

SARCOMA DI EWING DELLA FALANGE DISTALE DELL'ALLUCE IN UN BAMBINO DI 10 ANNI: CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Peeters S.¹, Van Laethem A.¹, Sciot R.², Renard M.³, Labarque V.³, Vanden Bempt I.⁴, Verhamme B.¹

¹Department of Dermatology, ²Department of Pathology

³Department of Pediatric Hematology and Oncology, ⁴Department of Human Genetics
University Hospital Leuven, Belgium

Parole chiave Sarcoma, alluce, bambino.

Abbreviazione SE = sarcoma di Ewing.

Caso clinico. Un bambino di 10 anni si è presentato con una tumefazione lievemente dolente dell'alluce destro. Il rigonfiamento era in progressivo aumento da circa tre mesi e non aveva risposto a terapia antibiotica. In anamnesi era presente una cheilognatoschisi monolaterale. Clinicamente si osservava un tumefazione diffusa, di colorito rosso-violaceo, dell'alluce destro. Il rigonfiamento appariva fibroso ma comprimibile, associato a un'ipertrofia dell'alluce (Fig. 1).

La diagnosi differenziale includeva osteomielite, tumore vascolare subungueale, osteocondroma subungueale e fibroma subungueale. Sono stati quindi eseguiti esami radiologici per una valutazione più approfondita della lesione.

La radiografia dell'alluce destro ha mostrato un'area radiotrasparente irregolare e sclerotica sul dorso della falange distale e una massa dei tessuti molli in sede subungueale (Fig. 2).

L'ecografia ha evidenziato una massa nei tessuti molli in sede subungueale dorsale, con margini corticali irregolari della falange distale.

Per definire meglio l'estensione della lesione è stata eseguita una risonanza magnetica (Fig. 3), che ha mostrato una lesione ossea espansiva con falange distale ipertrofica e una componente solida subungueale omogeneamente contrastante dopo somministrazione di mezzo di contrasto.



Fig. 1



Fig. 2

Fig. 1, 2: Sarcoma di Ewing dell'alluce in bambino di 10 anni (Fig. 1). L'rX mostra aspetto espansivo della falange distale con distruzione della corticale dorsale (Fig. 2).

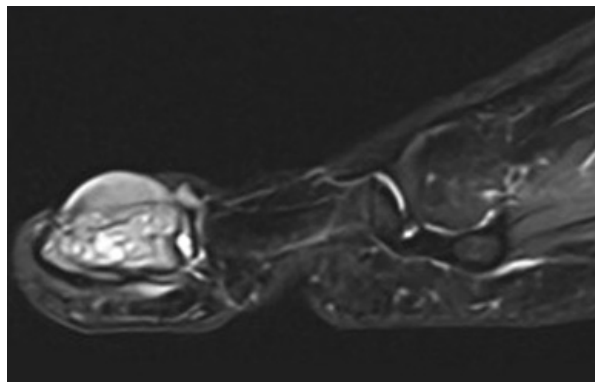


Fig. 3

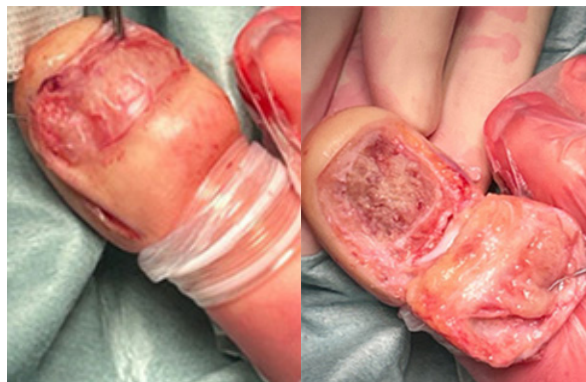


Fig. 4

Fig. 3, 4: La RM (Fig. 3) mostra lesione ossea espansiva e massa solida subungueale. Incisione a "U", seguita dal sollevamento dell'intero apparato ungueale e della parete ungueale prossimale per esporre il tumore (Fig. 4).

