

TUMORES NO PERÍODO NEONATAL

Carla COSTA, Gustavo ROCHA, Marta GRILO, Ricardo BIANCHI, Tânia SOTTO
MAYOR, Joaquim MONTEIRO, Hercília GUIMARÃES

RESUMO

Introdução: Os tumores que afectam o feto e o recém-nascido diferem dos encontrados nas crianças e adultos, o que levanta novos desafios de diagnóstico e terapêutica.

Objectivos: Avaliar os principais aspectos clínicos relacionados com tumores e neoplasias diagnosticados no recém-nascido.

Material e Métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos dos recém-nascidos admitidos no Serviço de Neonatologia do Hospital de São João, entre 1996 e 2006, com o diagnóstico de tumor e/ou neoplasia.

Resultados: Total = 32 casos, 16M/16F, peso ao nascimento 3146 g (965-4590), idade gestacional = 38 semanas (28-41), sete (22%) prematuros, taxa de cesariana 75% (n = 24), dois com procedimento EXIT. Diagnósticos: teratoma (n = 8); linfangioma (n = 7), neuroblastoma (n = 6), hemangioma (n = 5), outros tumores sólidos (n = 6); leucemia linfoblástica aguda (n = 1). Diagnóstico pré-natal 50% (n = 16). Teratomas: imaturos (n = 3); maduros (n = 5); localização sacrococcígea (n = 5); cervical (n = 3); exérese macroscópica total (n = 8). Linfangioma cístico: localização cervical (n = 5); cervicotorácica (n = 1); toracoabdominal (n=1); exérese macroscópica total (n = 7).

Neuroblastoma: localização abdominal (n = 5) e cervical (n = 1); deleção 1p (n = 0); amplificação do oncogene n-myc (n = 0); estágio I (n = 1); IIB (n = 1); III (n = 3); IV (n = 1). quimioterapia (n = 5), segundo protocolo do grupo cooperativo «*European Infant Neuroblastoma Study*» (n = 2); exérese cirúrgica (n = 4); actualmente quatro doentes sem doença e dois com doença residual. Outros tumores sólidos: hemangioma volumoso (n = 5); papiloma escamoso (n = 1); xantogranuloma juvenil profundo (n = 1); lipoblastoma (n = 1); nefroma (n = 1); neoplasia não classificada, possível sarcoma das bainhas nervosas (n = 1); todos com boa evolução clínica. Leucemia linfoblástica aguda (n = 1), falecido.

Discussão: O diagnóstico pré-natal permite planear uma melhor abordagem multidisciplinar. Nestas entidades raras é fundamental caminhar para a colaboração internacional, idealmente na participação em grupos cooperativos para um melhor conhecimento da patologia e melhoria do seu prognóstico.

SUMMARY

NEONATAL TUMORS

Introduction: Tumors affecting the fetus and newborn differ from those found in older children and adults, leading to new diagnostic and therapeutic challenges.

Aim: To evaluate the main clinical aspects related to neonatal tumors.

Material and methods: Retrospective analysis of clinical data from newborn patients admitted to the Service of Neonatology of São João Hospital between 1996 and 2006, with the diagnosis of tumor or neoplasia.

Results: Total = 32 cases, 16M/16F, birth weight: 3146 g (965-4590), gestational age 38 weeks (28-41), seven (22%) preterm, C-section rate 75% (n = 24), two with EXIT procedure. Diagnosis: Teratoma (n = 8); lymphangioma (n = 7), neuroblastoma (n = 6), haemangioma (n = 5), other solid tumors (n = 6); acute lymphoblastic leukemia (n = 1). Prenatal diagnosis 50% (n = 16). Teratoma: immature (n = 3); mature (n = 5), sacrococcygeal location (n = 5); cervical (n = 3); total macroscopic resection (n = 8). Cystic lymphangioma: cervical loca-

C.C., G.R., M.G., R.B., T.S.M.,
H.G.: Serviço de Neonatologia.
Hospital de São João. Porto
J.M.: Serviço de Cirurgia Pe-
diátrica. Hospital de São João.
Porto
G.R.: Serviço de Neonatologia.
Faculdade de Medicina da Uni-
versidade do Porto

© 2010 CELOM

tion (n = 5); cervicothoracic location (n = 1); thoracoabdominal location (n = 1); total macroscopic resection (n = 7).

