

# METASTATIZAÇÃO RARA DE OSTEOSSARCOMA DE UM OSSO LONGO ASSOCIADO A NEUROFIBROMATOSE DE VON RECKLINGHAUSEN

M.<sup>ª</sup> MARGARIDA FERREIRA, HELDER MANSINHO, AIRES FERNANDES,  
F. SANTOS PEREIRA, J.A. ASSIS E SANTOS

Centro de Lisboa do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. (Clínica VII), Lisboa

## RESUMO

É apresentado um caso de osteossarcoma do fémur com metastatização cerebral numa doente com Neurofibromatose de Von Recklinghausen de longa duração. Não encontramos referências na literatura à associação de um osteossarcoma de um osso longo e a Neurofibromatose tipo I. A metastatização no sistema nervoso central ocorre raramente nos osteossarcomas.

## SUMMARY

**Osteosarcoma with unusual metastases in a patient with longstanding Von Recklinghausen disease**

We report a case of femoral osteosarcoma with brain metastases in a female patient with longstanding von Recklinghausen disease. Osteosarcoma of a long bone has not yet, to our best knowledge, been reported in association with type I Neurofibromatosis. Central nervous system metastases occur very rarely in osteosarcoma.

## CASO CLÍNICO

Uma doente caucasiana de 38 anos foi referenciada ao nosso hospital em Dezembro de 1988 por dor espontânea e aumento de volume do joelho direito, acompanhada de claudicação episódica da marcha, com alguns meses de duração. Tinha-lhe sido diagnosticada Neurofibromatose de Von Recklinghausen vários anos antes.

A doente apresentava bom estado geral físico e mental. Havia manchas *café au lait* generalizadas, mais evidentes no tronco, e tumores cutâneos igualmente generalizados e também presentes no couro cabeludo. A observação cardiopulmonar e abdominal era normal. Na face antero-externa do terço inferior da coxa direita palpava-se um tumor arredondado, duro, ligeiramente doloroso, com cerca de 8 cm de maior diâmetro e com edema perilesional. O exame neurológico era normal.

A fosfatase alcalina estava moderadamente elevada (119 U/L NL=70 U/L). Não se encontravam outras alterações laboratoriais.

A radiografia do joelho direito mostrava uma lesão osteolítica em *raio-de-sol* no terço inferior do fémur direito. A tomografia axial computadorizada (*Fig. 1*) mostrava uma lesão lítica e blástica, de 15 cm de extensão longitudinal, com reacção periosteal, empurrando os tecidos moles circundantes, com calcificações da gordura perilesional, invasão do canal medular e também da articulação fémuro-patelar. Não se observavam *Skip-Lesions*.

Na cintigrafia óssea com tecnécio era evidente a hiperfixação focal do rádioisótopo nas extremidades inferior do fémur e superior da tíbia.

A biópsia a céu aberto revelou um osteossarcoma (*Fig. 2*).

A tomografia axial computadorizada torácica mostrava calcificações parenquimatosas residuais e uma pequena massa arredondada de tecidos moles adjacente ao corpo da 10<sup>a</sup> vértebra dorsal compatível com o diagnóstico de neurofibroma paravertebral.

A doente foi submetida a desarticulação coxo-femural direita. A presença de infecção no local da biópsia impossibilitou a realização de quimioterapia neo-adjuvante. Foi feita quimioterapia adjuvante com Adriamicina e Cis-

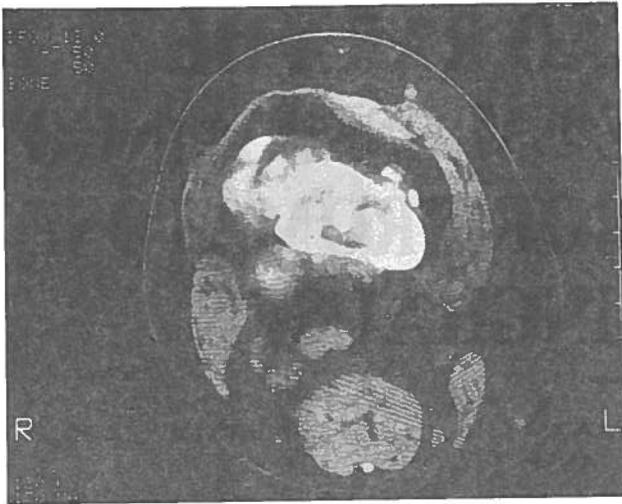


Fig. 1 — Tomografia axial computadorizada do fémur direito - Grande lesão óssea lítica e blástica com reacção periosteal, calcificações perilesionais e empurramento dos tecidos moles circundantes.

