

Aspectos Clínicos e Fatores Prognósticos do Neuroblastoma: Relato de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n3.2515>

Clinical Aspects and Prognostic Factors of Neuroblastoma: Case Report

Aspectos Clínicos y Factores Pronósticos del Neuroblastoma: Reporte de Caso

Flávia Marcella Sena Gonçalves Borba¹; Andressa de Almeida²; Emanuelle Scarlath Tomaz³; Nágella Samara Eleutério da Silva⁴; Cibelle Ferreira Louzada⁵

RESUMO

Introdução: O neuroblastoma é um tumor extracraniano originado de falhas das células da crista neural. É a neoplasia maligna mais comum dos lactentes e apresenta perfil clínico bastante heterogêneo. O objetivo deste artigo é relatar o caso de um neuroblastoma em estágio avançado e sobrevida satisfatória, a despeito dos fatores prognósticos desfavoráveis. **Relato do caso:** Paciente feminina, 1 ano e 4 meses, iniciou quadro de irritabilidade, distensão abdominal e febre intermitente com três meses de evolução. Ao exame físico, apresentou alopecia sugestiva de tricotilomania, linfonodomegalia cervical, inguinal e axilar e distensão abdominal. A tomografia computadorizada de abdome evidenciou massa expansiva, medindo 6,8 x 5,8 x 4,0 cm, localizada no espaço pararenal anterior esquerdo. À cintilografia óssea e ressonância nuclear magnética, foram visualizadas imagens sugestivas de implantes secundários a distância. Após exérese tumoral total, foi confirmado neuroblastoma pouco diferenciado, com gene *MYCN* não amplificado e histologia desfavorável. Biópsia da crista ilíaca bilateral revelou áreas compatíveis com infiltração medular. Por se tratar de neuroblastoma estágio IV, estabeleceu-se terapêutica multimodal, com quimioterapia adjuvante após cirurgia, seguida de transplante autólogo de medula óssea, radioterapia no sítio primário da lesão e nos locais de metástases ósseas e uso de ácido 13-cis-retinoico. **Conclusão:** Apesar de apresentar diversos indicadores de mau prognóstico (idade, metástases ósseas, estadiamento IV, infiltração medular), a paciente permanece em remissão completa da doença há 39 meses.

Palavras-chave: neuroblastoma; prognóstico; neoplasias; relatos de casos.

ABSTRACT

Introduction: Neuroblastoma is an extracranial tumor originated from neural crest cell failures. It's the most common malignant neoplasm among infants and it presents a very heterogeneous clinical profile. The objective of the article is to report the case of a patient with neuroblastoma in advanced stage and satisfactory survival, despite the poor prognostic factors. **Case report:** Female patient, 1 year and 4 months old who presented irritability, abdominal distention and intermittent fever with three months of evolution. In physical exam, she presented alopecia suggestive of trichotillomania, cervical, inguinal and axillary lymph node enlargement and abdominal distention. Abdominal computed tomography evidenced expansive mass, measuring 6.8 x 5.8 x 4.0 cm, located in the left anterior pararenal space. Bone scintigraphy and nuclear magnetic resonance showed images suggestive of distant secondary implants. After total tumor excision, it was confirmed poorly differentiated neuroblastoma, with non-amplified *MYCN* gene and unfavorable histology. Bilateral iliac crest biopsy revealed bone marrow areas occupied by the neoplasm, suggesting bone marrow infiltration. As this was a stage IV neuroblastoma, multimodal therapy was established with adjuvant chemotherapy after surgery, followed by autologous bone marrow transplantation, radiotherapy at the primary site of the lesion and at the sites of bone metastases and use of 13-cis-retinoic acid. **Conclusion:** Despite presenting several indicators of poor prognosis (age, stage IV, bone metastases, bone marrow infiltration), the patient has been in complete remission of the disease for 39 months.

Key words: neuroblastoma; prognosis; medical neoplasms; case reports.

