

CENTRO UNIVERSITÁRIO - FAG
CARLO MARCHIORO FONTANA

NEUROBLASTOMA: RELATO DE CASO

CASCABEL

2018

CENTRO UNIVERSITÁRIO - FAG

CARLO MARCHIORO FONTANA

NEUROBLASTOMA: RELATO DE CASO

Trabalho apresentado para o TCC
– Projeto como requisito parcial
para obtenção da aprovação
semestral no Curso de Medicina do
Centro Universitário - FAG.

Professor(a) Orientador(a):
Marise Vilas Boas Pescador

CASCADEL
2018

NEUROBLASTOMA: RELATO DE CASO

FONTANA, Carlo Marchioro
PESCADOR, Marise Vilas Boas

RESUMO

Este trabalho apresenta o estudo de caso de uma paciente pediátrica, sexo feminino, portadora de neuroblastoma em região cervical, sendo realizado acompanhamento médico desta inicialmente em clínica no interior do Paraná e posteriormente em hospital privado em São Paulo. O neuroblastoma é uma neoplasia do sistema nervoso simpático, que se origina de células da crista neural, denominadas neuroblastos, em período embrionário, ocorrendo na maioria dos casos em pacientes menores de 5 anos de idade. Paciente levada para ajuda médica após ter apresentado ptose palpebral à direita com 20 dias de vida, tendo sido submetida à avaliação médica anterior, que verificou presença de síndrome de Horner e sugeriu como hipótese diagnóstica neuroblastoma, tendo sido confirmada após investigação, presença deste tumor em região cervical. Foi adotada como conduta, realização de 4 ciclos de quimioterapia.

PALAVRAS-CHAVE: Neuroblastoma, síndrome de Horner, neoplasias da cabeça e pescoço.

NEUROBLASTOMA: CASE REPORT

ABSTRACT

This paper presents the case study of a pediatric patient, female with neuroblastoma in cervical region, being carried out medical monitoring initially in a clinic in the interior of Paraná and later in a private hospital in São Paulo. Neuroblastoma is a neoplasm of the sympathetic nervous system, which originates from neural crest cells, called neuroblasts, in the embryonic period, occurring in the majority of cases in patients younger than 5 years of age. Patient taken to medical help after having presented palpebral ptosis to the right with 20 days of life, having undergone previous medical evaluation, which verified the presence of Horner's syndrome and suggested neuroblastoma as diagnostic hypothesis, having been confirmed after investigation, presence of this tumor in cervical region. It has been adopted as management, 4 cycles of chemotherapy.

KEYWORDS: Neuroblastoma, Horner's syndrome, head and neck neoplasms.

1. INTRODUÇÃO

Neuroblastoma é uma neoplasia pertencente ao sistema nervoso simpático, que geralmente ocorre em pacientes menores que 5 anos de idade (HAYAT, M.A, 2012). De acordo com Hiorns; Owens (2001), esta tem origem à partir de células da crista neural, os neuroblastos, durante o período embrionário (HIORNS e OWENS, 2001). A etiologia deste tumor é considerada desconhecida, no entanto, fatores como o consumo de drogas e álcool durante a gestação e infecções virais podem influenciar na sua patogênese, sendo observada também a correlação desta neoplasia com a doença de Hirschprung, heterocromia e neurofibromatose (IMBACH, 2011).

Segundo Imbach (2011), este tumor corresponde à 8% de todas as neoplasias infantis, apresentando prevalência discretamente maior em pacientes do sexo masculino (1,1 Homem/1 Mulher), além de ser incomum em pacientes adultos e adolescentes. Constatou-se também, que esta é a neoplasia mais frequente em pacientes menores de 1 ano (GOODMAN *et al*, 1999 *apud* MARIS, 2010). Foi descrito por Hayat (2012), que anualmente nos Estados Unidos, cerca de 650 crianças são diagnosticadas com neuroblastoma, e 1 a cada 100.000 crianças possuem esta neoplasia.

É possível verificar sinais e sintomas inespecíficos, como irritabilidade, febre e perda ponderal, e específicos, dentre estes, dor óssea, déficit neurológico, dispneia, nódulos cutâneos azulados múltiplos e hipertensão (HIORNS e OWENS, 2001). Na presença do tumor em cabeça e região cervical, podem haver sinais e sintomas como oftalmoplegia, papiledema, edema conjuntival e palpebral e síndrome de Horner (ABRAMSON *et al*, 1993 *apud* SINGH *et al*, 2007).

A síndrome de Horner, de forma isolada, corresponde ao primeiro sinal observado em 2% dos pacientes portadores de neuroblastoma, entretanto, esta é a neoplasia mais comumente associada à síndrome de Horner em crianças (MUSARELLA *et al*, 1984 *apud* MAHONEY *et al*, 2006). O mecanismo fisiopatogênico desta síndrome, de acordo com Machado (2000), decorre da lesão da via simpática que inerva a pupila, causando ptose palpebral, alterações da sudorese e vasodilatação faciais e miose ipsilateral à lesão, sendo esta última, a principal manifestação da síndrome de Horner.

Considerando os dados epidemiológicos desta neoplasia, este artigo apresenta como objetivos descrever os aspectos clínicos de um caso de neuroblastoma em região cervical de paciente infantil, expondo as dificuldades encontradas no processo de diagnóstico clínico desta paciente, bem como os achados observados através do exame clínico e exames complementares que possibilitaram a confirmação diagnóstica desta patologia, de modo à tentar reduzir erros de diagnóstico, como o que ocorreu neste caso, e assim, adotar a conduta mais adequada para casos semelhantes.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho tratou-se de uma pesquisa fenomenológica e descritiva, com análise qualitativa e longitudinal, baseada na análise documental de prontuário de paciente lactente, acompanhando a evolução do quadro clínico desta. Elaborou-se estudo de caso de paciente pediátrica do sexo feminino, 7 meses de idade, portadora de neuroblastoma em região cervical.

