



AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Isadora Hott de Abreu

Jackeline Vargas Caires

Kenny de Paula Alves Albéfaro

**NEUROBLASTOMA CONGÊNITO: Diagnóstico
Precoce e Revisão de Literatura - Um Relato de
Caso Promissor**

IPATINGA - MG

2024

Isadora Hott de Abreu
Jackeline Vargas Caires
Kenny de Paula Alves Albéfaro

**NEUROBLASTOMA CONGÊNITO: Diagnóstico
Precoce e Revisão de Literatura - Um Relato de
Caso Promissor**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Fafya Faculdade de Ciências Médicas de
Ipatinga, como requisito parcial à graduação no
curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Fabiana Melato Caetano e
Sousa Clemencio.

Prof.^a coorientadora: Melissa Araújo Ulhôa
Quintão.

IPATINGA- MG

2024

NEUROBLASTOMA CONGÊNITO: Diagnóstico Precoce e Revisão de Literatura – Um Relato de Caso Promissor

Isadora Hott de Abreu¹; Jackeline Vargês Caires¹, Kennya de Paula Alves Albéfaro¹;
Melissa Araújo Uihôa²; Fabiana Melato Caetano e Sousa Clemencio.³

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora do TCC.

3. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: o neuroblastoma é uma neoplasia maligna que afeta células nervosas simpáticas, principalmente na medula adrenal. Essa patologia é recorrente na infância, sendo frequentemente diagnosticada no primeiro ano de vida e majoritariamente no sexo masculino. Ela apresenta desafios tanto em relação à detecção precoce quanto ao manejo terapêutico. **Objetivo:** relatar o caso de um paciente com neuroblastoma congênito, seguido de uma revisão narrativa da literatura, com ênfase na descrição do processo diagnóstico, das opções terapêuticas e seguimento ambulatorial. **Método:** este estudo consiste em um relato de caso e revisão de literatura narrativa. A coleta de dados foi realizada em entrevistas com a família, aplicação de formulário online e avaliação de exames laboratoriais e de imagem utilizados no diagnóstico. Os artigos científicos selecionados para análise foram publicados no período de 2018 a 2024, utilizando os operadores booleanos AND e OR, nas plataformas PubMed, ScienceDirect, Biblioteca Virtual em Saúde e Scielo. Os critérios de inclusão abrangem artigos e relatos de caso nos idiomas português, inglês e espanhol, com acesso ao texto completo em formato eletrônico. Os critérios de exclusão contemplam teses, capítulos de teses, anais de congressos ou conferências, livros acadêmicos, relatórios técnicos e científicos, além de documentos ministeriais. **Relato do caso:** criança, 2 anos de idade atualmente, diagnosticada com tumoração em adrenal direita no 1º mês de vida, confirmado neuroblastoma congênito após ressecção cirúrgica e análise histopatológica. Massa cística detectada em ultrassom de vias urinárias pós natal realizado em virtude de dilatação na pelve renal esquerda identificada em ultrassonografia morfológica do 2º trimestre. Frente ao rápido aumento da lesão, 40% em 15 dias, optou-se pela ressecção cirúrgica. O estadiamento diagnóstico do neuroblastoma indicou acompanhamento regular até os 10 anos de idade. **Conclusão:** o caso apresentado reforça importância do diagnóstico precoce para sucesso no tratamento do neuroblastoma congênito. Após a remoção completa da lesão, o paciente permanece estável e com desenvolvimento adequado, sem necessidade de outras intervenções. A rápida detecção do neuroblastoma está diretamente relacionado ao sucesso no tratamento cirúrgico, menor incidência de metástases e melhor sobrevida do paciente.

Palavras-chave: Neuroblastoma. Câncer de adrenal. Neoplasia do SNC.

Introdução

O neuroblastoma é uma doença maligna embrionária que se origina nas células nervosas precoces, chamadas células ganglionares simpáticas, e se desenvolve no sistema nervoso simpático, sendo a maioria dos tumores encontrados na medula adrenal. Estudos revelaram que a origem do neuroblastoma advém dos precursores das células de Schwann, que posteriormente se tornarão células potentes para diferenciação, podendo se apresentar de diferentes formas, desde tumores benignos (ganglioneuromas) até tumores malignos (neuroblastomas). Embora a maioria dos casos surja na glândula adrenal, eles também podem ocorrer no mediastino posterior (Sperling, 2021; Wang-Lu, 2023).

Nesse contexto, o neuroblastoma é o tipo mais comum de tumor sólido maligno que se desenvolve fora do crânio durante a infância, representando um dos cânceres mais frequentemente identificados durante o primeiro ano de vida e manifestando-se de forma expressiva em crianças com menos de 5 anos, com uma predominância significativa no sexo masculino. Posto isso, as estatísticas indicam uma taxa anual de ocorrência de 10,5 casos por milhão de crianças com menos de 15 anos, resultando em aproximadamente 700 novos casos a cada ano nos Estados Unidos. No Brasil, foi observada uma incidência de 5,9 casos por milhão de habitantes com menos de 15 anos (Lucena *et al.*, 2018).

Devido à tendência do neuroblastoma em se infiltrar ou invadir estruturas abdominais adjacentes, as intervenções cirúrgicas representam desafios significativos, muitas vezes resultando em complicações graves relacionadas ao procedimento e, em certos casos, até em mortalidade. Isso ocorre, pois a doença é comumente identificada em estágios avançados, uma vez que metade dos novos casos relatados já apresentam metástases em linfonodos regionais, medula óssea, ossos, fígado e pele. O protocolo de tratamento convencional envolve quimioterapia, cirurgia de ressecção e/ou radioterapia. No entanto, apesar dos progressos recentes na terapia, a taxa de sobrevivência em cinco anos para pacientes de alto risco consiste entre 40-50% (Bayeva, 2021; Ren, 2024).

O objetivo do estudo é relatar a história clínica de um paciente diagnosticado com neuroblastoma congênito após o nascimento, seguido de uma revisão de literatura narrativa, focada em descrever o seu diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

Método

Trata-se de um relato de caso com revisão narrativa de literatura. O estudo refere-se a uma criança do sexo masculino, portador de neuroblastoma congênito. Por intermédio da pediatra, durante uma consulta de puericultura, foi proposto aos pais do paciente a participação no estudo em questão e apresentação do TCLE (APÊNDICE A). As informações para este trabalho foram obtidas por meio de uma entrevista online com a família, aplicação de formulário no Google Forms e análise de resultados dos métodos diagnósticos, que compreendem exames de imagem, genéticos e bioquímicos, aos quais o paciente foi submetido. O formulário do Google Forms está anexado (APÊNDICE B).

Foram utilizadas para a revisão de literatura palavras-chave que se encontram nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): neuroblastoma, câncer de adrenal, neoplasia do SNC. E os operadores booleanos AND e OR, como exemplo “neuroblastoma” AND “câncer de adrenal”, “câncer de adrenal” OR “neoplasia do SNC”, “neuroblastoma” AND “neoplasia do SNC”. As informações foram obtidas por meio do acesso às bases de dados: National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e ScienceDirect. O recorte temporal dos dados das pesquisas foi de 2018 a 2024.

Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos e relatos de caso escritos em português, inglês e espanhol com disponibilidade de texto completo em suporte eletrônico. E os critérios de exclusão foram teses, capítulos de teses, anais de congressos ou conferências, livros acadêmicos, relatórios técnicos e científicos e documentos ministeriais.

Todos os artigos identificados tiveram, inicialmente, a avaliação com base em seus títulos e resumos. Para análise dos dados, foram utilizados 29 artigos que atenderam aos critérios pré-estabelecidos e, desta forma, elegidos para análise completa.

Relato do caso

Trata-se de uma criança do sexo masculino, atualmente com 2 anos de idade, raça parda, com diagnóstico confirmado de neuroblastoma congênito de adrenal direita após ressecção cirúrgica de lesão cística e análise histopatológica, nos primeiros meses de vida.

