

## Sarcoma de Ewing ou Linfoma Ósseo

VÍTOR COSTA, TEREZA OLIVA, MARTA ALMEIDA, LUCÍLIA NORTON

\* Serviço de Pediatria do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, Porto, Portugal

### Resumo

Apresenta-se o caso clínico de uma criança de 4 anos, sexo masculino com história de dor no membro inferior direito, claudicação da marcha e exame objectivo sem outras alterações. Os exames imagiológicos mostraram uma lesão osteolítica desde o colo até ao terço distal da diáfise femural. O doente foi referenciado para a nossa Instituição com o diagnóstico provável de Sarcoma de Ewing *versus* linfoma. Com o objectivo de estadiar o tumor foi realizada uma tomografia axial computadorizada (TAC) abdominal que revelou uma massa sólida intra-renal à esquerda. Foram realizadas duas biopsias (fémur e rim) que confirmaram o diagnóstico de linfoma linfoblástico de células da linhagem B. Este caso demonstra que o diagnóstico de linfoma ósseo deve ser incluído no grupo de diagnósticos diferenciais de tumores ósseos, ainda que a ocorrência deste tipo de tumor numa criança seja rara.

**Palavras-Chave** – Tumor ósseo, linfoma de células B, sarcoma de Ewing

### Summary

#### Ewing's Sarcoma or Osseus Lymphoma

We report a 4-years-old boy with an history of pain in the right leg and limping whose physical examination was unremarkable. Imaging showed a lesion from femoral neck down to distal third of diaphysis. The patient was referred to our Institution with Ewing's sarcoma *versus* lymphoma diagnosis. Thoraco-abdominal computed tomography showed a solid intrarenal mass in left kidney. We performed two biopsies (femur and kidney) that confirmed the lymphoblastic lymphoma B-cell lineage precursor. We emphasize that PLB has to be considered as a differential diagnosis in children presenting with bone tumours, even if the likelihood of this tumor is small.

**Key-Words** – Osseus tumor, B cell lymphoma, Ewing's sarcoma

### Introdução

Os linfomas Hodgkin e não Hodgkin representam aproximadamente 10-15% dos tumores em crianças com menos de 15 anos e ocupam o terceiro lugar em frequência relativa, logo a seguir às leucemias agudas e tumores cerebrais<sup>1</sup>. A localização óssea é mais frequente no linfoma difuso de grandes células B<sup>2</sup>. Dos linfomas linfoblásticos na criança só 10% são da linhagem B<sup>3</sup>. Apresentam-se, habitualmente, com doença limitada, envolvendo gânglios linfáticos, tecidos moles ou osso<sup>4</sup>.

Há sobreposição de características clínicas, radiológicas e histológicas do linfoma linfoblástico com o sarcoma de Ewing, o que torna a distinção entre os dois tumores por vezes difícil<sup>5,6,7</sup>. O linfoma, como o sarcoma de Ewing, pode ocorrer na criança e envolver o osso. Do ponto de vista radiológico têm aspectos imagiológicos por vezes indistinguíveis<sup>5</sup>. São também descritas características histológicas comuns, com infiltração difusa e uniforme de células pequenas e redondas<sup>6</sup>. Uma avaliação imunofenotípica limitada pode induzir erros de diagnóstico, visto que ambos podem ser positivos para CD99 e negativos para CD45 (antígeno comum dos leucócitos) e CD20<sup>7</sup>.

