

# Caso Clínico

## Case Report

N Serrano Marçal<sup>1</sup>  
E Teixeira<sup>2</sup>  
R Sotto-Mayor<sup>3</sup>  
A Manique<sup>4</sup>  
P Campos<sup>5</sup>  
J Cruz<sup>6</sup>  
M Mendes de Almeida<sup>7</sup>  
A Bugalho de Almeida<sup>8</sup>

### Tumor maligno da bainha dos nervos periféricos do pulmão: A propósito de um caso clínico

#### *Malignant peripheral nerve sheath tumors: A case report*

Recebido para publicação/received for publication: 09.09.02

Aceite para publicação/accepted for publication: 09.10.08

#### Resumo

Os tumores malignos da bainha dos nervos periféricos correspondem a um grupo raro de sarcomas de tecidos moles que tendem a ocorrer em doentes com neurofibromatose tipo 1 ou vários anos após tratamentos de radioterapia. A sua localização torácica é uma entidade muito rara. A sintomatologia habitual deve-se ao efeito de massa exercido sobre os nervos, podendo persistir durante meses ou anos antes do diagnóstico. A escassez de doentes com este tipo de tumor faz com que a abordagem terapêutica ainda permaneça em debate, sendo a cirurgia o procedi-

#### Abstract

Malignant peripheral nerve sheath tumors comprehend a rare group of soft tissue sarcomas that tend to occur in patients with neurofibromatosis type 1 or several years after radiotherapy treatments. Its thoracic localization is a very unusual entity. The typical symptoms are due to nerve roots compression which can persist for several months or years before diagnosis. Due to very few patients with this type of tumor its therapeutic approach is still a matter of permanent debate, being surgery the main treatment. This tumor has a bad prognosis because of high local recur-

<sup>1</sup> Interno do internato complementar de Pneumologia\*

<sup>2</sup> Assistente hospitalar graduada de Pneumologia\*

<sup>3</sup> Chefe de serviço de Pneumologia\*

<sup>4</sup> Assistente hospitalar graduada de Pneumologia\*

<sup>5</sup> Assistente hospitalar graduada de Radiologia†

<sup>6</sup> Assistente hospitalar graduado de Cirurgia Cardiorádica‡

<sup>7</sup> Assistente hospitalar graduada de Anatomia Patológica§

<sup>8</sup> Chefe de serviço de Pneumologia\*

\* Serviço de Pneumologia 1

† Serviço de Imagiologia Geral 1

‡ Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica

§ Serviço de Anatomia Patológica

Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE, Lisboa

#### Correspondência:

e-mail: nelsonmarcal@gmail.com

mento de eleição. O prognóstico destes doentes é mau dada a grande recorrência local e metastização. O caso clínico descrito serve de tema à discussão.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (3): 483-492**

**Palavras-chave:** Tumor maligno, bainha nervo periférico.

rence and metastasis. The clinical case we describe serves as a glimpse for discussion.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (3): 483-492**

**Key-words:** Malignant tumour, peripheral nerve sheath.

### Introdução

Os sarcomas correspondem a um grupo heterogéneo de neoplasias, dos quais os tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (MPNST) fazem parte. Outrora também conhecidos como schwannomas malignos, neurofibrossarcomas, sarcomas neurogêneos ou neurilemomas malignos, a actual designação de MPNST parece ser a que maior consenso reúne na comunidade médica<sup>1</sup>. Tal deve-se ao facto de a célula de origem destes tumores não estar ainda completamente esclarecida, admitindo-se contudo que a maioria advém das células de Schwann<sup>1,2</sup>. Estes tumores tendem a ocorrer sobretudo nas extremidades e só muito raramente ocorrem na cavidade torácica<sup>3</sup>.

Dada a particularidade destas neoplasias, sobretudo a nível torácico, com consequente limitação na obtenção de estudos com dados significativos referentes à sua abordagem, apresentamos o presente caso clínico para motivar a discussão sobre estes tumores e a actuação clínica mais adequada ao seu tratamento.

### Caso clínico

JRM, sexo masculino, raça negra, 31 anos, camionista, natural do Brasil e residente em

Portugal há oito anos. Encontrava-se assintomático até quatro meses antes do internamento no serviço, altura em que iniciou queixas de perda ponderal (cerca de 10 kg) e cansaço. Cerca de duas semanas antes, referiu o aparecimento de tosse seca de agravamento progressivo, odinofagia, disfonia e toracalgia posterior esquerda, contínua, sem relação com os movimentos respiratórios e que aliviava em decúbito lateral esquerdo. Negava outros sintomas. Automedicou-se com diclofenac, paracetamol, ambroxol e amoxicilina sem melhoria, motivo pelo que recorreu ao serviço de urgência do nosso hospital.