RESUMEN

Introducción: El neuroblastoma es un tumor extracranial originado a partir de fallas de células de cresta neural. Es la neoplasia maligna más común de los bebés y tiene un perfil clínico muy heterogéneo. El objetivo de este artículo es informar un caso de un paciente con neuroblastoma avanzado y supervivencia satisfactoria, a pesar de los factores de mal pronóstico. **Relato del caso:** Paciente femenina, de 1 año y 4 meses, comenzó con irritabilidad, distensión abdominal y fiebre intermitente con tres meses de evolución. En examen físico, presentó alopecia sugerente de tricotilomanía, ganglio linfático megaly en las cadenas cervicales, inguinales y axilares y distensión abdominal. La tomografía computarizada del abdomen mostró una masa expansiva, que mide 6,8 x 5,8 x 4,0 cm, situada en el espacio pararenal anterior izquierdo. La centellografía ósea y la resonancia magnética, se visualizaron imágenes sugestivas de implantes secundarios a distancia. Después de la escisión total del tumor, se confirmó neuroblastoma poco diferenciado, con un gen *MYCN* no amplificado e histología desfavorable. La biopsia de la cresta ilíaca bilateral reveló áreas de la médula ocupadas por neoplasia compatibles con infiltración medular. Debido a que se trata de neuroblastoma en estadio IV, se estableció terapia multimodal, con quimioterapia adyuvante después de la cirugía, seguida de trasplante autólogo de médula ósea, radioterapia en el sitio primario de la lesión y en los sitios de metástasis óseas y uso de ácido 13-cis-retinoico. **Conclusión:** A pesar de presentar varios indicadores de mal pronóstico (edad, metástasis óseas, estadio IV, infiltración medular), el paciente ha permanecido en remisión completa de la enfermedad durante casi 39 meses.

Palabras clave: neuroblastoma; pronóstico; neoplasias; informes de casos.

¹⁻⁵Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Medicina. Ouro Preto (MG), Brasil.

¹E-mail: flaviassennatm@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-8812-9831>

²E-mail: andressa13_almeida@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7730-4286>

³E-mail: manuscarlath2@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-5543-7291>

⁴E-mail: nagellaeluterio@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-3617-0103>

⁵E-mail: cibelle.louzada@ufop.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1905-520X>

Endereço para correspondência: Flávia Marcella Sena Gonçalves Borba. Rua João Pedro da Silva, 396-B – Bauxita. Ouro Preto (MG), Brasil. CEP 35400-000. E-mail: flaviassennatm@hotmail.com



INTRODUÇÃO

O neuroblastoma é uma neoplasia maligna originada de falhas na migração, maturação ou diferenciação das células da crista neural¹. Apresenta-se com localizações primárias na medula adrenal (60%), retroperitônio (20%), mediastino (10%), pelve (6%) e pescoço (2%)².

Trata-se do tumor extracraniano mais comum nos lactentes, com diagnóstico frequente no primeiro ano de vida e idade mediana de 18 meses³. Revela-se de maneira bastante heterogênea, com regressão espontânea em alguns pacientes, e metástases e mau prognóstico em outros¹.

O objetivo do presente estudo é relatar um caso de neuroblastoma com sobrevida satisfatória, a despeito dos fatores prognósticos desfavoráveis. Sua importância se dá por tratar de uma patologia pouco comum e de apresentação clínica inespecífica, o que pode dificultar o diagnóstico, manejo precoce e, conseqüentemente, reduzir o sucesso terapêutico. Ademais, pode contribuir para alertar os profissionais de saúde quanto à necessidade de se estabelecerem diagnósticos diferenciais, bem como para a literatura científica, ao apresentar um desfecho positivo secundário ao tratamento adequado instituído.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pela responsável legal da paciente, concordando com a participação voluntária no estudo. A pesquisa teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Ouro Preto sob o número de Protocolo 4.668.888, CAAE 44375221.4.0000.5150, atendendo às exigências éticas e científicas fundamentais da Resolução 466/2012⁴ do Conselho Nacional de Saúde.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 1 ano e 4 meses, hígida, admitida em hospital terciário para propedêutica de quadro de irritabilidade, distensão abdominal e febre intermitente com três meses de evolução. Ao exame físico, apresentava-se irritada; identificadas áreas de alopecia sugestivas de tricotilomania e linfonodomegalia nas cadeias cervical, inguinal e axilar, além de distensão abdominal. Exames laboratoriais revelaram anemia normocítica/normocrômica progressiva, leucocitose com desvio à esquerda e aumento de proteínas inflamatórias de fase aguda. A radiografia e tomografia computadorizada (TC) de tórax não evidenciaram alterações e o ecocardiograma revelou derrame pericárdico discreto com função biventricular normal. A TC de pescoço evidenciou linfonodomegalia cervical bilateral, de provável natureza reacional, enquanto a TC de abdome total revelou massa expansiva, medindo 6,8 x 5,8 x 4,0 cm, circunscrita, com

