

IMPRESA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

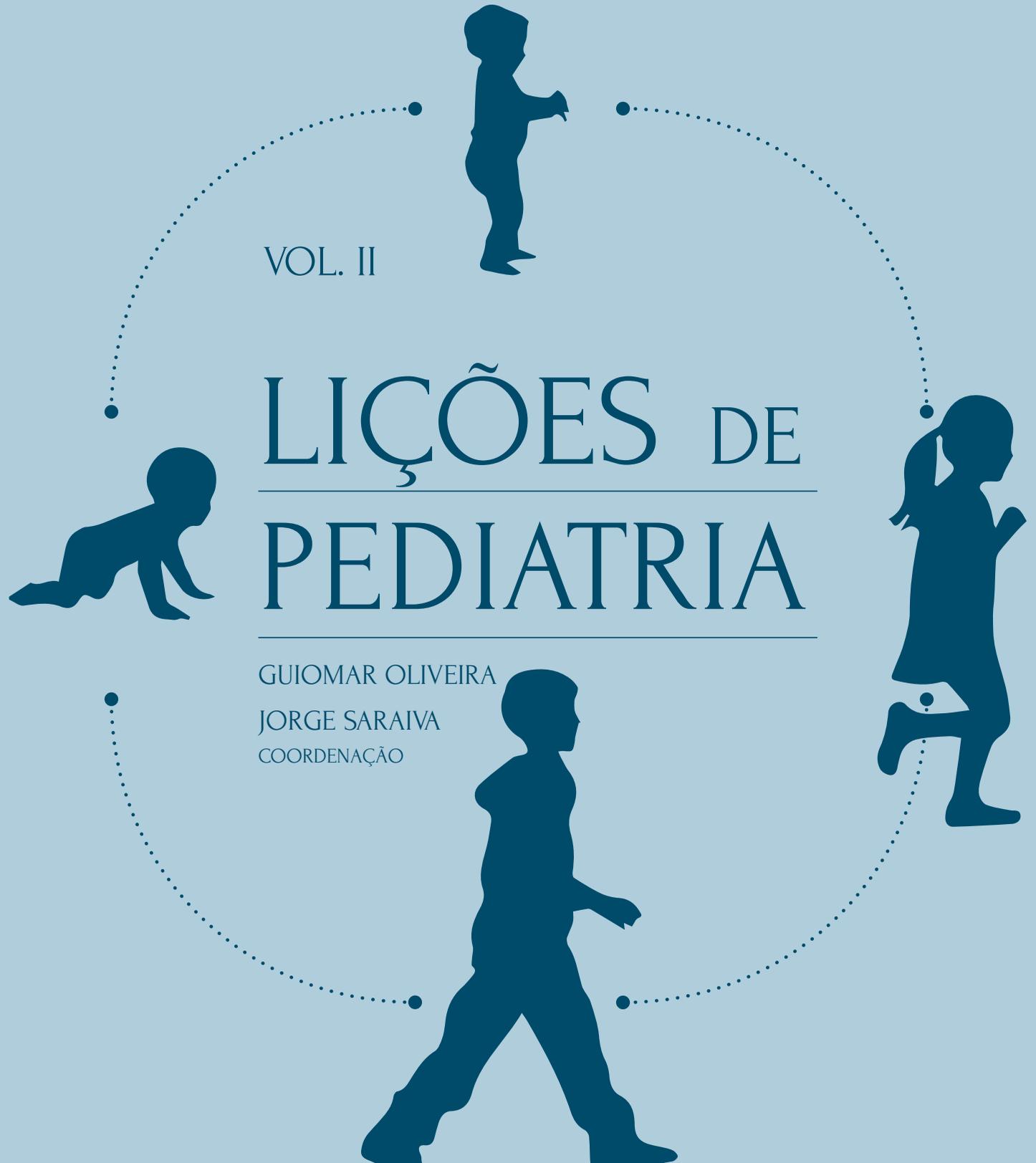
VOL. II

# LIÇÕES DE PEDIATRIA

GUIOMAR OLIVEIRA

JORGE SARAIVA

COORDENAÇÃO



**Capítulo 45.  
Doença oncológica**

# 45

**Manuel Brito  
e Alexandra Paul**

DOI: [https://doi.org/10.14195/978-989-26-1300-0\\_45](https://doi.org/10.14195/978-989-26-1300-0_45)