Sua mãe, primigesta e sem histórico de abortos prévios, foi diagnosticada com diabetes mellitus gestacional, controle com dieta, sem uso de insulina. Acompanhamento pré natal regular, alto risco, sem outras complicações.

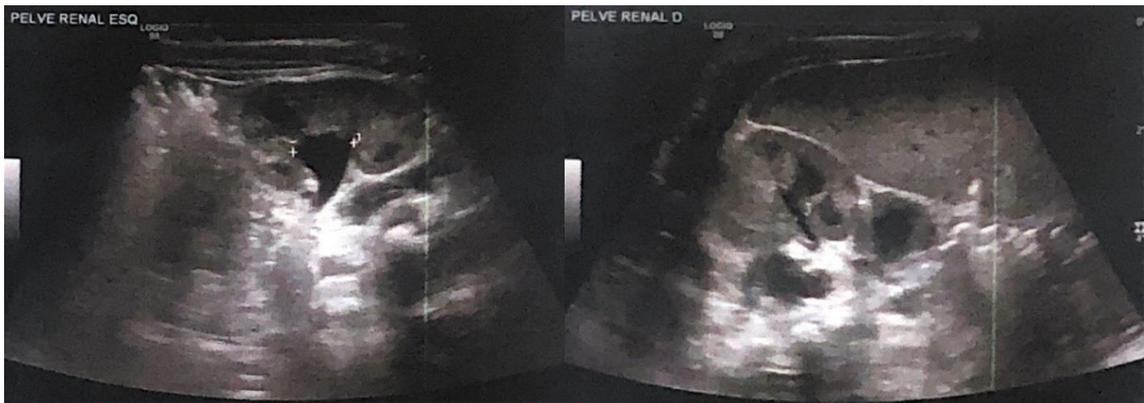
Durante o seguimento pré-natal, foi realizada ultrassonografia (US) morfológica do segundo trimestre, às 20 semanas e 6 dias de gestação, revelando a presença de dilatação da pelve renal esquerda, sem outras anormalidades. Em resposta a esta alteração, uma consulta pré-natal pediátrica foi agendada com o propósito de buscar orientações, onde foi decidido que o acompanhamento iniciaria com novo exame de imagem após o nascimento.

O paciente nasceu, via de parto vaginal, sem intercorrências, com 37 semanas e 5 dias de gestação, pesando 3,094 kg, medindo 47,5 cm e APGAR 8/9. Nos primeiros dias de vida, evoluiu com icterícia e a dosagem sérica de bilirrubinas indicou necessidade de fototerapia.

Foram feitos exames que incluíram a dosagem de bilirrubina total, indireta e direta, com aumento significativo e teste do pezinho (PKU- Master), que revelou deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), confirmada em teste genético posterior.

Em seguimento, na consulta do primeiro mês de vida, a pediatra solicitou um US do aparelho urinário para avaliar a dilatação da pelve renal esquerda observada no US morfológico de 2º trimestre. O exame confirmou a alteração renal à esquerda, e revelou uma formação cística multinodulada entre o rim direito e o lobo direito do fígado, de limites definidos, conteúdo anecóico e sem sinais de componente sólido, medindo 2,7 x 1,7 x 2,1 cm (Figura 1). Tal achado sugeriu a hipótese de lesão cística de supra-renal a esclarecer, considerando como diagnóstico diferencial principal o pseudocisto hemorrágico, sem afastar a possibilidade de neuroblastoma congênito. Diante disso, o paciente foi encaminhado para consulta com o oncologista pediátrico.

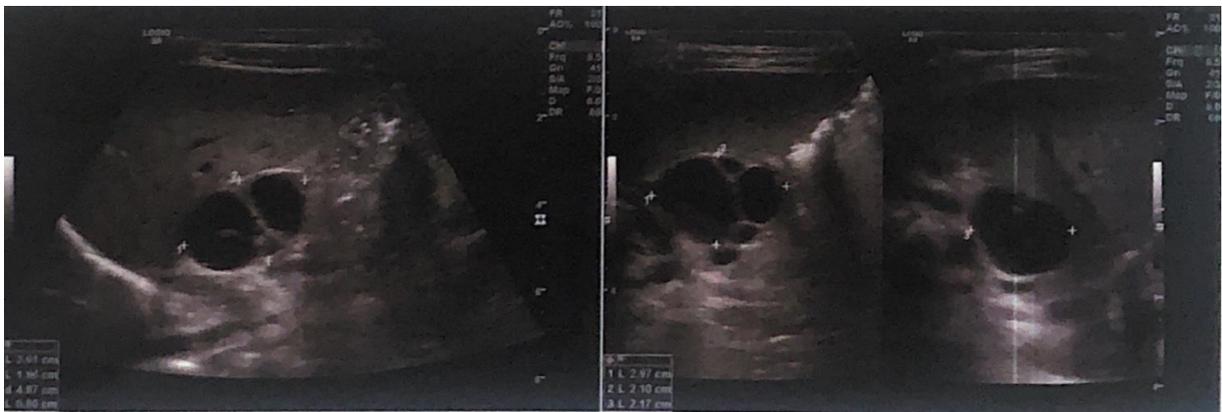
Figura 1- US aparelho urinário



Fonte: Dados cedidos pela responsável.

Em sua primeira consulta com o oncologista, foi solicitada a realização de um novo US, agora de abdome total. Neste exame foi constatado o aumento de 40% na lesão observada entre rim direito e fígado, na topografia da adrenal direita, e manteve-se dilatação do trato urinário à esquerda, notando-se redução da medida da pelve renal em comparação ao exame prévio (Figura 2).

Figura 2 – US de Abdome Total.



Fonte: Dados cedidos pela responsável.

Visando buscar o diagnóstico mais preciso no momento, uma vez que a massa teve crescimento expressivo, foram realizados exames laboratoriais (Quadro 1). Os exames alterados de ureia, creatinina, fósforo e potássio são achados inespecíficos para serem correlacionados com a lesão. Já as variações de bilirrubina total, indireta, direta e transaminase oxalacética podem ser explicadas pela deficiência de G6PD.

Os resultados que estão dentro da faixa de normalidade englobam os níveis de transaminase pirúvica, cloro, magnésio, sódio, albumina, desidrogenase láctica, ferritina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial (TA/TC), ácido vanilmandélico (VMA), ácido homovanílico (HVA), enolase neuronal específica (NSE), hemácias, hemoglobina, hematócrito, VCM, HCM, CHCM, RDW, leucócitos e plaquetas automação. Sendo VMA, HVA e NSE muito relevantes para o diagnóstico.

Quadro 1- Exames laboratoriais alterados para avaliação geral do paciente.

DATA	EXAME	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
30/04/2022	Ureia	9 mg/dL	15- 55 mg/dL
	Creatinina	0,19 mg/dL	0,72 -1,25 mg/dL
	Fósforo	6,3 mg/dL	2,4 - 5,1 mg/dL
	Potássio	5,3 mmol/L	3,5 - 5,1 mmol/L
	Bilirrubina total	3,83 mg/dL	0,30-1,20 mg/dL
	Bilirrubina indireta	3,14 mg/dL	0,00-0,80 mg/dL
	Bilirrubina direta	0,69 mg/dL	0,00-0,20 mg/dL
	Transaminase oxalacética	44 u/L	Inferior a 34 u/L

Fonte: Dados cedidos pela responsável.

Devido às alterações ultrassonográficas evidenciando crescimento expressivo da lesão, apesar da suspeita maior de pseudocisto hemorrágico, foi indicada a adrenalectomia direita via videolaparoscópica para ressecção diagnóstica/terapêutica oncológica, uma vez que não houve evidências de linfonodomegalias associadas.

Subsequente à cirurgia, foi realizada a análise anatomopatológica, genética e imunohistoquímica da peça retirada (Quadro 2), confirmando o diagnóstico de neuroblastoma de subtipo indiferenciado, com gene N-MYC não amplificado.