calcificações amorfas e áreas centrais de necrose, localizada no espaço pararenal anterior esquerdo, sem plano de clivagem com a glândula adrenal esquerda (Figura 1).

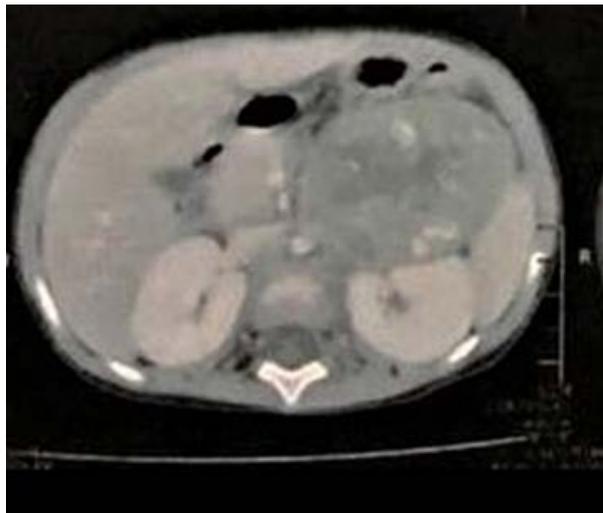


Figura 1. Tomografia computadorizada abdominal. Massa expansiva no espaço pararenal anterior esquerdo

Diante disso, foi aventada a possibilidade de neuroblastoma. Seguiu-se a propedêutica, com cintilografia óssea e ressonância nuclear magnética (RNM) evidenciando imagens sugestivas de implantes secundários em L1, L2, L4, fêmur e cristas ilíacas. Quinze dias após a admissão, foram realizadas exérese e biópsia tumoral, assim como biópsia de crista ilíaca bilateral (Figura 2). O relatório anatomopatológico revelou lesão neoplásica característica de neuroblastoma pouco diferenciado, com pequenos focos anaplásicos e índice mitótico/cariopictótico intermediário, metástase para linfonodo peri-hilar esquerdo e áreas de medula ocupadas por neoplasia compatível com infiltração medular.



Figura 2. Massa tumoral após a exérese

A partir do diagnóstico e estadiamento – neuroblastoma estágio IV de acordo com o Sistema de Estadiamento Internacional para Neuroblastoma, do inglês *International Neuroblastoma Staging System* (INSS)⁵ com gene *MYCN* não amplificado e histologia desfavorável, a doença foi classificada como alto risco pela equipe atendente e iniciada quimioterapia, seguindo o protocolo CCG 3891, com as medicações: cisplatina, doxorubicina, etoposídeo e ciclofosfamida. Foram realizados cinco ciclos de quimioterapia, com intervalo de 21 dias.

Terminado o último ciclo, a paciente foi submetida ao transplante autólogo de medula óssea, do qual apresentou recuperação satisfatória. Exames de imagem pós-transplante não evidenciaram lesões ósseas. Seguiu-se radioterapia no sítio primário da lesão e metástases ósseas, e, posteriormente, foi feito o uso de ácido 13-cis-retinoico por seis meses.

A paciente permanece em remissão completa da doença há 39 meses, sem sinais de neoplasia, com crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor adequados para a idade. Um panorama do caso descrito se encontra na Figura 3.