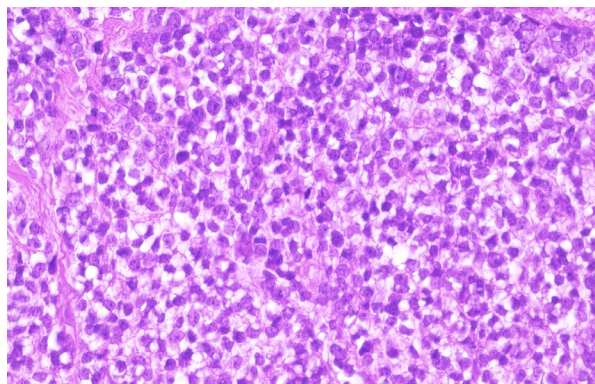


Fig. 5

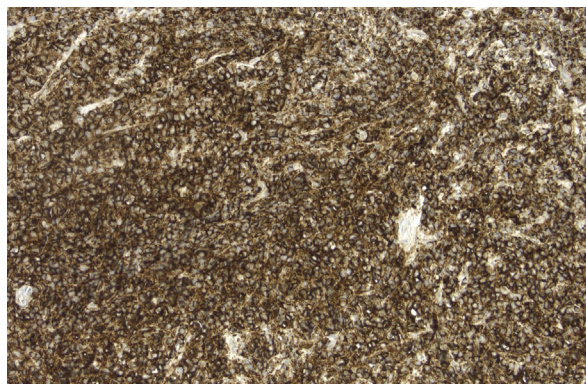


Fig. 6

Fig. 5, 6: Tumore mesenchimale maligno a piccole cellule rotonde indifferenziate (Fig. 5, EE, 40x) CD99 positive (Fig. 6, 40x).

Alla luce di questi reperti è stato sospettato un processo maligno e si è proceduto a biopsia/escissione chirurgica.

È stata praticata un'incisione a "U", seguita dal sollevamento dell'intero apparato ungueale e della parete ungueale prossimale per esporre il tumore (Fig. 4). La massa è stata asportata dalla falange sottostante e si è proceduto a curettage della superficie ossea. L'apparato ungueale è stato riposizionato e la ferita chiusa con plastica ricostruttiva.

L'esame istologico della biopsia ha evidenziato un tumore mesenchimale maligno a piccole cellule rotonde, diffusamente infiltrante, composto da cellule rotonde indifferenziate (Fig. 5).

L'immunoistochimica ha mostrato una forte positività di membrana per CD99, reperto tipico del SE (Fig. 6). Non vi era espressione di desmina, miogenina, cheratina, Tdt, CD45, ERG o S100.

Purtroppo, le analisi FISH e gli studi molecolari non sono stati eseguibili a causa della decalcificazione del campione.

È stata eseguita la stadiazione mediante PET-TC, radiografia del torace, ecografia dei linfonodi e dell'addome, aspirato midollare e biopsia ossea. La PET-TC ha mostrato una discreta iperemia eterogenea della cute dell'alluce destro, compatibile con modificazioni post-operatorie. Non sono state identificate altre lesioni sospette.

Il trattamento è stato avviato secondo il protocollo Euro Ewing 2012, comprendente chemioterapia di induzione con vincristina, doxorubicina e ciclofosfamide, alternate a ifosfamide ed etoposide. Dopo

nove cicli, la RM ha mostrato una riduzione discreta dell'estensione tumorale e della massa a livello dell'epifisi della falange distale e dei tessuti molli sottocutanei.

Si è quindi proceduto ad amputazione a livello della metà della falange prossimale.

L'analisi istologica del pezzo operatorio ha confermato la presenza di un piccolo focolaio residuo del SE noto. È stata quindi somministrata chemioterapia adiuvante con ulteriori cinque cicli secondo protocollo. Il paziente è attualmente in follow-up e, a due anni dalla diagnosi, non presenta segni di recidiva.

Discussione. Il sarcoma di Ewing (SE) è il secondo tumore osseo maligno primitivo più frequente dopo l'osteosarcoma. La malattia colpisce prevalentemente pazienti di età compresa tra 10 e 20 anni, rappresentando circa l'80% di tutti i casi. Il SE può insorgere sia nell'osso che nei tessuti molli, con circa l'80% dei casi a origine ossea. Può interessare qualsiasi parte del corpo, ma lo scheletro assiale è coinvolto nel 45% dei casi (bacino 20%, coste 10%, altre ossa assiali 15%). Lo scheletro distale è coinvolto nel 35% dei casi (femore 12%, omero 4% e altre ossa distali 19%). Quando sono interessati i tessuti extra-scheletrici, le sedi più frequentemente coinvolte sono la coscia, la regione glutea, il dorso, la gamba e lo spazio retroperitoneale (1, 2, 3).

Il piede rappresenta una sede di insorgenza estremamente rara per il SE. Sebbene qualsiasi osso del piede possa essere colpito, il calcagno e i metatarsi sono quelli più frequentemente coinvolti (4-7). Il coinvolgimento delle dita è poco comune, con solo 12 casi riportati in letteratura. Cinque casi interessavano una delle falangi, mentre sei erano sarcomi di Ewing extrascheletrici. In un caso, la struttura inizialmente interessata non era chiaramente specificata. La falange distale dell'alluce rappresenta una sede eccezionalmente rara, con soli quattro casi descritti in letteratura. Solo un caso riportava un coinvolgimento della falange distale dell'alluce (8-19).

