

Tumor neuroectodérmico primitivo. Relato de caso*

Primitive neuroectodermal tumor. Case report

Nábia Maria Moreira Salomão Simão¹, Antônio Andrade Simão², Fernanda Alves Barbosa³, Gustavo Fernandes Ribas³, Renata Magliano Marins⁴, Laís Vandesteem Pereira⁴, Aline Alves Barbosa⁵

*Recebido do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) pertence a um grupo de tumores de pequenas células redondas e, devido a sua semelhança biológica com os sarcomas de Ewing, tem sido incluído nesta família. O objetivo deste estudo foi descrever o quadro clínico, características de imagem e evolução de um caso de processo expansivo em coxa direita, com histologia consistente com sarcoma de Ewing extraesquelético.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 21 anos, branca, apresentava queixa de dificuldade para deambular e dor na perna direita há aproximadamente seis meses. Ao exame físico foi detectada massa sólida na raiz da coxa direita. Exames de imagens identificaram formação expansiva sólida, sendo o estudo histopatológico/imuno-histoquímico compatível com PNET/sarcoma de Ewing extraesquelético. Foi instituído tratamento quimioterápico, que não foi suspenso mesmo após diagnóstico de gestação. A gravidez evoluiu com oligodramnia e óbito fetal. Dois meses após o diagnóstico, a paciente apresentou depressão, piora do estado geral e óbito.

CONCLUSÃO: O estudo relatado reflete a agressividade desta doença apesar da possibilidade de multimodalidade terapêutica. A aplicação da genética molecular em estudos recentes correlaciona o rearranjo genético da translocação entre os cromossomas 11 e 22 com o prognóstico.

Descritores: Neoplasias de tecidos moles, Sarcoma de Ewing, Tumor neuroectodérmico primitivo.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Primitive neuroectodermal tumor (PNET) belongs to a family of small round cell tumors, and because of their biological similarity has been included in the family of Ewing's sarcomas. The objective of this case was to describe the clinical, imaging characteristics and outcome of a case of an expansive process in the right thigh, with histology consistent with extraskeletal Ewing's sarcoma.

CASE REPORT: Female patient, 21 years, white, featured a complaint of difficulty in walking and pain in his right leg for about six months. On examination a solid mass was detected at the root of the right thigh. Imaging techniques identified an expansive solid mass and histopathology was compatible with PNET/extra-skeletal Ewing's sarcoma. Chemotherapy was instituted, which was not suspended even after pregnancy diagnosis. It progressed with oligohydramnios and fetal death. In two months, the patient had depression, poor general condition and death.

CONCLUSION: The study reported reflects the aggressiveness of this disease despite multimodality therapy. The application of molecular genetics in recent studies correlating the genetic rearrangement of the translocation between chromosomes 11:22 prognosis.

Keywords: Ewing's sarcoma, Primitive neuroectodermal tumor, Tumors of soft tissue.

INTRODUÇÃO

O tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) é encontrado em sua maioria nos pacientes jovens, com idade entre 10 e 20 anos, sendo raro seu desenvolvimento em adultos¹. Pertence a um grupo de tumores de pequenas células redondas e, devido a sua semelhança biológica com os sarcomas de Ewing esquelético e extraesquelético, tem sido incluído na família dos sarcomas de Ewing (TFE)²⁻⁴. Aproximadamente 90% dos TFE apresentam a translocação entre os cromossomas 11 e 22, que se acredita ser específica para estas neoplasias, podendo ainda ser útil no diagnóstico, como fator prognóstico e na monitorização da doença residual^{5,6}.

O PNET é um agressivo e raro tumor sendo pouco relatado na literatura. Tem rápida progressão clínica com metástases e morte precoces^{7,8}.

O objetivo deste estudo foi descrever um caso de processo expansivo na coxa direita, cuja histologia corroborada pela imuno-histoquímica, foi compatível com PNET/sarcoma de Ewing extraesquelético. O quadro clínico, características de imagem e aspectos morfológicos foram analisados, bem como a evolução do caso.

1. Professora de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Campos (FMC); Mestre em Anatomia Patológica pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

2. Professor de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

3. Graduando (6º Ano) da Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

4. Graduanda (4º Ano) da Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

5. Graduanda (3º Ano) da Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Apresentado em 23 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 06 de abril de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Nábia Maria Moreira Salomão Simão

Rua Alvarenga Filho, 40

28035-125 Campos dos Goytacazes, RJ.