DISCUSSÃO

O neuroblastoma corresponde a 10% dos casos de neoplasias infantis, com prevalência de um caso a cada sete mil nascidos vivos no Brasil⁶.

O diagnóstico de tumores abdominais, principalmente em estágios iniciais, é dificultado pelos sintomas inespecíficos – dor ou plenitude abdominal, massa abdominal palpável em criança assintomática e obstrução intestinal^{7,8}.

Em até 35% das crianças com aparente doença localizada, há acometimento de linfonodos regionais. A disseminação hematogênica acomete frequentemente ossos, medula óssea, pele e fígado. Quando há disseminação metastática para ossos e medula óssea, observam-se dor, principalmente à deambulação; alterações no hemograma; e febre. Em crianças incapazes de se queixarem, a dor óssea pode manifestar-se como irritabilidade inexplicável⁷.

Correlacionando os dados da literatura com o caso, tem-se uma criança menor de 5 anos que iniciou quadro de distensão abdominal, febre intermitente e irritabilidade, cursando com alterações laboratoriais inespecíficas.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica estabelece que o diagnóstico definitivo de neuroblastoma requer confirmação histológica indubitável ou evidência de metástases em medula óssea acompanhada de elevação concomitante de catecolaminas na urina⁷.

No relato apresentado, a TC de abdome total revelou uma massa expansiva. A análise histológica confirmou o diagnóstico e seguiu-se com investigação de metástases. O INSS considera, para estadiamento, resultados do exame físico, exames de imagem (TC, RNM e cintilografia com metaiodobenzilguanidina – MIBG) e biópsia do tumor e outros tecidos⁹. A minuciosa propedêutica conclui tratar-se de neuroblastoma estágio IV, definido como: tumor disseminado para outras partes do corpo, como linfonodos distantes, ossos, fígado, pele, medula óssea ou outros órgãos, mas a criança não cumpre os critérios para o estágio IV S.

Como o neuroblastoma apresenta grande heterogeneidade clínica, o *Children's Oncology Group* (COG)¹⁰ propõe a estratificação do paciente em riscos

