

SARCOMA DE EWING EM MULHER COM 22 ANOS*Ewing's sarcoma in a 22-year-old woman*Marina da Cunha Santos Milward¹, Juçara Serafim Elia², Vitorino Modesto dos Santos³**Resumo**

Relata-se o caso de uma paciente de 22 anos com Sarcoma de Ewing, que apresentou dor escapular esquerda que piorava com a rotação do tronco e consumo de bebidas alcóolicas e aliviava com analgésicos comuns. Houve piora progressiva da dor, com parestesia em membro superior esquerdo, dispneia leve, sudorese noturna e perda ponderal (4 kg em 6 meses). Ao exame físico apresentava linfonodomegalia (2 cm x 2 cm) cervical esquerda, fibroelástica, móvel, não aderida a planos profundos e sem sinais flogísticos; ptose palpebral à esquerda e anisocoria (miose à esquerda e midríase à direita). A ressonância magnética do tórax mostrou uma massa mediastinal volumosa. Exames laboratoriais não revelaram marcadores tumorais específicos. A imunohistoquímica de biopsia foi consistente com carcinoma pulmonar neuroendócrino de alto grau. Estudo genético tumoral com a técnica de *next generation sequencing* (NGS) identificou fusão do gen *EWSR1*. Neste estudo de caso, o diagnóstico diferencial entre as diversas causas de massa mediastinal teve como base a análise genética da paciente.

Palavras-chave: Sarcoma de Ewing; mediastino; genética.**Abstract**

We report the case of a 22-year-old female patient with Ewing's sarcoma, who had left scapular pain that worsened with trunk rotation and alcohol consumption and relieved with common analgesics. The pain progressively worsened, with left upper limb paraesthesia, mild dyspnea, night sweats, and weight loss (4 kg at 6 months). Physical

¹ Residente de Clínica Médica. Hospital das Forças Armadas, Brasília-DF.

² Residente de Cancerologia Clínica. Hospital Santa Lúcia, Brasília-DF.

³ Professor Adjunto I da Universidade Católica de Brasília e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do Hospital das Forças Armadas, Brasília-DF.

examination showed left cervical lymphadenopathy (2 cm x 2 cm), fibroelastic, mobile, not adhered to deep planes and without inflammatory signs; eyelid ptosis on the left and anisocoria (myosis on the left and mydriasis on the right). Chest magnetic resonance showed a large mediastinal mass. Laboratory tests did not reveal specific tumor markers. Immunohistochemistry of biopsy sample was consistent with high grade neuroendocrine pulmonary carcinoma. Tumor genetic study with the next generation sequencing (NGS) technique identified fusion of the EWSR1 gene. In this case study, the differential diagnosis between the various causes of mediastinal mass was based on the patient's genetic analysis.

Key-words: Ewing's sarcoma; mediastinum; genetics.

Introdução

Em 1921, James Ewing descreveu um tumor de células pequenas e redondas, o qual posteriormente foi designado como tumor de Ewing ¹. Essa condição inclui um espectro de neoplasias de células embrionárias neuroectodérmicas que migram da crista neural ². Acomete primariamente os ossos e tecidos moles com comportamento biológico muito agressivo (2-4), afetando principalmente homens com idade inferior a 30 anos ^{1,2,4,5}. É o segundo tumor ósseo primário mais comum na infância e na adolescência ¹⁻³; e, depois do mieloma e do osteossarcoma, é o terceiro tumor ósseo maligno primário em frequência. Entre crianças e adultos jovens, é o segundo mais frequente após o osteossarcoma ^{4,5}. Representa aproximadamente 6% do total dos

tumores malignos ¹. A média de idade na ocasião do diagnóstico corresponde à segunda década de vida, com 20-30% na primeira década ^{1,5}; raramente ocorre em indivíduos com idades acima de 30 anos ou abaixo dos cinco anos ⁵.

Atualmente, compartilha anormalidades específicas genéticas e moleculares com o neuroepitelioma periférico, um tumor neuroectodérmico mais diferenciado. Dependendo do grau de diferenciação neural denomina-se: Sarcoma de Ewing - quando é indiferenciado; ou Tumor Neuroectodérmico Primitivo Periférico” (PPNET, do inglês *Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor*) - quando apresenta características de diferenciação neural ^{2,6}.

A causa é desconhecida e não parece ser hereditária. São tumores

extremamente raros em negros e asiáticos; e a ocorrência em população indígena é desconhecida ². As regiões diafisária e metadiafisária dos ossos longos são locais mais acometidos, principalmente no fêmur, tíbia e úmero; porém, qualquer osso pode ser afetado ^{1,5}, como a pelve, coluna e costelas ^{2,5,7,8}. A coluna, as mãos e os pés são afetados com menor frequência ⁸. Pode também desenvolver em tecidos de partes moles como músculos e cartilagens ^{1,3}.