## 45.1 CONTEXTO

O cancro na criança é uma patologia rara, sendo estimado que um Pediatra Geral no seu consultório, diagnostique um caso cada 10 anos. No entanto, existem várias características da Oncologia Pediátrica que obrigam a que o Pediatra e o Médico de medicina geral e familiar tenham bem presente esta patologia.

A partir dos quatro anos de idade, nos países desenvolvidos, o cancro é a principal causa de morte em idade pediátrica, a seguir aos acidentes. Pelas especificidades dos doentes desta idade, com fragilidade de alguns órgãos e sistemas e por existirem situações de cancro de rápida progressão, **algumas das apresentações desta patologia são verdadeiras emergências.** Um atraso no diagnóstico pode, portanto, ter implicações graves na morbidade e na mortalidade da criança com doença oncológica. Assim, perante uma suspeita de doença oncológica, a referência a um centro de cuidados adequados deve ser a mais rápida possível.

A evolução da terapêutica em oncologia pediátrica (junto com a evolução dos cuidados de suporte em Pediatria) tem permitido, ao longo de décadas, um aumento marcado da sobrevivência, levando a que cerca de um adulto em cada 530, seja um sobrevivente de cancro em idade pediátrica. O impacto destes doentes no sistema de saúde é muito importante. Para além dos múltiplos internamentos e diferentes consultas necessárias aos cuidados de suporte destes doentes, durante a fase de tratamento; a vigilância das sequelas implica, frequentemente, a continuidade de um seguimento multidisciplinar a longo prazo.

## 45.2 DESCRIÇÃO DO TEMA

### 45.2.1 Epidemiologia

A incidência estimada do cancro em idade pediátrica varia conforme a idade, sendo habitualmente referido o diagnóstico de um caso em cada 7.000 crianças até aos 14 anos, por ano, decrescendo depois para um em cada 2.500 adolescentes mais velhos.

Existe uma variabilidade considerável de incidência de acordo com o tipo de tumor, idade, sexo e raça ou região do mundo, de entre outros fatores.

Na Europa, cerca de 15.000 crianças até aos 14 anos de idade e 20.000 adolescentes e jovens adultos dos 15 aos 24, são diagnosticados com cancro todos os anos. Em Portugal, estima-se que surjam anualmente cerca de 400 novos casos, relativos ao grupo etário entre os 0 e os 18 anos. A especificidade do cancro pediátrico, faz com que os casos devam estar concentrados em grandes centros, existindo quatro em Portugal: dois no Porto, um em Coimbra e um em Lisboa.

O espetro das neoplasias em pediatria é bem diferente do dos adultos. Ao contrário destes, em que o tipo de cancro é classificado sobretudo com base na sua localização primária, em pediatria a classificação baseia-se essencialmente no tipo histológico. A classificação melhor aceite internacionalmente e que se tornou "*standard*" é aquela que está de acordo com o "*International Classification of Childhood Cancers*", onde os tumores são divididos em 12 grupos *major*.

De reter que as **leucemias agudas e os tumores do sistema nervoso central (SNC)**

**representam cerca de metade das neoplasias em Pediatria.** Os principais tipos de leucemias são as linfoblásticas agudas (LLA) - 80%, seguidas das mieloblásticas agudas (LMA). Nos tumores sólidos e por frequência decrescente após os tumores do SNC, surgem os sarcomas de tecidos moles, os neuroblastomas (sistema nervoso simpático) e o tumor de *Wilms* (rim). Os linfomas constituem cerca de 15% de todas as neoplasias na criança e no adolescente, sendo os principais tipos o de *Hodgkin* (LH) - 45%, o de *Burkitt* - 30% e os não-*Hodgkin* (LNH) - 25%. Os osteossarcomas, os retinoblastomas e uma miríade de outros tumores representam os restantes casos.