Como antecedentes pessoais há apenas a referir que se tratava de um não fumador, sem hábitos toxicofílicos e não utilizava qualquer terapêutica farmacológica regular.

O exame objectivo revelava um doente com bom estado geral, vigil, acianótico, eupneico, hemodinamicamente estável, apirético e com uma saturação de oxigénio em ar ambiente de 95%. Não apresentava adenomegalias palpáveis e as mucosas eram coradas e hidratadas. A auscultação cardíaca não apresentava alterações. Da avaliação do tórax ressaltava a abolição das vibrações vocais e matices na percussão do hemitórax esquerdo e

## TUMOR MALIGNO DA BAINHA DOS NERVOS PERIFÉRICOS DO PULMÃO: A PRÓPOSITO DE UM CASO CLÍNICO

N Serrano Marçal, E Teixeira, R Sotto-Mayor, A Manique, P Campos, J Cruz, M Mendes de Almeida, A Bugalho de Almeida

na auscultação pulmonar o murmúrio vesicular estava abolido também à esquerda e não eram audíveis ruídos adventícios. A avaliação do abdómen e membros era normal. Analiticamente mostrava uma discreta anemia (Hb=11,8 g/dL) normocítica mas hipocrômica (HGM=26,8 pg) e aumento dos parâmetros inflamatórios (VS=67 mm; PCR=5,7 mg/dL), ainda que sem leucocitose. A gasometria arterial em ar ambiente era normal e a radiografia do tórax (Fig. 1) demonstrava uma volumosa massa com preenchimento de praticamente todo o campo pulmonar esquerdo, condicionando desvio do mediastino para a direita e uma obliteração do seio costofrénico esquerdo sugestiva de derrame pleural. Ainda no serviço de urgência realizou ecografia torácica que demonstrou moderado derrame pleural à esquerda, com aspectos sugestivos de loculação. O doente ficou internado para estudo.

No internamento foi submetido a toracocentese com saída de cerca 500 ml de líquido hemático velho. As características do líquido

pleural eram compatíveis com exsudado com predomínio de neutrófilos e tinha um pH de 7,032, motivo pelo que ficou com drenagem pleural contínua. Os exames bacteriológicos, micológicos e micobacteriológicos do líquido pleural foram negativos e o exame anatomopatológico mostrou-se negativo para células neoplásicas.

Realizou tomografia computadorizada (TC) do tórax (Fig. 2) que revelou uma volumosa massa ocupando a metade superior do hemitórax esquerdo com captação heterogénea de contraste, não se visualizando o brônquio lobar superior nem o ramo esquerdo da artéria pulmonar; colapso parcial do LIE; derrame pleural à esquerda; desvio do mediastino para a direita; adenopatias em localização pré-traqueal e paracardíaca anterior. Posteriormente realizou uma broncofibroscopia, onde se evidenciava na árvore brônquica esquerda um esporão do lobo superior alargado, segmento apicoposterior diminuído de calibre e segmento anterior com uma massa gelatinosa. Na

A

B

Fig. 1 – Telerradiografia de tórax PA (A) e per I (B) à data do internamento

Fig. 2 – TC de tórax à data do internamento

biópsia brônquica documentou-se neoplasia fusocelular de padrão neural.

Dos vários marcadores tumorais pedidos ( $\alpha$ -fetoproteína,  $\beta$ 2-microglobulina, NSE, CA 15.3, CA 19.9, CEA, CYFRA-21 e SCC) apenas o NSE se encontrava aumentado (25,7 ug/L; VR<16,3 ug/L).

No decurso da marcha diagnóstica assistiu-se a um agravamento rápido do estado clínico, caracterizado por toracalgia refractária à terapêutica médica e aparecimento de dispneia em repouso, de agravamento progressivo. Radiologicamente apresentava um aumento do volume da massa, com maior desvio con-

## TUMOR MALIGNO DA BAINHA DOS NERVOS PERIFÉRICOS DO PULMÃO: A PRÓPOZITA DE UM CASO CLÍNICO

N Serrano Marçal, E Teixeira, R Sotto-Mayor, A Manique, P Campos, J Cruz, M Mendes de Almeida, A Bugalho de Almeida

**Fig. 3** – Telerradiografia de tórax PA duas semanas após o internamento

tralateral do mediastino (Fig. 3). Não havia evidência de doença extratorácica.