### Caso Clínico

R.C.R., 4 anos de idade, sexo masculino, com história de três meses de dor no membro inferior direito e claudicação um mês antes da admissão no hospital, que progressivamente se agravou até à recusa da marcha. Não apresentava sintomas sistémicos, designadamente: anorexia, perda de peso, febre e/ou sudorese nocturna. O exame físico era normal, para além da referida claudicação. A radiografia do membro inferior direito e a ressonância magnética (RMN) mostraram uma lesão de 18 cm, estendendo-se desde o colo do fémur até ao terço distal da diáfise, associada a reacção do periósseo do tipo lamelar com sinal hipointenso em T1 e sinal hiperintenso em T2, aspectos que favoreciam o diagnóstico de sarcoma de Ewing (Fig. 1a). O cintilograma ósseo com difosfonato tecnésio 99 mostrou fixação no fémur direito. A biópsia revelou um tumor de células pequenas e redondas. O estudo imunohistológico foi positivo para CD45 e CD20 dentro e fora do tumor. O doente foi referenciado para a nossa Instituição com a suspeita de

Correspondência: Vítor Costa  
Serviço de Pediatria  
Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil  
Rua Dr. António Bernardino de Almeida  
4200-072 Porto  
E-mail: vitormendescosta@hotmail.com

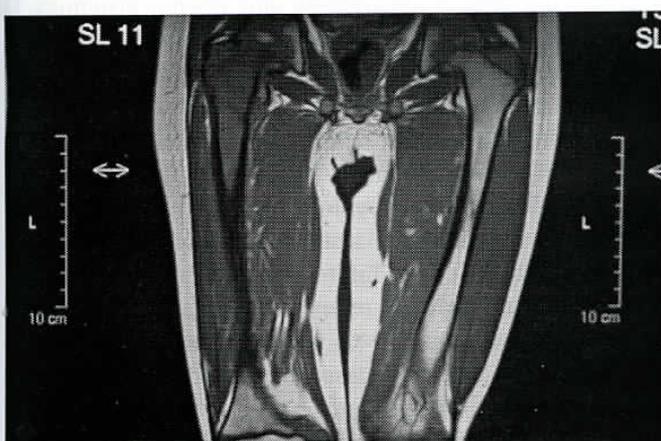
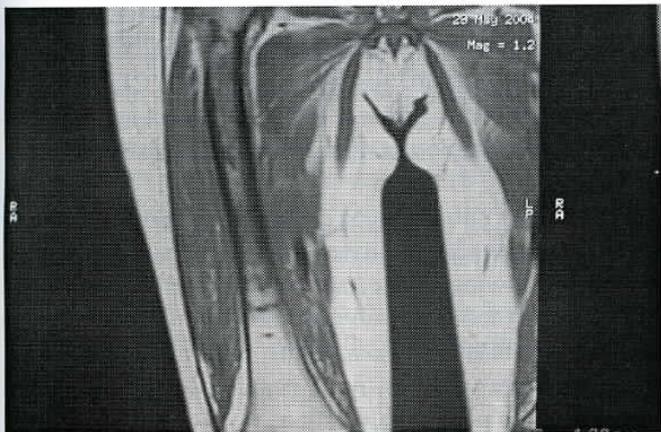


Figura 1a – RMN – lesão de 18 cm estendendo-se desde o colo do fêmur até ao terço distal da diáfise associada a reacção do periósseo do tipo lamelar com sinal hipointenso em T1 e sinal hiperintenso em T2, aspectos que favorecem o diagnóstico de sarcoma de Ewing

Figura 1b – TAC toracoabdominal – massa intrarrenal sólida com 3 cm de diâmetro máximo à esquerda e uma massa paravertebral (T5-T6) com 0,7 cm

diagnóstico de sarcoma de Ewing *versus* linfoma. O hemograma e bioquímica eram normais, com excepção da DHL, que se encontrava elevada (424 UI/L-normal <190). A tomografia axial computadorizada (TAC) toracoabdominal mostrou uma massa intrarrenal sólida com 3 cm de diâmetro máximo no rim esquerdo e outra massa paravertebral dorsal com 0,7cm de diâmetro máximo (T5-T6) (Fig.1b). O cintilograma com gálio mostrou hiperfixação a nível dos dois terços superiores do fémur direito, rim esquerdo e massa paravertebral dorsal alta. Foram então realizadas duas biopsias excisionais (fémur direito e rim esquerdo) que revelaram células de tamanho pequeno e intermédio, com citoplasma escasso e núcleo irregular, de cromatina finamente granular. O estudo imunohistológico foi positivo para CD45, CD20 e transferase desoxinucleotidil terminal (TdT) e negativo para citoqueratinas, enolase neuroespecífica (NSE) e CD99 (Myc-2). Os estudos citogenético e molecular foram normais. Todos estes estudos foram compatíveis com o diagnóstico de linfoma linfoblás-

