



Dorso-lombalgia na criança como forma de apresentação de rabdomyosarcoma disseminado

Liliana Rocha¹, Maria do Bom Sucesso², Ana Maia Ferreira², Lúcia Gomes¹, António Oliveira³, Guilhermina Reis¹

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Porto, Unidade Hospital de Santo António, Porto
2. Serviço de Pediatria, Instituto Português de Oncologia, Porto
3. Serviço de Ortopedia, Centro Hospitalar do Porto, Unidade Hospital de Santo António, Porto

Resumo

Uma criança de dez anos apresentou-se com um quadro clínico de dor e rigidez na região dorso-lombar, com quatro meses de evolução. Os exames imagiológicos efectuados revelaram múltiplas lesões osteolíticas vertebrais. A investigação mostrou atingimento ósseo extenso, associado a trombocitopenia, hipercalcémia e insuficiência renal, sem evidência de tumor primário. O diagnóstico de rabdomyosarcoma alveolar seria confirmado pelos estudos anatomopatológicos e genéticos da biópsia de medula óssea. O rabdomyosarcoma é o sarcoma de partes moles mais frequente em crianças e adolescentes, apresentando-se geralmente sob a forma de uma massa. A forma de doença disseminada sem tumor primário aparente é muito rara e levanta dificuldades no diagnóstico, tratamento e seguimento.

Palavras-chave: dorso-lombalgia, lesões osteolíticas, rabdomyosarcoma

Acta Pediatr Port 2010;41(6):256-8

Disseminated rhabdomyosarcoma presenting as back pain

Abstract

We report a case of a ten-year-old girl who presented with a history of back pain and lumbar stiffness that started four months before. Radiological examination revealed extensive bone involvement with multiple osteolytic lesions. Further examination was performed that showed thrombocytopenia, hypercalcemia and renal failure. No evidence of primary tumour was found. Bone marrow immunohistochemistry studies and identification of unique genetic markers confirmed the diagnosis of alveolar rhabdomyosarcoma. Rhabdomyosarcoma is the most frequent soft-tissue malignancy in childhood and adolescence. Usually arises as a primary tumour but it may rarely occur as a systemic disease

without evidence of primary site leading to challenging problems either in diagnosis as in treatment and follow-up.

Key words: back pain, osteolytic lesions, rhabdomyosarcoma

Acta Pediatr Port 2010;41(6):256-8

Introdução

A dorso-lombalgia persistente é um sintoma invulgar em idade pediátrica e com frequência tem subjacente uma causa orgânica, sobretudo antes da adolescência¹. A dor de etiologia muscular ou ligamentar é rara neste escalão etário, devido à flexibilidade dos referidos elementos. Na sua origem podem estar diversas patologias, nomeadamente: situações pós-traumáticas, anomalias esqueléticas, infecções e neoplasias. Pela potencial gravidade de algumas destas entidades, este quadro sintomático implica um estudo detalhado. Uma história clínica cuidadosa e exame objectivo rigoroso, com especial atenção ao exame neurológico e incluindo uma avaliação músculo-esquelética completa são indispensáveis para o seu esclarecimento.

Com o relato deste caso alerta-se para uma entidade rara, com uma apresentação atípica, que importa considerar na criança com dorsolombalgia persistente.

Relato de caso

Criança de dez anos, sexo feminino, internada para estudo de quadro caracterizado por dor e rigidez a nível da coluna dorso-lombar, e lesões osteolíticas vertebrais múltiplas. Sem antecedentes pessoais ou familiares patológicos iniciou, cerca de quatro meses antes, sem história prévia de traumatismo, queixas de lombalgia em contexto de carga, de carácter constante, com irradiação para o membro inferior direito, acompanhada de dor no ombro homolateral e rigidez dorso-lombar; a terapêutica anti-inflamatória aliviou parcialmente o quadro

Recebido: 07.01.2009

Aceite: 20.12.2010

Correspondência:

Liliana Rocha
Serviço de Pediatria
Centro Hospitalar do Porto – Unidade Hospital de Santo António
Largo Professor Abel Salazar
4099-001 Porto
liliana.oli.rocha@gmail.com

álgico. Os pais referiam anorexia e emagrecimento neste período, que não quantificaram.