Neuroblastoma: abdominal location (n = 5); cervical location (n = 1); deletion 1p (n = 0); oncogene n-myc amplification (n = 0); stage I (n = 1); IIB (n = 1); III (n = 3); IV (n = 1). Chemotherapy (n = 5), according to the «*European Infant Neuroblastoma Study*» (n = 2), surgical resection (n = 4). Four patients remain without disease and two present with residual disease. Other solid tumors: Large haemangiomas (n = 5); scaly papyloma (n = 1); juvenile xanthogranuloma (n = 1); lipoblastoma (n = 1); nephroma (n = 1); non-classified neoplasm, possible nervous sheath sarcoma (n = 1). All patients showed a good clinical evolution. Acute lymphoblast leukemia (n = 1), deceased.

Comment: Pre-natal diagnosis allows the planning of a careful multidisciplinary approach. In these rare entities it is crucial to pursue international collaboration, ideally workgroup committees, aiming for better clinical knowledge and an improved prognosis.

INTRODUÇÃO

Os tumores que afectam o feto e o recém-nascido diferem dos encontrados em períodos mais avançados da vida. A incidência, localização, apresentação clínica, tipo histológico, grau de diferenciação, história natural, resposta ao tratamento e prognóstico são diferentes dos tumores encontrados nas crianças e adultos¹.

A maioria dos tumores diagnosticados no período neonatal é de natureza benigna². A incidência de neoplasia maligna neste grupo etário, nos Estados Unidos, foi estimada em cerca de 36,5 por milhão de nados vivos³, aproximadamente 2,5% de todas as neoplasias da infância⁴.

Devido à raridade dos casos, poucos centros apresentam experiência com este tipo de patologia. Neste artigo, os autores apresentam e discutem os resultados de um estudo que teve por objectivos avaliar os principais aspectos clínicos relacionados com tumores e neoplasias diagnosticados no recém-nascido, num período de 11 anos.

MATERIALE MÉTODOS

Foi efectuada a análise retrospectiva dos processos clínicos dos recém-nascidos admitidos no Serviço de Neonatologia do Hospital de São João entre 1996 e 2006, com o diagnóstico de tumor e/ou neoplasia. Foram colhidos dados referentes à gestação, parto, anomalias congénitas e/ou cromossómicas associadas, características do tumor, diagnóstico histológico, clínica, tratamento efectuado, evolução neonatal e pós neonatal.

A classificação e estadiamento dos neuroblastomas obedeceram aos critérios do *European Infant Neuroblastoma Study*⁵.

RESULTADOS

Foram admitidos 32 recém nascidos, no Serviço de Neonatologia do Hospital de São João, com o diagnóstico de tumor e/ou neoplasia. Não ocorreu predomínio de sexo (16M/16F). A idade gestacional mediana foi de 38 semanas (28-41), sendo inferior a 37 semanas em sete (22%) casos. A mediana do peso ao nascimento encontrou-se nos 3146 gramas (965-4590). Foi efectuado diagnóstico pré-natal em 16 (50%) casos. A taxa de cesariana foi de 75% (n = 24), associado a procedimento EXIT (*ex utero intra partum treatment*) em dois casos (linfangioma cístico cervical e neoplasia não esclarecida craniana).

Os tumores diagnosticados foram: teratoma (n = 8); linfangioma (n = 7); neuroblastoma (n = 6); hemangiomas (n = 5); outros tumores sólidos (n = 5) e leucemia linfoblástica aguda (n = 1). Quadros 1 a 4 resumem os principais aspectos clínicos referentes a estes tumores.



