

# Neuroblastoma com metástase orbitária

## *Neuroblastoma with orbital metastasis*

Mariana Rody Torturella<sup>1</sup>, Marisa Novaes Falleiro Chaves de Figueiredo<sup>2</sup>, Paschoal Josias de Oliveira Júnior<sup>3</sup>, Sérgio Henrique Sampaio Meirelles<sup>4</sup>, Yoshifumi Yamane<sup>5</sup>

### RESUMO

Neuroblastoma é o tumor sólido extracraniano mais frequente em pacientes pediátricos, e a metástase orbitária não é incomum nessas crianças. Como consequência da metástase orbitária, pode-se encontrar frequentemente proptose e equimose periorbitária. Entretanto, a evolução para amaurose é rara. Relatamos o caso de uma criança de dois anos de idade com metástase orbitária de um neuroblastoma primário em região suprarrenal esquerda com evolução para amaurose bilateral. Discute-se a importância do diagnóstico precoce, e mais estudos dessa doença para definir o tratamento ideal e conseguir prevenir a cegueira.

**Descritores:** Neuroblastoma; Amaurose; Neoplasias orbitárias/secundário; Metástase neoplásica; Relato de casos

<sup>1</sup> Médica, formada pela Universidade Gama Filho – UGF – Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

<sup>2</sup> Acadêmica de Medicina (6º ano) da Universidade Gama Filho – UGF – Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

<sup>3</sup> Residente de Oftalmologia (R2) do Hospital Municipal da Piedade – Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

<sup>4</sup> Doutor, Professor assistente de Oftalmologia da Universidade Gama Filho – UGF – Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

<sup>5</sup> Doutor, Professor titular de Oftalmologia da Universidade Gama Filho – UGF – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Recebido para publicação em: 21/6/2010 - Aceito para publicação em 11/3/2011

## INTRODUÇÃO

O Neuroblastoma (NB) é uma neoplasia originada das células da crista neural que são responsáveis pela formação do sistema nervoso simpático e da medula da glândula adrenal. É o tumor sólido extracraniano mais comum em crianças, responsável por cerca de 8 a 10% dos tumores na infância sendo mais comumente diagnosticado em lactentes menores de um ano<sup>(1)</sup>.

A maioria dos pacientes apresenta doença amplamente disseminada e os sinais e sintomas dependem da localização anatômica envolvida. Manifestações oftalmológicas são comuns e frequentemente ocorrem devido à infiltração dos tecidos moles periorbitários pelo tumor que se expressam por proptose e hematoma periorbital ou equimose<sup>(2)</sup>. Apesar do envolvimento ocular é incomum a amaurose<sup>(3)</sup>.

Relatamos o caso de uma criança de dois anos de idade com metástase orbitária de um neuroblastoma primário em região suprarrenal esquerda, com evolução para amaurose bilateral. A motivação para relatar este caso clínico foi a constatação da nossa pesquisa de nenhum trabalho publicado em nível nacional que descreva a invasão metastática da órbita com amaurose.

É importante fazer o diagnóstico diferencial com outros tumores na infância, permitindo assim, fazer um diagnóstico precoce, com maiores chances de evitar a evolução para amaurose.

### Relato de caso

Paciente masculino, dois anos de idade, pardo, natural do Rio de Janeiro, apresentou história de nódulo em testículo direito, com aproximadamente 3 cm de diâmetro, de consistência endurecida, móvel, indolor e sem alteração de temperatura ou hiperemia durante os 10 meses em que foi observado pela mãe. Esta relata irritabilidade, aumento progressivo do volume testicular e abdominal, vômitos, constipação e inapetência.

O menor foi submetido à ultrassonografia (USG) do testículo e abdome, evidenciando formação expansiva sólida na cavidade abdominal compondo o epigástrico, mesogástrico e flanco esquerdo. No testículo direito foi evidenciada tumoração volumosa e observado também duas formações nodulares. O paciente foi encaminhado ao serviço de Oncologia para melhor investigação.

Ao exame físico, observou-se paciente irritadíssimo. Presença de equimose periorbitária, proptose, nistagmo em ambos os olhos (AO) e instabilidade de fixação. Avaliação abdominal foi dificultada devido à irritabilidade

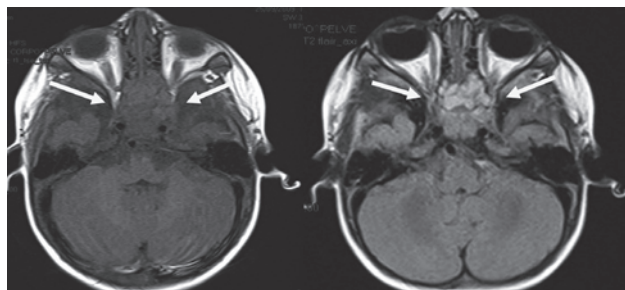


Figura 1: Imagens de RNM mostrando duas lesões expansivas (setas brancas) localizadas no maxilar direito e outra no esfenóide