Quadro 2 - Exames laboratoriais da confirmação diagnóstica.

DATA	EXAME	RESULTADO
30/05/2022	Anatomopatológico	Glândula suprarrenal com proliferação de células pequenas, monomórficas e hipercromáticas.
06/06/2022	Imuno-histoquímica	Positivo para CD56, cromogranina, sinaptofisina e PGP9.5. Negativo para ALK- 1, Desmina, GFAP, Proteína S100. Os aspectos morfológicos associados ao perfil imunohistoquímico favorecem o diagnóstico de neuroblastoma, subtipo indiferenciado.
12/07/2022	Deteção de amplificação do gene N-MYC	Ausência de amplificação do gene N-MYC pesquisada pelo método de FISH.

Fonte: Dados cedidos pela responsável.

Após a ressecção cirúrgica, foi realizado um novo US de abdome total para reavaliação do quadro, que identificou nova redução na dilatação da pelve renal esquerda, sem outros achados. Em seguimento, o paciente foi submetido à biópsia bilateral de medula óssea (Quadro 3), como parte do estadiamento da doença. Ainda foi submetido a exames de imagem: radiografia (Rx) de tórax, tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdominopélvica e cintilografia com metaiodobenzilguanidina– Iodo 123 (123I-MIBG), todos dentro dos padrões da normalidade.

Quadro 3- Resultado da biópsia bilateral de medula óssea

DATA	EXAME	RESULTADO
04/07/2022	Anatomopatológico de biópsia bilateral de medula óssea	Parênquima medular normocelular, com ausência de fibrose ou depósitos de ferro.
13/07/2022	Imuno-histoquímica de biópsia bilateral de medula óssea	Positiva para CD34 (células imaturas), fator VIII (megacariócitos), mieloperoxidase (células de linhagem granulocítica), CD71 (células de linhagem eritróide). Negativa para sinaptofisina. Não se identifica neoplasia nas amostras.

Fonte: Dados cedidos pela responsável.

No decorrer de 4 meses, após estadiamento, foram realizados novos exames laboratoriais e de imagem, sendo todos os achados dentro do padrão da normalidade. Tais exames permitem avaliar o controle da doença após tratamento de ressecção cirúrgica.

Adicionalmente, em relação aos testes laboratoriais conduzidos após a adrenalectomia direita, aqueles que se associavam ao neuroblastoma incluíam a análise dos níveis de HVA, VMA e NSE. É digno de nota, que apenas os resultados da NSE estavam abaixo do intervalo de referência, o que possui significância clínica considerável para o diagnóstico do neuroblastoma, dado o seu papel como marcador tumoral.

Sendo assim, o paciente, após diagnóstico de neuroblastoma congênito de adrenal direita, submetido a ressecção cirúrgica completa como opção terapêutica, apresenta tipo neoplásico da lesão caracterizado pela não amplificação do gene N-MYC, com estadiamento (Figura 3 e 4, respectivamente) definido como estágio 1 pelo Sistema Internacional de Estadiamento do Neuroblastoma (INSS) e L1 pelo Sistema Internacional de Estadiamento do Neuroblastoma para Grupos de Risco (INGRSS), associado aos Fatores de Risco Definidos por Imagem (IDRF), que se localiza na Figura 5.

Atualmente, o paciente encontra-se em seguimento ambulatorial oncológico programado com controle trimestral até o 3º ano de vida e programação subsequente de acordo com a evolução do quadro.

Figura 3- Estadiamento segundo INSS- Sistema Internacional de Estadiamento do Neuroblastoma.



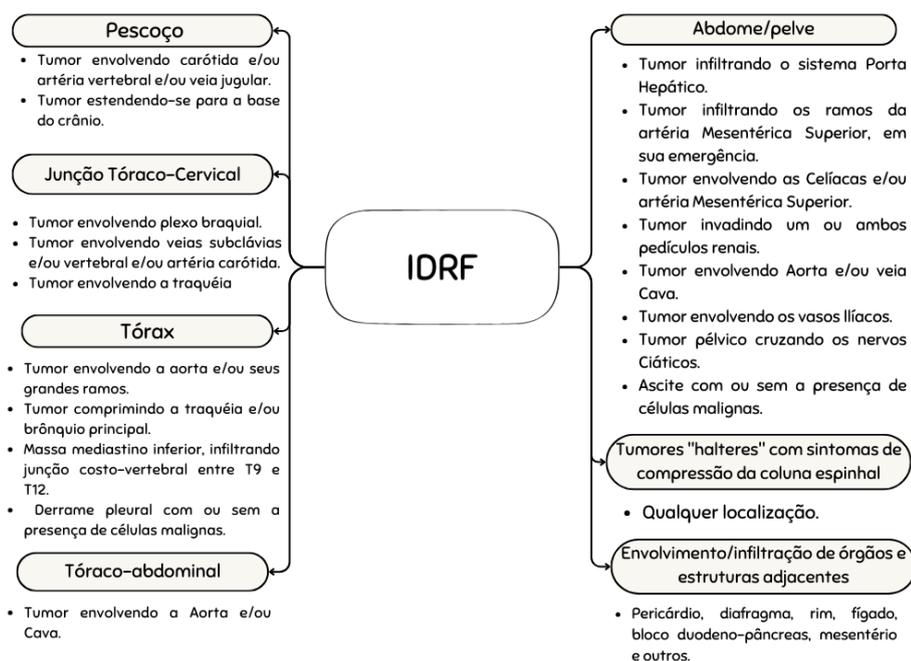
Fonte: Adaptado de Naranjo *et al.*, 2018.

Figura 4- Estadiamento segundo INGRSS- Sistema de Internacional de Estadiamento do Neuroblastoma para Grupos de Risco.



Fonte: Adaptado de Lanza *et al.*, 2019.

Figura 5- Critérios para o IDRF- Fatores de risco definidos por imagem.



Fonte: Adaptado de Lanza *et al.*, 2019.

Dessa forma, deverá seguir o acompanhamento oncológico contínuo e regular até os 10 anos de idade, que inclui exames laboratoriais e de imagem trimestrais, além de cintilografia com (123I-MIBG) semestralmente.

Até o presente momento deste estudo, o paciente apresenta estabilidade clínica e laboratorial, com crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor adequados para a idade. Um panorama do caso descrito se encontra na Figura 6.

Figura 6- Linha do tempo do relato de caso.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Revisão da literatura

DEFINIÇÃO

O neuroblastoma é um tumor que se origina de células da crista neural em divisão ativa e acumulam diversas mutações e rearranjos moleculares, apresentadas como massa tumoral ao longo da linha média do corpo e manifestando-se mais

comumente nas glândulas suprarrenais ou nos gânglios paraespinais torácicos, abdominais ou cervicais nos primeiros anos de vida (Oliveira *et al.*, 2021).

EPIDEMIOLOGIA

Com base em estudos epidemiológicos, concluiu-se que o neuroblastoma é quase exclusivamente um câncer infantil, sendo o terceiro mais comum. Ele é responsável por cerca de 15% das mortes por câncer pediátrico nos Estados Unidos e com uma taxa de sobrevivência em pacientes de alto risco inferior a 50%. Previamente, os pacientes de baixo risco ou intermediário, com características tumorais biológicas favoráveis, apresentam altas taxas de sobrevida. Desse modo, a idade média de diagnóstico é aos 17,3 meses, com 40% dos casos diagnosticados antes de um ano de idade. Além disso, é mais frequente em crianças brancas do que negras, mas essa disparidade diminui com a idade. Assim, são mais comuns em meninos do que em meninas e cerca de 1.200 novos casos de são diagnosticados por ano nos Estados Unidos e na Europa (Yang; Zheng; Dong, 2023).