Ao exame objectivo apresentava uma postura escoliótica, com rigidez a nível do segmento dorso-lombar e contractura dos músculos paravertebrais. O exame neurológico era normal. Sem outras alterações.

A radiografia e a tomografia computadorizada (TC) da coluna vertebral revelaram múltiplas lesões osteolíticas vertebrais, com fracturas patológicas a nível de D8, D11 e L3, pelo que foi internada para investigação etiológica.

Os estudos laboratoriais iniciais - hemograma, esfregaço de sangue periférico, estudo bioquímico (função renal, ionograma, função hepática, metabolismo do ferro, fosfo-cálcico, perfil lipídico e imuno-electroforese de proteínas séricas e urinárias), não revelaram alterações. Apresentava uma velocidade de sedimentação eritrocitária aumentada: 54 mm na 1ª hora.

As serologias para Salmonella, Brucella e prova de Mantoux (2U RT23) foram negativas. Os doseamentos de ácido homovanílico e vanilmandélico na urina também foram normais.

A ressonância magnética (RMN) vertebral mostrou alteração de sinal e captação de contraste difusa de todos os corpos vertebrais, com lesões líticas com esclerose à sua periferia, e fracturas com achatamento de D8, D11, L3, e provavelmente L5; sem envolvimento de tecidos moles (Figura 1).

A TC toraco-abdominal revelou uma maior extensão das lesões osteolíticas, com atingimento da quase totalidade dos corpos vertebrais, esterno, ossos ilíacos, cabeça e colo femurais; não se evidenciaram massas torácicas ou abdominais nem lesões pulmonares (Figura 1).

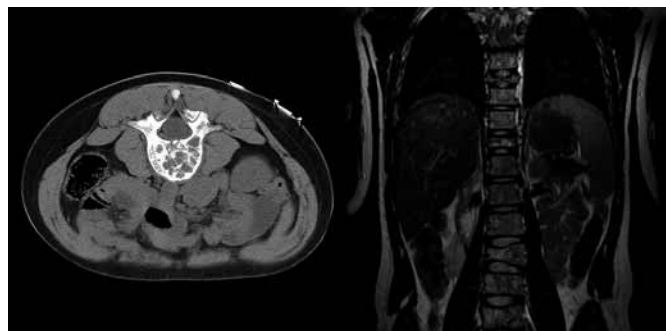


Figura 1 – Tomografia computadorizada (à esquerda): múltiplas lesões osteolíticas. Ressonância magnética (à direita): alteração de sinal e captação de contraste difusa de todos os corpos vertebrais, com lesões líticas, mas sem evidência de alteração dos tecidos moles.

A cintigrafia óssea com Tecnécio 99m (^{99m}Tc) mostrou apenas hipofixação de radiofármaco a nível das vértebras D8, D10 e D11.

Foi realizada biópsia óssea vertebral dirigida e aspirado de medula óssea (crista ilíaca): o aspirado não revelou qualquer anomalia das células hematopoiéticas, mas foi identificado agrupamento de células extra-medulares não caracterizadas. A biópsia identificou uma neoplasia de células pequenas e redondas, cuja marcação imuno-citoquímica foi inconclusiva. Nesta altura foi referenciada ao Centro Oncológico Pediátrico. Entretanto tinha evidenciado parâmetros analíticos

compatíveis com trombocitopenia (134000 plaquetas/ μl), hipercalcémia (3,3 mmol/l) e insuficiência renal (ureia 15 mmol/l e creatinina 146 $\mu\text{mol/l}$).

Foi repetida biópsia óssea (crista ilíaca), que mostrou a já conhecida neoplasia de células pequenas e redondas. Contudo, a marcação imunocitoquímica e sobretudo a genética molecular, com identificação do re-arranjo correspondente ao gene de fusão PAX7-FOXO1A, resultante da translocação t(1;13)(p36;q14), tornaram possível o diagnóstico de rabdomiossarcoma alveolar.

A avaliação da extensão tumoral foi efectuada com tomografia de emissão de positrões com 18-fluorodeoxyglucose (PET com 18-FDG), que revelou hipermetabolismo de 18-FDG de modo difuso na medula óssea e sem evidência de outros focos que pudessem sugerir a localização da lesão tumoral primitiva (Figura 2).

