,3</sup>

São tumores com origem nas células pluripotenciais da crista neural, devido a uma translocação recíproca t (11,22) (q24 q12) similar à presente no tumor de Ewing.<sup>1,2,3,4</sup> Os tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (PPNET ou PNET) têm em comum a alteração cromossômica descrita anteriormente, desenvolvem-se fora do sistema nervoso central e do sistema nervoso simpático, com preferência para as áreas mediastínicas e paravertebral, sendo menos frequente o seu desenvolvimento a nível visceral (rim) e intra-abdominal.<sup>2,3,4</sup>

Afectam predominantemente as crianças e adultos jovens, sem diferença do seu comportamento nos diferentes grupos etários.<sup>2,3,4</sup>

A incidência actual destes tumores não está de todo definida, o que resulta não só da sua terminologia confusa, uma vez que foram designados anteriormente por neuroepitelioma periférico, neuroblastoma periférico do adulto e tumor de Ewing extra-ósseo,

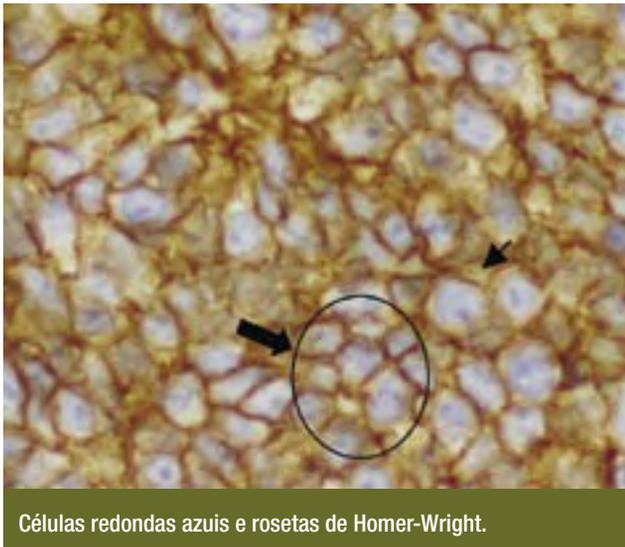
mas também por serem raros.<sup>2,3,4,5,6</sup>

Clinicamente, o modo como se apresentam está relacionado com o desenvolvimento de sintomas ou sinais relacionados com a compressão de órgãos adjacentes ou com o aparecimento de massa abdómino-pélvica.<sup>2,3,4</sup>

Frequentemente, surge dor torácica ou massa/deformação da parede torácica como forma de apresentação inicial, sendo a dispneia e a febre sintomas menos comuns. Cerca de 75 % destes tumores atingem a parede torácica ou as costelas, e em menos de 25 % há envolvimento do parênquima pulmonar, isolado ou associado a massa da parede. Metastizam para o pulmão, osso e para a medula óssea.<sup>2,3,4</sup>

São considerados como marcadores séricos deste tumor valores elevados de desidrogenase láctica e NSE. A radiografia torácica convencional mostra frequentemente destruição de costelas ou derrame pleural.<sup>2,3,4,5,7</sup>

Os achados imagiológicos encontrados não são específicos deste tipo de tumores, mas comuns aos dos tumores de tecidos moles; de um modo geral a tomografia computadorizada e a ressonância magnética mostram uma massa heterogénea não cálcica, por vezes com áreas quísticas, necróticas ou focos hemorrágicos no seu interior.<sup>8</sup> Estes exames são necessários para o estadiamento do tumor, sendo ainda importantes para esse fim a cintigrafia óssea e a biopsia óssea.<sup>6</sup>



Células redondas azuis e rosetas de Homer-Wright.

FIG. 4

Histologicamente, são formados por pequenas células redondas azuis, de citoplasma eosinófilo, núcleos com cromatina densa, formando rosetas designadas de Homer-Wright, que são patognômicas<sup>2,3,4</sup> (Fig. 4).

O estudo imuno-histoquímico revela positividade para os marcadores NSE, E-36, HNK-1, CD 99 e  $\beta$ 2-microglobulina. Menos frequentemente são positivas a proteína S-100, a proteína GFA e neurofilamentos. Na análise ultra-estrutural podem ser visíveis estruturas neuronais. O estudo citogenético mostra a translocação t (11:22), que é comum a todo o grupo dos PNET. Pode ainda encontrar-se nestes doentes o anticorpo HBA-71.<sup>2,3,4,7,9</sup>

O diagnóstico diferencial deve realizar-se com outras neoplasias malignas da parede torácica, nomeadamente com condrossarcomas, sarcoma de Ewing, osteossarcoma, fibro-histiocitoma maligno, plasmocitoma solitário e neuroblastoma.<sup>2,3,4,9</sup>

Na terapêutica existem duas alternativas. A primeira passa pela cirurgia radical, seguida de quimioterapia e, por vezes, de radioterapia. A segunda hipótese de tratamento consiste em quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e radioterapia localizada. Não existem resultados conclusivos em relação a qual a opção terapêutica preferível, mas, atendendo à quimiossensibilidade do tumor, justifica-se a aplicação do segundo esquema, se não existirem indicações para cirurgia de urgência. O esquema de quimioterapia de escolha é a doxorubicina como fármaco central, associada à vincristina, ciclofosfamida, ifosfamida ou