Por apresentar este agravamento clínico e imagiológico e se tratar de um doente jovem e sem diagnóstico definitivo, foi, em reunião multidisciplinar, proposto a cirurgia.

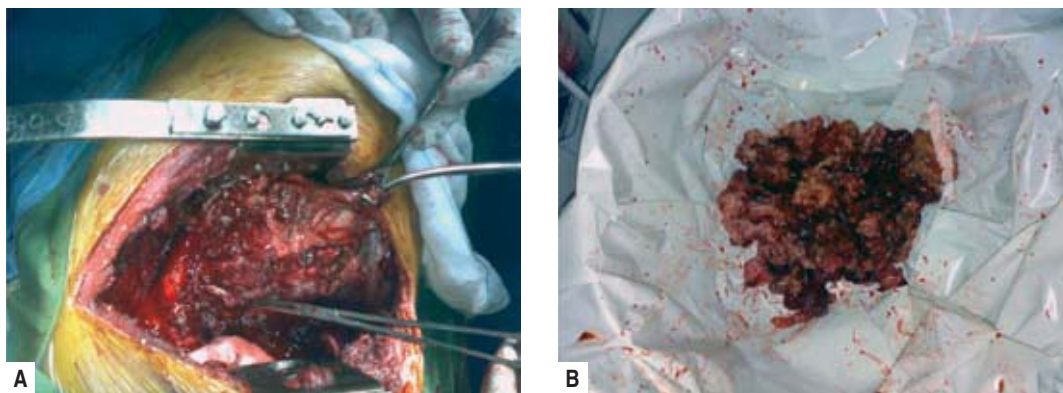
Foi submetido a uma toracotomia esquerda de urgência, verificando-se que o lobo superior e segmentos do lobo inferior estavam destruídos pelo tumor (Fig. 4).

Verificava-se hemorragia activa ao nível dos ramos apicais da artéria pulmonar, que se la-

quearam. Decidiu-se no procedimento por uma pneumectomia esquerda. Laqueação da artéria pulmonar esquerda e encerramento do brônquio principal. As veias pulmonares esquerdas estavam invadidas pelo tumor, tendo-se procedido à abertura do pericárdio, isolamento das veias pulmonares e clampagem da aurícula esquerda (AE). Ressecção em bloco das veias e parte da AE, que foi encerrada com “prolene 5:0” (Fig. 5).

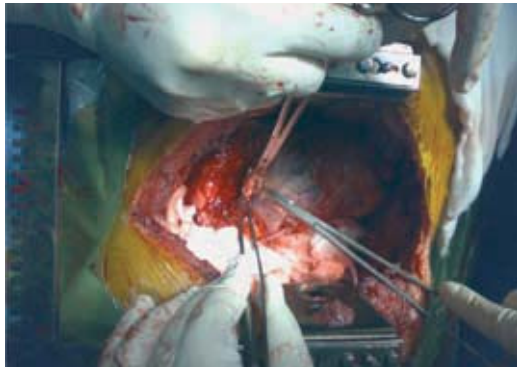
Finalmente, foram ressecados parcialmente o pericárdio e a pleura parietal, permitindo que do ponto de vista cirúrgico a ressecção tumoral fosse considerada completa (Fig. 6).

O estudo morfológico da peça ressecada mostrou uma proliferação fusocelular, com padrão fasciculado (Fig. 7) e diferenciação neural, isto é, alternância abrupta entre áreas celulares e áreas mixóides (Fig. 8). Presença de necrose e 16 mitoses/10 CGA. Observou-se imunorreactividade intensa e difusa para vimentina (Fig. 9) e positividade focal para S100 e EMA (Fig. 10). Negatividade para CD99, MNF116, CK7, calretinina, LCA, AML, CD34, miogenina e desmina. Os estudos de biologia molecular, realizados no Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, em Lisboa, não