Il SE è un tumore aggressivo, e la presenza di metastasi al momento della diagnosi rappresenta il fattore prognostico più sfavorevole. Il 20-25% dei pazienti presenta metastasi alla diagnosi. Nei pazienti con malattia localizzata che rispondono bene a una terapia multimodale, la sopravvivenza a 5 anni è del 70-80%, mentre nei pazienti con metastasi scende a meno del 30%. Le sedi metastatiche più comuni sono i polmoni, l'osso e il midollo osseo (1, 3, 20, 21).

Nella nostra revisione della letteratura, quattro pazienti sono deceduti. In un caso, la malattia metastatica era già presente alla diagnosi, mentre negli altri tre le metastasi a distanza sono comparse dopo il trattamento iniziale.

I sintomi variano in base alla sede e alle dimensioni del tumore, in relazione all'effetto massa o all'invasione delle strutture adiacenti. Dolore loco-regionale e massa palpabile sono i sintomi più frequenti, come nel caso attuale.

A causa della loro natura aspecifica, i sintomi iniziali vengono spesso interpretati come post-traumatici, infiammatori o legati alla crescita ossea. È frequente un ritardo diagnostico tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi corretta, con una mediana di 3-9 mesi (6, 20, 22). I pazienti possono presentare anche sintomi sistemici come febbre, anoressia e perdita di peso, che tuttavia erano assenti nel nostro caso.

I reperti di laboratorio (1, 2) possono mostrare marcatori infiammatori elevati, anemia, leucocitosi, aumento della velocità di eritrosedimentazione, dei livelli sierici di lattato deidrogenasi (LDH), fosfatasi alcalina e proteina C reattiva, ma il nostro paziente presentava valori di laboratorio nella norma.

La diagnosi differenziale include lesioni benigne, come tumori vascolari subungueali e encondromi, oltre a condizioni infettive come l'osteomielite (18). La diagnosi definitiva di SE si basa sull'esame istologico. L'istologia mostra piccole cellule rotonde e blu con un elevato rapporto nucleo/citoplasma.

sma. Le cellule tumorali mostrano di solito una marcata positività di membrana per CD99, anche se questo marcatore non è specifico del SE. Nel nostro caso, la diagnosi è stata confermata proprio dalla positività per CD99.

La caratteristica più specifica è la fusione del gene *EWSR1* con fattori di trascrizione, più comunemente *FLI1* (85%). Una traslocazione meno comune (3) coinvolge la fusione *EWSR1::ERG* (10%).

L'imaging tumorale e la valutazione metastatica sono essenziali per determinare le dimensioni del tumore e identificare eventuali metastasi. I reperti radiografici del SE comprendono lesioni osteolitiche, reazioni periostali, distruzione corticale e presenza di una massa dei tessuti molli. La risonanza magnetica è fondamentale per la valutazione dell'estensione tumorale, sia nei casi di SE osseo che extrascheletrico. La scintigrafia ossea e la PET, spesso in combinazione con la TAC, vengono utilizzate per la ricerca di metastasi, mentre la TAC toracica è la metodica preferita per la rilevazione di piccole metastasi polmonari (3, 21, 23, 24).

La scintigrafia ossea non è necessaria se la PET/TC con fluorodesossiglucosio risulta negativa per metastasi a distanza. L'aspirato midollare e la biopsia ossea sono tradizionalmente impiegati per la ricerca di metastasi midollari. Nel nostro caso, la radiografia del torace, la PET-TC, l'ecografia dei linfonodi e dell'addome, l'esame midollare e la biopsia ossea sono risultati tutti negativi.

Il trattamento consiste generalmente in una combinazione di chemioterapia, chirurgia e/o radioterapia e richiede un approccio multidisciplinare. Il trattamento iniziale prevede solitamente una chemioterapia di induzione per ridurre le dimensioni del tumore primitivo e trattare la malattia micrometastatica. Tale chemioterapia è di tipo polichemioterapico, comprendente vincristina, doxorubicina e ciclofosfamide, alternate a ifosfamide ed etoposide. Segue poi un trattamento di controllo locale, mediante chirurgia e/o radioterapia, e successiva chemioterapia di consolidamento.

L'escissione chirurgica completa rappresenta il metodo preferenziale per il controllo locale, quando possibile. Se l'escissione completa non è realizzabile o se l'intervento comporterebbe una morbidità inaccettabile (come nei tumori spinali o assiali), la radioterapia è l'alternativa indicata (20, 21, 24).

La radioterapia adiuvante riduce significativamente il rischio di recidiva locale nei pazienti con risposta istologica sfavorevole, tumori voluminosi (>200 ml) o margini chirurgici inadeguati. Nei casi di SE extraosseo, il regime terapeutico è sovrapponibile a quello del SE osseo (21).

