

NEUROBLASTOMA FETAL: RELATO DE CASO

Fetal neuroblastoma: case report

Caio Siqueira Nebesniak ¹, Attilio Brisighelli Neto²

^{1,2}Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus - HUSF. Bragança Paulista - SP.

Resumo

Introdução: O neuroblastoma é um tumor de células nervosas embrionárias pouco diferenciadas. Embora mais comumente encontrado na glândula adrenal (90%), também pode ser encontrado no mediastino posterior ou ao longo da cadeia neural simpática. Além disso, o neuroblastoma congênito é o segundo tumor mais comum no período neonatal, correspondendo a 20% de todos os tumores congênitos. **Objetivo:** Relatar um caso de neuroblastoma fetal diagnosticado em nosso Serviço. **Relato de caso:** Tratou-se de uma gestação onde a paciente possuía *diabetes mellitus* gestacional e idade gestacional de 38 semanas e 3 dias. O feto, segundo ultrassonografia (USG) morfológica, apresentava uma lesão tumoral em sua glândula suprarrenal direita, além de macrosomia. Por conta dos resultados observados, foi realizado um parto por cesárea, sem intercorrências. Na USG pós-parto a lesão tumoral permaneceu, porém, não foram observadas repercussões clínicas. O recém-nascido recebeu alta do Serviço com encaminhamento ambulatorial para a equipe de cirurgia pediátrica, e uma terceira USG demonstrou uma lesão sólido-cística em sua glândula adrenal direita, que media 2,8 x 2,7 x 2,0 cm, ainda sem repercussões clínicas. **Conclusão:** O neuroblastoma fetal possui ótimo prognóstico, e relatos de remissão tumoral espontânea são comuns. Entretanto, é necessária cautela frente a este tipo tumor, visto que é possível que ocorram metástases *in utero* ou compressão da medula espinal do feto/neonato. Destaca-se a importância de exames de imagem, principalmente a USG e ressonância magnética, pré-natais para a identificação prévia do neuroblastoma, e pós-parto para a identificação do estadiamento do tumor. Outrossim, os tumores classificados em 4S são de melhor prognóstico, com a possibilidade de remissão espontânea.

Palavras-chave: Neuroblastoma Fetal, Relato de Caso, Obstetrícia, Diagnóstico por Imagem.

Abstract

Background: Neuroblastoma is a tumor of poorly differentiated embryonic nerve cells. Although most commonly found in the adrenal gland (90%), it can also be found in the posterior mediastinum or along the sympathetic neural chain. Furthermore, congenital neuroblastoma is the second most common tumor in the neonatal period, corresponding to 20% of all congenital tumors. **Aim:** To report a case of fetal neuroblastoma diagnosed in our Service. **Case report:** It was a pregnancy where the patient had gestational diabetes mellitus and gestational age of 38 weeks and 3 days. The fetus, according to morphological ultrasonography (USG), presented a tumor lesion in its right adrenal gland, in addition to macrosomia. Due to the observed results, a cesarean delivery was performed, without intercurrents. At postpartum USG, the tumor lesion remained, however, no clinical repercussions were observed. The newborn was discharged from the Service with outpatient referral to the pediatric surgery team, and a third USG showed a solid-cystic lesion in his right adrenal gland measuring 2.8 x 2.7 x 2.0 cm, still without clinical repercussions. **Conclusion:** Fetal neuroblastoma has an excellent prognosis, and reports of spontaneous tumor remission are common. However, caution is required when dealing with this type of tumor, as it is possible that in utero metastases or compression of the fetal/newborn spinal cord may occur. The importance of prenatal imaging tests, mainly USG and magnetic resonance imaging, is highlighted for the prior identification of neuroblastoma, and postpartum for the identification of tumor staging. Furthermore, tumors classified as 4S have a better prognosis, with the possibility of spontaneous remission.

Keywords: Fetal Neuroblastoma, Case Report, Obstetrics, Diagnostic Imaging.