Este estudo possui grande importância em demonstrar o amplo espectro de manifestações desta doença, bem como a dificuldade encontrada no momento do diagnóstico clínico desta.

A coleta de dados baseou-se em prontuário clínico de paciente, onde foram obtidas informações acerca da identificação desta, sinais e sintomas apresentados em anamnese e exame físico e conduta adotada em cada consulta, além de exames complementares, verificando a evolução do caso de seu início ao momento da confirmação diagnóstica.

Pesquisa submetida e aprovada pelo comitê de ética da instituição responsável por este estudo, estando procedimentos éticos realizados em conformidade com resolução 466/12 de Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). Foram adotadas medidas para proteção dos participantes e prevenção de riscos relacionados ao estudo.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 NEUROBLASTOMA

3.1.1 ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA

As causas deste tumor são consideradas desconhecidas, embora verifique-se a existência de fatores como utilização de drogas e álcool durante o período gestacional, bem como infecções virais, que podem influenciar no surgimento deste tumor (IMBACH, 2011). Além disso, o neuroblastoma possui associação com outras patologias, como heterocromia, neurofibromatose e doença de Hirschprung (IMBACH, 2011).

Em relação aos aspectos genéticos que permeiam esta neoplasia, é descrita a existência de semelhanças entre o neuroblastoma e as células da crista neural, no que diz respeito aos genes e vias celulares envolvidas, dentre estes, os genes ALK, PHOX2B e MYCN (CHEUNG e DYER, 2013).

Podem haver mutações de alguns destes genes ou de outros, de acordo com o caso, por exemplo, em neuroblastomas esporádicos, onde segundo CHEUNG; DYER (2013), verifica-se que mutações do gene ATRX estão comumente presentes, podendo estas estarem relacionadas à manutenção do comprimento dos telômeros. Este fenômeno de alongamento dos telômeros pode ocorrer por maior expressão da enzima telomerase ou através do mecanismo conhecido como alongamento alternativo dos telômeros (ALT), sendo este segundo, o que está mais comumente associado às mutações do gene ATRX (CHEUNG e DYER, 2013). Através da persistência dos telômeros, as células tumorais garantem sua sobrevivência (BLACKBURN, 2010 *apud* CHEUNG e DYER, 2013).

Ainda a respeito dos neuroblastomas esporádicos, a amplificação do gene MYCN foi demonstrada ser a alteração focal mais comum nestes casos, sendo relacionada à esta, pior prognóstico (BRODEUR, 2003 *apud* CHEUNG e DYER, 2013). Além disso, foi corroborado através de estudos que mutações da via celular de diferenciação da linhagem simpaticoadrenal da crista neural, regulada pelo gene PHOX2B, podem influenciar no surgimento do neuroblastoma (WILZÉN *et al*, 2009 *apud* CHEUNG e DYER, 2013).

3.1.2 EPIDEMIOLOGIA

Verifica-se que esta é a neoplasia mais prevalente em menores de 1 ano idade (GOODMAN *et al*, 1999 *apud* MARIS, 2010). De acordo com a faixa etária do paciente, verifica-se a incidência dos casos de neuroblastoma, sendo que 35% dos pacientes são menores que 1 ano de idade, 50% menores que 2 anos, 75% menores que 4 anos e 90% são menores que 10 anos (IMBACH, 2011).

Em relação às neoplasias infantis, o neuroblastoma corresponde à 8% do total, possuindo discreta predominância no sexo masculino (1,1 Homem/1 Mulher) (IMBACH, 2011). Sua ocorrência em adultos e adolescentes é incomum, sendo que a média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico deste tumor é de 2 anos e meio (IMBACH, 2011). Observa-se que 1 a cada 100.000 crianças é portadora de neuroblastoma, e a cada ano, nos Estados Unidos, são diagnosticadas cerca de 650 crianças com esta neoplasia (HAYAT, 2012)

Os sítios primários mais frequentes deste tumor, em ordem decrescente, são: Abdômen (65%); Gânglio simpático ou medula adrenal (46%); Mediastino posterior (15%); Outros sítios (8%); Pelve (4%); Cabeça e pescoço (3%) (IMBACH, 2011). Em relação aos locais mais comuns de metástase são estes: fígado, ossos, pele, medula óssea, podendo em raros casos, acometer órbita, cérebro, medula espinhal, crânio, pulmões ou coração, sendo a disseminação linfo-hematogênica (IMBACH, 2011).

3.1.3 SINTOMATOLOGIA E SINAIS ASSOCIADOS

O paciente pode apresentar sinais e sintomas inespecíficos, como febre, perda ponderal e irritabilidade, e específicos, podendo haver hipertensão (causada por compressão de artéria renal), dispnéia (caso haja massa intra-torácica), déficit neurológico (caso haja compressão extrínseca nervosa), dor óssea (causada por disseminação do tumor para estruturas ósseas), múltiplos nódulos cutâneos azulados (podendo estar associados ao estágio 4S do neuroblastoma), dentre outras manifestações (HIORNS e OWENS, 2001).

Caso tumor esteja localizado em região cervical e cabeça, pode levar ao surgimento sinais e sintomas como oftalmoplegia, papiledema, síndrome de Horner e edema palpebral ou conjuntival (ABRAMSON *et al*, 1993 *apud* SINGH *et al*, 2007). Em alguns casos, pode haver heterocromia, bem como comprometimento dos nervos

cranianos IX, XI e XII (SINGH et al, 2007). Pode ocorrer surgimento de hematoma ou equimose periorbital (“olhos de guaxinim”) e proptose uni ou bilateral, sinais característicos de metástase orbitária (MUSARELLA *et al*, 1984 *apud* SMITH e MOHNEY, 2012).