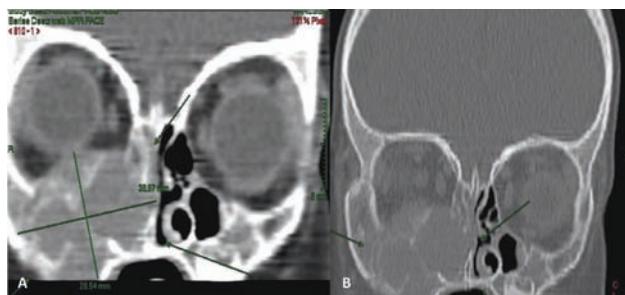


Figura 2: Imagens de TC mostrando lesão expansiva sólida em maxila direita (setas verdes)

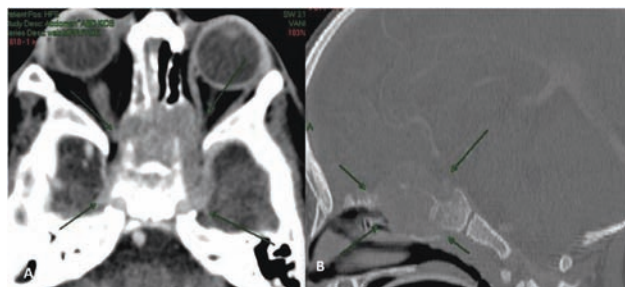


Figura 3: Imagens de TC com lesão expansiva localizada no esfenóide (setas verdes)

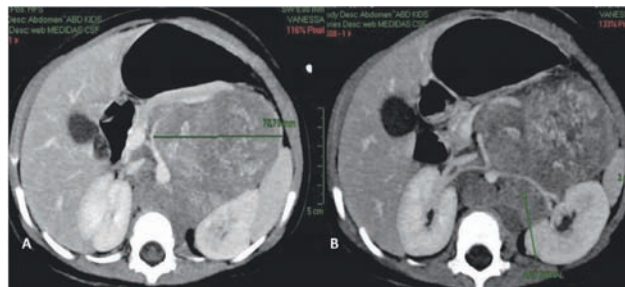


Figura 4: Observa-se nas imagens de TC: A) Formação expansiva sólida localizada na topografia adrenal esquerda; B) Deslocamento do tronco celíaco, da artéria esplênica, do pâncreas, da artéria renal (seta verde) e do rim esquerdo

da criança. Ela apresentava aumento do testículo direito sem sinais flogísticos. O exame cardiorespiratório apresentou-se dentro dos padrões de normalidade.

A dosagem de ácido vanilmandélico na urina de 24h foi normal. Fragmento da massa abdominal foi enviado para biópsia, cujo laudo histopatológico revelou um neuroblastoma primário de suprarenal. O paciente evoluiu para amaurose bilateral.

A RNM de encéfalo e face revelou lesões expansivas sólidas, localizada no maxilar direito (3,4x3,2x2,6cm), e no epicentro no esfenóide (3,4x3,1x2,1cm), sugestivas de metástase. As lesões descritas não apresentam plano de clivagem definido com os seios cavernosos e estendem-se anteriormente através das fissuras orbitárias superiores e ápices orbitários (Figura 1).

A tomografia computadorizada (TC) de crânio demonstrou formação expansiva sólida, localizada na maxila à direita, invadindo o seio maxilar, a fossa nasal e o assoalho da órbita deste lado, determinando hipertropia direita e deslocamento do músculo reto inferior direito (Figura 2). Observou-se outra lesão expansiva localizada no esfenóide, que se insinua na porção posteromedial da gordura retrobulbar esquerda e determina deslocamento do músculo reto medial esquerdo (Figura 3).

Na TC de abdome e pelve foi observada volumosa formação expansiva sólida, localizada na topografia adrenal esquerda, que determina deslocamento contralateral do tronco celíaco, anterior da artéria esplênica e do pâncreas, e posterior da artéria renal e do rim deste lado, que envolve a artéria renal correspondente (Figuras 4A e 4B).

Foi realizado mapeamento de retina sob midríase bilateral, que revelou vítreo claro, coroidose moderada associada com atrofia pigmentar peripapilar e alterações na pigmentação macular pós-edema. Observou-se na região de polo posterior aumento discreto da tortuosidade vascular e com leve borramento das bordas da papila óptica, diminuição da visualização da rede de Zinn-Haller e palidez papilar intensa. Exame sugestivo de atrofia do nervo óptico em ambos os olhos(AO).

O paciente foi submetido ao esquema poliquimioterápico (Etoposide, Carboplastina, Ciclofosfamida, Doxorubicina e Ifosfamida) com realização de seis ciclos de QT no período de cinco meses.