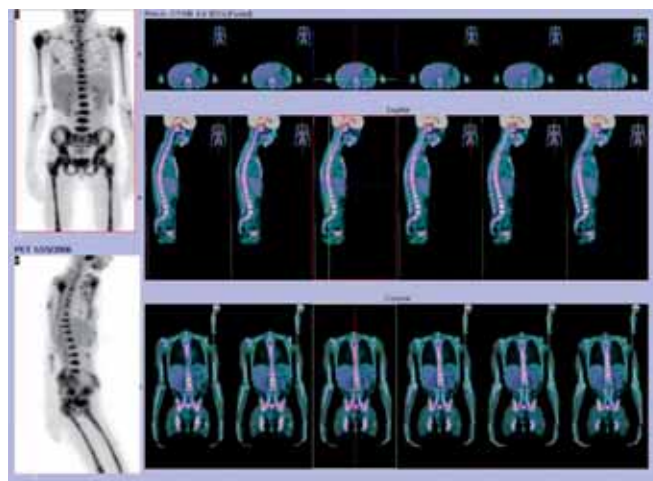


Figura 2 – Tomografia de emissão de positrões com 18-fluorodesoxiglucose (18-FDG): hipermetabolismo de 18-FDG de modo difuso e heterogéneo na medula óssea em relação com patologia maligna. Não são evidentes outros focos de hipermetabolismo a nível corporal, que possa sugerir lesão tumoral primitiva.

Foi estabelecido o diagnóstico de rabdomiossarcoma alveolar (RMS), com envolvimento medular ósseo difuso e lesões osteolíticas, sem evidência de tumor primário. Iniciou então esquema de tratamento com quimioterapia com topotecan, vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida. Verificou-se muito boa resposta inicial ao tratamento com normalização da função renal, da hipercalcémia e desaparecimento da sintomatologia álgica. A reavaliação no final do tratamento mostrava aparente remissão completa sem evidência de doença no PET e sem quaisquer alterações do sinal ou captações anómalas de contraste na RMN da coluna, ossos da bacia e fêmures proximais. Cerca de 24 meses após o diagnóstico, verificou-se recaída e falecimento.

Discussão

A dorso-lombalgia é um sintoma invulgar em Pediatria. A persistência dos sintomas constitui um sinal de alarme e aponta para a existência de uma patologia orgânica subjacente, nomeadamente: situações pós-traumáticas, anomalias de desenvolvimento da coluna, infecções e tumores^{1,2}.

O rabdomyosarcoma é o sarcoma de partes moles mais frequente em crianças e adolescentes, correspondendo a cerca de 5-8 % das neoplasias malignas pediátricas¹. Localiza-se preferencialmente nas regiões da cabeça e pescoço, no aparelho genito-urinário e nos membros, embora possa surgir em qualquer localização anatômica³.

O rabdomyosarcoma tem origem em células da linhagem muscular (mesenquimatosas embrionárias), expressando marcadores específicos das células musculares, tais como MyoD1 e Miogenina^{3,5}, localizados a nível do núcleo.

A apresentação mais comum é sob a forma de uma massa, que pode ser dolorosa ou indolor, condicionando desvio e/ou obstrução de estruturas locais por compressão, o que se traduz numa variedade de quadros clínicos de acordo com a localização do tumor. Apresenta uma disseminação muito rápida, pelo que a primeira manifestação pode relacionar-se com a presença de metástases pulmonares ou ósseas^{6,7}. Muito raramente pode apresentar-se como uma doença sistémica (forma disseminada), com envolvimento medular ósseo extenso e difuso, sem evidência de tumor primitivo^{6,7}.

O diagnóstico baseia-se na morfologia, imunohistoquímica e, mais recentemente, na biologia molecular^{3,8}. Histologicamente, classifica-se em dois subtipos principais: o embrionário e o alveolar, que é mais raro (cerca de 15% dos casos)¹⁰.

O subtipo alveolar encontra-se associado a alterações genéticas específicas^{3,8}. Podem identificar-se 2 situações diferentes: t(2;13) (q35;q14), que corresponde à fusão dos genes PAX3 e FKHR (também designado FOXO1), observada em cerca de 55 a 70% dos casos; t(1;13) (p36;q14), que corresponde à fusão dos genes PAX7 e FKHR, identificada em cerca de 20% dos casos^{9,10}. Num pequeno número de casos, não se identificam as referidas alterações genéticas.