A dor é o sintoma inicial mais comum além de edema local ^{1,7} e são atribuídos principalmente ao crescimento das lesões ósseas. O tempo decorrido até o estabelecimento do diagnóstico varia de três a nove meses, retardando o início do tratamento oncológico ⁵. Em dois terços dos se apresentam como massa palpável e, aproximadamente um quinto deles, iniciam com febre, leucocitose, e aumento da velocidade de hemossedimentação, fenômeno que pode induzir ao diagnóstico inicial equivocado de osteomielite ¹.

O aspecto radiológico usual é a de lesão óssea “salpicada” ou “roída por traças” envolvendo a região metadiafisária de osso longo. Podem existir áreas líticas e blásticas. Digna de

nota é a reação periostal com múltiplas camadas de osso neoformado, que pode ter aparência de “casca de cebola” que é uma característica, embora não patognomônica, do Sarcoma de Ewing; além de reações periostais espiculadas lembrando o osteossarcoma ¹.

A doença metastática evidente é encontrada em menos de 25% dos casos na ocasião do diagnóstico ^{1,6,7}. Porém, estima-se que a doença metastática subclínica esteja presente em quase todos os pacientes, devido à taxa de recaída (80-90%) nos submetidos apenas à terapia local ⁷. O pulmão é o sítio mais comum de metástase (50%) e, quando isolada, apresenta prognóstico ligeiramente melhor do que o de metástases extrapulmonares ⁵.

Os avanços no gerenciamento multidisciplinar nos últimos 30 anos resultaram em uma melhoria acentuada na sobrevida e em uma maior probabilidade de cirurgia poupadora de membros, em vez de amputação ^{1-3,5-9}. Todos os esquemas de tratamento modernos incluem quimioterapia, geralmente administrada antes e após o tratamento local. Para os pacientes com doença localizada, ciclos repetidos de quimioterapia intensiva depois do

tratamento local teve um impacto significativo no prognóstico; e as atuais taxas de sobrevida em 5 e 10 anos são de aproximadamente 70 e 50%, respectivamente ^{1,6,9,10}. Pacientes com doença localizada têm sobrevida em torno de 70-80%. Já os pacientes com doença metastática disseminada tem sobrevida de aproximadamente 30% ^{3,5,8}.

O objetivo do presente relato de caso é aumentar o índice de suspeita clínica com relação à possibilidade de diagnosticar Sarcoma de Ewing em caso de massa mediastinal.

Relato de caso

Mulher parda com 22 anos foi internada na enfermaria de Clínica Médica em 15/05/2019 para controle de dor e investigação de massa mediastinal evidenciada em imagens de ressonância magnética de tórax. Relatou que há 6 meses teve início dor em região escapular esquerda que piorava com a rotação do tronco e com o consumo de bebidas alcólicas e aliviava com uso de analgésicos comuns. Há 3 meses, houve piora acentuada da dor, associada com parestesia em membro superior esquerdo, dispneia leve, sudorese noturna e perda de peso (4 kg em 6 meses, sendo 3 kg nos últimos 20 dias). Foi necessário usar

opioides com frequência para controlar a dor. Negou tosse, hemoptise ou febre, e relatou linfonodomegalia cervical esquerda há 2 dias. Procurou ortopedista por causa da dor escapular e a ressonância magnética de tórax revelou uma massa mediastinal.

Referiu depressão e ansiedade desde outubro de 2018, negou uso de medicações, outras comorbidades, e internações prévias. Referiu uso frequente de narguilé e consumo de bebidas alcólicas fermentadas em finais de semana. Negou história familiar de neoplasia.

Ao exame físico: bom estado geral, corada, hidratada, anictérica, eupnéica, acianótica, lúcida, comunicativa, peso: 55 kg, altura: 160 cm, índice de massa corporal: 21,48 kg/m². Linfonodomegalia cervical esquerda medindo aproximadamente 2 cm x 2cm, fibroelástica, móvel, não aderida a planos profundos e sem sinais inflamatórios. Pressão arterial: 125 x 88 mmHg. Frequência cardíaca: 112 bpm. Sp O2 97% em ar ambiente. Ausculta cardíaca normal. Murmúrio vesicular diminuído em ápice esquerdo. Abdome plano, normotenso, indolor, sem massas palpáveis. Força muscular grau IV no

membro superior esquerdo. Síndrome de Claude-Bernard-Horner caracterizada por ptose palpebral à esquerda e anisocoria com miose na pupila esquerda e midríase na direita (Figura 1).