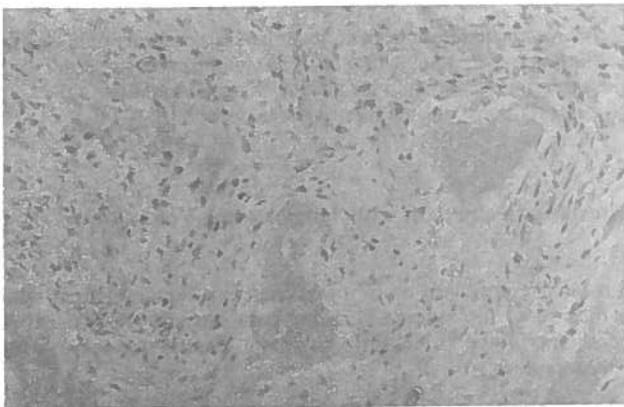


Fig. 2 — Osteossarcoma grau III Proliferação de células fusiformes a epitelióides atípicas com hipercromasia nuclear muito marcada no seio da qual se reconhece material osteoide neoformado.

platinum desde Abril de 1989 a Março de 1990 (Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>/dia e.v. em três dias consecutivos - 6 ciclos - alternando com Cisplatinium 100mg/m<sup>2</sup> e.v. no dia 1 — 8 ciclos — de três em três semanas até à dose máxima de Adriamicina - 550mg/m<sup>2</sup> - e de quatro em quatro semanas desde aí).

A doente manteve-se assintomática e em observação até 7 meses mais tarde quando uma radiografia do torax de rotina revelou uma grande lesão metastática pulmonar direita.

Foi então efectuada a metastatectomia pulmonar direita; foram removidos três pequenos nódulos pulmonares calcificados e foi necessário realizar uma lobectomia média direita para remoção da lesão metastática maior.

O exame histológico das peças operatórias revelou tratar-se de três metástases pulmonares de osteossarcoma - duas pequenas com menos de 10% de células tumorais activas e uma de grandes dimensões praticamente sem

necrose tumoral; o terceiro pequeno nódulo era um neurofibroma.

A doente recusou mais quimioterapia e em Março de 1992 desenvolveu novas metástases pulmonares bilaterais e pouco tempo depois confusão mental rapidamente progressiva e crises epilépticas parciais complexas, situação que a levou ao coma e à morte.

A tomografia axial computadorizada craneo-encefálica mostrou duas lesões ocupando espaço, uma parietal esquerda e outra temporal direita, com depósitos de cálcio no seu interior, compatíveis com o diagnóstico de metástases cerebrais de osteossarcoma (Fig. 3). A autópsia não foi autorizada.

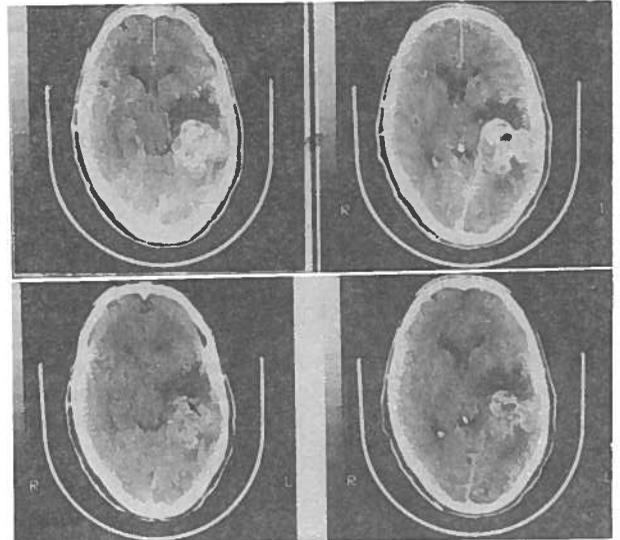


Fig. 3 — Tomografia axial computadorizada craneo-encefálica - metástases cerebrais bilaterais com calcificações (seta) intralesionais.