Pode haver a ocorrência de síndromes paraneoplásicas, por exemplo, manifestadas por alterações hematológicas, como leucocitopenia, trombocitopenia e anemia (podendo ocorrer em casos nos quais houve invasão tumoral da medula óssea) (IMBACH, 2011). Outra síndrome paraneoplásica que pode ocorrer, geralmente associada ao neuroblastoma em pacientes pediátricos, é a opsoclonia-mioclonia, sendo que pelo menos 50% dos pacientes pediátricos que apresentam esta síndrome apresentam neuroblastoma associado (DALMAU e ROSENFELD, 2013). A opsoclonia, por sua vez, geralmente está associada à tumores bem-diferenciados (IMBACH,2011).

3.1.4 DIAGNÓSTICO

Podem ser realizados exames laboratoriais, onde verifica-se elevação de metabólitos de catecolaminas, por exemplo, dos ácidos homovanílico (HVA) e vanilmandélico (VMA) e do MHPG, na maioria dos pacientes portadores de neuroblastoma, sendo que estes metabólitos podem ser quantificados na urina do paciente, sendo utilizados como marcadores tumorais para seguimento da doença (IMBACH, 2011). Outras alterações dos exames laboratoriais que podem ser observadas é a elevação da ferritina e do LDH (desidrogenase láctica), sendo que esta última demonstra um turnover rápido das células tumorais (IMBACH,2011).

Caso haja suspeita de doença metastática, à fim de pesquisar comprometimento tumoral de medula óssea, é obrigatória a aspiração e biópsia de pelo menos 2 locais diferentes (IMBACH, 2011).

Analisando a morfologia microscópica da lesão, esta apresenta-se através de pequenas células arredondadas provenientes da crista neural, organizadas de modo a formar uma roseta, havendo uma matriz central nesta estrutura (BALAJI, 2012). Quanto ao grau de diferenciação das células que compõe o tumor, esta lesão pode ser classificada como ganglioneuroma (bem-diferenciada) ou ganglioneuroblastoma (indiferenciada e mista) (HIORNS e OWENS, 2001). Outro método de classificação é

verificar se a lesão é estroma enriquecida ou estroma pobre, sendo que esta última apresenta pior prognóstico (HIORNS e OWENS, 2001).

Verifica-se também pelo aspecto histológico, que o neuroblastoma pode assemelhar-se ao sarcoma de Ewing, tumores primitivos da neuroectoderme (PNET), rabdomiossarcoma, linfoma e leucemia (HIORNS e OWENS, 2001).

Diversos métodos de imagem podem ser utilizados, podendo detectar focos metastáticos ou o sítio primário do tumor, dentre eles: Radiografia (abdômen, tórax, etc); Cintilografia óssea (utilizando Tecnécio); Cintilografia MIBG; Ultrassom (US), tomografia computadorizada (CT) e ressonância magnética ou PET/CT, caso necessário (IMBACH, 2011).

Radiologicamente, o neuroblastoma apresenta uma grande variedade de manifestações, que diferenciam este tumor dos demais tumores da infância (HIORNS e OWENS, 2001). Pode-se comprovar esta variedade, por exemplo, através dos padrões radiológicos associados ao tumor adrenal primário, no qual é possível visualizar calcificações, hemorragia, necrose ou formações císticas (BALAJI, 2012).

Diagnósticos diferenciais para o neuroblastoma incluem tumores, como linfoma, retinoblastoma, tumores primitivos da neuroectoderme (PNET), rabdomiossarcoma embrionário indiferenciado e sarcoma de Ewing, e outras patologias, dentre elas artrite reumatoide, osteomielite, doenças de depósito e desordens neurológicas (IMBACH, 2011).

3.1.5 ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

Diferentes métodos de estadiamento do neuroblastoma foram criados ao longo dos anos, destacando-se o método criado por EVANS; D'ANGIO; RANDOLPH (1971), no qual foi utilizado como critério a extensão locorregional da lesão, possibilitando avaliação prognóstica do paciente, no qual tumor pode ser dividido em: 1) Lesão delimitada ao local de origem; 2) Lesão se estende além de seu local de origem, porém não ultrapassa linha média, podendo haver comprometimento linfonodal ipsilateral; 3) Lesão ultrapassa linha média, podendo haver comprometimento linfonodal bilateral; 4) Tumor disseminado para partes moles, órgãos, partes moles ou

linfonodos à distância; 4S) Lesão que poderia ser classificada como estágio 1 ou 2, porém apresenta-se disseminada exclusivamente para pele, fígado ou medula óssea, sem sinais radiográficos sugestivos de infiltração tumoral em estruturas ósseas.

Posteriormente, foi desenvolvida uma classificação relacionada à idade para os tumores neuroblásticos, dividindo-os em estroma-pobres ou estroma-enriquecidos (SHIMADA, *et al*, 1984 *apud* SHIMADA *et al*, 1999). Outro critério estabelecido nesta classificação foi o índice de mitose-cariorrexe (MKI) do tumor, tendo importância no prognóstico do paciente (SHIMADA *et al*, 1999).

Realizou-se então uma análise das características morfológicas da lesão (SHIMADA *et al*, 1999 *apud* SHIMADA *et al*, 1999). Em seguida, foram verificadas as informações estatísticas acerca da doença (SHIMADA *et al*, 1999). Através destes procedimentos e dos parâmetros descritos na classificação anterior, dadas algumas alterações, SHIMADA *et al* (1999) desenvolveram a INPCS (International Neuroblastoma Classification ou Shimada System), permitindo atribuir prognóstico para o paciente, podendo este ser favorável ou desfavorável.

O INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System), outro sistema de estadiamento e definição prognóstica, utilizou como critério a extensão locorregional do tumor, verificando a presença (L2) ou não (L1) de fatores de risco definidos por exames de imagem, metástase ampla (M) ou metástase confinada à fígado, medula óssea e pele, sem evidências de comprometimento de cortical óssea (MS) (COHN *et al*, 2009). Além disso, foram estabelecidos outros critérios como: idade do paciente, histologia, grau de diferenciação da lesão, ploidia das células tumorais, presença de alterações do gene MYCN e aberrações do 11q, estabelecendo um risco pré-tratamento para o paciente, que varia de muito baixo à alto, sendo assim, uma ferramenta para avaliação do prognóstico (COHN *et al*, 2009).

3.1.6 TRATAMENTO

Para o tratamento de lesões de baixo risco, estudo demonstrou que através de ressecção cirúrgica, mesmo que incompleta, houve cura em quase todos os casos (DE BERNARDI *et al*, 2008 *apud* PINTO *et al*, 2015). Na conduta de tumores de risco intermediário, estudo realizado verificou que com a redução da dose de quimioterápicos

e do tempo de tratamento, houve sobrevida geral de 3 anos, comparado às terapias adotadas em estudos anteriores (BAKER *et al*, 2010 *apud* PINTO *et al*, 2015).

Porém, casos de tumores de histologia desfavorável, segundo o INPCS (International Neuroblastoma Pathology Classification System), foi demonstrado pior desfecho (SHIMADA *et al*, 1999 *apud* PINTO *et al*, 2015). Considerando isto, é indicada a utilização de radioterapia e terapia mais intensa caso paciente seja mais velho e apresente tumor irresecável de histologia desfavorável (PINTO *et al*, 2015).

Em relação à lesões de alto risco, é indicado a utilização de cinco à seis ciclos de quimioterapia para indução (podendo utilizar quimioterápicos como a vincristina, ciclofosfamida, etoposida, topotecano, doxorubicina e cisplatina) e cirurgia, realizando consolidação através da infusão de alta dose de células hematopoiéticas autólogas (células-tronco), quimioterapia mieloablativa e radioterapia, sendo posteriormente realizada terapia pós- consolidação no tratamento de lesões residuais, onde se faz uso de imunoterapia e citocinas com adição de isotretinoína (PINTO *et al*, 2015).

Estudo utilizando bevacizumab combinado com quimioterapia (temozolomida ou irinotecano com adição de temozolomida) como terapia para portadores de neuroblastoma refratário ou recidivado, está em desenvolvimento (PINTO *et al*, 2015). Outra terapia, tendo demonstrado-se positiva em casos de neuroblastoma de alto risco, é a utilização de anticorpos anti- GD2, que propiciou o desenvolvimento de novas imunoterapias para o tratamento do neuroblastoma (PINTO *et al*, 2015).

A recidiva ou progressão do neuroblastoma pode ser explicada por fatores como: impossibilidade no tratamento de determinados tumores utilizando o arsenal terapêutico atualmente disponível, a falha na detecção de lesões residuais e tratamento inadequado (HAYAT, M.A, 2012). Condições que estão frequentemente relacionadas à recorrência deste tumor, são: amplificação do gene MYCN, presença de metástase, idade do paciente, tumor primário localizado em abdômen e níveis elevados de LDH (Desidrogenase láctica) (GARAVENTA *et al*, 2009 *apud* HAYAT, 2012).

3.2. SÍNDROME DE HORNER

3.2.1 NEUROANATOMIA

A inervação simpática da pupila tem origem na coluna lateral da medula torácica alta (T1 e T2), de onde fibras pré-ganglionares emergem de neurônios situados nas raízes ventrais desta região, atravessando seus respectivos nervos espinhais e alcançando o tronco simpático através de ramos comunicantes brancos (MACHADO, 2000). Estas fibras ascendem então pelo tronco simpático, e estabelecem sinapses com neurônios pós-ganglionares, oriundos do gânglio cervical superior (MACHADO, 2000).

Posteriormente, estas fibras pós-ganglionares ascendem o plexo e nervo carotídeo interno e adentram o crânio juntamente com a artéria carótida interna, sendo que no momento em que a artéria carótida interna passa através do seio cavernoso, estas fibras se separam e atravessam o gânglio ciliar (estrutura parassimpática), não realizando sinapse, para então, via nervos ciliares curtos, terminarem no bulbo ocular, onde constituem um plexo junto ao músculo dilatador da pupila (MACHADO, 2000).

3.2.2 FISIOPATOGENIA

Lesões das fibras simpáticas podem ocorrer ao longo deste trajeto, por exemplo, causadas por aneurismas e tumores localizados em região cervical ou torácica, podendo nestes casos, haver miose ipsilateral à lesão, causada por estimulação parassimpática e ausência de balanço simpático, sendo este o principal sinal da síndrome de Horner, que é caracterizada por apresentar, além de miose, sinais como: ptose palpebral, alterações da sudorese e vasodilatação cutânea faciais (MACHADO, 2000).

3.2.3 ETIOLOGIA

Houve uma divisão para as causas de síndrome de Horner em pacientes pediátricos, podendo estas serem divididas em congênicas ou adquiridas (MAHONEY *et al*, 2006). Em relação às causas adquiridas, pode-se citar causas como sequelas de cirurgias em regiões como tórax, cabeça e pescoço, além de infecções e neoplasias (LIU *et al*, 2001 *apud* MAHONEY *et al*, 2006).