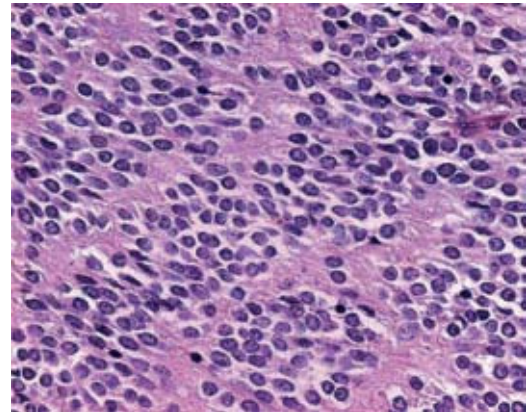


**Fig. 4** – Destrução pulmonar pelo tumor (A). Massa tumoral ressecada (B)





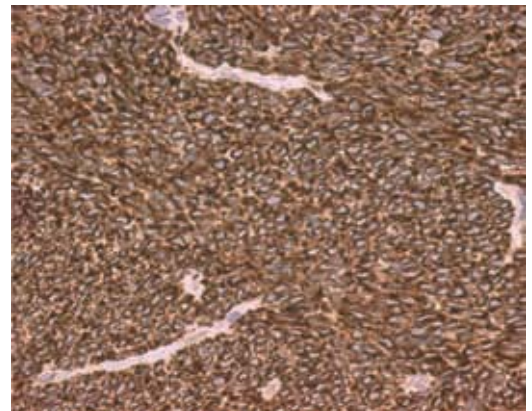
**Fig. 5** – Encerramento das veias pulmonares superior e inferior a nível da AE



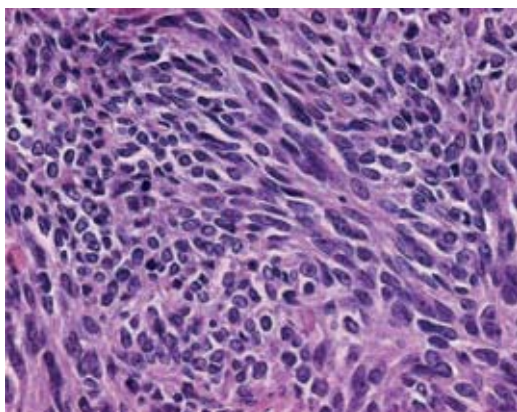
**Fig. 8** – Diferenciação neural. H&E x 400



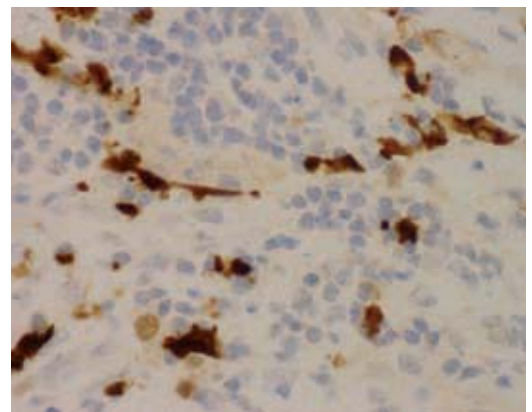
**Fig. 6** – Aspecto na pós-pneumectomia radical com ressecção parcial do pericárdio e pleura parietal



**Fig. 9** – Positividade intensa e difusa para vimentina



**Fig. 7** – Neoplasia fusocelular, padrão fasciculado. H&E x 400



**Fig. 10** – Imagem onde se evidencia o marcador neural S100 focalmente positivo

revelaram alterações diagnósticas, nomeadamente a análise por FISH não revelou rearranjo dos genes EWS e SYT e a análise por CGH revelou a presença das seguintes alterações cromossómicas: ganho total do cromossoma 19 e ganhos parciais das regiões 13q21.2, 17q11.2-q12, 22q11.2, 22q13.1-q13.3. Considerou-se que se tratava de um sarcoma com padrão morfológico e fenotípico compatível com tumor maligno da bainha dos nervos periféricos. Do ponto de vista microscópico, havia igualmente infiltração da pleura parietal por tecido de neoplasia do mesmo tipo.

Perante o diagnóstico de sarcoma de subtipo MPNST em estágio anatómico III B e fisiológico com *performance status* 1 (ECOG), com tumor totalmente ressecado, o doente foi submetido a 4 ciclos de quimioterapia (QT) adjuvante com doxorrubicina e ifosfamida. O tratamento foi bem tolerado, tendo tido como efeitos secundários alopecia de grau 1 e episódios auto-limitados de náuseas grau 1, que cederam à terapêutica antiemética. Como intercorrência há a referir que ao 8.º dia após o último ciclo o doente esteve internado três dias por

neutropenia grau 4 associada a diarreia líquida. Foi medicado com G-CSF e terapêutica sintomática, com resolução do quadro clínico.