Nel nostro caso, il paziente ha ricevuto chemioterapia di induzione, seguita da amputazione dell'alluce e successiva chemioterapia di consolidamento.

Conclusione. Il caso qui presentato descrive una manifestazione estremamente rara di SE e costituisce un contributo prezioso alla limitata letteratura su questa presentazione inusuale. Esiste un solo altro caso riportato di SE a carico della falange distale dell'alluce.

Desideriamo inoltre sottolineare l'importanza di considerare il sarcoma di Ewing nella diagnosi differenziale delle lesioni acrali. Una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo – comprendenti chemioterapia e resezione chirurgica – sono fondamentali per ottenere risultati ottimali nei pazienti affetti da SE.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Sara Peeters

Department of Dermatology, University Hospitals Leuven
Herestraat 49, Leuven, 3000, Belgium
e-mail: sara.l.peeters@uzleuven.be

Bibliografia

- 1) Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's sarcoma. *N Engl J Med*. 2021;384(2):154-64.
- 2) Ozaki T. Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article. *J Orthop Sci*. 2015;20(2):250-63.
- 3) Wright A, Desai M, Bolan CW, et al. Extraskelletal Ewing sarcoma from head to toe: multimodality imaging review. *Radiographics*. 2022;42(4):1145-60.
- 4) Casadei R, Magnani M, Biagini R, Mercuri M. Prognostic factors in Ewing's sarcoma of the foot. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(420):230-8.
- 5) Kissane JM, Askin FB, Foulkes M et al. Ewing's sarcoma of bone: clinicopathologic aspects of 303 cases from the Intergroup Ewing's Sarcoma Study. *Hum Pathol*. 1983;14(9):773-9.
- 6) Brotzmann M, Hefti F, Baumhoer D, Krieg AH. Do malignant bone tumors of the foot have a different biological behavior than sarcomas at other skeletal sites? *Sarcoma*. 2013;2013:767960.
- 7) Adkins CD, Kitaoka HB, Seidl RK, Pritchard DJ. Ewing's sarcoma of the foot. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;(343):173-82.
- 8) Andrišek AR. Ewing's sarcoma of the toe. *J Am Med Assoc*. 1959;170(2):189-91.
- 9) Marcove RC, Charosky CB. Phalangeal sarcomas simulating infections of the digits. Review of the literature and report of four cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1972;83:224-31.
- 10) Dunn EJ, Yuska KH, Judge DM, et al. Ewing's sarcoma of the great toe. A case report. *Clin Orthop Relat Res*. 1976;(116):203-8.
- 11) Magu NK, Singh R. Digital soft tissue Ewing's sarcoma of foot – a case report. *J Indian Med Assoc*. 2000;98(4):185-6.
- 12) Cusmariu JR, Lopez-Ben R, Siegal GP, Jaffe K. Enlarging toe mass in a 13-year-old girl. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(390):259-61, 264-9.
- 13) Quinlan JF, Healy CF, Royston D, Murray P. PNET of the hallux. *Ir Med J*. 2004;97(4):118.
- 14) Cypel TKS, Meilik B, Zuker RM. Extraskelletal Ewing's sarcoma in a great toe of a young boy. *Can J Plast Surg*. 2007;15(3):165-8.
- 15) Weschenfelder W, Lindner R, Spiegel C et al. 44 year old patient presenting with Ewing's sarcoma of the big toe. *Unfallchirurg*. 2016;119(12):1049-52.
- 16) Grassetti L, Torresetti M, Brancorsini D, et al. A peculiar case of large primary cutaneous Ewing's sarcoma of the foot: case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2015;15:89-92.
- 17) Togral G, Arikani M, Benzer E, Gungor S. Ewing's sarcoma of the proximal phalanx of the foot: a rare case report. *Hippokratia*. 2015;19(1):82-4.
- 18) Binesh F, Sobhanardekani M, Zare S, Behniafard N. Subungual Ewing sarcoma/PNET tumor family of the great toe: a case report. *Electron Physician*. 2016;8(4):2238-42.
- 19) Michalski BM, Rao EM, Vij A. Primary cutaneous Ewing sarcoma in a young boy. *Pediatr Dermatol*. 2023;40(4):695-697.
- 20) Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist*. 2006;11(6):503-519.
- 21) Grünwald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):5.
- 22) Shekhar A, Korlhalli S, Murgod G. Ewing's sarcoma of proximal phalanx of the hand with skip metastases to metacarpals. *Indian J Orthop*. 2015;49(3):365-8.
- 23) Baraga JJ, Amrami KK, Swee RG, et al. Radiographic features of Ewing's sarcoma of the bones of the hands and feet. *Skeletal Radiol*. 2001;30(3):121-6.
- 24) Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1520-36.