São causas congênicas, por exemplo, neoplasias e trauma associado ao parto (LIU; VOLPE; GALETTA, 2001 *apud* MAHONEY *et al*, 2006). Em relação às neoplasias associadas à esta síndrome, a mais comum em crianças é o neuroblastoma, sendo que a síndrome de Horner, de forma isolada, corresponde ao primeiro sintoma em

2% dos casos deste tumor (MUSARELLA *et al*, 1984 apud MAHONEY *et al*, 2006). Em alguns casos, a síndrome de Horner pode ser denominada idiopática, caso não exista causa definida (MAHONEY *et al*, 2006).

4. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente de 5 meses de idade, procedente da região oeste do Paraná, chega ao serviço de pronto-atendimento acompanhada da mãe, no dia 21/08/2017, apresentando ptose palpebral à direita, que teve início com cerca de 20 dias de vida. Mãe relatou que procurou atendimento médico com oftalmologista, que à princípio disse se tratar de ptose palpebral congênita. Após sucessivas consultas, serviço de neurologia reavaliou paciente, onde verificou-se presença de síndrome de Horner, solicitando exames complementares, como dosagem de catecolaminas e ácido homovanílico e ácido vanilmandélico na urina e exames de ressonância magnética de crânio, tórax e abdômen, tendo o laudo sido disponibilizado em 16/08/2017, evidenciando: Lesão expansiva tumoral sólida levemente heterogênea, com realce ocupando aspecto mais superior de cavidade torácica direita, extrapulmonar e promovendo efeito compressivo sobre lobo superior do pulmão deste lado, com componente infiltrando gordura mediastinal posterior superior à direita. Esta lesão mantém íntima face de contato com corpo vertebral até C7 até altura do platô superior de T5, medindo 5,4 x 3,6 x 3,5 cm. Esta lesão apresenta componente infiltrativo nos forames neurais direito de C6-C7, C7-T1, T1-T2 e T2-T3, com leve alargamento dos mesmos, sem extensão relevante para canal raquidiano e sem efeito compressivo para medula ou saco dural. Observam-se formações nodulares coalescentes na gordura na fossa supraclavicular direita, medindo 2 x 1,9 cm, com linfonodos metastáticos. Linfonodos nas cadeias cervicais altas bilaterais, maiores à direita, medindo 1,9 x 1,4 cm, metastáticos. Pequeno nódulo ovalado sólido com realce observado na gordura intra-orbitária esquerda, sem efeito expansivo relevante, medindo 0,7 x 0,3 cm. Impressão em tecido em placa no espaço extra-pulmonar do terço médio do hemitórax esquerdo, medindo 2,3 x 0,8 cm (Lesão secundária?). Formações nodulares tumorais sólidas comprometendo ambas as glândulas adrenais, mais evidentes à direita, onde promovem efeito compressivo

extrínseco sobre veia cava inferior, medindo 3,9 x 1,5 cm, representando comprometimento lesional secundário.

Mãe refere que paciente nasceu através de parto cesárea com 40 semanas, sem intercorrências, sendo o peso ao nascer de 4 kg, perímetro cefálico de 36,5 cm, estatura de 50 cm e APGAR de 9 no primeiro minuto e 10 no quinto, com desenvolvimento psicomotor adequado para a idade e vacinas em dia. Quanto ao histórico familiar, mãe é portadora de infecção de trato urinário tratada e avó da paciente teve câncer de mama, e em relação aos antecedentes pessoais, apresentou quadro de infecção de trato urinário, demais aspectos sem alterações. No exame físico apresentava-se com regular estado geral, afebril, eupneica, hidratada, ptose palpebral à direita. Aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdominal sem particularidades. Principal hipótese diagnóstica para o caso é de neuroblastoma. Conduta inicial da oncologista foi realizar uma discussão clínica à respeito da realização de biópsia de gânglio cervical e biópsia de medula óssea e mielograma, além de agendar internação da paciente para 24/08/2017.

Paciente é internada em 24/08/2017 para biópsia excisional de gânglio cervical, mielograma, biópsia de medula óssea, pesquisa MYCN e passagem de porth-o-cat, sendo estes procedimentos programados para 25/08/2017, apresentando-se em regular estado geral, eupneica, hidratada, afebril e com ptose palpebral à direita, estando aparelho cardiovascular, pulmonar e abdominal sem particularidades. Nesta mesma data mãe da paciente traz laudo de exames de ressonância magnética de crânio, cervical. No dia seguinte, paciente é encaminhada da enfermaria após estes procedimentos, apresentando-se ao exame físico com bom estado geral, descorada (+/4), afebril, acianótica, anictérica, hidratada, eupneica, aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdominal sem particularidades, com ptose palpebral à direita e apresentando taquicardia, sendo portanto, realizado controle da hemoglobina e hematócrito da paciente (pré-procedimento: 9,9 e pós-procedimento: 8,6) e prescrito dimenidrinato, dipirona e tramal e cefazolina nas 24h pós passagem do porth-o-cat para antibioticoprofilaxia, sendo esta suspensão em 27/08/2017.

São verificadas alterações nos exames laboratoriais de rotina em 28/08/2017, apresentando: Hb: 7,3; LDH: 340; Albumina: 3,5; Plaquetas: 2434, estando em bom estado geral, eupneica, afebril, ativa, com aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdominal sem particularidades, sendo então, realizada transfusão de hemácias. Em

29/08/2017, demonstra-se no exame físico com bom estado geral, eupneica, afebril e ativa, com aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdominal sem particularidades, com exames laboratoriais demonstrando: Hb:11,4; Leucócitos: 5270; Plaquetas: 244.000. Laudo do mielograma encontra-se disponível, cujo resultado é: normocelular, relação G/E 2:1, séries granulocítica, vermelha, linfoplasmocitária e megacariocítica normocelular e com morfologia normal. Não visualizados elementos estranhos.