Fig. 1 – Teratoma cervical volumoso

Quadro 1 – Teratomas

N	S	IGs	PNg	DP-N	Tipo de Parto	Localização-Anatômica (dimensões)	Estudo	Diagnóstico definitivo	Tratamento	Complicações	Idade e Estado Actual
1	M	38	3350	Não	C	Cervical (6cm)	RMN Biopsia	T. Imaturo	TET+VM EMT	Anemia	4m Sem doença
2	F	38	4260	Sim	C	Sacroccígea (6x6cm)	TAC Biopsia	T. Maduro Cístico	EMT		10m Sem doença
3	F	38	3170	Sim	C	Sacroccígea (5x3cm)	RMN	T. Maduro Cístico	EMT		7m Sem doença
4*	M	32	1650	Sim	C	Cervical	RMN Biopsia	T. Imaturo	TET+VM EMT	Anemia Quilotórax	4A Paralisia da corda vocal
5	F	39	2190	Não	C	Sacroccígea (5cm)	RMN Citologia	T. Maduro	EMT		4 A Sem doença
6	F	33	1900	Sim	C	Cervical	Ecografia Biopsia	T. Imaturo	TET+VM EMT	Anemia Quilotórax	4 A Sem doença
7	F	39	3230	Sim	C	Sacroccígea (15cm)	RMN	T. Maduro	EMT		5 A Sem doença
8	M	39	3290	Sim	C	Sacroccígea	RMN	T. Maduro	EMT		6 A Sem doença

A: anos; C: cesariana; cm: centímetros; DPN: diagnóstico pré-natal; F: feminino; g: gramas; IG: idade gestacional; M: masculino; m: meses; PN: peso ao nascimento; RMN: ressonância magnética; S: sexo; s: semanas; T: teratoma; TET: tubo endotraqueal; VM: ventilação mecânica; EMT: exérese macroscópica total

Quadro 2 – Linfangiomas Císticos

N	S	IGs	PNg	DPN	Tipo de Parto	Localização Anatômica (dimensões)	Estudo	Tratamento	Idade e Estado Actual
1	M	33	2200	Sim	C	Toracoabdominal (14cm)	Ecografia	EMT	1 A Sem doença
2	M	38	4044	Sim	C	Cervical (10cm)	RMN	EMT	7 M Sem doença
3	M	38	4250	Sim	C	Cervicotorácica (15x15cm)	TAC	EMT	5 A Sem doença
4	M	39	4590	Sim	C	Cervical (10cm)	TAC	EMT	6 A Sem doença
5	F	38	2800	Sim	CEXIT	Cervical (6cm)	Ecografia	EMT	3 A, Assimetria da face Sem doença
6	M	40	3105	Não	C	Cervical	Ecografia	EMT	3 A Sem doença
7	M	37	3350	Não	E	Cervical (2cm)	Ecografia	EMT	2A Sem doença

A: anos; C: cesariana; cm: centímetros; DPN: diagnóstico pré-natal; EMT: exérese macroscópica total; EXIT: *ex útero intrapartum treatment*; F: feminino; g: gramas; IG: idade gestacional; M: masculino; PN: peso ao nascimento; RMN: ressonância magnética; S: sexo; s: semanas; TAC: tomografia axial computadorizada.

Quadro 3a – Neuroblastomas

N	S	IG s	PN g	DPN	Tipo de Parto	Localização Anatômica	Clínica	Estudo
1	M	40	3200	Não	C	Abdominal	HTA	RMN abdominal massa G.S.E. 5x4x4cm
2	F	39	3280	Não	E	Abdominal		TAC abdominal massa G.S.E. 6cm
3	F	38	3110	Não	C	Cervical	Estridor	RMN cervical massa cervical. 4x4x4cm
4	M	39	3070	Sim	C	Abdominal		RMN abdominal massa retroperitoneal dir. 6x3x5cm atinge canal medular
5	F	38	3140	Sim	C	Abdominal		RMN pélvica massa loca G.S.E. 2x2x2cm
6	F	40	2445	Não	C	Abdominal	Paraparésia espástica	RMN abdominopélvica: massa rim dir.5 cm

Legenda: C: cesariana; cm: centímetros; DPN: diagnóstico pré-natal; F: feminino; GSE: glândula suprarenal esquerda; g: gramas; HTA: hipertensão arterial; IG: idade gestacional; M: masculino; PN: peso ao nascimento; RMN: ressonância magnética; S: sexo; s: semanas

Foi efectuado o diagnóstico de teratoma em oito (25%) recém-nascidos, três com localização cervical e diagnóstico histológico de teratoma imaturo; cinco com localização sacrococcígea e diagnóstico histológico de teratoma maduro, Quadro 1 e figura 1.