#### QUADRO I

Valores analíticos	Admissão	Durante o internamento
Leucócitos (por mm <sup>3</sup> )	11 000	9900
Hemoglobina (g/dl)	12,1	11,1
Plaquetas (por mm <sup>3</sup> )	291 000	242 000
TP (%)	72,3	64,6
PTT (seg)	30,8	30,5
Ureia (mg/dl)	34	34
Creatinina (mg/dl)	0,8	0,8
Ferro ( $\mu$ g/dl)		64
Ferritina (ng/ml)		> 1500
GOT (UI/L)	46	29
GPT (UI/L)	25	20
Desidrogenase láctica (UI/L)	6460	9910
CPK (UI/L)		353
VS (mm/1 <sup>ª</sup> h)		88
Proteínograma		Sem alterações

dactinomicina, em 4-6 ciclos, com percentagem de resposta de 50 %. O follow-up faz-se com estudos tomodensitométricos seriados, salientando-se a elevada tendência para recorrência local.<sup>2,3,10,11,12,13</sup>

O prognóstico deste tipo de tumores é pobre em estadios avançados, com uma sobrevida aos 2 anos de 38 % e aos 6 anos de apenas 14 %.<sup>2</sup>

No caso clínico presente descreve-se uma forma de Tumor de Askin da parede torácica. A forma de apresentação foi de quadro de dor, com massa torácica, sintomas B associados e presença de múltiplas adenomegalias (cervical direita, axilar direita e popliteia esquerda). Os exames complementares de diagnóstico revelaram tumor volumoso na região torácica postero-inferior direita com destruição de arcos costais, nódulo pulmonar parenquimatoso à esquerda, massa paravertebral lombar e extensa invasão da medula óssea, traduzindo tumor com origem nos tecidos moles da parede torácica com extensa invasão das estruturas loco-regionais, metastização ganglionar, do parênquima pulmonar e da medula óssea. O estudo histopatológico mostrou tratar-se de

tecido neoplásico com características morfológicas e fenotípicas de PNET. Em Unidade Oncológica o doente iniciou terapêutica com ciclofosfamida, vincristina e doxorubicina em alta dose, desenvolvendo, após quimioterapia, pancitopenia grave, febre e, posteriormente, síndrome de dificuldade respiratória do adulto (ARDS) de que vem a falecer. Esta evolução está de acordo com a descrita na literatura em situações de estadios avançados, em que, apesar da quimioterapia agressiva, existe um prognóstico pobre, não esquecendo as eventuais complicações relacionadas com o tratamento.

### Conclusão

Os PNET são actualmente um grupo de tumores bem definido. Apesar da sua raridade, devem ser tidos sempre em conta no diagnóstico diferencial de tumores de tecidos moles, sobretudo se ocorrerem em grupos etários baixos. No caso presente os autores destacam o comportamento agressivo do tumor, bem como a dificuldade na obtenção de um diagnóstico correcto e atempado, quer pela inespecificidade das manifestações clínicas, quer pela dificuldade da interpretação histopatológica, já que os aspectos encontrados podem confundir-se com outras patologias; no entanto, como se verificou, existem determinadas particularidades específicas do grupo, como sejam factores imunocitoquímicos, citogenéticos e ultra-estruturais que permitem a sua identificação e tratamento correctos. ■

### Bibliografia

1. Askin FB, Rosal J, et al. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood: a distinctive clinicopathology entity with uncertain histogenesis. *Cancer* 1979; 43: 2438-2451.
2. Hicks MJ, Smith JD, et al. Recurrent intrapulmonary malignant small cell tumours of the thoracopulmonary region with metastasis to the oral cavity: review of literature and case report. *Ultrastruct Pathol* 1995; 19: 297-303.
3. Cañizares MA, Arnau A, et al. Tumor de Askin de la pared torácica con metástasis precoz. *Archivos de Broncopneumología* 2001; 4(37): 83-84.
4. Mata F, Losa F, et al. Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumour (PNET) of Pelvic Origin: report of case arising from an unusual location. *Tumori* 2001; 87: 109-111.
5. Sarkar MR, Bahr R. The Askin tumour. *Chirurg* 1992; 63 (11): 973-976.
6. Martinez Ibanez V, Abad P, et al. Primitive neuroectodermal tumours: difficult tumours versus modern oncology. *Cir Pediatr* 1998; 11 (1): 5-9.
7. Ganick DJ, Silverman JF, et al. Clinical utility of fine needle aspiration in the diagnosis and management of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16 (2): 101-106.
8. Winer-Muram HT, Kaufman WM, et al. Primitive neuroectodermal tumours of the chest wall (Askin tumours): CT and MR findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161(2): 265-268.
9. Llombart-Bosh A, Lacombe MJ, et al. Malignant peripheral neuroectodermal tumors of bone other than Askin's NEOPLASM: characterization of 14 new cases with immuno histochemistry and electron microscopy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988; 412: 421-430.
10. Shamberger RC, Grier HE, et al. Chest wall tumours in infancy and childhood. *Cancer* 1989 Feb 15; 63 (4): 774-785.
11. Bourque MD, Di Lorenzo M, et al. Malignant small-cell tumour of the thoracopulmonary region: Askin tumour. *J Pediatr Surg* 1989; 24 (10): 1079-1083.
12. Takahashi K, Dambara T, et al. Massive chest wall tumour diagnosed as Askin tumour. Successful treatment by intensive COMBINES therapy in an adult. *Chest* 1993; 104 (1): 287-288.
13. Yeste L, Sierra A, et al. Successful use of intraoperative radiotherapy for local control of an Askin tumour recurrence. *J Cardiovasc Surg* 2001; 42: 143-145.