Realizou nova TC de encéfalo para avaliação das metástases após QT, que evidenciou redução mínima das dimensões da lesão expansiva, localizada no maxilar direito com discreta extensão ao complexo osteomeatal e a fossa nasal ipsolateral esquerda, além



Figura 5: Esotropia esquerda

de redução das dimensões da lesão expansiva heterogênea, com epicentro no esfenóide, que se estende aos seios cavernosos e fissuras orbitárias.

Atualmente, realizou novo exame oftalmológico, no Hospital da Piedade, após a QT, que revelou achados semelhantes aos do primeiro mapeamento de retina sob midríase. Além disso, o exame da motilidade ocular extrínseca demonstrou esotropia esquerda associada ao nistagmo “em mola” e falta de fixação aos estímulos nas posições cardinais (Figura 5).

## DISCUSSÃO

O Neuroblastoma (NB) é um câncer embrionário do sistema nervoso simpático periférico. É o terceiro tipo mais frequente de câncer pediátrico, responsável por cerca de 8% das doenças malignas na infância. É a neoplasia mais comum em recém-natos, respondendo por 28-39% dos casos neonatais malignos. A idade média do diagnóstico é de dois anos, e 90% dos casos são diagnosticados até os cinco anos de idade. A incidência é discretamente maior em meninos e em brancos<sup>(1)</sup>.

O NB pode simular muitas outras doenças, o que dificulta o seu diagnóstico. Pode se desenvolver em qualquer sítio do tecido do sistema nervoso simpático. Os sinais e sintomas de NB refletem a localização do tumor e a extensão da doença. O tumor abdominal é responsável por cerca de 65% dos casos, sendo a glândula adrenal o principal local acometido, seguido por cavidade torácica, região cervical e gânglios simpáticos pélvicos<sup>(4)</sup>. Habitualmente observa-se uma massa sólida, nodular, palpável no flanco ou na linha média que provoca desconforto abdominal<sup>(5)</sup>. Os sítios metastáticos mais frequentes são os ossos longos, crânio, medula ós-

sea, fígado, linfonodos e pele<sup>(6)</sup>.

O NB é habitualmente descoberto como uma única massa ou múltiplas massas à radiografia simples, TC e RNM. Os marcadores tumorais tais como o ácido homovalínico (HVA) e o ácido vanilmandélico (VMA) na urina estão elevados em 95% dos casos e ajudam a confirmar o diagnóstico<sup>(7)</sup>.

O NB prevalece em cerca de 10-20% dos casos com metástase orbitária. Proptose e equimose periorbitária (“olhos de guaxinim”) são comuns e originam-se de metástase retrobulbar<sup>(2)</sup>. Metástase extensiva para medula óssea pode resultar em pancitopenia e hemorragias subconjuntivais. Podem ocorrer síndromes paraneoplásicas como ataxia cerebelar ou opsoclonus-mioclonus-ataxia (nistagmo ocular sincrónico com ataxia cerebelar), síndrome de Horner, anisocoria e estrabismo. Em contrapartida, a amaurose é uma manifestação rara, que foi relatada em casos isolados<sup>(3)</sup> e normalmente está associada à doença amplamente disseminada.

O caso descrito se torna interessante pelo aspecto incomum de evolução para amaurose bilateral, e também pela dosagem de ácido vanilmandélico não apresentar alterações, o que só ocorre em aproximadamente 5% dos casos, constituindo-se um potencial fator de confusão para o diagnóstico de neuroblastoma.

Envolvimento ocular por definição está incluído no Estádio 4 da doença de acordo com o Sistema Internacional de Classificação do Neuroblastoma (INSS) (Quadro 1)<sup>(8)</sup>.

Segundo Pearson et al.<sup>(9)</sup>, o *Children's Oncology Group (GOC)* e a *Pediatric Oncology Group (POG)* propuseram uma classificação dos pacientes em: baixo risco, risco intermediário e alto risco, com base em uma análise de fatores que influenciam o prognóstico do paciente, incluindo a idade ao diagnóstico<sup>(10)</sup>, o sistema internacional de estadiamento<sup>(8)</sup>, a histologia do tumor<sup>(11)</sup>, o índice de DNA do tumor, e a amplificação do oncogene N-myc que contribuiu para avaliar o comportamento agressivo das células de neuroblastoma<sup>(12)</sup>.