Introdução

O neuroblastoma é um tumor de células nervosas embrionárias pouco diferenciadas (WERNER et al., 2016). Embora mais comumente encontrado na glândula adrenal (90%), também pode ser encontrado no mediastino posterior ou ao longo da cadeia neural simpática (DELAHAYE et al., 2008;



DEMARCO et al., 2001). Além disso, o neuroblastoma congênito é o segundo tumor mais comum no período neonatal, correspondendo a 20% de todos os tumores congênitos (KÖKSAL et al., 2005). Sua incidência varia de 1 em 10.000 a 1 em 100.000 de todos os nascidos vivos (CHEN et al., 1997; LEE et al., 1998; LUIS et al., 2004) e, de acordo com alguns estudos, uma deleção na porção distal do braço curto do cromossomo 1 (1p36.1-p36.2 ou 1p34-p35) está relacionada à presença de um neuroblastoma (AMLER et al., 2000; KOESTERS et al., 1999).

O diagnóstico de um neuroblastoma no pré-natal envolve a glândula adrenal na grande maioria dos casos e relatos de metástases *in utero* já foram previamente descritos (DEMARCO et al., 2001; SUL; KANG, 2003). Os locais mais comuns de metástases à distância são o fígado fetal, placenta, linfonodos retroperitoneais, região paravertebral, osso, pele e cordão umbilical (LEE et al., 1998; SUL; KANG, 2003). A ultrassonografia (USG) pode ser usada para determinar o tamanho, a localização e as características ultrassonográficas do tumor e para detectar metástases (WERNER et al., 2016) e a ressonância magnética (RM) fetal pode ser uma ferramenta complementar (ELSAYES et al., 2004; FORMAN et al., 1990) para confirmar a localização anatômica do tumor e excluir hemorragia adrenal, sendo útil principalmente para o estadiamento do câncer e avaliação de metástases (ELSAYES et al., 2004).

Conforme relatado na literatura, o neuroblastoma fetal é de difícil diagnóstico (CHEN et al., 1997; DELAHAYE et al., 2008; DEMARCO et al., 2001) e tem sido descrito como "ecogênico" ou "heterogêneo" no exame de USG e, ocasionalmente, sua aparência pode ser puramente cística ou complexa (DELAHAYE et al., 2008; DEMARCO et al., 2001). É importante notar que durante o exame de USG fetal, um neuroblastoma deve ser considerado quando qualquer massa suprarrenal é observada (FORMAN et al., 1990; SUL; KANG, 2003). Os diagnósticos diferenciais incluem malformação adenomatoide cística subdiafragmática, sequestro pulmonar extralobar subdiafragmático, sistema coletor renal duplicado ou hemorragia adrenal (CHEN et al., 1997; LUIS et al., 2004; WERNER et al., 2016). O sequestro pulmonar extralobar subdiafragmático é mais comum que o neuroblastoma fetal e é mais frequentemente ecogênico do lado esquerdo, podendo ser identificado no segundo trimestre. O neuroblastoma fetal, por outro lado, é mais frequentemente cístico, do lado direito, e geralmente é identificado no terceiro trimestre. Um mapeamento de fluxo colorido e estudos de fluxo Doppler também podem ser úteis para diferenciar essas condições, pois o neuroblastoma, usualmente, não possui um único vaso de alimentação (WERNER et al., 2016).

A USG é uma ferramenta de triagem útil para a avaliação de massas abdominais no feto (FORMAN et al., 1990) e a aparência ultrassonográfica típica de um neuroblastoma fetal é uma massa sólida extrarrenal, deslocando o rim inferiormente e lateralmente; entretanto, a alteração cística pode ser a característica predominante (DEMARCO et al., 2001; FORMAN et al., 1990). Áreas hiperecogênicas podem ser observadas com microcalcificações e uma sombra acústica distal pode ser produzida por aglomerados maiores de cálcio. Além disso, áreas pequenas e irregulares geralmente estão relacionadas à hemorragia ou necrose (CHEN et al., 1997).

A RM fetal pode ser uma ferramenta complementar em casos de suspeita de metástase hepática (ELSAYES et al., 2004; FORMAN et al., 1990), ajudando a confirmar a localização anatômica e excluindo hipóteses de hemorragia adrenal, sendo útil para estadiamento e avaliação de metástases (ELSAYES et al., 2004). Em neonatos e crianças, esse tumor geralmente apresenta baixa intensidade de sinal heterogêneo nas imagens ponderadas em T1 e alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2. As áreas de hemorragia intratumoral normalmente têm uma alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T1, e as alterações císticas têm uma alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2 (ELSAYES et al., 2004). Além disso, as metástases hepáticas podem assumir duas formas: infiltração difusa (observada em lactentes com doença em estágio 4S, que corre o risco de ser negligenciada na tomografia computadorizada, pois pode aumentar uniformemente a atenuação do parênquima) e massas focais com hipo reforço (LONERGAN et al., 2002).