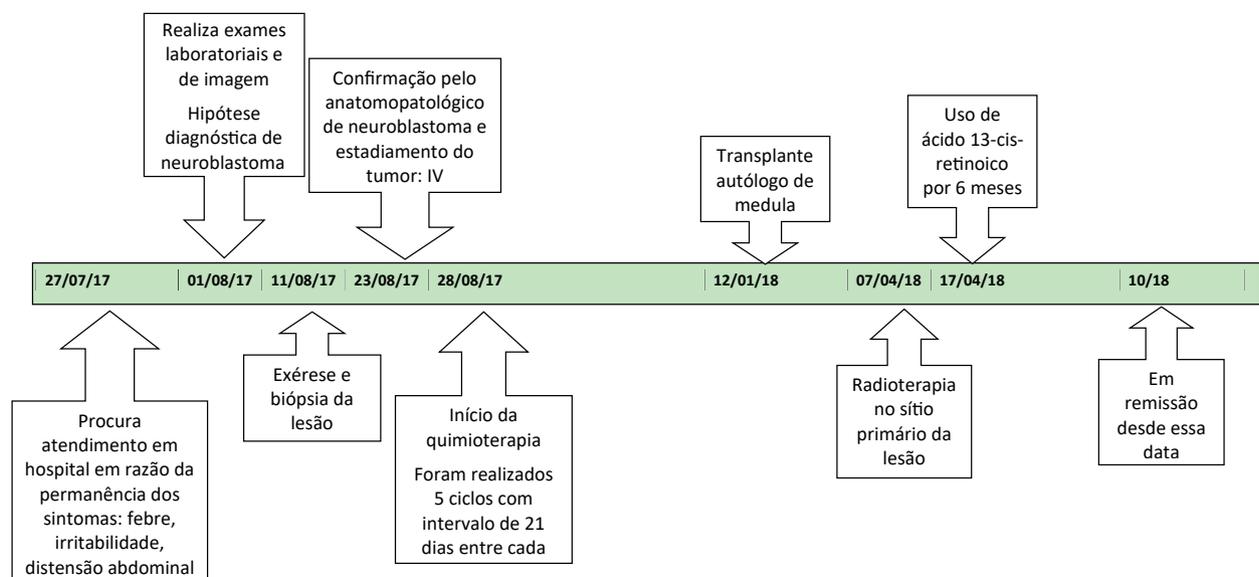


Figura 3. Linha do tempo

baixo, intermediário ou alto para auxiliar na previsão do prognóstico, a partir de fatores como: idade ao diagnóstico, estágio pelo INSS (critério este em substituição pelo sistema de estratificação de risco do *International Neuroblastoma Risk Group* - INRG), histologia do tumor usando os critérios da Classificação Internacional de Patologia do Neuroblastoma (INPC), *status* do oncogene *MYCN*, ploidia de células tumorais.

Utilizando o estágio pelo INSS, o caso foi classificado como de alto risco. Com a nova revisão, passa a ser classificado como de risco intermediário, considerando a idade da paciente (sendo alto risco aqueles acima de 18 meses). Tal mudança foi projetada para padronizar mundialmente a classificação de risco pré-tratamento do neuroblastoma, possibilitando a comparação de ensaios clínicos conduzidos por diferentes grupos cooperativos¹⁰.

A histologia tumoral pode ser classificada em favorável ou desfavorável, sendo que quanto menos diferenciada maior a tendência de prognóstico ruim. Características cromossômicas também são valiosas – amplificação do oncogene *MYCN*, com pelo menos dez cópias, relaciona-se com doença rapidamente progressiva¹¹. Segundo o prontuário, tem-se histologia desfavorável, porém com oncogene *MYCN* não amplificado, podendo ser considerado único fator contribuinte para prognóstico favorável.

A despeito dos inúmeros fatores discutidos na literatura que interferem no prognóstico do neuroblastoma, apenas dois são independentes e totalmente comprovados: idade e estágio (pelo INSS). O neuroblastoma pode ser classificado em três grupos de prognóstico¹²:

1. Pacientes em estádios I, II e IV S: demandam cirurgia ou quimioterapia adjuvante de baixa dosagem – sobrevida de 85%.
2. Pacientes em estágio III e lactentes estágio IV: demandam quimioterapia convencional e ressecção do tumor primário – sobrevida de 60%.
3. Pacientes maiores de um ano em estágio IV: demandam tratamento multimodal (quimioterapia intensiva, cirurgia, transplante de medula óssea, ácido retinoico etc.) – sobrevida de 15% a 25% (30% a 40% com uso de retinoides).

No relato, o diagnóstico foi aos 18 meses de vida, classificado como estágio IV pelo INSS. Tais características enquadram a paciente no grupo de pior prognóstico por essa classificação.

O tratamento do neuroblastoma (modalidade, intensidade e duração) geralmente é definido segundo a estratificação de risco do COG¹⁰. Seguiu-se, no relato em questão, o protocolo CCG 3891. Trata-se de um estudo prospectivo que avaliou se a associação de

quimioterapia mieloablativa, irradiação e transplante de medula óssea autóloga melhoraria a sobrevida em comparação à quimioterapia de continuação não mieloablativa em crianças com neuroblastoma de alto risco. Houve, ainda, inclusão de uma segunda randomização para avaliar se o posterior uso do ácido 13-cis-retinoico melhoraria a sobrevida. Neste estudo, os pacientes receberam terapia com cisplatina, doxorubicina, etoposídeo e ciclofosfamida por cinco ciclos, aliada à cirurgia e à radioterapia adjuvantes. Além disso, foram submetidos ao transplante autólogo de medula óssea e receberam ácido 13-cis-retinoico. O resultado foi sobrevida livre de eventos (SLE) em três anos de 53% e sobrevida global (SG) em três anos de 68%, representando aumento em três anos se comparado aos pacientes do outro grupo¹³.