FATORES DE RISCO

A etiologia do tumor não é totalmente elucidada. Entretanto, estudos mostram que a manifestação precoce dessa neoplasia sugere a possível influência de eventos ambientais anteriores à concepção ou durante a gestação, enfatizando a exposição a substâncias como medicamentos, hormônios ou vírus. Com isso, percebe-se que certos fatores maternos, como o consumo de opióides durante a gravidez, deficiência de folato, diabetes mellitus gestacional e tamanho inadequado para a idade gestacional, parecem aumentar o risco de desenvolvimento dessas neoplasias (Campbell *et al.*, 2020).

Ademais, a doença demonstra uma notável diversidade biológica e genética, resultante da interação complexa de vários genes condutores e supressores, tanto codificantes quanto não codificantes. Tais genes operam dentro de redes reguladoras, desempenhando papéis cruciais na manifestação ou modulação do fenótipo da doença (Nguyen; Thiele, 2021).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os neuroblastomas são tumores que podem surgir em diversas partes do sistema nervoso simpático, e por isso, a sintomatologia é variada e depende do local do tumor e da extensão da doença. A apresentação clínica inclui desde pacientes assintomáticos até aqueles com repercussões moderadas a graves como massas abdominais, dor abdominal, equimoses periorbitais, compressão medular, diarreia secretora, anemia, proptose, heterocromia iridis, hipertensão e sintomas sistêmicos inespecíficos, como febre e perda de peso. Caso haja envolvimento hepático, este pode causar problemas respiratórios graves, exigindo tratamento, embora alguns tumores possam regredir sem intervenção (Sung *et al.*, 2021).

Desta forma, cerca de 40% dos pacientes com neuroblastoma apresentam a doença localizada, com variação na gravidade dos sintomas. Alguns podem desenvolver síndromes paraneoplásicas, sendo a mais comum a síndrome opsoclonia-mioclonia, que afeta de 2 a 4% dos casos. Esta síndrome causa movimentos oculares rápidos e involuntários, espasmos musculares e ataxia. Embora esses pacientes tenham prognóstico favorável em relação ao tumor, muitos enfrentam déficits neurológicos a longo prazo (Yang; Zheng; Dong, 2023).

Em virtude disso, a evolução da doença apresenta uma ampla variação entre os pacientes, desde a recuperação espontânea sem tratamento (em pacientes com idade inferior a 1 ano) até o desenvolvimento de tumores metastáticos de alto risco com prognóstico desfavorável. Visto isso, para melhor adaptar o tratamento a essa diversidade de comportamentos da doença, são estabelecidos critérios de estratificação que definem grupos de risco. Essa estratificação depende de diversos fatores, incluindo a idade da criança, estágio da doença, resultados histopatológicos, status do oncogene N-MYC, ploidia do DNA, anomalias cromossômicas e outros aspectos biológicos (Rivera *et al.*, 2023).

DIAGNÓSTICO

IMAGEM

A US obstétrica pode detectar o neuroblastoma no pré-natal, conforme a precisão das imagens do terceiro trimestre, uma vez que a presença de massas adrenais é detectada a partir de 32 semanas, mas pode haver suspeita com 18 semanas. Diante disso, a primeira escolha para detectar neuroblastoma é a US,

especialmente se ocorrer no pescoço, abdome ou pelve. Os achados que sugerem a neoplasia são de massa cística ou sólida encapsulada adjacente e muitas vezes, acompanhada de linfadenopatia volumosa. Associado a isso, os neuroblastomas adrenais examinados com doppler apresentam uma variedade de aparências, incluindo fluxo periférico, ausência de fluxo ou vascularização interna dos aspectos hiperecogênicos da massa (Sperling, 2021; Littoij; Keiser, 2023).

Embora a US seja frequentemente o estudo radiológico inicial, a avaliação da localização nodal do tumor primário e da metástase deve ser realizada por TC ou ressonância magnética (RM). De modo que estender a imagem para o tórax e a pelve é necessário para avaliar possíveis locais metastáticos, principalmente se a doença primária for retroperitoneal. Assim, as imagens na TC revelam presença de massa heterogênea, podendo conter calcificações e a RM é útil para avaliar invasões no canal espinhal (Phelps *et al.*, 2019).

Como mencionado, a RM é útil para avaliar a extensão do tumor na medula espinhal orientando as decisões cirúrgicas. Apesar de ser mais sensível que a cintilografia com (123I-MIBG) para detectar lesões na medula óssea, a RM não consegue diferenciar entre doença ativa e tratada. Portanto, a varredura com 123I-MIBG é recomendada como primeira escolha para imagens funcionais, permitindo avaliação funcional e diferenciação entre tumores ativos e alterações pós-terapia. Ademais, a cintilografia óssea com Tc-metilenodifosfonato (MDP) e/ou a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 18F-fluorodeoxiglicose (FDG) são recomendadas para pacientes com resultados negativos na varredura com 123I-MIBG (Biassoni; Privitera, 2021).

LABORATORIAIS

Abrangendo os aspectos laboratoriais, certas características moleculares e citogenéticas do tumor estão correlacionadas com o prognóstico. Estes incluem amplificação do gene N-MYC, conteúdo de DNA e perda ou ganho de cromossomos inteiros ou parciais. Além disso, avaliações laboratoriais, incluindo hemogramas, análises químicas séricas e testes de função hepática e renal são utilizadas. Também são avaliados os níveis urinários de metabólitos de catecolaminas metabolizadas pelo tumor, como o VMA e HVA que auxiliam no diagnóstico e monitoramento da resposta da doença (Jain *et al.*, 2020).

Outra ferramenta útil para avaliar o tumor é a NSE. Esta enzima glicolítica está presente em tecidos neuronais e tumores, sendo um indicador tumoral sensível no neuroblastoma, correlacionando-se com a carga e os estágios do tumor. As concentrações séricas aumentadas de NSE frequentemente sinalizam um prognóstico desfavorável no neuroblastoma pediátrico. Contudo, a NSE não demonstra especificidade exclusiva para o neuroblastoma. Seus níveis elevados no soro também podem servir como indicativo valioso para outros tipos de cânceres neuroendócrinos (Li *et al.*, 2023).

HISTOLÓGICO

O diagnóstico final é confirmado histologicamente por meio de biópsia incisional com agulha, biópsia líquida do tumor primário ou biópsia excisional do local. Deste modo, a biópsia líquida permite a coleta e análise de biomarcadores derivados de tumores, incluindo células tumorais circulantes, como uma abordagem não invasiva que pode monitorar a progressão da doença em tempo real e avaliar longitudinalmente a eficácia do tratamento. Logo, até o momento, não existe um único biomarcador que possa ser usado para diagnóstico preciso de neuroblastoma. Portanto, são determinadas combinações técnicas dos níveis de metabólitos de catecolaminas, imagem, análise cromossômica e genética do DNA tumoral (Gomez *et al.*, 2022).

ESTADIAMENTO

O INSS classifica o estadiamento da doença com base na capacidade de remover o tumor por cirurgia. Assim, os estágios 01 e 02 incluem tumores localizados com potencial para remoção cirúrgica completa e parcial, respectivamente. Os tumores 2A, possuem linfonodos negativos para a doença, enquanto 2B, apresentam envolvimento linfático ipsilateral positivo. Já o estágio 03, deve preencher um dos seguintes critérios: presença de um tumor unilateral atravessando a linha média, com ou sem envolvimento de linfonodos; tumor localizado na área que se desenvolveu, porém já disseminou para linfonodos contralaterais; ou o tumor já possui extensão bilateral e é irressecável. Enquanto isso, o estágio 04 engloba qualquer tumor primário com disseminação para tecidos distantes, porém, não atende os critérios para o estágio 4S. Por fim, o estágio 4S refere-se a tumores primários localizados,

restritos à medula óssea (excluindo o osso cortical), fígado e pele em pacientes com menos de 12 meses de idade (Naranjo *et al.*, 2018; Littoij; Keiser, 2023).