Por conta de sua relevância clínica e alta chance de metástase *in utero*, justifica-se a descrição de casos de neuroblastoma fetal, contribuindo assim para a educação médica continuada.

Objetivo

Relatar um caso de neuroblastoma fetal diagnosticado em nosso Serviço.

Método

Tratou-se do relato de caso único atendido no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista, SP. A paciente em questão autorizou a utilização dos dados



contidos em seu prontuário por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nenhuma informação que permitisse a identificação do paciente e de seu neonato foi divulgada. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUSF, visto que o mesmo cumpriu as exigências previstas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que discorre sobre os aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos.

Relato do Caso

Tratou-se do caso de uma paciente de 40 anos em união não consanguínea com seu parceiro, que estava em sua terceira gravidez. Com relação as duas gestações anteriores, uma havia sido por parto normal e a outra por cesárea. Além disso, a paciente estava em tratamento para *diabetes mellitus* gestacional (DMG) com uma dieta de 1800 kcal e insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) 16 UI pela manhã, 8 UI à tarde e 6 UI à noite. Também, o feto apresentava uma lesão tumoral em sua glândula suprarrenal direita, que foi captada por USG morfológica durante seu segundo trimestre de gestação.

A paciente deu entrada em nosso Serviço dia 24 de agosto de 2022 com idade gestacional de 38 Semanas e 3 dias datada por USG precoce, realizada no dia da entrada, visto que a data de sua última menstruação era incerta. Foi observada durante o exame a centralização hemodinâmica fetal com índice de pulsatilidade da artéria cerebral média e umbilical de 0,8, índice de líquido amniótico de 13,1 e peso fetal de 4100g (acima do percentil 97). A altura uterina da paciente foi de 38 cm, os batimentos cardíacos fetais eram de 120 BPM e a dinâmica uterina estava ausente. O colo uterino ao toque vaginal apresentava-se grosso, posterior e impérvio; e o exame de cardiocografia fetal encontrava-se na categoria 1. Por conta dos resultados observados, foi realizado um parto por cesárea (que ocorreu sem intercorrências), por conta de sofrimento fetal crônico e macrossomia fetal presumida. O recém-nascido era do sexo masculino, pesava 4040 g e possuía Apgar no primeiro minuto de 9 e no quinto minuto de 10.

Durante sua estada na enfermaria, o recém-nascido apresentou icterícia neonatal com 45 horas de vida, necessitando de fototerapia e com posterior melhora do quadro. O neonato mantinha em exame de USG, realizado em 25 de agosto de 2022, a lesão tumoral em sua glândula adrenal direita, porém, sem repercussões clínicas. O recém-nascido recebeu alta do Serviço com encaminhamento ambulatorial com a equipe de cirurgia pediátrica.

Atualmente, o neonato segue em acompanhamento e sua última USG ocorreu no dia 20 de outubro de 2022. O exame evidenciou uma lesão sólido-cística em sua glândula adrenal direita, que media 2,8 x 2,7 x 2,0 cm, ainda sem repercussões clínicas.

Discussão

O neuroblastoma, um tumor embrionário que surge do sistema nervoso simpático, é considerado a malignidade neonatal mais comum, representando mais de 20% dos cânceres neonatais. Pode se apresentar como uma massa adrenal pré-natal ou como doença localizada ou metastática (4s/Ms), que geralmente é de baixo risco. Cerca de 20% dos neuroblastomas neonatais apresentam compressão da medula espinhal, exigindo diagnóstico imediato e tratamento com esteroides e quimioterapia. Pacientes com a doença em estágio Ms sem sintomas que ameacem a vida, órgãos ou características genéticas adversas podem ser observados com segurança para regressão espontânea, que também pode ocorrer com outros neuroblastomas neonatais localizados. A triagem em massa universal para neuroblastoma não é indicada, mas a triagem direcionada de bebês em risco de neuroblastoma hereditário com mutações germinativas nos genes ALK ou PHOX2B é considerada apropriada (FISHER; TWEDDLE, 2012).