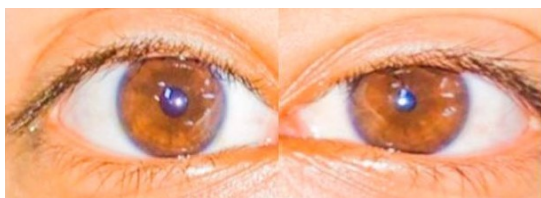


Figura 1. Imagem clássica de pupilas anisocóricas como componente da síndrome de Claude-Bernard-Horner.

Exames laboratoriais (valor normal) revelaram: hemoglobina (11,7-15,7) 12,8 g/dL; hematócrito (35-47) 36,5%; leucócitos (4-10) $9,3 \times 10^9/L$; plaquetas (140-450) $414 \times 10^9/L$; ureia (16-48) 15 mg/dL; creatinina (0,5-0,9) 0,85 mg/dL; sódio (136-145) 136 mmol/L; potássio (3,5-5,1) 4,2 mmol/L; cloro (98-107) 100 mmol/L; cálcio ionizado (1,12-1,32) 1,28 mmol/L; amilase (28-100) 77 U/L; lipase (13-60) 21 U/L; gama glutamil transferase (5-36) 28 U/L; fosfatase alcalina (35-105) 78 U/L; colesterol (< 200) 209 mg/dL; LDL (< 100) 141 mg/dL; HDL (> 40) 46 mg/dL; triglicerídeos (< 150) 109 mg/dL; proteína C reativa (< 0,5) 6,24 mg/dl; beta HCG (< 5,3) < 0,1 mUI/mL; alfa-fetoproteína (0,5-5,8) 0,796 UI/mL. Os

testes sorológicos para processos infecciosos são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Testes sorológicos e culturas

Parâmetros (valores de referência)	D1
Sorologia para Citomegalovírus IgG (< 6 AU/mL)	105,2
Sorologia para Citomegalovírus IgM (< 0,85 index)	0,22
Sorologia para vírus Epstein-Barr IgG (< 0,75 S/CO)	19,7
Sorologia para vírus Epstein-Barr IgM (< 0,9 S/CO)	0,801
Parâmetros (resultado de referência)	D7
Cultura de linfonodo para bactérias (negativo)	Negativo
Cultura de linfonodo para fungos (negativo)	Negativo
Cultura de linfonodo para BAAR (negativo)	Negativo

D1: 15/05/2019 (1º dia de internação); D7: 22/05/2019.

Internada então na enfermaria para investigação de massa mediastinal, as hipóteses mais prováveis foram linfoma e neoplasia pulmonar sólida. Em D5 foi realizada biopsia de linfonodo cervical para avaliação histopatológica e imunohistoquímica. Também foi realizado exame de perfil genético, com confirmação do diagnóstico de Sarcoma de Ewing.

Os exames de imagem incluíram ressonância magnética (RM) do tórax (09/05/19) que mostrou volumosa massa no mediastino anterior medindo 13 cm x 9,5 cm x 12,8 cm, com projeção para o terço superior do hemitórax esquerdo, sem componente de gordura, com realce heterogêneo pelo meio de contraste. A massa insinuava através de neuroforame do segmento dorsal superior e também no primeiro, segundo, terceiro e quarto espaços intercostais posteriormente, com componente mais invasivo no segundo

espaço intercostal; além de progressão para a região cervical, havia invasão de musculatura da parede torácica. Linfonodomegalias mediastinais estavam presentes nas cadeias paratraqueais e subcarinal, nos hilos pulmonares, e também na região cervical inferior à esquerda. (Figura 2).



Figura 2. TC de tórax com contraste mostrando volumosa lesão expansiva que ocupa todo o lobo superior do pulmão esquerdo, além de linfonodomegalias paratraqueais bilaterais (A-C) e numerosos nódulos pulmonares contralaterais (D).

A angiotomografia de tórax (16/05/19) revelou volumosa formação expansiva originando-se no mediastino ântero-superior esquerdo e ocupando o ápice pulmonar esquerdo, com densidade e realce heterogêneos, medindo 12 cm x 9,5 cm x 9,8 cm (LL x AP x CC). A lesão tinha contato com estruturas vasculares adjacentes (aorta, artérias carótida e subclávia à esquerda, e tronco da artéria pulmonar), com plano de clivagem e sem sinais de invasão. Observaram-se linfonodomegalias cervicais, mediastinais e hilares, com densidade e padrão de realce semelhantes ao da lesão mediastinal; múltiplos nódulos pulmonares de dimensões variadas com

densidade de partes moles e contornos regulares distribuídos bilateralmente, compatíveis com disseminação pulmonar de tumor primário. Havia espessamentos pleurais focais irregulares bilaterais, compatíveis com implantes pleurais. Coração de dimensões normais, aorta torácica e artérias pulmonares de calibre e fluxo preservados.