A causa da grande maioria dos tumores em pediatria é ainda desconhecida. Até ao momento, estima-se que até 10% dos casos sejam consequentes a predisposição genética e que 5% terão origem na exposição a fatores ambientais carcinogénicos. Na prática clínica a grande maioria dos doentes com cancro não tem aparentemente um factor predisponente conhecido.

#### **Incidência e idade**

Até aos 14 anos de idade, a LLA é a neoplasia mais comum, correspondendo a cerca de 25% das neoplasias. Os tumores do SNC representam aproximadamente 20% do total. Segue-se o neuroblastoma (7%), o LNH (6%) e o tumor de *Wilms* (5%). Os restantes tumores representam entre 2 a 4% do total, onde se incluem o LH, o rabdomyosarcoma, outros sarcomas de tecidos moles, o osteossarcoma, os tumores de células germinativas e o retinoblastoma.

A distribuição dos tipos de cancro nos jovens com idades **entre os 15 e os 19 anos** é um pouco diferente, sendo o LH (16%) e os tumores germinativos (12.5%) os mais frequentes, constatando-se igualmente também maior incidência de sarcomas de tecidos moles (6%) e de osteossarcoma (4%). Apesar dos tumores do SNC representarem também, nesta faixa etária, o terceiro grupo mais comum (10%), a sua incidência é menor comparativamente com a do outro dos zero aos 14 anos. A LLA é também menos frequente nos jovens entre os 15 e os 19 anos (cerca de 7.5%) e a LMA tem uma incidência ligeiramente superior (4%). Alguns tumores mais comuns dos 0 aos 14 anos têm taxas de incidência bem mais baixas neste grupo etário. Estão nesta condição o retinoblastoma, o tumor de *Wilms*, o neuroblastoma e o hepatoblastoma.

#### **Incidência e sexo**

Para ambos os grupos etários acima referidos existe uma ligeira predominância global do sexo masculino, sobretudo nos LNH, onde se verificam rácios 1.5 a 2 vezes superiores.

No grupo etário dos zero aos 14 anos verifica-se igualmente uma ligeira preponderância do sexo masculino para as LLA, os tumores SNC, o sarcoma de *Ewing*, o rabdomyosarcoma e o hepatoblastoma.

Nos jovens entre os 15 e os 19 anos os padrões de incidência são relativamente semelhantes, realçando-se as seguintes exceções: enquanto o LH nas crianças, é ligeiramente mais frequente no sexo masculino, nos adolescentes o rácio masculino:feminino é semelhante. Também

se verifica uma predominância de sarcoma de *Ewing* nas crianças do sexo masculino. O oposto acontece para os tumores germinativos e para os osteossarcomas.

### **Mortalidade**

Desde 1960 que a taxa de sobrevivência de cancro aos cinco anos de doença tem vindo a aumentar progressivamente, altura em que era apenas de 28%. Na primeira década de 2000 a taxa de sobrevivência global (SG), aos cinco anos, para os tumores em idade pediátrica (crianças e adolescentes) rondava já os 80% (76.1% em 1999 a 2001 e 79.1% em 2005 a 2007) e, aos 10 anos, ultrapassava os 75%.

Contudo, as taxas de sobrevivência são muito diferentes em função do tipo de tumor. Assim, as neoplasias com melhores taxas de sobrevivência aos cinco anos são os linfomas (embora com algumas variações conforme os seus subtipos) e as leucemias. De entre estas, a LLA é a que tem o prognóstico mais favorável e uma sobrevivência melhor, entre 1996 a 1998 já ultrapassava 80% (na década de 60 era de 20 a 25%). As taxas de sobrevivência relativas ao LH ultrapassam agora os 90%. Nos tumores do SNC, esta melhoria de prognóstico tem sido menos marcada.