Todos os recém nascidos com teratoma efectuaram exérese macroscópica total, sendo a mediana da idade de intervenção cirúrgica de seis dias (2-24). No pós-operatório imediato, os recém nascidos com teratoma cervical, necessitaram de ventilação mecânica e apresentaram anemia com necessidade de suporte transfusional. Dois apresentaram quilotórax como complicação, com necessidade de drenagem. Actualmente, encontram-se todos vivos e sem doença. Um recém-nascido apresenta, como secura pós cirúrgica, paralisia da corda vocal direita.

Foi efectuado o diagnóstico de linfangioma cístico em sete (22%) doentes, cinco com localização cervical, um com localização toracoabdominal e um com localização cervicotorácica, Quadro 2.

Três recém nascidos, necessitaram de tubo endotraqueal e ventilação mecânica ao nascimento, dado o compromisso das vias aéreas. Foi efectuado procedimento EXIT num caso. Todos foram submetidos a exérese macroscópica total, sendo a mediana da idade de intervenção cirúrgica de nove dias (1-16). No pós-operatório imediato, três recém-nascidos necessitaram de manter a ventilação mecânica, um apresentou anemia com necessidade de suporte transfusional e outro apresentou episódio de sepsis nosocomial como complicação. Não foi detectada recidi-

va em nenhum doente. Actualmente, encontram-se todos vivos, sem doença. Um recém-nascido apresenta como secura assimetria da face.

Em seis (19%) doentes foi efectuado o diagnóstico de neuroblastoma. Em cinco recém-nascidos a localização foi abdominal e num recém-nascido a localização foi cervical, Quadro 3a e b; figura 2. Dois (33%) apresentaram diagnóstico pré-natal.



Fig. 2 – Diagnóstico pré-natal de neuroblastoma sacrococcigeo

Quadro 3 b – Neuroblastomas - Delecção *1p*-negativa, sem amplificação oncogene *n-myc*

N	Diagnóstico Definitivo	Estádio	Tratamento	Início Tratamento	Sequelas/Evolução
1	Glândula Suprarrenal Esquerda (GSE)	IV Metástases infraorbitária, hepáticas e cervicais	Quimioterapia <i>European Infant Neuroblastoma Study (EINS)</i>	1ºciclo D29	3 A Sem doença
2	G.S.E.	III	Quimioterapia <i>EINS</i>	1ºciclo D11	2A,Dça/residuo diferenciado
3	Em diferenciação	II B (Base do Crânio)	Quimioterapia neoadjuvante +cirurgia+quimioterapia +radioterapia	1ºciclo D31	11 A Paralisia corda vocal dir. Dça/residuo diferenciado
4	Retroperitoneal pouco diferenciado	III S. Dumbbell	Quimioterapia neoadjuvante + cirurgia	1ºciclo D6	1 A Displasia da Anca Sem doença
5	Loca G.S.E	I	Cirurgia	Cir. D24	1A, Sem doença
6	Paravertebral direito	III Invasão coluna vertebral	Descompressão cirúrgica +Quimioterapia+ Cirurgia	1ªcir. D6 1ºciclo D14	6A, Sem doença Paraparésia/bexiga neurogénica

Legenda: A: anos; carb: carboplatina; cir: cirurgia; ciclo: ciclosporina; D: dia; dir: direita; Dça: doença; eto: etoposina; esq: esquerda; GSE: glândula suprarrenal esquerda; vinc: vincristina.