Fones: (21) 2734-1378 – 9214-0290

E-mail: laboratorio_prolab@yahoo.com.br - renatamarins@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 21 anos, branca, procurou atendimento apresentando massa sólida na raiz da coxa direita há cerca de seis meses, com dor e dificuldade de deambulação. A ultrassonografia apresentou formação expansiva sólida, hipocogênica, medindo 3,58 cm, localizada no tecido adiposo da coxa direita, em topografia anterior aos vasos femorais, causando discreta compressão (Figura 1).



Figura 1 – Aspecto ultrassonográfico de formação expansiva sólida em coxa direita.

No exame de ressonância nuclear magnética (RNM), apresentava formação expansiva, de contornos lobulados e limites irregulares, apresentando sinal intermediário em T1 e T2 e intensa captação do gadolínio venoso, observada de permeio aos planos músculo-gordurosos desde a raiz da coxa, na face ântero-medial, estendendo-se profunda e inferiormente, estando em íntimo contato com o terço proximal da diáfise femoral, comprometendo ainda, na porção mais distal, os planos musculares na face póstero-lateral da coxa. Tamanho aproximado de 12,0 (L) x 8,9 (AP) x 7,2 (T) cm. Estrutura óssea com morfologia e sinal normais e a cortical femoral sem alterações aparentes (Figuras 2 e 3).

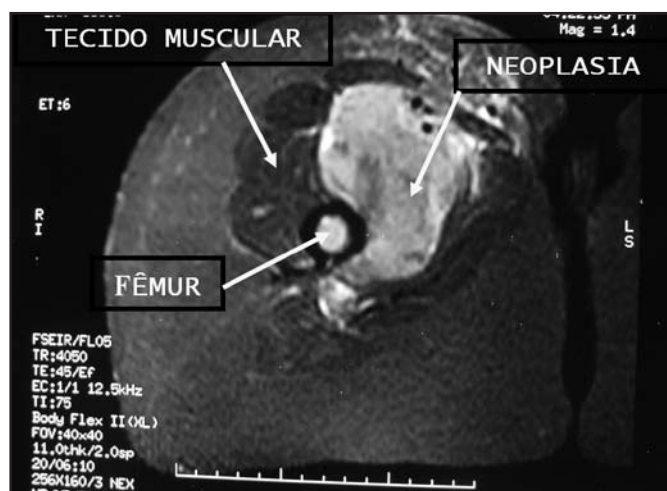


Figura 2 – Ressonância nuclear magnética com massa em coxa direita em plano axial sequência STIR.

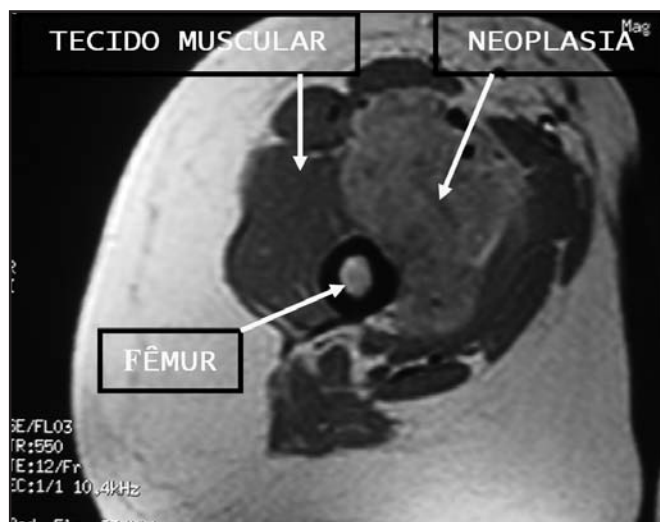


Figura 3 – Ressonância nuclear magnética de massa em coxa direita em plano axial sequência ponderada em T1 pós-contraste venoso.

Laudo histopatológico de biópsia por agulha guiada pela tomografia computadorizada (TC) revelou neoplasia maligna de pequenas células redondas, com extensas áreas de necrose (Figura 4).

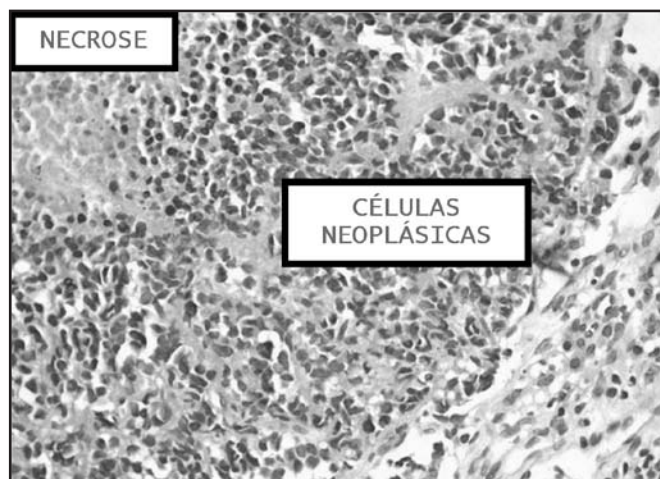


Figura 4 – Células neoplásicas com núcleos arredondados, hiper cromáticos, de nucléolos indistintos, com citoplasma eosinofílico escasso.