No dia 30/08/2017, paciente encontra-se em bom estado geral, eupneica, ativa, afebril, com aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdominal sem particularidades, sendo marcado para dia 13/09/2017 cintilografia óssea com tecnécio e MIBG. Laudo de dosagem de catecolaminas urinárias solicitadas por outro serviço é disponibilizado no dia seguinte, estando estas dentro do limite da normalidade, e ao exame físico apresenta-se com bom estado geral, afebril, eupneica, ativa, com ptose palpebral e miose à direita, com aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdominal sem particularidades. Além disso é discutido com patologista o resultado do anatomopatológico para confirmação de neuroblastoma, sendo iniciado neste mesmo dia primeiro ciclo com topotecano e ciclofosfamida.

Resultado do anatomopatológico de biópsia excisional linfonodal encontra-se disponível em 01/09/2017, sendo o resultado: Linfonodo cervical- Neuroblastoma metastático com as seguintes características- Tamanho: 2,3 cm o maior fragmento; Idade do paciente: menor que 18 meses (5 meses); Subtipo histológico: Neuroblastoma; Grau de diferenciação do componente neuroblástico: pouco diferenciado; Índice mitose cariorrexe: baixo (<100 por 5000 células <2%); Visualizadas 35 mitoses/cariorrexe em 5000 células; Tratamento prévio: não especificado; Extensão tumoral: não pode ser determinada (Tumor metastático). Além disso foi realizada checagem de exames laboratoriais (Hb: 11,4; Leucócitos: 4520; Plaquetas: 2571), demonstrando a paciente ao exame físico bom estado geral, eupneica, ativa, afebril, ativa, com miose e ptose palpebral à direita, estando aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdominal sem particularidades, apresentando taquicardia e vômitos. Realizada otimização de anti-eméticos e solicitadas ultrassonografia de rins e vias urinárias, tendo laudo sido disponibilizado nesta mesma data, demonstrando ausência de alterações vasculares e estenose, com nódulo em suprarrenal direita, medindo 4 x 1,5, 3 cm, e doppler de rins e vias urinárias, sendo o laudo deste disponibilizado no dia seguinte, não apresentando alterações. Na data de 03/09/17, paciente encontra-se em bom estado geral, afebril,

eupneica, hidratada, normocorada, ativa, com aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdominal sem particularidades, iniciando nesta mesma data bactrim, e mantendo demais medicamentos.

Realiza-se nova checagem de exames laboratoriais em 04/09/2017 (Uréia: 10; Creatinina: 0,17; Na: 140; K: 4,6; Ca: 9,1; Mg: 2,1; P: 4,9; Cl: 107; TGO: 40; TGP: 16; Hb: 10,5), apresentando-se ao exame físico com bom estado geral, afebril, ativa, normocorada, hidratada, com ptose palpebral e miose à direita e discreto edema bipalpebral bilateral, ocorrendo a conclusão do primeiro ciclo de topotecano e ciclofosfamida. No dia 06/09/2017, paciente apresenta ao exame físico enoftalmia e ptose palpebral à direita, sendo estabelecido como conduta agendamento de segundo ciclo de topotecano e ciclofosfamida para 18/09 e manutenção do bactrim.

Em 14/09/2017, paciente ao exame físico demonstra-se com bom estado geral, afebril, acianótica, anictérica, ativa, hidratada, com enoftalmia e ptose palpebral à direita, estando aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdominal sem particularidades, com exames laboratoriais apresentando: Hb: 8,7; Ht: 24; Plaquetas: 85000. Nesta mesmo dia é disponibilizado laudo de biópsia de medula óssea, sendo o resultado: Neuroblastoma metastático em crista ilíaca direita, tecido hematopoiético normocelular para a idade e normomaturativo. Imunohistoquímico: Crista ilíaca esquerda: Cromogranina negativo e sinaptofisina negativo. Crista ilíaca direita: Cromogranina positivo focal e sinaptofisina positivo focal. Como conduta foi realizada orientação sobre sinais de alarme.

Verificou-se melhora da ptose palpebral em 25/09/2017, havendo a disponibilização dos laudos da análise do MYCN, que demonstrou não haver amplificação deste gene, e da cintilografia óssea com tecnécio, não apresentando alterações. A conduta adotada foi manutenção de suporte clínico e realização de reunião clínica, onde optou-se pela realização de 4 ciclos de topotecano e ciclofosfamida ao total para o tratamento, optando-se por iniciar segundo ciclo de topotecano e ciclofosfamida nesta mesma data.

4.2 DISCUSSÃO

Este estudo objetivou descrever um caso de neuroblastoma em região cervical de paciente lactente, expondo os achados clínicos e de exames complementares que possibilitaram diagnosticar este tumor.

Verifica-se que paciente inicialmente apresentava ptose palpebral à direita, o que de acordo com a avaliação de oftalmologista foi diagnosticado como ptose palpebral congênita, sendo então a paciente submetida a nova avaliação por neurologista, que após exame clínico, observou-se síndrome de Horner, sendo levantada como hipótese diagnóstica a de neuroblastoma, solicitando assim exames complementares, como ressonância magnética de cabeça, tórax e abdômen e dosagem de ácido homovanílico, ácido vanilmandélico e catecolaminas urinárias, que de acordo com IMBACH (2011), são exames complementares que podem ser realizados na suspeita de neuroblastoma.

Esta conduta é observada porque, analisando os tumores da infância, observa-se que o neuroblastoma é o mais prevalente em pacientes menores de 1 ano de idade. (GOODMAN *et al*, 1999 *apud* MARIS, 2010). E dentre as causas adquiridas de síndrome de Horner, encontram-se as neoplasias (LIU *et al*, 2001 *apud* MAHONEY *et al*, 2006). Além disto, o neuroblastoma é o tumor mais comumente associado à síndrome de Horner (MUSARELLA *et al*, 1984 *apud* MAHONEY *et al*, 2006).