O presente trabalho relatou um caso de neuroblastoma fetal diagnosticado em nosso Serviço. Tratava-se de uma gestação onde a paciente possuía DMG e idade gestacional de 38 semanas e 3 dias. O feto, segundo USG morfológica, apresentava uma lesão tumoral em sua glândula suprarrenal direita e macrossomia. Por conta dos resultados observados, foi realizado um parto por cesárea, que ocorreu sem intercorrências. Na USG pós-parto, a lesão tumoral continuou a ser observada, porém não foram observadas repercussões clínicas. O recém-nascido recebeu alta do Serviço com encaminhamento ambulatorial para a equipe de cirurgia pediátrica e uma terceira USG demonstrou uma lesão sólido-cística em sua glândula adrenal direita, que media 2,8 x 2,7 x 2,0 cm, ainda sem repercussões clínicas.

Omoseebi et al. (2016), relataram o caso de um neonato de 23 dias com neuroblastoma na glândula adrenal direita e metástases disseminadas para o fígado. Segundo os autores, o cenário metastático levantou a possibilidade de que o neuroblastoma fetal não havia sido identificado durante



a USG periódica feita durante a gravidez da mãe. Para os autores, seu trabalho serviria para a conscientização de médicos acerca do neuroblastoma fetal, congênito e neonatal e da importância da USG na identificação de lesões que ocupam espaço no feto.

Davis et al. (2017), comentaram que a ressonância magnética (RM) *post mortem* emergia como uma ferramenta valiosa para acompanhar a autópsia tradicional e teria potencial para uso nos casos em que a autópsia tradicional não era possível. Neste contexto, os autores publicaram um relato de caso onde a RM *post mortem* com amostragem de tecido limitada foi utilizada para diferenciar entre um neuroblastoma metastático e um hepatoblastoma que não pôde ser claramente diferenciado com USG pré-natal, RM pré-natal ou USG pós-natal emergente. A gestante apresentou-se no serviço dos autores com 27 semanas de gestação após uma USG obstétrica, que identificou uma grande massa abdominal no feto. A USG fetal e a RM confirmaram a massa da lesão, mas não conseguiram diferenciá-la entre neuroblastoma e hepatoblastoma multifocal. O neonato nasceu por cesariana de emergência e logo após foi submetido a uma laparotomia descompressiva para aliviar uma síndrome compartimental abdominal. No entanto, a família acabou decidindo retirar o suporte de vida. Neste momento, foi realizada uma RM *post mortem* de corpo inteiro que caracterizou ainda mais a massa como um neuroblastoma adrenal, posteriormente confirmado com uma amostragem limitada de tecido. Para os autores, a RM *post mortem* foi especialmente útil neste caso, pois a família recusou a autópsia tradicional.

Por fim, Tian et al. (2017), relataram o caso de um recém-nascido de nove dias de idade que foi diagnosticado como neuroblastoma adrenal com metástase hepática por biópsia. Após seis anos de acompanhamento com observação ultrassonográfica, o menino apresentou processo de recuperação espontânea sem nenhum tratamento especial. Os autores comentaram que a regressão espontânea do câncer era definida como a diminuição do tamanho ou desaparecimento de um tumor primário ou doença metastática sem intervenção terapêutica e que o neuroblastoma era conhecido por apresentar a maior taxa de regressão espontânea entre os tumores malignos. Para os pesquisadores, seu trabalho ajudaria na melhor compreensão dos mecanismos de regressão espontânea de neuroblastomas e auxiliaria na identificação de abordagens terapêuticas ideais para pacientes com esses tumores.

Cabe ressaltar que, de acordo com o *International Neuroblastoma Staging System*, uma característica importante do neuroblastoma estágio 4S é que o tumor geralmente está associado a um bom prognóstico. A detecção de metástases hepáticas é importante porque confirma, em vários casos, o diagnóstico de neuroblastoma. Normalmente, o curso de uma gravidez não é alterado quando um neuroblastoma fetal é detectado no pré-natal com a utilização da USG e/ou ressonância magnética fetal. Para tumores com características biológicas e clínicas favoráveis, aconselha-se o seguimento sem qualquer tratamento, reservando o tratamento cirúrgico para os casos de mau prognóstico (WERNER et al., 2016).