A imuno-histoquímica demonstrou células neoplásicas com imunopositividade com os anticorpos antivimentina (difusa e intensa), CD99 (difusa e intensa) e sinaptofisina (focal e fraca); o anticorpo anti antígeno Ki-67/MIB-1 evidencia elevado índice de proliferação celular (maior que 75%). Os exames foram conclusivos para PNET/sarcoma de Ewing extraesquelético.

Estudos complementares não evidenciaram presença de lesões em outros órgãos. Iniciou-se tratamento quimioterápico em cinco sessões que incluíam combinações de vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida, alternado com a ifosfamida e o etoposídeo, quando se descobriu gestação, tendo-se optado por manutenção do tratamento. A gestação evoluiu com oligodramnia acentuada e posteriormente óbito fetal (20 semanas). Após nova sessão de quimioterapia, a paciente apresentou depressão e piora do quadro clínico, indo a óbito.

DISCUSSÃO

O conceito de tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) tem sido controverso por mais de uma década. Na classificação recente da Organização Mundial de Saúde (OMS) o PNET é definido como um tumor embrionário composto de células neuroepiteliais indiferenciadas ou pouco diferenciadas as quais tem a capacidade para mostrar diferenciação divergente, incluindo-se as linhagens astrocítica neuronal,ependimária, muscular ou melanocítica⁹. O PNET e o sarcoma de Ewing (SE) são tumores de partes moles constituídos por pequenas células redondas, malignos, intimamente relacionados. Ambos expressam fortemente a glicoproteína p30/32 (CD 99), o qual é codificado pelo gene MIC 2. Em virtude da similaridade dos aspectos imuno-histoquímicos, ultraestruturais e da biologia molecular, o PNET e o SE tem sido recentemente categorizados como tumores da família de Ewing (TFE)¹⁰⁻¹².

Os TFE incluem o SE esqueléticos, o SE extraesquelético, o PNET e o tumor maligno de pequenas células redondas da região toracopulmonar (tumor de Askin), todos reconhecidos como neoplasias de origem neuroectodérmica. Como o comportamento, prognóstico e o tratamento parecem ser similares em todos os subtipos dos TFE, a subclassificação histopatológica parece não ser clinicamente significante¹³.

A microscopia ótica mostrou um tumor de pequenas células azuis e redondas, negativo para marcadores de linfoma, neuroblastoma e rabiomiossarcoma. Citogeneticamente, 90% a 95% dos TFE exibem uma translocação entre o gene do SE no cromossomo 22 e o gene FLI1 no cromossomo 11 [t (11:22) (q24;q12)] ou o gene ERG no cromossomo 21 [t (21:22) (q22;q12)]^{5,6,14}.

O padrão morfológico indiferenciado desse grupo de tumores pode mimetizar inúmeras neoplasias, incluindo linfoma linfoblástico, rabiomiossarcoma, tumor desmoplásico de pequenas células (TDPC) e carcinoma neuroendócrino¹⁵.

O PNET é o segundo sarcoma de tecidos moles mais frequente nas duas primeiras décadas de vida, sendo mais comum em pacientes da cor branca e sexo masculino^{2,16-19}. No caso relatado a paciente era branca e do sexo feminino. É um tumor extremamente agressivo, cuja sobrevida livre de doença em dois a três anos varia de 25% a 60%. Segundo Jasani, Salimi-Tari e Rana¹⁶ há relato de sobrevida livre de doença através de tratamento quimioterápico com ifosfamida e etoposídeo. No entanto, alguns estudos disponíveis na literatura mostram que o óbito é precoce, como no caso apresentado. Cerca de 30% dos pacientes apresenta metástase no momento do diagnóstico. As áreas metastáticas mais frequentes são pulmão, osso e medula óssea. Mesmo nos casos em que não há evidência de doença metastática ao diagnóstico, como no caso, essa neoplasia dever ser sempre considerada como uma doença sistêmica. A maioria dos pacientes que recebe tratamento somente para o local primário apresenta recorrência em área distante, sugerindo a existência de micrometástase não diagnosticadas clinicamente^{17,21-23}.