O laudo dos exames de ressonância magnética de crânio, tórax e abdômen, de fato descreveu presença de lesão expansiva tumoral sólida, que ocupava aspecto mais superior da cavidade torácica direita, extrapulmonar, mantendo íntima face de contato com corpo vertebral até C7 até altura do platô superior de T5, medindo 5,4 x 3,6 x 3,5 cm, apresentando componente infiltrativo nos forames neurais direito de C6-C7, C7-T1, T1-T2 e T2-T3, com leve alargamento dos mesmos, sem extensão relevante para canal raquidiano e sem efeito compressivo para medula ou saco dural, promovendo então, lesão de via simpática que inerva a pupila, o que segundo MACHADO (2000), justifica a presença de síndrome de Horner na paciente.

Ainda de acordo com o laudo havia presença de formações nodulares coalescentes na gordura na fossa supraclavicular direita, medindo 2 x 1,9 cm, com linfonodos metastáticos, linfonodos nas cadeias cervicais altas bilaterais, maiores à direita, medindo 1,9 x 1,4 cm, metastáticos e formações nodulares tumorais sólidas comprometendo ambas as glândulas adrenais, mais evidentes à direita, promovendo efeito compressivo extrínseco sobre veia cava inferior, medindo 3,9 x 1,5 cm,

representando comprometimento lesional secundário. Sendo assim, verificou-se que lesão se originou em mediastino posterior, que corresponde a 15% dos sítios mais comuns de tumor primário, sendo o local mais frequente o abdômen, correspondendo a 65% (IMBACH, 2011).

Paciente então vem encaminhada então para serviço de oncologia em São Paulo, onde oncologista, após exame clínico e análise de exames complementares realizados em outros serviços, solicita biópsia excisional de linfonodo cervical, biópsia de medula óssea, mielograma e demais exames complementares que demonstraram presença de neuroblastoma metastático, com comprometimento de medula óssea em crista ilíaca direita, que de acordo com o estadiamento de EVANS; D'ANGIO; RANDOLPH (1971), foi classificado como estágio 4. Anatomopatológico evidenciou baixo índice de mitose/cariorrexe, com componente neuroblástico pouco diferenciado. Não foi observada através de cintilografia óssea utilizando tecnécio, presença de comprometimento ósseo, bem como análise do gene MYCN demonstrou não haver amplificação deste, sendo o prognóstico, segundo o INPC proposto por SHIMADA *et al* (1999), favorável para o paciente. Além disso, analisando o caso de acordo com o INRGSS criado por COHN *et al* (2009), a paciente pode ser inserida no grupo de risco intermediário. Considerando estas características, em discussão clínica optou-se pela realização de 4 ciclos quimioterápicos, utilizando ciclofosfamida e topotecano, não havendo necessidade da utilização de terapia mais agressiva e radioterapia, conforme descrito por PINTO *et al* (2015).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A grande variabilidade de manifestações clínicas do neuroblastoma é um desafio para o médico, podendo induzir este à demais hipóteses diagnósticas que não a deste tumor. Conforme a descrição deste caso, verificou-se que de fato houve equívoco na avaliação inicial da paciente, porém após reavaliações executadas por médicos que tinham conhecimento acerca desta patologia, a hipótese diagnóstica proposta por estes conduziu à uma conduta precisa, que permitiu diagnóstico e início do tratamento precocemente.

REFERÊNCIAS

ABRAMSON, S.J.; BERDON, W.E.; RUZAL-SHAPIRO, C.; STOLAR, C.; GARVIN, J. **Cervical neuroblastoma in eleven infants —a tumor with favorable prognosis.** Pediatric Radiology v.23, n.4, julho de 1993: 253-257.

BAKER, D.L.; SCHMIDT, M.L.; COHN, S.L.; MARIS, J.M.; LONDON, W.B.; BUXTON, A.; STRAM, D.; CASTLEBERRY, R.P.; SHIMADA, H.; SANDLER, A.; SHAMBERGER, R.C.; LOOK, A.T.; REYNOLDS, C.P.; SEEGER, R.C.; MATTHAY, K.K. **Outcome after Reduced Chemotherapy for Intermediate-Risk Neuroblastoma.** The New England Journal of Medicine v.363, n.14, 30 de setembro de 2010: 1313-1323.

BALAJI, R. Pediatric CNS Neuroblastoma; Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. In: HAYAT, M.A (Ed.). **Holanda: Neuroblastoma**, Springer Netherlands. 2012. cap 2 , p.11.

BLACKBURN, E.H. **Telomeres and telomerase: the means to the end (Nobel lecture).** Angewandte Chemie (International ed. in English) v.49, n.41, 4 de outubro de 2010: 7405-7421.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466/12**, de 12 de dezembro de 2012. Estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília, DF: 2012.

BRODEUR, G.M. **Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma.** Nature Reviews Cancer v.3, n.3, março de 2003: 203-216.

CHEUNG, N.K.V.; DYER, M.A. **Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy.** Nature reviews: Cancer v.13, n.6, junho de 2013: 397-411.

COHN, S.L.; PEARSON, A.D.J.; LONDON, W.B.; MONCLAIR, T.; AMBROS, P.F.; BRODEUR, G.M.; FALDUM, A.; HERO, B.; IEHARA, T.; MACHIN, D.; MOSSERI, V.; SIMON, T.; GARAVENTA, A.; CASTEL, V.; MATTHAY, K.K. **The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report.** Journal of Clinical Oncology: Special article v.27, n.2, 10 de janeiro de 2009: 289-297.

DALMAU, J.; ROSENFELD, M.R. Paraneoplastic neurologic syndromes. In: HAUSER, S.L; JOSEPHSON, S.A (Eds). **Estados Unidos: Harrison's Neurology in Clinical Medicine**, McGraw-Hill Education / Medical. 2013. cap 44,p.558.