De salientar contudo a gravidade do cancro. Na Europa cerca de 6.000 crianças e jovens morrem anualmente por esta doença.

### **45.2.2 Conceitos gerais de tratamento e sequelas**

A terapêutica do cancro pediátrico pode basear-se numa só modalidade (*i.e.* quimioterapia)

ou, bem mais frequentemente, numa combinação de duas ou mais modalidades (quimioterapia, cirurgia e radioterapia), consoante o tipo de tumor, a sua localização e estágio da doença, entre outros fatores. Cada vez mais são também utilizados outros agentes terapêuticos, que não cabem nestes grupos clássicos como seja a: hormonoterapia, imunoterapia, terapia com agentes biológicos e terapêutica com medicação dirigida ao alvo.

A maioria dos protocolos terapêuticos inclui uma combinação de drogas citotóxicas que atuam em diversas fases do ciclo celular, com diferentes mecanismos de ação que são complementares e sinérgicos, com o objectivo de evitar o aparecimento de células resistentes, aumentar a eficácia na eliminação de células tumorais e diminuir a toxicidade colateral.

A evolução dos protocolos pediátricos, com a consequente melhoria da taxa de cura, foi conseguida ao longo dos anos através de estudos multicêntricos internacionais, que se tornaram o padrão dos estudos clínicos.

Os efeitos secundários mais comuns a curto prazo, decorrentes da quimioterapia, são: a fadiga, a alopecia, as náuseas e vômitos, a diarreia ou obstipação, a mucosite, bem como possíveis infeções e depressão medular (leucopenia, anemia, trombocitopenia) com necessidade de suporte transfusional coadjuvante. Outros efeitos secundários possíveis de se manifestarem a curto e a longo prazo são: hipersensibilidade, complicações neurológicas, cardiovasculares, renais, défices hormonais, repercussão na fertilidade, tumores secundários, entre outros.

Cerca de 300.000 a 500.000 cidadãos europeus são neste momento sobreviventes de cancro na infância, sendo que um terço destes apresenta sequelas consideráveis a longo prazo, decorrentes da sua doença e/ou tratamento. É importante não só aumentar a probabilidade de cura mas também a qualidade da sobrevivência a longo prazo.

### 45.2.3 O diagnóstico

As múltiplas localizações do cancro pediátrico e/ou a possibilidade de apresentação como doença sistémica, levam a que as listas de diagnóstico diferencial sejam habitualmente exaustivas. Posteriormente vai-se rever as patologias mais frequentes, chamando a atenção para sinais de alarme que pela sua invulgaridade ou pela sua gravidade são marcantes.

Realça-se o facto do diagnóstico precoce de cancro na criança e adolescente ser muitas vezes difícil, pela similaridade de apresentação com outras doenças mais comuns da criança. Descrevem-se alguns sintomas comuns de cancro na criança que podem potencialmente representar um sinal de alerta, como seja: massa anormal, palidez ou perda inexplicável de energia, tendência súbita para hematomas, dor ou claudicação localizada e persistente, quadro febril prolongado, cefaleias frequentes com vômitos associados, mudanças súbitas da acuidade visual e rápida e marcada perda de peso.

#### Exames para o diagnóstico

Os exames realizados para o diagnóstico e estadiamento de uma criança com cancro são variados e complexos devendo ser realizados num centro de referência. Para além de exames

laboratoriais, que vão desde o hemograma, bioquímica, a marcadores tumorais e outros mais específicos de cada patologia; é de referir a necessidade de uma imagiologia com técnicas muito específicas, que vão desde a tomografia computadorizada (TAC), ressonância magnética nuclear, cintigrafias, técnicas de fusão como a tomografia de emissão de positrões com a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética. O estudo do próprio tumor requer ainda recurso à anatomia patológica, citometria de fluxo e técnicas de biologia molecular. Defende-se assim que toda a abordagem cirúrgica de uma lesão tumoral na criança deva ser feita num centro de Oncologia Pediátrica.