Contudo, o INSS pode não ser adequado para estratificação pré-tratamento. Por isso, o INRGSS classifica tumores locorregionais como L1 e L2, dependendo da presença de IDRFs. Os IDRFs são características em imagens associadas a um prognóstico ruim, tendo como exemplo o tumor abdominal que invade a aorta e/ou a veia cava. Sendo assim, L1 seriam tumores que não cresceram em estruturas vitais e L2 possui, pelo menos, um IDRFs. Tumores metastáticos são designados como M, exceto aqueles com metástases especiais (MS), onde a metástase está confinada a tecidos específicos, como medula óssea (excluindo osso cortical), pele e fígado em pacientes com menos de 18 meses de idade (Lanza *et al.*, 2019; Jahangiri, 2023).

Portanto, com base em fatores clínicos (idade, estágio, diferenciação/maturação celular) e marcadores biológicos, as crianças são estratificadas em subgrupos de baixo risco, risco intermediário e alto risco. Esta estratificação de risco no diagnóstico considera a amplificação do N-MYC, doença localizada irrisecável com histologia desfavorável ou doença metastática ocorrendo em crianças com mais de 18 meses no momento do diagnóstico. Estes fatores se associam a mau prognóstico, tumores maiores, menos diferenciados, aumento da perda sanguínea, maior necessidade de cuidados na UTI no pós-operatório e hospitalização prolongada (Phelps *et al.*, 2019).

TRATAMENTO

Diante do diagnóstico de neuroblastoma, o procedimento inicial consiste na sua classificação conforme o nível de risco, como anteriormente delineado. Subsequentemente, o plano terapêutico será planejado levando-se em consideração essa categorização e as características individuais de cada paciente (Anderson; Majzner; Sondel, 2022).

BAIXO RISCO

Os pacientes de baixo risco, com tumores localizados e sem características desfavoráveis, geralmente podem ser tratados apenas com cirurgia, não sendo necessária a quimioterapia adjuvante. Em alguns casos, para pacientes com menos de 6 meses de idade, tumores pequenos e assintomáticos no estágio L1, a observação expectante é indicada. Para esses pacientes, recomendamos a

observação por meio de US seriadas da massa, com monitoramento de catecolaminas urinárias, sendo o VMA e HVA. Esses testes podem ser realizados a cada três semanas durante duas visitas, depois a cada seis semanas durante duas visitas, depois a cada 12 semanas durante duas visitas e, a seguir, a cada 24 semanas durante duas visitas. Caso haja alteração no tumor, reavaliar a frequência das avaliações e o tratamento (Paul *et al.*, 2023).

RISCO INTERMEDIÁRIO

Os neuroblastomas de risco intermediário, geralmente são tratados com quimioterapia, seguidos ou não de ressecção cirúrgica. O objetivo do tratamento é fornecer uma duração suficiente de quimioterapia para atingir, pelo menos, 50% de redução das massas de tecidos moles e resolução da doença metastática. Ainda assim, é importante salientar que a radioterapia deve ser restrita aos cenários de progressão da doença, apesar da cirurgia ou quimioterapia (Littoij; Keiser, 2023).

Visto isso, o período de tratamento com quimioterapia geralmente varia de 6 a 24 semanas e é personalizado com base nas características específicas do tumor, tanto em termos de sua histologia quanto de sua biologia. Por exemplo, pacientes submetidos a tratamentos mais prolongados geralmente apresentam tumores com características histológicas desfavoráveis (Anderson; Majzner; Sondel, 2022).

Contudo, a abordagem cirúrgica inicial agressiva não é incentivada, a menos que a remoção do tumor possa ser realizada sem colocar em risco as estruturas vitais adjacentes. A quimioterapia pré-operatória pode reduzir o tamanho do tumor, facilitando sua remoção, ou até mesmo eliminar a necessidade de intervenção cirúrgica. Todavia, a cirurgia é recomendada para pacientes que não alcançam uma resposta muito boa à quimioterapia inicial, com base na avaliação geral do risco do paciente (Biassoni; Privitera, 2021).

ALTO RISCO

Por fim, o tratamento de alto risco requer uma combinação de abordagens terapêuticas, que inclui quimioterapia de indução, ressecção cirúrgica de tumores, transplante de células-tronco, radioterapia e imunoterapia. Apesar da terapia multimodal, as taxas de sobrevivência permanecem baixas (aproximadamente 50%) e os melhores resultados têm o custo de uma toxicidade alta (Rivera *et al.*, 2023).

O tratamento geral de alto risco consiste em três fases principais. Inicialmente, há a fase de indução, que engloba ciclos de quimioterapia com doses intensivas e cirurgia para ressecção local. A ressecção cirúrgica do tumor deve ser realizada por cirurgião pediátrico com experiência na ressecção de tumores extensos e infiltrantes. A ressecção deve ser realizada após vários ciclos de quimioterapia de indução, quando o tumor é menor e menos invasivo (Park; Cheung, 2020; Paul *et al.*, 2023).

Em seguida, vem a fase de consolidação, que inclui quimioterapia em altas doses seguidas de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em tandem e radioterapia. A radioterapia no leito do tumor primário é administrada ao fim da terapia de consolidação e auxilia na prevenção da recorrência local do tumor. Já o transplante em tandem, apresentou melhores resultados em relação aos transplantes únicos, para pacientes de alto risco (Li *et al.*, 2023).

Por último, há a fase de manutenção que visa a doença residual mínima. Este inclui o tratamento com ácido retinóico, um agente biológico com capacidade de divisão celular, que reduz o risco de recidiva após altas doses de quimioterapia e transplante de células-tronco, além de imunoterapia utilizando dinutuximabe. A expressão de GD2 é um alvo terapêutico atrativo devido à sua abundância, independentemente do estágio da doença, e sua limitada expressão em outros tipos de células. Ao direcionar especificamente a expressão de GD2 no neuroblastoma com anticorpos monoclonais, ocorre a fagocitose de células tumorais, o que aumenta sua utilidade como antígeno para imunoterapia direcionada. A indução e o transplante de células tronco seguidos de terapia com anticorpos anti-GD2 resultaram em cura a longo prazo. Além disso, observou-se uma melhoria significativa com respostas precoces, redução dos volumes tumorais e aumento da sobrevida livre de eventos em dois anos (Aravidan N; Herman; Aravidan S, 2020).

PROGNÓSTICO

O prognóstico para pacientes de baixo e moderado risco apresenta altas taxas de sobrevivência, superior a 85%. No entanto, para crianças com doença de alto risco, a taxa de sobrevivência a longo prazo é de cerca de 50%, apesar de tratamentos intensivos. Desta forma, é crucial manter o acompanhamento ambulatorial com exames clínicos e radiológicos nos primeiros anos para detectar possíveis recaídas. Após cinco anos, o acompanhamento continua anualmente, focando na detecção de sequelas como malignidades secundárias, déficits

cognitivos, toxicidade cardíaca, doença renal crônica, endocrinopatias e escoliose. A frequência da vigilância depende da extensão da doença e do tratamento recebido (Lucena *et al.*, 2018).

Discussão

O neuroblastoma é um tipo de tumor embrionário que se desenvolve devido à proliferação descontrolada das células da crista neural. Embora possa se manifestar em vários locais da cadeia simpática, a glândula adrenal é sua localização primária na grande maioria das vezes. É predominantemente um câncer infantil, sendo mais comum em crianças de raça branca e do sexo masculino, o que contrasta com o paciente de raça parda. O diagnóstico é frequente no primeiro ano de vida, ocorrendo em torno de 17,3 meses (Borba *et al.*, 2022).

A avaliação de outros relatos de caso, como Cavalho *et al.* (2023), Karray *et al.* (2023) e Martinez *et al.* (2018), fortalecem a ideia que estes tumores possuem maior prevalência no sexo masculino, concordando com o nosso paciente, assim como visto por Yang, Zheng e Dong (2023).