Posteriormente, e coincidindo com o reaparecimento de toracalgia à esquerda, realiza RM torácica, que demonstra local pós-pneumectomia expandida por líquido não puro, e à periferia apical e lateral da cavidade observavam-se nódulos sólidos inferiores a 1 cm e que captavam o contraste injectado (Fig. 11).

Iniciou tratamentos de radioterapia torácica externa com dose total de 66 Gy em 33 fracções, com melhoria da sintomatologia. A RM torácica de controlo documentou uma importante melhoria, quer do volume de líquido, quer em relação aos nódulos pleurais (Fig. 12).

Actualmente o doente encontra-se em seguimento em consulta há 18 meses, estando assintomático.

### Discussão

Segundo dados epidemiológicos dos EUA, a incidência dos tumores malignos da bainha

Fig. 11 – RM torácica onde se evidenciam nódulos à periferia

A

B

Fig. 12 – RM torácica realizada antes (A) e após (B) tratamentos de radioterapia

dos nervos periféricos na população em geral é de 0,001%, o que corresponde entre 5 a 10% do total de sarcomas de tecidos moles diagnosticados anualmente<sup>2,4</sup>. Na maioria das séries verifica-se uma incidência igual nos dois sexos; contudo, em alguns estudos parece haver um ligeiro predomínio nas mulheres<sup>1,4</sup>. A idade de diagnóstico varia entre os 20 e os 50 anos, sendo que, nos doentes com neurofibromatose tipo 1, também conhecida como doença de von Recklinghausen, estes tumores geralmente são diagnosticados mais cedo<sup>1,4,5</sup>.

São conhecidos dois factores de risco para este tipo de tumor. O primeiro é a presença de neurofibromatose de tipo 1 (NF1), uma vez que têm um risco 4600 vezes maior de contrair estes tumores quando comparados com a população em geral<sup>4</sup>. Além disso, 50 a 60% dos MPNST ocorre em doentes com NF1. O segundo factor de risco conhecido são os tratamentos prévios de RT, sendo,

nestes doentes, em regra diagnosticados após 15 anos do tratamento inicial<sup>2</sup>.

A frequência da localização não varia com a existência ou não de NF1<sup>4</sup>. Tal como nos restantes tumores neurogénicos, estes podem ocorrer em todo o tórax; no entanto, são encontrados habitualmente no mediastino posterior, no ângulo costovertebral<sup>6</sup>. Os MPNST tendem a surgir como uma massa cujo aumento de dimensões é progressivo, a que se associam frequentemente sintomas, como dor e défices neurológicos sensoriais ou motores, secundários à compressão de um nervo<sup>1,4,7</sup>. Estes sintomas tendem a persistir durante meses ou anos<sup>5</sup>.

Em termos imagiológicos, a ressonância magnética é o exame de eleição, uma vez que tem a capacidade de distinguir os tumores de tecidos moles neurogénicos dos não neurogénicos<sup>1</sup>. No entanto, apesar de existirem algumas características que sugiram malignidade, este método tem limitações na



## TUMOR MALIGNO DA BAINHA DOS NERVOS PERIFÉRICOS DO PULMÃO: A PRÓPOZITA DE UM CASO CLÍNICO

N Serrano Marçal, E Teixeira, R Sotto-Mayor, A Manique, P Campos, J Cruz, M Mendes de Almeida, A Bugalho de Almeida

sua distinção<sup>2,8</sup>. A tomografia computadorizada mostra especial importância quando estes tumores têm localização retroperitoneal e na procura de metástases<sup>2</sup>. A tomografia de emissão de positrões (PET scan) poderá ter um papel na detecção da transformação maligna dos neurofibromas<sup>1</sup>.

A terapêutica destes tumores continua a ser sobretudo cirúrgica<sup>5</sup>. A ressecção cirúrgica radical com margens livres de doença é o procedimento de escolha<sup>1</sup>. Esta vai depender sobretudo da sua localização, na medida em que este procedimento é possível em 95% dos tumores nas extremidades, mas apenas em 20% dos que apresentam localização paraespinal<sup>2</sup>. A RT é usada cada vez mais, dada a grande recorrência local destes tumores; no entanto, apesar de aumentar o tempo livre de doença, ainda é controverso se tem impacto significativo nas taxas de sobrevida a longo prazo<sup>2</sup>. Tal como a maioria dos sarcomas de tecidos moles, também os MPNST são tipicamente resistentes à QT. Apesar dos escassos dados publicados, a QT encontra-se geralmente indicada em crianças e jovens adultos com tumores com mais de 5 cm, irressecáveis ou com metástases na altura do diagnóstico<sup>1</sup>. Os tratamentos de primeira linha baseiam-se sobretudo em esquemas de doxorubicina e ifosfamida, enquanto os de segunda linha, muito mais indefinidos, estão descritos com gemcitabina/docetaxel ou carboplatina/etoposido<sup>9</sup>.