Cinco (16%) recém-nascidos apresentaram o diagnóstico de hemangioma, todos com boa evolução clínica e actualmente em fase de regressão. Um recém-nascido apresenta como sequela assimetria facial, Quadro 4.

Outros tumores sólidos foram diagnosticados em cinco (16%) recém-nascidos: um recém-nascido apresentou



Fig. 3 – Neoplasia não classificada. Suspeita de sarcoma das bainhas nervosas

uma neoplasia volumosa não classificada, provável sarcoma das bainhas nervosas; outro apresentou um papiloma escamoso da vagina; num foi efectuado o diagnóstico de xantogranuloma juvenil; outro apresentou um lipoblastoma pré-sagrado e outro recém-nascido apresentou um nefroma mesoblástico. Todos apresentaram boa evolução clínica, quadro 4, figura 3.

Foi efectuado o diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda num recém-nascido do sexo feminino, com idade gestacional de 38 semanas e peso ao nascimento de 4350 g. O parto foi hospitalar, eutócico, e o recém-nascido apresentou necessidade de ventilação mecânica nas primeiras horas de vida. O estudo analítico, revelou anemia grave (hemoglobina – 5,6 g/dl), leucocitose (1.120.000/mm³) com 99% de linfoblastos e trombocitopenia (plaquetas-5000/uL). O estudo imagiológico (TAC cerebral) revelou uma hemorragia parenquimatosa e edema cerebral. Foi submetido a exsanguino-transfusão, transfusão de plaquetas e tratamento com prednisolona. Faleceu no oitavo dia de vida.

DISCUSSÃO

Esta revisão inclui trinta e um casos de tumores sólidos e um caso de leucemia, diagnosticados no período pré-natal e neonatal.

A ecografia pré-natal tem permitido a detecção de um

Quadro 4 – Outros Tumores Sólidos

Tumor	S	IGs	PNg	DPN	TipoParto	Localização	Tratamento	Sequela/Evolução
Hemangioma	F	40	3465	Não	C	Cavernoso cervical	Cirurgia (sequela assimetria facial)	1m Assimetria facial/Sem doença
Hemangio-endotelioma	M	41	2730	Não	C	Hemangio-endotelioma hepático	Vigilância	1A Em regressão
Hemangioma	F	30	1220	Não	C	Cavernoso braço esq.	Infiltração glicose 30%	1A Em regressão
Hemangioma	M	28	1088	Não	C	Labial	Cirurgia exérese parcial	2A Em regressão
Hemangioma	F	41	3850	Não	E	Cérvico facial	Dilatação laringoscópica corticoterapia	3A Em regressão
Neoplasia não classificada	F	38	3510	Sim	CEXIT	T. Crânio frontoparietal e temporal esq.	Cirurgia + Quimioterapia	2A Assimetria craniana alopecia Sem doença
Papiloma escamoso	F	29	965	Não	C	T. Vagina 11x9x8 cm	Cirurgia	3A Sem doença
Xantogranuloma juvenil	F	38	3000	Sim	E	T. Cervical 5x4x5cm	Cirurgia	3A Parésia facial
Lipoblastoma pré sagrado	M	33	1840	Não	C	T. Sacro coccigeo 2x1cm	Cirurgia	4A Bexiga neurogénica Sem doença
Nefroma	F	40	3152	Sim	E	Rim	Cirurgia Quimioterapia	4A Sem doença

A: anos; C: cesariana; cm: centímetros; DPN: diagnóstico pré-natal; E: eutócico; EXIT: *ex útero intrapartum treatment*; F: feminino; g: gramas; IG: idade gestacional; M: masculino; m: meses; PN: peso ao nascimento; S: sexo; s: semanas; T: tumor

número crescente de tumores fetais, particularmente teratomas, neuroblastomas e tumores hepáticos⁵. O diagnóstico pré-natal permite planear uma melhor abordagem multidisciplinar incluindo obstetra, neonatologista, cirurgião, oncologista e anatomopatologista.

Neste estudo 16 doentes (50%) apresentaram diagnóstico pré-natal, tendo sido possível planear o nascimento com procedimento EXIT em dois casos.