Discussão

Os tumores da família sarcoma de Ewing (TFE) apresentam características similares. Antes considerados como entidades clínicas distintas, o sarcoma de Ewing e o PPNET atualmente são abordados com a mesma estratégia em virtude de semelhanças histológicas e imuno-histoquímicas, embora sem consenso a respeito da origem celular ⁷. Os principais TFE são sarcoma de Ewing do osso, sarcoma de Ewing extra-ósseo e PPNET. O PPNET com origem na parede torácica é conhecido como tumor de Askin ³. Essa entidade clínica tem origem no tecido ósseo ou pode se desenvolver em partes moles e acometer os ossos, o que torna difícil sua diferenciação de tumores ósseos primários ^{3,7}.

Os TFE representam a segunda neoplasia maligna primária mais comum

dos ossos, ficando atrás apenas dos osteossarcomas ⁷. A população de maior prevalência é de 10 a 15 anos, sendo que o acometimento em idades mais precoces, ou idades mais avançadas, condição apresentada no relato, um marcador de pior prognóstico.

A minoria dos TFE tem origem em partes moles, sendo mais comumente encontrados em ossos longos e em extremidades ⁸. Sua apresentação clínica mais comum é dor localizada e de caráter progressivo, com evolução ao longo de semanas ou meses ⁸. A fratura patológica não é uma apresentação frequente.

Neste estudo de caso, a queixa inicial que levou à investigação diagnóstica foi dor interestapular, progressiva e incapacitante causada pelo crescimento tumoral em partes moles no hemitórax esquerdo, em associação com alteração do padrão respiratório. Exames de imagem do tórax constatarem uma volumosa massa expansiva no ápice pulmonar esquerdo (provável lesão primária), múltiplos nódulos pulmonares sólidos e linfonodomegalias mediastinais, além de espessamento pleural compatível com implantes. Os sítios mais frequentes de metástases são: coluna vertebral, pulmão e medula óssea ⁸. Na investigação

diagnóstica com imagens de RM da coluna vertebral (Figura 3), e de tomografia por emissão de pósitrons (PET CT) para estadiamento (Figura 4), foram confirmadas as metástases em corpos vertebrais. Digno de nota é que implantes desses tumores podem ser detectados em até 70% dos pacientes na ocasião do diagnóstico, e são considerados como marcadores de mau prognóstico.



Figura 3. RM de coluna cervical, lombar e dorsal revelando alteração difusa do sinal da medula óssea de corpos vertebrais e impregnação pelo contraste, indicando infiltração secundária (A: T2 / STIR / T1 C+; B: T2 / T1 / T1 C+; e C: T2 / STIR / T1 C+).

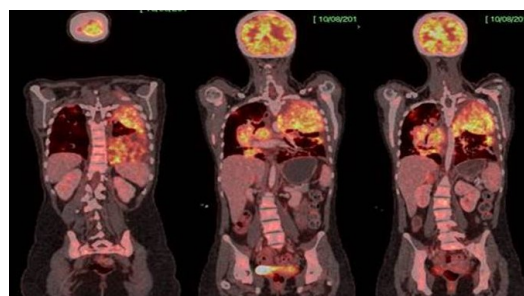


Figura 4. Tomografia por emissão de pósitrons (PET TC) com imagens que confirmaram a presença do tumor torácico e de implantes na coluna vertebral.

Optou-se por biópsia de linfonodo cervical para análise anatomopatológica, e o resultado foi consistente com carcinoma neuroendócrino de alto grau de

pulmão. Foi então instituída quimioterapia em caráter de urgência, considerando a sintomatologia exuberante, com o esquema de cisplatina 60 mg/m² e etoposídeo 120 mg/m². Após primeiro ciclo, a paciente evoluiu com piora da dorsalgia, antecipando a reavaliação com RM de coluna cervical, dorsal e de neuroeixo. Foi detectada a progressão da doença para a leptomeninge, extensão das áreas de metástases nos corpos vertebrais e iminência de compressão medular. Imunoterapia com atezolizumabe foi acrescentada ao tratamento quimioterápico, conforme protocolo para tumor neuroendócrino pulmonar de pequenas células avançado ^{11,12}. Essa imunoterapia utiliza anticorpo monoclonal humanizado que atua na restauração da atividade de linfócitos T anti-células tumorais e bloqueia a via da carcinogênese ¹². Além disso, a paciente foi medicada com baixa dose de dexametasona, radioterapia nos corpos vertebrais com risco de colapso e analgesia adequada para controle sintomático.