tico de linhagem B. O mielograma mostrou hematopoiese normal, sem infiltração por células malignas. O líquido céfalo-raquidiano não apresentava células malignas, o que permitiu excluir envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Os exames efectuados permitiram que fosse classificado como estadio IIIB da classificação de Murphy<sup>5</sup>. O doente está a ser tratado desde Outubro de 2003 de acordo com o protocolo 58951 da EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Este protocolo inclui: corticosteroides, vincristina, doxorubicina, l'asparaginase, ciclofosfamida, citarabina e altas doses de metotrexato. A profilaxia do SNC é efectuada através de terapêutica intratecal com prednisolona, metotrexato e citarabina. Em Maio de 2004 iniciou tratamento de manutenção com 6-mercaptopurina oral, diária, metotrexato oral, semanal e terapêutica intratecal (6 ministrações com 10 semanas de intervalo). O tempo total de tratamento previsto é de dois anos.

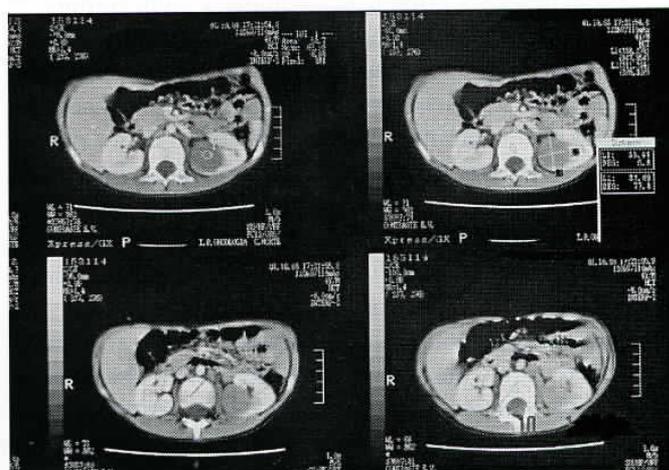
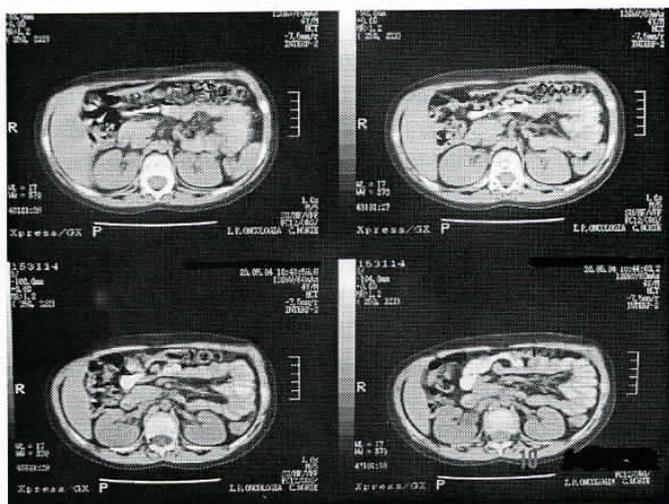


Figura 2a – RMN – redução da lesão do fémur direito

Figura 2b – TAC – sem massa sólida intrarrenal e sem massa paravertebral.