Os MPNST, comparativamente aos restantes sarcomas de tecidos moles, têm uma taxa de recorrência local maior, ocorrendo em cerca de 20-40% após a ressecção cirúrgica<sup>10,11,12</sup>. Destes, 75% ocorrem nos primeiros dois anos de seguimento da doença<sup>12</sup>. Os principais factores de risco de recorrência local são a existência de margens de ressecção positivas e a sua localização (cabeça e

pescoço)<sup>11</sup>. A metastização é frequente e é feita principalmente por via hematogénea<sup>13</sup>. Esta ocorre sobretudo para os pulmões e, por ordem decrescente de frequência, para os tecidos moles, osso, fígado, cavidade abdominal, glândulas suprarrenais, diafragma, mediastino, cérebro, ovários, rins e retroperitoneu<sup>4</sup>.

A sobrevida global aos 5 anos é pequena, variando desde os 12,8% aos 16%, dependendo do estudo em causa<sup>4</sup>. Os factores de mau prognóstico são: localização do tumor (cabeça, pescoço e tronco), a sua dimensão, diferenciação histológica, margens cirúrgicas positivas e a presença de NF1<sup>1</sup>.

O caso clínico que descrevemos corresponde a uma situação muito rara de um grande tumor maligno da bainha dos nervos periféricos de localização torácica sem antecedentes de NF1 e sem ter realizado tratamentos prévios de RT. Além disso, a sua localização torácica torna-o uma entidade ainda mais rara. A sua apresentação clínica e idade de aparecimento é a descrita para este tipo de tumor, sendo o quadro de dor muito provavelmente secundário a compressão nervosa. O doente foi submetido a ressecção tumoral total com intuito *life-saving*, na medida em que o rápido crescimento da massa comprometia as estruturas vizinhas, condicionando dor e dispneia, e, desta forma, foi possível caracterizá-lo histologicamente. Uma vez que se trata de um tumor esporádico, sem antecedentes de NF1, a sua caracterização histológica foi difícil e demorada. Dada a sua grande dimensão, foi submetido a QT com o esquema habitual para os sarcomas e, posteriormente, RT. Finalmente, o prognóstico deste doente é mau, dado o subtipo histológico do sarcoma, a sua localização e a sua grande dimensão – sem dúvida o mais importante factor de prognóstico.

## Bibliografia

1. Grobmyer S, Reith J, Shahlaee A, Bush C, Hochwald S. Malignant peripheral nerve sheath tumor: molecular pathogenesis and current management considerations. *J Surg Oncol* 2008; 97(4):340-349.
2. Gupta G, Maniker A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurg Focus* 2007; 22(6):E12.
3. Shimizu J, *et al.* A case of intrathoracic giant malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14(1):42-47.
4. Ducatman B, Scheithauer B, Piepgras D, Reiman H, Ilstrup D. Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986; 57: 2006-2021.
5. Strollo D, Rosado-de-Christenson M, Jett J. Primary mediastinal tumors part II: Tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest* 1997; 112(5):1344-1357.
6. Roviato G, Montorsi M, Varoli F, Binda R, Cecchetto A. Primary pulmonary tumours of neurogenic origin. *Thorax* 1983; 38:942-945
7. Korf B. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *The Oncologist* 2000; 5:477-485.
8. Gladish G, Sabloff B, Munden R, Truong M, Erasmus J, Chasen M. Primary thoracic sarcomas. *RadioGraphics* 2002; 22:621-637.
9. Steins M, Serve H, Zulhsdorf M, *et al.* Carboplatin/etoposide induces remission of metastasised malignant peripheral nerve sheath tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy. *Oncol Rep* 2002; 9:627-630.
10. Vauthey J, Woodruff J, Brennan M. Extremity malignant peripheral nerve sheath tumors (neurogenic sarcomas): A 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:126-131.
11. Anghileri M, Miceli R, Fiore M, *et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumors: Prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; 107:1065-1074.
12. Ramanathan R, Thomas J. Malignant peripheral nerve sheath tumours associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:190-193.
13. Wanebo J, Malik J, Vandenberg S, Wanebo H, Driesen N, Persing J. Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 28 cases. *Cancer* 1993; 71(4):1247-1253.