Paralelamente às condutas iniciais, foi realizado estudo genético tumoral com a técnica de *next generation sequencing*

(NGS). O resultado da análise genética mostrou a fusão do gen *EWSR1*, alteração que é a mais comum e relatada em até 85% dos TFE ³. Após o resultado da análise genética tumoral, a paciente teve seu esquema quimioterápico modificado para vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida, adequado para os TFE ⁶. Atualmente, está em acompanhamento ambulatorial regular em centro oncológico com quadro clínico compensado e sem necessidade de antecipar os exames de seguimento. A realização de PET CT foi programada para reavaliação após três ciclos do novo esquema.

Conclusão

O sarcoma de Ewing é um tumor ósseo, mas que pode desenvolver em partes moles. Apesar de ser uma condição incomum deve ser incluído como hipótese em caso de massas mediastinais. Assim, torna-se necessária a análise genética tumoral para a individualização do tratamento com instituição da terapêutica mais adequada. Os pacientes devem ser acompanhados em centros de Oncologia que contam com equipes multidisciplinares (radiologista, radioterapeuta, oncologista, patologista,

cirurgião, e geneticista) propiciando manejo rápido e eficaz de urgências e emergências que acometem pacientes oncológicos.

Referências

1. Tanaka M, Penna V, Chung WT, Lopes A. Tumores malignos primários dos ossos. *Arq Cat Med*. 1997; 26(1-4): 18-21.
2. Pereira RJS, Araújo R, Araújo SCP, Lima Filho MR, Albuquerque WDM, Leite KRP, et al. Sarcoma de Ewing extraósseo. *Arq Bras Ciênc Saude*. 2010; 35(1): 65-8.
3. Instituto Nacional do Câncer. Tipos de Câncer. Câncer Infanto-Juvenil. Disponível em <www.inca.gov.br>. Acesso em 03 de Setembro de 2019.
4. Catalan J, Fonte A, Lusa J, Oliveira A, Melo E, Gonçalves C. Sarcoma de Ewing: aspectos clínicos e radiológicos de 226 casos. *Radiol Bras*. 2005; 38(5): 333-6.
5. Bellan DG, Garcia Filho RJ, Garcia JG, Petrilli MT, Viola DCM, Schoedl MF, et al. Sarcoma de Ewing: epidemiologia e prognóstico dos pacientes tratados no Instituto de Oncologia Pediátrica, IOP-GRAACC-UNIFESP. *Rev Bras Ortop*. 2012; 47(4): 446-50.
6. Gebhardt MC, DuBois SG. Treatment of the Ewing sarcoma family of tumors. UpToDate: Sonali Shah, MD (2018). www.uptodate.com/contents/treatment-of-the-ewing-sarcoma-family-of-tumors.
7. DeLaney TF, Hornicek FJ, Bahrami A. Epidemiology, pathology, and molecular genetics of the Ewing sarcoma family of tumors. www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-molecular-genetics-of-the-ewing-sarcoma-family-of-tumors?search=atezolizumab%20small%20cell.
8. DeLaney TF, Hornicek FJ. Clinical presentation, staging, and prognostic factors of the Ewing sarcoma family of tumors. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-staging-and-prognostic-factors-of-the-ewing-sarcoma-family-of-tumors>.
9. Penna V, Lopes A, Tanaka MH, Chung WT, Melaragno R, Epelman S. Sarcoma de Ewing: tratamento multidisciplinar. *Rev Bras Ortop*. 1993; 28(11/12): 809-12.
10. Croci AT, Camargo OP, Oliveira NRB. Tratamento cirúrgico do Sarcoma de Ewing: avaliação oncológica e funcional. *Rev Bras Ortop*. 1996; 31(11): 909-18.
11. Manual de Oncologia clínica do Brasil. Tumores sólidos. Câncer de pulmão. Disponível em <<https://mocbrasil.com>> . Acesso em 03 de Setembro de 2019.
12. Kelly K. Extensive-stage small cell lung cancer: Initial management. UpToDate: Sadhna R Vora, MD (2018). www.uptodate.com/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management?search=atezolizumab%20small%20cell.
13. British Columbia Cancer Agency. Drugs. Disponível em <<http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index>>. Acesso em 03 de Setembro de 2019.