Duas semanas após ter iniciado tratamento, verificou-se uma diminuição acentuada da dor no membro inferior direito e marcha normal. Antes de iniciar tratamento de manutenção foram realizados exames de reavaliação. A TAC toracoabdominal era normal, sem massa sólida intrarenal à esquerda e sem massa paravertebral (Fig.2b). O cintilograma com gálio era normal, sem fixação patológica do radiofármaco. A RMN do fêmur mostrou redução acentuada da lesão (Fig.2a).

### Discussão

Perante a descrição inicial deste caso clínico, o diagnóstico mais provável era o de tumor ósseo primário, nomeadamente sarcoma de Ewing. Este, juntamente com o tumor neuroectodérmico primitivo constitui o mais comum tumor intraósseo, de células pequenas e redondas (70% dos casos)<sup>9</sup>. É mais frequente na população pediátrica, quando comparado com o linfoma ósseo. Num estudo efectuado por Ostrowski, a idade média de aparecimento do linfoma ósseo primário foi de 46 anos<sup>10</sup>, enquanto que o sarcoma de Ewing foi predominantemente diagnosticado em crianças e adolescentes (10-20 anos)<sup>11</sup>. Os linfomas do osso representam apenas cerca de 5% de todos os tumores ósseos primários, e 70% destes são linfomas difusos de grandes células B<sup>12</sup>. A história clínica e os achados radiográficos não são específicos e portanto não distinguem cada um dos referidos tumores<sup>5</sup>. Nesse sentido, os exames imagiológicos contribuem mais para a avaliação da extensão da doença, do que para o diagnóstico definitivo. Neste caso os achados da RMN do fêmur foram a favor de sarcoma de Ewing. Mulligan *et al* descreveram imagens específicas de linfoma B do osso: envolvimento da diáfise do osso longo e padrão de destruição óssea lítica associada a massa circundante de tecidos moles<sup>13</sup>. Estas características não foram observadas no nosso doente.

Estão descritas diferenças citológicas entre linfoma B do osso e sarcoma de Ewing. As células do linfoma B apresentam uma cromatina fina, grandes nucléolos e citoplasma escasso. As células do sarcoma de Ewing têm núcleos redondos e hiper cromáticos e citoplasma mais abundante rico em glicogénio. Estas diferenças citológicas, podem ser muitas vezes subtis e difíceis de distinguir, facto particularmente verdadeiro nas peças de biópsia do osso<sup>14</sup>. No nosso caso a biópsia mostrou células pequenas e redondas mimetizando as células do sarcoma de Ewing.

No nosso doente o envolvimento renal foi muito importante para o diagnóstico, pois permitiu a obtenção de material para estudo imunofenotípico. Este permite o diagnóstico diferencial entre sarcoma de Ewing e linfoma<sup>7</sup>. Quando estamos perante dúvidas entre estes dois diagnósticos é prudente alargar o painel imunohistoquímico, que deverá incluir CD99, TdT, CD43, CD79a e vimentina.

Estes marcadores, em particular, CD99 e TdT em conjunto diferenciam de forma clara estas duas patologias<sup>7</sup>. O nosso material de biópsia foi positivo para CD45, CD20, TdT e negativo para citoqueratinas, NSE e CD99, resultado compatível com o diagnóstico de linfoma linfoblástico de células B.

Os estudos citogenéticos e moleculares podem também ser úteis no diagnóstico diferencial destes dois tumores. No sarcoma de Ewing é detectada em 90 a 95% dos casos a t(11;22), correspondente ao gene de fusão EWS/FL-1 e no linfoma linfoblástico B rearranjos das imunoglobulinas<sup>7</sup>. Neste caso estes estudos foram negativos e por esse motivo pouco úteis para o diagnóstico.

Com a introdução de novos sistemas de classificação, o LNH na criança é considerado uma doença sistémica. O tratamento actual inclui quimioterapia idêntica à da leucemia aguda linfoblástica, sem radioterapia, obtendo-se remissões prolongadas em cerca de 80% dos casos<sup>15</sup>.