O subtipo alveolar tem sido associado a menor sobrevivência⁸⁻¹⁰. Outros factores prognósticos significativos são a idade da criança (sendo a idade superior a dez anos um indicador de mau prognóstico), o local do tumor primitivo, as dimensões, a possibilidade e/ou extensão da ressecção cirúrgica do tumor e a presença e localização de metástases⁸⁻¹⁰.

No caso descrito, a evolução arrastada e as características das queixas algícas, assim como o atingimento do estado geral constituíam sinais de alarme para a gravidade da entidade nosológica subjacente, apoiados pela extensão das lesões ósseas líticas.

O diagnóstico de rabdomyosarcoma alveolar só foi possível através da análise histológica e de genética molecular, que revelou a presença da translocação específica: t(1;13) (p36;q14). Apesar da metastização ser frequente, esta apresentação, sob a forma de doença disseminada sem tumor primário aparente é muito rara, levantando problemas quer no diagnóstico, quer no tratamento e mesmo no acompanhamento da resposta ao tratamento. Os casos com apresentação

clínica semelhante descritos na literatura estão associados mais frequentemente a histologia do tipo alveolar e apresentam um prognóstico reservado⁸.

A PET com 18-FDG, que identifica o aumento do metabolismo presente em tecidos tumorais^{11,12}, permitiu caracterizar a extensão da doença, pelo que se optou por utilizar este exame para avaliação da resposta ao tratamento e seguimento.

Com a apresentação deste caso clínico é salientada a importância da investigação exaustiva com estabelecimento de um diagnóstico etiológico nos casos de dorsolombalgia na criança. Apesar da raridade da entidade subjacente neste caso, este quadro clínico pode estar associado a várias patologias graves, nomeadamente do foro oncológico (tumores paravertebrais, tumores medulares ou paramedulares, leucemia), mais comuns em idade pediátrica.

Referências

- Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th Edition. Philadelphia: Saunders; 2003.
- Hay W, Hayward A, Levin M, Sondheimer J. *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. 16th Edition; McGraw Hill; 2003.
- Parham DM, Ellison DA. Rhabdomyosarcomas in adults and children: an update. *Arch Pathol Lab Med*; 2006; 130: 1454-65.
- Sartori F, Alaggio R, Zanazzo G, Garaventa A, Di Cataldo A, Carli M, et al. Results of a prospective minimal disseminated disease study in human rhabdomyosarcoma using three different molecular markers; *Cancer* 2006; 106: 1766-75.
- Sebire NJ, Malone M. Myogenin and MyoD1 expression in paediatric rhabdomyosarcomas; *J Clin Pathol* 2003; 56: 412-6.
- Serna FJ, Martinez MA, Valdes MD, Hornedo J, Mestre MJ, Morales JM. Rhabdomyosarcoma presenting with diffuse bone marrow involvement, hypercalcemia and renal failure. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:123-7.
- Etcubanas E, Peiper S, Stass S, Green A. Rhabdomyosarcoma, presenting as disseminated malignancy from an unknown primary site: a retrospective study of ten pediatric cases. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17:39-44.
- Barr FG. Gene fusions involving PAX and FOX family members in alveolar rhabdomyosarcoma; *Oncogene* 2001; 20, 5736-46.
- Kayton ML, Meyers P, Wexler LH, Gerald WL, LaQuaglia MP. Clinical presentation, treatment and outcome of alveolar soft part sarcoma in children, adolescents and young adults. *Pediatr Surg*. 2006; 41: 187-93.
- Bergeron C, Ranchere-Vince D, Berard-Marec P. Actualités sur le rhabdomyosarcome chez l'enfant. *Bull Cancer*. 2002; 89:108-12.
- Ben Arush, MW, Bar Shalom R, Postovsky S, Militianu D, Haimi M, Zaidman I; et al. Assessing the use of FDG-PET in the detection of regional and metastatic nodes in alveolar rhabdomyosarcoma of extremities. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28: 440-5.
- Klem ML, Grewal RK, Wexler LH, Schoder H, Meyers PA, Wolden SL; PET for staging in rhabdomyosarcoma: an evaluation of PET as an adjunct to current staging tools. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29:9-14.