Os tumores diagnosticados no período perinatal podem estar associados a achados clínicos únicos neste grupo etário, como são o polihidrâmnio, a insuficiência cardíaca congestiva e a hidrôpsia fetal⁶, o que não foi documentado em nenhum caso nesta série.

Os tumores perinatais ocorrem, por vezes, associados a anomalias congénitas ou síndromes, como síndrome de Beckwith-Wiedman (tumor de Wilms, tumores da supra-renal, hepatoblastoma), aniridia ou síndrome de Drash (tu-

mor de Wilms), síndrome de Poland (leucemia) e doença de Hirschsprung (neuroblastoma). O conhecimento destas associações permite um estudo diagnóstico e uma abordagem terapêutica apropriados. Anomalias cromossómicas também podem ser detectadas nestes síndromes, como as deleções do 11p na síndrome de Beckwith-Wiedman⁶. No entanto, nesta série não foi possível estabelecer associação a anomalias congénitas ou síndromes em qualquer dos casos.

Síndromes neoplásicas familiares, como o retinoblastoma, podem estar presentes no período perinatal⁶. Outras doenças, como síndromes neurocutâneas ou defeitos de reparação do DNA, predisõem o indivíduo a um risco aumentado para neoplasia. Embora os tumores associados a estas condições não estejam presentes, outras manifestações da doença podem estar presentes no período neonatal.

O prognóstico dos tumores neonatais difere do dos tumores diagnosticados mais tardiamente⁶. As lesões malignas podem ser rapidamente fatais, responder ao tratamento e em alguns casos sofrer maturação ou regressão. Nalguns casos, pode ser difícil diferenciar histologicamente uma neoplasia maligna de um tumor com células bem diferenciadas com crescimento normal. Ocasionalmente, o prognóstico pode ser mau devido à localização anatómica do tumor, nomeadamente os que envolvem estruturas vitais na cabeça e pescoço, particularmente as vias aéreas⁶.

Neste estudo, o prognóstico dos tumores sólidos foi bom em todos os doentes, no entanto documentaram-se sequelas em 22% dos casos.

O feto e o recém-nascido são seres em rápido crescimento e desenvolvimento, nos quais o efeito de regimes terapêuticos deve ser tido em consideração⁶. A quimioterapia pode ser mal tolerada. Complicações como a mielosupressão e a infecção secundária são comuns. Nalguns casos, a cirurgia pode ser desfigurante, ou mesmo letal.

Estas patologias têm um grande impacto familiar, dado o facto de se tratarem de situações raras em que por vezes são necessários tratamentos agressivos, sendo importante o apoio multidisciplinar destas famílias.

CONCLUSÃO

Comparado com os tumores que se apresentam em fases mais avançadas da vida, o número de doentes com tumor no período neonatal é muito reduzido. É importante que estes doentes participem em estudos multicêntricos de modo a se poder determinar a biologia molecular e celular, história natural bem como o tratamento mais adequado a estas situações clínicas.

É fundamental o tratamento num centro de referência com capacidade de resposta multidisciplinar urgente tanto terapêutica como o encaminhamento para laboratórios de referência.

Nestas entidades raras é fundamental caminhar para a colaboração internacional, idealmente na participação em grupos cooperativos para um melhor conhecimento da patologia e melhoria do seu prognóstico vital e funcional.

Conflito de interesses:

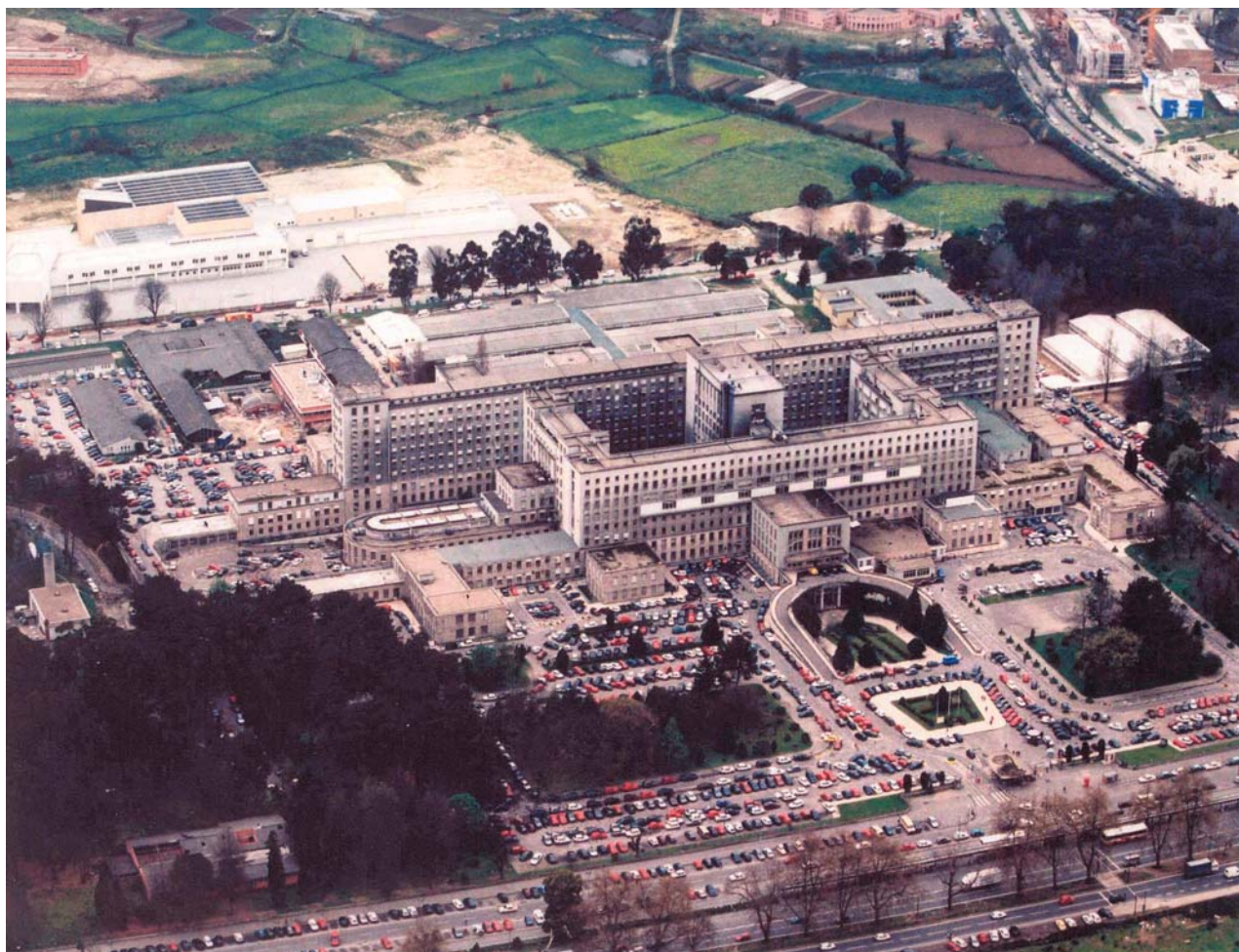
Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. ARCECI R, WEINSTEIN H: Neoplasia. In: Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG; eds. Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999;1301-21
2. CANGIR A: Congenital malignant neoplasms. *Cancer Bull* 1986;38:302-7
3. BADER JL, MILLER RW: US cancer incidence and mortality in the first year of life. *Am J Dis Child* 1979;133:157-9
4. ISAACS H Jr: Congenital and neonatal malignant tumors: A 28-year experience at Children's Hospital of Los Angeles. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:121-9
5. BRODEUR GM, PRITCHARD J, BERTHOLD F et al: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *Proq Clin Biol Res* 1994; 385:363-9
6. D'ALTON M, GROSS I: Neonatal Tumors. *Seminars in Perinatology*, WB Saunders Company, Philadelphia 1999;23(4)



Hospital de São João. Porto