Inicialmente o tumor desta criança parecia localizado, mas, no decurso da avaliação, foi possível encontrar outros locais envolvidos (rim e região paravertebral). A criança foi submetida a quimioterapia sistémica, sem radioterapia. Um estudo publicado pelo Children's Cancer Group demonstrou, com esta estratégia terapêutica, uma sobrevida livre de doença aos 5 anos de 94% nos estadios I e II e 71% nos estadios III e IV<sup>16</sup>. No nosso caso verificou-se uma boa resposta clínica e imagiológica à quimioterapia.

Este caso demonstra que o diagnóstico de linfoma ósseo deve ser incluído no grupo de diagnósticos diferenciais de tumores ósseos, ainda que a probabilidade deste tipo de tumor na criança seja pequena. O estudo imunofenotípico alargado impede o atraso de diagnóstico numa doença usualmente curável na idade pediátrica, se tratada correctamente.

### Referências

1. Ian T. Magrath. Malignant Non - Hodgkin's Lymphomas in Children. In: Philip A. Pizzo, David G. Poplack, editors. *Principles And Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins; 2002: 665
2. Isaacson PG, Norton AJ: Extranodal lymphomas of miscellaneous sites, in *Extranodal Lymphomas*. New York, NY, Churchill Livingstone, 1994: 289-90
3. Head DR, Behm FG. Acute Lymphoblastic leukaemia and the lymphoblastic lymphomas of childhood. *Semin Diagn Pathol*. 1995; 12: 325-34
4. Neith O, Seidemann K, Jansen P *et al*. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 20-7
5. Patton JT. Bone tumors. In Grainger RG, Allison DJ, editors. *Diagnostic radiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985: 1317
6. Metin Ozdemirli, Julie C. Fanburg-Smith, Dan-Paul Hartmann *et al*. Precursor B-Lymphoblastic Lymphoma Presenting as a Solitary Bone Tumor and Mimicking Ewing's Sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22 (7): 795-804

7. David R. Lukas, Gail Bentley, Maria E. Dan *et al.* Ewing Sarcoma vs Lymphoblastic Lymphoma – A Comparative Immunohistochemical Study. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 11-7
8. Murphy SB. Current concepts in cancer: Childhood non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1978; 299: 1446
9. Lombart-Bosch A, Blache R, Peydro-Olaya A. Round-cell sarcomas of bone and their differential diagnosis (with particular emphasis on Ewing's sarcoma and reticulosarcoma). A study of 233 tumors with optical and electron microscopic techniques. *Pathol Annu* 1982; 17: 113-45
10. Ostrowski ML, Unni K, Banks PM *et al.* Malignant lymphoma of bone. *Cancer* 1986; 58: 2646-55
11. Bacci G, Jaffe N, Emiliani E *et al.* Therapy for primary non-Hodgkin lymphoma of bone and a comparison of results with Ewing sarcoma. *Cancer* 1986; 57: 1468-72
12. Pettit CK, Zukerberg LR, Gray MH *et al.* Primary lymphoma of bone. A B-cell neoplasm with a high frequency of multilobated cells. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 329-34
13. Mulligan ME, McRae GA, Murphey MD. Imaging features of primary lymphoma of bone. *Am J Roengenol.* 1999; 173 (6): 1691-97
14. Warnke RA, Weiss LM, Chan JCK *et al.* Tumors of the lymphnodes and Spleen. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology. *Atlas of Tumor Pathology* 1995; Series 3, Fascicle 8
15. Mora J, Filippa DA, Qin J *et al.* Lymphoblastic Lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol: the 30-year experience at Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer.* 2003; 98 (6): 1283-91
16. Mark A. Lones, Sherrie L. Perkins, Richard Sposto *et al.* Non-Hodgkin's Lymphoma Arising in Bone in Children and Adolescents is Associated with an Excellent Outcome: A Children's Cancer Group Report. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2293-301