Conclusão

O neuroblastoma fetal possui ótimo prognóstico, e relatos de remissão tumoral espontânea são comuns. Entretanto, é necessária cautela frente a este tipo tumor, visto que é possível que ocorram metástases *in utero* ou compressão da medula espinal do feto/neonato. Destaca-se a importância de exames de imagem, principalmente a USG e RM pré-natais para a identificação prévia do neuroblastoma, e pós-parto para a identificação do estadiamento do tumor. Outrossim, os tumores classificados em 4S são de melhor prognóstico, com a possibilidade de remissão espontânea.

Referências

AMLER, L. C. et al. Identification and characterization of novel genes located at the t(1;15)(p36.2;q24) translocation breakpoint in the neuroblastoma cell line NGP. **Genomics**, v. 64, n. 2, p. 195-202, 1 mar. 2000.

CHEN, C. P. et al. Clinical and perinatal sonographic features of congenital adrenal cystic neuroblastoma: a case report with review of the literature. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 10, n. 1, p. 68-73, jul. 1997.

DAVIS, J. et al. Diagnosis of neonatal neuroblastoma with postmortem magnetic resonance imaging. **Radiology Case Reports**, v. 12, n. 1, p. 191-195, mar. 2017.



DELAHAYE, S. et al. Prenatal diagnosis of dumbbell neuroblastoma. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 31, n. 1, p. 92-95, jan. 2008.

DEMARCO, R. T. et al. Congenital neuroblastoma: a cystic retroperitoneal mass in a 34-week fetus. **The Journal of Urology**, v. 166, n. 6, p. 2375, dez. 2001.

ELSAYES, K. M. et al. Adrenal masses: mr imaging features with pathologic correlation. **Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 24 Suppl 1, p. S73-86, out. 2004.

FISHER, J. P. H.; TWEDDLE, D. A. Neonatal neuroblastoma. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 17, n. 4, p. 207-215, ago. 2012.

FORMAN, H. P. et al. Congenital neuroblastoma: evaluation with multimodality imaging. **Radiology**, v. 175, n. 2, p. 365-368, maio 1990.

KOESTERS, R. et al. Human eukaryotic initiation factor EIF2C1 gene: cDNA sequence, genomic organization, localization to chromosomal bands 1p34-p35, and expression. **Genomics**, v. 61, n. 2, p. 210-218, 15 out. 1999.

KÖKSAL, Y. et al. Bilateral adrenal cystic neuroblastoma with hepatic and splenic involvement in a newborn. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 27, n. 12, p. 670-671, dez. 2005.

LEE, S. Y. et al. Congenital bilateral cystic neuroblastoma with liver metastases and massive intracystic haemorrhage. **The British Journal of Radiology**, v. 71, n. 851, p. 1205-1207, nov. 1998.

LONERGAN, G. J. et al. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. **Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 22, n. 4, p. 911-934, ago. 2002.

LUIS, A. L. et al. [Congenital neuroblastomas]. **Cirurgia Pediátrica: Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Cirugia Pediátrica**, v. 17, n. 2, p. 89-92, abr. 2004.

OMOSEEBI, O. et al. Neonatal neuroblastoma with adrenal primary and metastasis to the liver: A case report and a review of literature. **African journal of paediatric surgery: AJPS**, v. 13, n. 4, p. 217-222, dez. 2016.

SUL, H. J.; KANG, D. YOUNG. Congenital neuroblastoma with multiple metastases: a case report. **Journal of Korean Medical Science**, v. 18, n. 4, p. 618-620, ago. 2003.

TIAN, C.; CHEN, L.; ZHU, C. [An adrenal neuroblastoma regression diagnosed and followed by ultrasound: a case report]. **Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences**, v. 42, n. 2, p. 233-235, 28 fev. 2017.

WERNER, H. et al. Fetal neuroblastoma: ultrasonography and magnetic resonance imaging findings in the prenatal and postnatal IV-S stage. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 59, n. 5, p. 407-410, 2016.