Ademais, comparando a ressecção completa do tumor primário com a parcial, não há consenso sobre a melhor para sobrevida do paciente. Apesar disso, alguns autores demonstraram benefício da ressecção cirúrgica completa. Em estudo retrospectivo com 40 pacientes com neuroblastoma estágio IV (INSS), doença metastática ao diagnóstico, 72% foram submetidos à cirurgia radical, 28% à ressecção parcial ou biópsia. Do total, 43% tiveram complicações operatórias ou pós-operatórias. Os pacientes submetidos à cirurgia radical exibiram SG de cinco anos e SLE significativamente melhores (SG=66%; SLE=58%) em comparação aos pacientes com cirurgia parcial (SG=12%; SLE=12%) avaliada pela curva de sobrevida de Kaplan-Meier e teste de *log-rank*¹⁴.

Segundo o COG¹⁰, a monitorização dos pacientes com neuroblastoma deve ser feita após terapia de manutenção para acompanhar sinais de recorrência e auxiliar a família no cuidado com os efeitos adversos do tratamento. Estudo realizado na China com 116 pacientes com neuroblastoma verificou que o tempo médio para recorrência foi de 19 meses para pacientes que alcançaram resposta completa após tratamento multidisciplinar¹⁵. Outro estudo realizado em São Paulo com 258 pacientes mostrou tempo médio de recidiva de 18,2 meses⁵. A paciente do caso descrito segue em remissão completa, sem recorrência da doença, há 39 meses.

CONCLUSÃO

No presente caso, houve um diagnóstico assertivo de neuroblastoma, sendo estabelecido o tratamento recomendado pela literatura. Apesar de apresentar diversos fatores prognósticos desfavoráveis, a paciente evoluiu bem e permanece em remissão completa da doença há 39 meses, apresentando crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor adequados para a idade.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; assim como na redação e revisão crítica, e aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

- Whittle SB, Smith V, Doherty E, et al. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(4):369-86. doi: <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1285230>
- Bom APKP, Deponte CS, Lima IC, et al. Neuroblastoma cervical: um relato de caso. *Resid Pediatr.* 2014;4(1):17-21.
- London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6459-65. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.571>
- Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2013 jun 13 [acesso 2020 set 14]; Seção 1:59. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
- Lucena JN, Alves MTS, Abib SCV, et al. Aspectos clínicos, epidemiológicos e sobrevida de crianças com neuroblastoma: 21 anos de experiência do instituto de oncologia pediátrica, São Paulo. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(3):254-60. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2018;36;3;00007>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [data desconhecida]. Neuroblastoma: versão para profissionais de saúde; 2022 jun 6 [atualizado 2022 jul 4; acesso 2020 set 14]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil/neuroblastoma/profissional-de-saude>
- Castleberry RP. Neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 1997;33(9):1430-7; discussion 1437-8. doi: [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)00308-0](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00308-0)
- Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatric Clin North Am.* 2002;49(6):1369-92. doi: [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(02\)00098-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(02)00098-6)
- Swift CC, Eklund MJ, Kravka JM, et al. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma. *Radiographics.* 2018;38(2):566-80. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.2018170132>
- Sokol E, Desai AV. The evolution of risk classification for neuroblastoma. *Children (Basel).* 2019;6(2):27. doi: <https://doi.org/10.3390/children6020027>
- Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med.* 2004;45(7):1172-88.
- Cartum J. Variáveis de prognóstico em crianças maiores de um ano portadoras de neuroblastoma disseminado [tese na Internet]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010. doi: <https://doi.org/10.11606/T.5.2011.tde-18022011-152029>
- Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(9):649-58. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70291-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70291-6)
- Vollmer K, Gfroerer S, Theilen TM, et al. Radical surgery improves survival in patients with stage 4 neuroblastoma. *World J Surg.* 2018;42(6):1877-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4340-9>
- Su Y, Wang L, Jiang C, et al. Increased plasma concentration of cell-free DNA precedes disease recurrence in children with high-risk neuroblastoma. *BMC Cancer.* 2020;20(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6562-8>

Recebido em 19/1/2022

Aprovado em 22/3/2022