Segundo Jain *et al.* (2020), os sintomas são inespecíficos, podendo incluir massa palpável em abdome, dor abdominal, febre, anemia, obstrução intestinal, e até mesmo pacientes assintomáticos. Entretanto, Nebesniak e Neto (2022), afirmam que, para suspeitas intraútero, é possível observar dilatação na pelve renal devido ao tumor em US morfológico de segundo trimestre, corroborando os achados do paciente estudado.

Os estudos de Phelps *et al.* (2019), Sperling (2021) e Karray *et al.* (2023), mostram que o diagnóstico é realizado por meio da avaliação dos métodos de imagem, laboratoriais e por biópsia. A presença de lesões multinodulares e heterogêneas ao exame de imagem sugere a presença de massas no local. Além disso, a dosagem dos níveis urinários de VMA, HVA e NSE, juntamente com a avaliação da amplificação ou não do gene N-MYC são analisados. Com relação ao paciente analisado, no US de abdome, houve presença de lesão cística, multinodular, com conteúdo anecóico e sem sinais de componente sólido, sugestivo de pseudocisto hemorrágico. As dosagens de VMA e HVA mantiveram-se sem alterações substanciais, sendo que o valor de NSE apresenta-se alterado apenas uma vez. Ademais, os achados da biópsia identificaram proliferação de células pequenas, monomórficas e hiper cromáticas em glândula adrenal direita, sem

amplificação do gene N-MYC, confirmando o diagnóstico de neuroblastoma congênito de adrenal direita.

Além disso, de acordo com Biassoni e Privitera (2021), a cintilografia com (123I-MIBG) é usada para detectar lesões que se estenderam para medula e é recomendada como primeira escolha para imagens funcionais, sendo que o paciente estudado não apresentou alterações em tal exame ou em biópsia de medula óssea. Com relação ao estadiamento, o neuroblastoma estágio 1 (INSS) e L1 (INGRSS), como mostra Jahangiri (2023) e Littoij e Keiser (2023), inclui tumores localizados com potencial para remoção cirúrgica completa e tumores locorregionais, não havendo metástase para estruturas vitais, respectivamente, como apresentado no caso em questão.

Logo, o diagnóstico dos tumores foi confirmado por biópsia e o gene N-MYC não foi amplificado em todos os relatos de caso avaliados, traduzindo-se em diminuição do risco tumoral, assim como o paciente em questão neste estudo. Visto isso, para Jain *et al.* (2020), Littoij e Keiser (2023), Biassoni e Privitera (2021), a biópsia apresenta-se como ferramenta fundamental para o diagnóstico, podendo associar-se a dosagem de VMA e HVA, função hepática e renal, hemograma, dosagem de NSE, além de exames de imagem. Porém, a presença desses exames laboratoriais não foi solicitada em todos os relatos de caso analisados, excetuando-se os exames de imagem, que foram pedidos por todos.

Para Paul *et al.* (2023), o tratamento para pacientes de baixo risco é realizado apenas com cirurgia, não sendo necessária a quimioterapia adjuvante, visto que o tumor é localizado e não apresenta características desfavoráveis, como o paciente do estudo. O seguimento deve ser contínuo com o oncologista por meio de exames, de forma individualizada. Similarmente, o paciente realiza exames seriados trimestrais de lactato desidrogenase, VMA, VHA, hemograma, NSE, além de TC de tórax e TC abdominopélvica. Além disso, será necessário submeter-se a cintilografia com (123I-MIBG) semestralmente.

Por fim, o tratamento instituído também corrobora com os estudos de Paul *et al.* (2023), Littoij e Keiser (2023) e Rivera *et al.* (2023), correlacionando cada intervenção necessária ao estadiamento de risco dos pacientes. O quadro comparativo 4, resume os achados encontrados.

Quadro 4- Comparação entre os relatos de caso

Variáveis	Paciente do estudo	Karray <i>et al.</i> (2023)	Carvalho <i>et al.</i> (2023)	Borba <i>et al.</i> (2022)	Martinez <i>et al.</i> (2018)
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Feminino	Masculino
Idade	2° mês de vida	36 meses	3 meses	16 meses	1° hora de vida
Sintomas	Assintomático	Distensão abdominal	Distensão abdominal, sudorese, irritabilidade	Distensão abdominal, febre, irritabilidade	Desconforto respiratório e palidez intensa
Diagnóstico	Biópsia	Biópsia	Biópsia	Biópsia	Biópsia
Estadiamento	1 (INSS) e L1 (INGRSS)	----	4S (INSS)	4S (INSS)	L2 (INGRSS)
N-MYC	Não amplificado	Não amplificado	Não amplificado	Não amplificado	Não amplificado
Tratamento	Ressecção cirúrgica	Ressecção cirúrgica	Quimioterapia	Quimioterapia Transplante autólogo de medula óssea Radioterapia	Quimioterapia

Fonte: Martinez *et al.* (2018), Borba *et al.* (2022), Carvalho *et al.* (2023), Karray *et al.* (2023).

Conclusão

Conclui-se que o neuroblastoma representa um desafio significativo, com taxas de sobrevida variáveis de acordo com a estratificação de risco da doença. O caso apresentado descreve o diagnóstico precoce e ressecção cirúrgica bem-sucedidos de um lactente com neuroblastoma de adrenal direita, sem necessidade de outras intervenções. Com isso, durante todo o tratamento apresentou estabilidade clínico/laboratorial e um bom desenvolvimento.

Logo, tanto a idade quanto o estadiamento no momento do diagnóstico são importantes para o prognóstico do paciente, além de influenciar as medidas de tratamento, que podem variar de expectantes a multi modalidades terapêuticas, visando menor incidência de metástases e melhor sobrevida do paciente.

Por fim, a cooperação entre a equipe multidisciplinar, pesquisadores e cuidadores é crucial para melhorar os resultados e oferecer esperança às crianças afetadas e suas famílias.

CONGENITAL NEUROBLASTOMA: Early Diagnosis and Literature Review – A Promising Case Report

Abstract

Introduction: neuroblastoma is a malignant neoplasm that arises from primitive neuroectodermal cells, primarily in the adrenal medulla. This pediatric malignancy is often diagnosed in the first year of life and is more prevalent in males. It presents challenges in both early detection and therapeutic management. **Objective:** this report describes a case of congenital neuroblastoma and provides a narrative literature review focusing on the diagnostic process, treatment options, and outpatient follow-up. **Methods:** this study comprises a case report and narrative literature review. Data collection involved family interviews, an online questionnaire, and evaluation of laboratory and imaging studies used for diagnosis. Scientific articles selected for analysis were published between 2018 and 2024, using the Boolean operators AND and OR, on the PubMed, ScienceDirect, Virtual Health Library, and SciELO platforms. Inclusion criteria encompassed articles and case reports in Portuguese, English, and Spanish, with full-text electronic access. Exclusion criteria included theses, thesis chapters, conference or congress proceedings, academic books, technical and scientific reports, and ministerial documents. **Case Report:** a currently 2-year-old child was diagnosed with a right adrenal tumor at 1 month of age. Congenital neuroblastoma was confirmed following surgical resection and histopathological analysis. A cystic mass was detected on postnatal urinary tract ultrasound due to left renal pelvic dilation identified on second-trimester morphological ultrasound. Given the rapid 40% lesion growth over 15 days, surgical resection was opted for. The neuroblastoma staging indicated regular follow-up until 10 years of age. **Conclusion:** this case highlights the importance of early diagnosis for successful congenital neuroblastoma treatment. Following complete tumor removal, the patient remains stable with adequate development and without the need for further interventions. Early diagnosis of neuroblastoma is directly related to successful surgical treatment, lower incidence of metastases, and improved patient survival.

Keywords: Neuroblastoma. Adrenal cancer. CNS neoplasm.