Comprometimento ocular se enquadra na categoria de alto risco e a sobrevivência global varia de 20 a 35%. De acordo com os trabalhos pesquisados<sup>(13,14)</sup> os pacientes de alto risco têm alcançado os melhores resultados com um tratamento de multimodalidade, que inclui QT intensiva com combinação de agentes, seguida de ressecção cirúrgica, importante para o resultado final e posteriormente transplante autólogo de medula óssea (TAMO). Entretanto, a maioria dos pacientes apresenta metástases no momento do diagnóstico, o que compromete o TAMO. Nestes casos, deve-se fazer Iodo-131-metaiodobenzilguanidina antes do TAMO. Se necessá-

## Quadro 1

### Sistema Internacional de Estadiamento

Estádio 1	Tumor localizado, confinado à sua área de origem; excisão cirúrgica macroscópica completa; com ou sem doença microscópica residual; linfonodos ipso e contralaterais microscopicamente não acometidos.
Estádio 2A	Tumor unilateral, com excisão macroscópica incompleta; linfonodos ipso e contralaterais microscopicamente não acometidos.
Estádio 2B	Tumor unilateral com excisão macroscópica completa ou incompleta; linfonodos ipsilaterais regionais acometidos; linfonodos contralaterais microscopicamente não acometidos.
Estádio 3	Tumor cruzando a linha média, com ou sem envolvimento de linfonodos regionais; ou tumor unilateral, com envolvimento de linfonodos contralaterais; ou tumor de linha média, com envolvimento bilateral de linfonodos regionais.
Estádio 4	Tumor disseminado, acometendo linfonodos distantes, tecido ósseo, medula óssea, fígado e/ou outros órgãos (exceto os definidos pelo estágio 4S)
Estádio 4S	Tumor primário localizado como definido pelos estádios 1 ou 2, com disseminação limitada ao fígado, pele e/ou medula óssea.

Fonte: Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11(8):1466-77. Review

rio, pode-se realizar radioterapia individualizada e ácido 13 cisretinóico. Todos estes tratamentos podem causar efeitos colaterais oftalmológicos, e exigir a colaboração de um oftalmologista.

Em resumo, a metástase da órbita não é incomum em pacientes com neuroblastoma. Estes pacientes correm o risco de perder sua visão e terapia eficaz deve ser iniciada o mais rapidamente possível. O tratamento ideal para prevenir a cegueira permanece controverso. Entretanto, o tratamento sistêmico com poliquimioterapia pode ter maior benefício. O início precoce da terapia em lactentes e crianças de idade inferior a dois anos pode ser especialmente vantajoso, porque eles têm melhor prognóstico para a cura em longo prazo.

Embora as manifestações oftalmológicas sejam reconhecidas, o NB precisa de mais estudos para contribuir na formação de um banco de informações correlacionado às manifestações oftalmológicas, e desta forma propiciar um tratamento ideal que possa prevenir a cegueira.

### ABSTRACT

*Neuroblastoma is the most frequent extracranial solid tumor among pediatric patients, and orbital metastatic disease is not uncommon in these children. Physical signs as a consequence of orbital metastases, such as proptosis and periorbital ecchymosis, frequently are encountered. However, subsequent blindness is rare. We report on a 2 year old child with orbital metastasis of a primary neuroblastoma in the left suprarenal region that evaluated to a bilateral blindness. We discuss the importance of the early diagnosis, and more studies of this disease to define the ideal treatment and prevent the occurrence of blindness.*

**Keywords:** Neuroblastoma; Blindness; Orbital neoplasms/secondary; Metastasis neoplasms; Case reports

### REFERÊNCIAS

1. Brodeur GM, Castleberry RP. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 2nd edition. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1993. p. 739-68.
2. Alfano JE. Ophthalmological aspects of neuroblastomatosis: a study of 53 verified cases. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1968;72(6):830-48.
3. Shubert EE, Oliver GL, Jaco NT. Metastatic neuroblastoma causing bilateral blindness. Can J Ophthalmol. 1969;4(1):100-3.
4. Schwab M, Shimada H, Joshi V. Neuroblastic tumours of adrenal gland and sympathetic nervous system. In: Kleihues P, Cavenee WK, editors. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics: tumours of the nervous system. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000. p.153
5. Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. Pediatr Clin North Am. 2002;49(6):1369-92, viii.
6. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF. Nelson tratado de pediatria. 18a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
7. Laug WE, Siegel SE, Shaw KN, Landing B, Baptista J, Gutenstein M. Initial urinary catecholamine metabolite concentrations and prognosis in neuroblastoma. Pediatrics. 1978;62(1):77-83.
8. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castleberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol. 1993;11(8):1466-77. Review.
9. Pearson AP, Philip T. Prognosis of low-risk and high-risk neuroblastoma. The Netherlands: Elsevier Science; 2000.
10. Breslow N, McCann B. Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. Cancer Res. 1971;31(12):2098-103.
11. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). Cancer. 1999;86(2):364-72.
12. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, Hammond D. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. N Engl J Med. 1985;313(18):1111-6.
13. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med. 1999;341(16):1165-73.
14. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, Haase GM, Seeger RC, Gerbing RB, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56(1):28-39.