## DISCUSSÃO

A Neurofibromatose tipo I (doença de Von Recklinghausen) é uma doença autossómica dominante com uma prevalência de cerca de 1:300000, metade dos casos representando novas mutações<sup>1,2</sup>. O seu gene, já localizado no cromossoma 17, foi recentemente clonado<sup>3</sup>.

A doença está associada a um risco aumentado de neoplasias<sup>1</sup>. Têm sido descritos tumores cerebrais, neurofibrossarcomas, lipossarcomas, rabdomiossarcomas e sarcomas indiferenciados. Contudo (e que seja do nosso conhecimento) a associação entre o osteossarcoma de um osso longo e a Neurofibromatose tipo I ainda não foi publicada; um estudo dinamarquês aponta a ocorrência de dois osteossarcomas da mandíbula no follow-up de doentes com doença de Von Recklinghausen<sup>1</sup>.

Ambas as situações podem apresentar alterações genéticas que consistem na deleção de oncogenes supressores<sup>2,4,5</sup>. Novas técnicas de D.N.A. recombinante permitem a localização dos genes anormais nos cromossomas afectados: 17 q 11,2 na Neurofibromatose tipo I, e deleção do locus Rb em 13 q 14 em alguns osteossarcomas.

Com os dados actualmente disponíveis é especulativo tentar defender uma relação genética entre as duas patologias. No entanto, alguns autores acreditam que as mutações das células germinais responsáveis pela Neurofi-

bromatose tipo I podem também ocorrer em células somáticas e contribuir para o desenvolvimento de tumores esporádicos incluindo os não habitualmente associados à doença de Von Recklinghausen <sup>6</sup>.

Descobertas recentes sobre a existência de mutações do gene supressor P 53 na Neurofibromatose e no osteossarcoma<sup>7</sup> podem contribuir para a progressiva clarificação deste assunto.

Metástases pulmonares e ósseas são frequentes no osteossarcoma, enquanto que a metastatização no sistema nervoso central, embora descrita<sup>8</sup>, é rara.

O diagnóstico diferencial entre neurofibromas torácicos e metástases pulmonares é clinicamente difícil; no nosso caso, um pequeno neurofibroma foi confundido com uma metástase pulmonar. Múltiplas lesões cerebrais, o seu padrão radiológico com calcificações e a sua ocorrência simultânea com o aparecimento de metástases pulmonares constituem o suporte do diagnóstico clínico de metástase cerebral de osteossarcoma.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SORENSEN SA, MULVIHILL JJ, NIELSEN A: Long term follow - up of Von Recklinghausen Neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1010-5.
2. MARTIN JB: Molecular Genetics; Applications to the Clinical Neurosciences. *Science* 1987; 238: 765-72.
3. XU W, MULLIGEN LM, PONDER MA et al: Loss of NFI alleles in pheochromocytoma from patients with type I Neurofibromatosis. *Genes chromosom. Cancer* 1992; 4: 337-42.
4. WEINBERG RA. Tumor suppressor Genes. *Science* 1991; 254: 1138-46.
5. BASU TN, GUTMANN DH, FLETCHER JA, et al; Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumor cells from type I Neurofibromatosis patients. *Nature* 1992; 356: 713-5.
6. LI Y, BOLLAG G, CLARK R et al; Somatic mutations in the Neurofibromatosis I gene in human tumors. *Cell* 1992; 62: 275-81.
7. MALKIN D et al; Germline mutations of the p 53 tumor suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasm. *N Engl J Med* 1992; 326: 1309-15.
8. SOLHEIM OP, SAETER G, ELOMAA I; The treatment of osteosarcoma; Present trends. *Ann Oncol* 1992; 3 (suppl 2): 7-11.