Referências

ANDERSON, J.; MAJZNER, R. G.; SONDEL, P. M. Imunoterapia do Neuroblastoma: Fatos e Esperanças. **Clínica Câncer Res.**, v. 28, n. 15, p. 3196–3206, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35435953/>. Acesso em: 16 mar. 2024.

ARAVINDAN, N.; HERMAN, T.; ARAVINDAN, S. Alvos terapêuticos emergentes para neuroblastoma. **Expert Opin Ther Targets**, v. 24, n. 9, p. 899–914, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554151/>. Acesso em: 13 mar. 2024.

BAYEVA, N.; COLL, E.; PISKAREVA, O. Diferenciando o neuroblastoma: uma revisão sistemática do ácido retinóico, seus derivados e interações sinérgicas. **Journal of personalized medicine**, v. 11, n. 3, p. 1-26, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7999600/>. Acesso em: 18 fev. 2024.

BIASSONI, L.; PRIVITERA, L. 123I-Meta-Iodobenzylguanidine Single-Photon Emission Computerized Tomography/Computerized Tomography Scintigraphy in the Management of Neuroblastoma. **Indian J Nucl Med.**, v. 36, n.3, p. 293–299, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481844/>. Acesso em: 14 mar. 2024.

BORBA, F. M. S.; ALMEIDA, A.; TOMAZ, E.S.; SILVA, N. S. E.; LOUZADA, C. B. Aspectos Clínicos e Fatores Prognósticos do Neuroblastoma: Relato de Caso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 68, n.3, p. 1-5, 2022. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2515>. Acesso em: 24 mar. 2024.

CAMPBELL, K.; NARANJO, A.; HIBBITTS, E.; GASTIER, J. M.; BAGATELL, R.; IRWIN, M. S.; SHIMADA, H.; HOGARTY, M.; PARK, J.R.; DUBOIS, S. G. Associação de amplificação heterogênea de MYCN com características clínicas, características biológicas e resultados no neuroblastoma: Um relatório do Grupo de Oncologia Infantil. **Câncer Eur J**, v. 133, s/n, p. 122 - 199, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492633>. Acesso em: 11 mar. 2024.

CARVALHO, T. G. B.; LOPES, A. L. T. F.; LIMA, A. C. C.; REIS, M. R. S. Neuroblastoma estágio 4S e hepatomegalia maciça: relato de caso. **Resid Pediatr.**, s/v, s/n, 2023. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/pprint896.pdf>. Acesso em: 24 mar. 2024.

GOMEZ, R. L.; IBRAGIMOVA, S.; RAMACHADRAN, R.; PHILPOTT, A.; ALI, F. R. Heterogeneidade tumoral no neuroblastoma. **BBA - Reviews on Cancer**, v. 1877, n.6, p. 1-16, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X22001305?via%3Dihub>. Acesso em: 13 mar. 2024.

JAHANGIRI, L. Interação do neuroblastoma com o microambiente tumoral e suas implicações para o tratamento e progressão da doença. **Curr Oncol.**, v. 30, n. 10, p. 9116–9140, 2023. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10605583/>. Acesso em: 12 mar. 2024.

JAIN, R.; HANS, R.; TOTADRI, S.; TREHAN, S.; SHARMA, R. R.; MENON, P.; KAPOOR, R.; SAXENA, A. K.; MITTAL, B. R.; BHATIA, P.; KAKKAR, N.; SRINIVASAN, R.; RAJWANSHI, A.; VARMA, N.; SAMUJH, R.; MARWAN, N.; BANSAL, D. Autologous stem cell transplant for high-risk neuroblastoma: Achieving cure with low-cost adaptations. **Pediatr Blood Cancer**., v. 67, n. 6, p. 110-120, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28273>. Acesso em: 14 mar. 2024.

KARRAY, A.; CHERIFI, W.; SASSI, F.; BOUSSETTA, A.; HAOUET, S.; GARGAH, T. Neuroblastoma adrenal em menino de três anos, confundido com tumor pancreático: relato de caso. **Relatos de casos de urologia**, v. 49, n.1, p. 1-3, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214442023001158?via%3Dihub>. Acesso em: 24 mar. 2024.

LANZA, C.; GALEAZZI, V.; CARBONI, N.; BERARDINIS, A.; MARINO, L.; BARILE, A.; GIOVAGNONI, A. Fatores de risco definidos por imagem do neuroblastoma de adrenal: papel do radiologista. **Gland Surg**., v. 8, n. 3, p. 168-177, 2019. Disponível em: <https://gs.amegroups.org/article/view/26786/html>. Acesso 07 mar. 2024.

LI, J.; QI, Z. L.; CHEN, M.; WNAG, J.; LIU, X.Y. Valor clínico do CA125 sérico combinado, NSE e VMA urinário de 24 horas para a predição de recorrência em crianças com neuroblastoma. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 49, n.102, p. 1-8, 2023. Disponível em: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-023-01508-6#citeas>. Acesso em: 15 mar. 2024.

LITTOIJ, A. S.; KEISER, B. Imagem em neuroblastoma. **Radiologia Pediátrica**, v. 53, n. 4, p. 783-787, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10027638/>. Acesso em: 11 mar. 2024.

LUCENA, J. N.; ALVES, M. T. S.; ABIB, S. C. V.; SOUZA, G. O.; NEVES, R. P. C.; CARAN, E. M. M. Aspectos clínicos, epidemiológicos e sobrevida de crianças com neuroblastoma: 21 anos de experiência do instituto de oncologia pediátrica. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 3, p. 254–260, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/bQWwcQQgs75y4tw7xJ9YJqG/?lang=pt#>. Acesso em: 18 fev. 2024.

MARTINEZ, I. M.; ORTEGA, M. J. P.; URRUTIA, E.; ACOSTA, M. J. O.; LAFUENTE, F. J. P. S. Choque agudo secundário a neuroblastoma congênito. Caso clínico neonata. **Arq. argent. pediatra**, v. 117, n. 2, p. 1-4, 2019. Disponível em: https://www-scielo-org-ar.translate.google.com/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752019000200023&_x_tr_sch=http&_x_tr_sl=es&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=ptBR&_x_tr_pto=sc. Acesso em: 24 mar. 2024.

NARANJO, A.; IRWIN, M.S.; HOGARTY, M. D.; COHN, S. L.; PARK, J. R.; LONDON, W. B. Quadro Estatístico em Apoio a um Sistema Revisado de Classificação de Risco de Neuroblastoma do Grupo de Oncologia Infantil. **JCO Clinical Cancer Informatics**, v. 2, s/n, p. 1-11, 2018. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6421832/pdf/CCI.17.00140.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2024.

NEBESNIAK, C. S.; NETO, A. B. NEUROBLASTOMA FETAL: RELATO DE CASO. **Journal of Medical Residency Review**, v. 1, n.1, p. 1-5, 2022. Disponível em: <https://revistamedicalreview.org/revista/article/view/17>. Acesso em: 24 mar. 2024.

NGUYEN, R.; THIELE, C. J. Immunotherapy approaches targeting neuroblastoma. **Curr Opin Pediatr.**, v. 33, n. 1, p. 19–25, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8818321/pdf/nihms-1665337.pdf>. Acesso em: 11 mar. 2024.

OLIVEIRA, G. G.; URTASUN, A.; SENDRA, L.; ALIÑO, S. F.; YÁÑEZ, Y.; SEGURA, V.; GARGALLO, P.; BERLANGA, P.; CASTEL, V.; CAÑETE, A.; HERRERO, M. J. Pharmacogenetics in Neuroblastoma: What Can Already Be Clinically Implemented and What Is Coming Next? **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 18, p. 1-16, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8466270/pdf/ijms-22-09815.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2024.

PAUL, T. K.; ZANNOUPA, D.; SON, M. H.; DAHAL, L. N.; WOOLLEY, J. F. Neuroblastoma: uma frente fria contínua para a imunoterapia contra o câncer. **J Immunother Câncer**, v.11, n. 11, p. 2-8, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10668262/pdf/jitc-2023-007798.pdf>. Acesso em: 13 mar. 2024.