DE BERNARDI, B.; MOSSERI, V.; RUBIE, H.; CASTEL, V.; FOOT, A.; LADENSTEIN, R.; LAUREYS, G.; BECK-POPOVIC, M.; DE LACERDA, A.F.; PEARSON, A.D.J.; DE KRAKER, J.; AMBROS, P.F.; DE RYCKE, Y.; CONTE, M.; BRUZZI, P.; MICHON, J. **Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of LNESGI study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group.** British Journal of Cancer v.99, n.7, 2 de setembro de 2008: 1027-1033.

EVANS, A.E.; D'ANGIO, G.J.; RANDOLPH, J. **A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's cancer study group A.** Cancer v.27, n.2, fevereiro de 1971: 374-378.

GARAVENTA, A.; PARODI, S.; DE BERNARDI, B.; DAU, D.; MANZITTI, C.; CONTE, M.; CASALE, F.; VISCARDI, E.; BIANCHI, M.; D'ANGELO, P.; ZANAZZO, G.A.; LUKSCH, R.; FAVRE, C.; TAMBURINI, A.; HAUPT, R. **Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry.** European journal of cancer v.45, n.16. novembro de 2009: 2835-2842.

GOODMAN, M.T.; GURNEY, J.G.; SMITH, M.A.; OLSHAN, A.F.. Sympathetic Nervous System Tumors. In: RIES, L.A.G.; SMITH, M.A.; GURNEY, J.G.; LINET, M.; TAMRA, T.; YOUNG, J.L.; BUNIN, G.R. (Eds). **Estados Unidos: Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents SEER Program 1975-1995**, National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda: 1999. cap 4,p.65.

HAYAT, M.A. Introduction. In: HAYAT, M.A. (Ed.). **Holanda: Neuroblastoma**, Springer Netherlands. 2012. cap 1, p.3.

HIORNS, M.P.; OWENS, C.M. **Radiology of neuroblastoma in children.** European radiology: Pediatric v.11, n.10, 10 de julho de 2001: 2071-2081.

IMBACH, P. Neuroblastoma. In: IMBACH, P.; KÜHNE, T.; ARCECI, R.J. (Ed). **Alemanha: Pediatric Oncology: A Comprehensive Guide**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2.ed. 2011. cap 10, p.113.

MACHADO, A. **Neuroanatomia funcional**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000. p. 139-150.

MAHONEY, N.R.; LIU, G.T.; MENACKER, S.J.; WILSON, M.C.; HOGARTY, M.D.; MARIS, J.M. **Pediatric Horner Syndrome: Etiologies and Roles of Imaging and Urine Studies to Detect Neuroblastoma and Other Responsible Mass Lesions.** American Journal of Ophthalmology v.142, n.4, outubro de 2006: 651–659.

MARIS, J.M. **Recent advances in neuroblastoma.** The New England journal of medicine v.362, n.23, 10 de junho de 2010: 2202-2211.

MUSARELLA, M.A.; CHAN, H.S.; DEBOER, G.; GALLIE, B.L. **Ocular involvement in neuroblastoma: prognostic implications.** Ophthalmology v.91, n.8, agosto de 1984: 936-940.

PINTO, N.R.; APPLEBAUM, M.A.; VOLCHENBOUM, S.L.; MATTHAY, K.K.; LONDON, W.B.; AMBROS, P.F.; NAKAGAWARA, A.; BERTHOLD, F.; SCHLEIERMACHER, G.; PARK, J.R.; VALTEAU-COUANET, D.; PEARSON, A.D.J.; COHN, S.L. **Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma.** Journal of Clinical Oncology v.33, n.27, 20 de setembro de 2015: 3008-3018.

LIU, G.T.; VOLPE, N.J., GALETTA, S.L. Pupillary disorders. In: **Estados Unidos. Neuro-ophthalmology: diagnosis and management.** WB Saunders, 2.ed. 2001. cap 13, p.442.

SHIMADA, H.; CHATTEN, J.; NEWTON, W.A.; SACHS, N.; HAMOUDI, A.B.,

CHIBA, T.; MARSDEN, H.B.; MISUGI, K. **Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-**

linked classification of neuroblastomas. Journal of the National Cancer Institute v.73, n.2, 1984: 405–416.

SHIMADA, H.; AMBROS, I.M.; DEHNER, L.P.; HATA, J.; JOSHI, V.V.; ROALD, B.; STRAM, D.O.; GERBING, R.B.; LUKENS, J.N.; MATTHAY, K.K.; CASTLEBERRY, R.P. **The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada System).** Cancer v.86, n.2, 15 de julho de 1999: 364-372.

SHIMADA, H.; AMBROS, I.; DEHNER, L.P.; HATA, J.; JOSHI, V.V.; ROALD, B. **Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee.** Cancer v.86, n.2, 1999:348–362.

SINGH, H.; MOHAN, C.; MOHINDROO, N.K.; SHARMA, D.R. **Cervical Neuroblastoma.** Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery v.59, n.3, setembro de 2007: 288-290.

SMITH, S.J.; MOHNEY, B.G. Orbital Metastasis in Neuroblastoma Patients. In: HAYAT, M.A (Ed). **Holanda:** Neuroblastoma, Springer Netherlands. 2012. cap 5, p.39.

WILZÉN, A.; NILSSON, S.; SJÖBERG, R.M.; KOGNER, P.; MARTINSSON, T.; ABEL, F. **The Phox2 pathway is differentially expressed in neuroblastoma tumors, but no mutations were found in the candidate tumor suppressor gene PHOX2A.** International Journal of Oncology v.34, n.3, março de 2009: 697-705.