A terapêutica destes pacientes visa à combinação de quimioterapia devido à alta incidência de micrometástase ao diagnóstico e o adequado controle do tumor primário através da cirurgia ou radioterapia^{18,22-25}. A paciente realizou cinco dos sete ciclos de quimioterapia neoadjuvante programados e foi a óbito em apenas um ano do diagnóstico.

CONCLUSÃO

Assim como na literatura, o presente caso reflete a agressividade desta doença apesar da possibilidade da multimodalidade terapêutica. A genética molecular, além do seu papel no diagnóstico, tem sido aplicada em estudos recentes correlacionando o rearranjo genético da translocação entre os cromossomas 11 e 22 com o prognóstico.

REFERÊNCIAS

- Baldini EH, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Adults with Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: adverse effect of older age and primary extraosseous disease on outcome. *Ann Surg* 1999;230(1):79-86.
- Horowitz M, Malawer M, Woo S, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors, In: Pizzo PA, Poplack DG, (editors). *Principles and practice of pediatric oncology*. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1997. p. 831-63.
- Tsokos M. Peripheral primitive neuroectodermal tumors. Diagnosis, classification, and prognosis. *Perspect Pediatr Pathol* 1992;16:27-98.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: bone cancer, Ewing's sarcoma: version 1.2007. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bone.pdf. Accessed June 29, 2007.
- Denny CT. Ewing's sarcoma—a clinical enigma coming into focus. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(5):421-5.
- West DC, Grier HE, Swallow MM. Detection of circulating tumor cells in patients with Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 1997;15(2):583-8.
- Badar Q, Ali N, Abbasi N, et al. Case report Ewing's Sarcoma/PNET of kidney in 13 year old girl. *J Pak Med Assoc* 2010;60(4):314-5.
- Saxena R, Sait S, Mhawech-Fauceglia P. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumour of the kidney: a case report. Diagnosed by immunohistochemistry and molecular analysis. *Ann Diagn Pathol* 2006;10(6):363-6.
- Kleishues P, Louis DN, Scheithauer BW. The WHO classification of tumor of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(3):215-25.
- Zucman J, Melot T, Desmaze C. Combinatorial generation of variable fusion proteins in the Ewing family of tumours. *EMBO J* 1993;12(12):4481-7.
- Ambros IM, Ambros PE, Strehl S. MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 1991;67(7):1886-93.
- Schmidt D, Herrmann C, Jurgens H. Malignant peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewing's sarcoma: a report from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Cancer* 1991;68(10):2251-9.
- Carvajal R, Meyers P. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumours. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19(3):501-25.
- Price P, Sikora K, Illidge T. Soft tissue sarcomas, In: Delaney TF, Rosenberg AE, Harmon DC, (editors). *Treatment of cancer*. 5th ed. UK: Hodder Arnold Publication; 2008. p. 926-7.
- Antelo JS, García CR, Martínez CM, et al. Sarcoma de Ewing pulmonar/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET): aportación de un caso y revisión de la bibliografía. *Arch Bronconeumol*

- 2010;46(1):44-6.
16. Jasani M, Salimi-Tari P, Rana F. Complete remission of metastatic Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor with standard chemotherapy. *Commun Oncol* 2007;4:567-568.
 17. Gururangan S, Marina NM, Luo X, et al. Treatment of children with peripheral primitive neuroectodermal tumor or extraosseous Ewing's tumor with Ewing's- directed therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(1):55-61.
 18. Grier HE. The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatric Oncol* 1997;44(4):991-1001.
 19. Aparicio J, Munárriz B, Pastor M. Long-term follow-up and prognostic factors in Ewing's sarcoma. *Oncology* 1998;55(1):20-6.
 20. Marley EF, Liapis H, Humphrey PA. Primitive neuroectodermal tumor of the kidney-- another enigma: a pathologic, immunohistochemical, and molecular diagnostic study. *Am J Surg Pathol* 1997;21(3):354-9.
 21. Kushner BH, Meyers PA, Gerald WL. Very-high dose short-term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma, in children and young adults. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2796-2804.
 22. Fagnou C, Michon J, Peter M. Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1707-11.
 23. Picci P, Bohling T, Bacci G, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1553-9.
 24. Nikesh MD, Peymon Salimi-Tari MBBS, Fauzia MD. Complete remission of metastatic Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor with standard chemotherapy. *Commun Oncol* 2007;4(9):567-8.
 25. Hamed Reihani-Kermani MD, Batool Amizadeh MD. Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumors: report of a case. *Arch Iranian Med* 2002;5(4):262-6.