PARK, J. A.; CHEUNG, N. K. Alvos e formatos de anticorpos para imunoterapia de neuroblastoma. **J Clin Oncol.**, v. 38, n. 16, p. 1836–1848, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255979>. Acesso em: 13 mar. 2024.

PHELPS, H. M. NDOLO, J.M.; ARENDONK, K. J. V.; CHEN, H.; DIETRICH, H. L.; WATSON, K.D.; HILMES, M. A.; CHUNG, D. H.; LOVVORN, H, N. Associação entre fatores de risco definidos por imagem e desfechos de neuroblastoma. **J Pediatr Surg**, v. 54, n. 6, p. 1184–1191, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628713/>. Acesso em:12 mar. 2024.

SPERLING, J. M. Neuroblastoma Adrenal. **Sociedade de Medicina Materno Fetal**, v. 225, n. 5, p. B5-B6, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937821006700>. Acesso em: 18 fev. 2024.

SUNG, A. J.; WEISS, B. D.; SHARP, S. E.; ZHANG, B.; TROUT, A. T. Prognostic significance of pretreatment 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography in pediatric neuroblastoma. **Pediatr Radiol.**, v. 51, n. 8, p. 1400-1405, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-021-05005-y>. Acesso em: 11 mar. 2024.

REN, Q.; YANG, S.; CHANG, S.; YANG, W.; CHENG, H.; CHANG, X.; ZHUA, Z.; YU, T.; FENG, J.; HAN, J.; MOU, J.; UM, H.; WANG, H. Preservação renal no neuroblastoma retroperitoneal de alto risco: impacto na sobrevivência e progressão local. **Jornal Europeu de Oncologia Cirúrgica**, v. 50, n. 1, p. 107-303, 2023. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0748798323009411>. Acesso em: 18 fev. 2024.

RIVERA, Z.; ESCUTIA, C.; MADONNA, M. B.; GUPTA, K. H. Visão biológica e avanço recente no tratamento do neuroblastoma. **Int. J. Mol. Sci**, v. 24, n. 8470, p.1-18, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10218416/pdf/ijms-24-08470.pdf>. Acesso em: 11 mar. 2024.

WANG, L. TAN, T. K.; KIM, H.; KAPPEI, D.; TAN, S. H.; LOOK, A. T. ASCL1 caracteriza o neuroblastoma adrenérgico através de sua função pioneira e cooperação com fatores centrais do circuito regulador. **Cell Reports**, v. 42, n.12, p. 1-24, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221112472301553X>. Acesso em: 18 fev. 2024.

YANG, R.; ZHENG, S.; DONG, R. Circulating tumor cells in neuroblastoma: Current status and future perspectives. **Cancer Med.**, v. 12, n.1, p. 7–19, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9844658/>. Acesso em: 14 mar. 2024.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TCLE



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RELATO DE CASO MODELO PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS LEGAIS

Título da pesquisa: Neuroblastoma congênito- Relato de Caso.

Pesquisadora Responsável: Fabiana Melato.

Telefone de contato:

E-mail:

1. Eu, Laura Lima Rocha, estou sendo convidado (a) a permitir que o caso clínico de meu(inha) filho (a) seja estudado e publicado pelos pesquisadores Fabiana Melato, Isadora Hott de Abreu, Jackeline Vargas Caires, Kennya de Paula Alves Albéfaro, na forma de relato de caso, em encontros científicos e acadêmicos além de possível publicação em revista científica;
2. O objetivo dessa pesquisa é relatar um caso raro e discutir as particularidades deste caso clínico com profissionais de saúde e especialistas e, deste modo, ampliar o conhecimento adquirido sobre o assunto.
3. A participação de meu (inha) filho(a) incluirá a sua autorização para consulta e utilização dos dados clínicos, laboratoriais, de imagens e demais exames realizados e registrados em prontuários para finalidades científicas (apresentação em congressos ou publicação do caso em revista científica), sem ser possível sua identificação pessoal.
4. Ao participar desta pesquisa a (o) Sra. (Sr.) bem como seu (ua) filho (a) podem não ter nenhum benefício direto. Entretanto, as informações adquiridas poderão proporcionar um maior conhecimento dos aspectos relacionados à sua condição clínica e com isso contribuir com a literatura médica para que o estudo deste caso possa beneficiar além de você outros pacientes e possíveis benefícios da realização desse estudo, quando existirem, serão compartilhados e discutidos comigo;
5. Os riscos ou desconfortos que podem ocorrer, se eu concordar que meu(inha) filho(a) participe deste estudo, estão relacionados envolvem a quebra de sigilo e confidencialidade e, para tanto, os pesquisadores se comprometem manter em sigilo a sua identidade assim como dados que possibilitem a sua identificação a fim de garantir o anonimato, além disso posso criar expectativas de que essa pesquisa possa melhorar a condição clínica de meu(inha) filho(a). Fui informado (a) também que minha identidade e de meu(inha) filho(a) não serão reveladas, ou seja, nossos dados pessoais não irão aparecer na divulgação desse trabalho;
6. Estou ciente de que os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à dignidade de meu(inha) filho(a). Ao participar não sofreremos nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
7. Tenho liberdade de não querer participar desse estudo agora ou em qualquer parte da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderei pedir mais informações

- sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores;
8. Não terei nenhum tipo de despesa se escolher participar desta pesquisa e também não terei nenhum ganho material por aceitar participar. Se por causa dessa pesquisa eu tiver alguma despesa essa será reembolsada pelos responsáveis por essa pesquisa;
 9. Qualquer dúvida quanto aos direitos de meu filho(inha) participante desta pesquisa, ou se sentir que fomos colocados em riscos não previstos, eu poderei contatar um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos para esclarecimentos. Abaixo informações do CEP referência dos pesquisadores.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Esclareço que li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e benefícios da pesquisa. Comprometo-me a colaborar voluntariamente autorizando meu(inha) filho (a) e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.

Nome do Responsável pelo participante: Luiza Lima Rocha

Assinatura do Responsável pelo participante: Luiza Rocha

CPF: 3762388-92 Data 29/11/2022

Nome do pesquisador responsável: _____

Assinatura do pesquisador responsável (quando aplicável): _____

CPF: _____ Data / /

APÊNDICE B – ROTEIRO GOOGLE FORMS

VARIÁVEL
Quando o médico suspeitou da doença?
Quando ela foi diagnosticada? E como?
Qual a previsão de evolução da doença dita pelo médico?
Você (mãe) teve que realizar algum procedimento invasivo para o diagnóstico? Se sim, quais?
Quais cuidados você (mãe) precisou ter durante a gestação após o diagnóstico?
A mãe teve indicação de cesariana? Se sim, por que?
Como foi o parto?
Qual foi o APGAR do bebê?
O bebê precisou de reanimação neonatal?
Após o parto o bebê precisou de ir para UTI?
Quais exames foram realizados no seu filho após o nascimento?
Seu filho precisou de cirurgia? Se sim, quais?
Seu filho precisou de equipe multiprofissional? Se sim, quais profissionais?
Como é feito o acompanhamento do seu filho?
Quais exames são/foram realizados para o acompanhamento do seu filho?
Seu filho tem alguma restrição nas atividades do cotidiano?
Seu filho faz uso de algum medicamento contínuo? Se sim, qual (is)?
Qual a raça dele?
Teve alguma complicação na gestação, como diabetes melittus gestacional, hipertensão durante a gestação, entre outros? Já possui alguma doença?
Foi a primeira gestação?
Qual foi o peso e comprimento do bebê ao nascer?
Qual foi o resultado da biópsia feito pelo médico?
Foi necessário fazer quimioterapia ou outros procedimentos para o tratamento? Se sim, por quanto tempo?
Como foi/ está sendo o tratamento dele?