Perante um caso de suspeita de doença oncológica numa criança que não se encontre num centro de referência, o estudo diagnóstico deverá ser realizado de forma contida. Poderão ter utilidade, de acordo com a suspeita em causa, a TAC crânio-encefálica, ecografia abdominal e a radiografia convencional (exames imagiológicos); o hemograma e esfregaço de sangue periférico, a velocidade de sedimentação, o estudo da coagulação (TTPa, TP) e a bioquímica (função renal, hepática, ionograma, desidrogenase láctica). Se a suspeita de neoplasia persistir, a criança deve ser prontamente referenciada.

Aborda-se, seguidamente, a clínica dos grupos de tumores mais comuns em pediatria.

### 45.2.4 As patologias – grupos de diagnóstico

#### 45.2.4.1 Leucemias agudas

Mais de 95% dos casos de leucemia na criança corresponde a leucemias agudas, sendo

a LLA a forma mais comum e também a doença oncológica mais frequente na criança. Tem um pico de incidência entre os dois e os cinco anos de idade, com um discreto predomínio do sexo masculino. Existe risco aumentado de leucemia em crianças com: trissomia 21, neurofibromatose, anemia de *Fanconi*, diversas imunodeficiências e crianças sob terapêutica imunossupressora. Entre outros fatores de risco mais conhecidos como possivelmente implicados, destacam-se os genéticos (homozigotia para o HLA DRB4\*01), os familiares (idade materna avançada) e os ambientais (radiação ionizante, sendo clássico o aumento de risco de LLA associado a exposição a Raios X *in utero*).

A **Leucemia mieloblástica aguda** corresponde a cerca de 20% das leucemias na idade pediátrica. Apresenta maior incidência no primeiro ano de vida, seguindo-se uma taxa estável ao longo da idade pediátrica, com um discreto aumento na adolescência. Não há diferença entre sexos. Tal como na LLA, existem alguns fatores predisponentes: trissomia 21, neurofibromatose, anemia de *Fanconi*, sendo referido também um aumento de incidência com a exposição materna ao tabaco, álcool ou marijuana.

Em ambas os tipos de leucemias existe um risco aumentado em gémeos idênticos.

A **clínica das leucemias** reflete, habitualmente, as alterações na hematopoiese pelo facto do espaço onde normalmente existe uma medula óssea funcionante ficar ocupado pela leucemia. Assim, é frequente existirem manifestações hemorrágicas que refletem a trombocitopenia, bem como anorexia e astenia provocada pela anemia, ou quadros infecciosos arrastados ou mais



**Figura 1.** Cloroma em criança com leucemia.

Alteração da cor da pele para um tom acastanhado/vinoso. Fotografia dos autores.

complicados que o habitual que são secundários a alteração da função dos leucócitos normais ou a leucopenia.

O exame físico, para além da palidez e sinais cutâneos de hemorragia, pode revelar sinais de infiltração extra-medular como hepatomegália, esplenomegália e adenopatias.

Existem, no entanto, outras manifestações para as quais devemos estar alerta: dores ósseas – que traduzem a existência de um “tumor intra-medular”, podendo por vezes ocorrer artralguas; tumefação testicular, que reflete a infiltração dos testículos pela leucemia (mais frequente na LLA); hipertrofia gengival, que reflecte a infiltração das gengivas (LMA) e os cloromas (LMA) – que são infiltrações ou massas de tecidos moles que podem ter qualquer localização, habitualmente com alteração da cor da pele para um tom de acastanhado a vinoso (figura 1).

**Na presença de leucemia o laboratório** revela classicamente alterações do hemograma com uma ou mais citopenias e/ou leucocitose, podendo surgir elevação da desidrogenase láctica e do ácido úrico. Perante a suspeita de leucemia aguda é essencial a avaliação do esfregaço de sangue periférico, onde se pode detetar blastos. Chama-se a atenção para a possibilidade do diagnóstico de leucemia sem a existência de qualquer citopenia, sendo ainda possível qualquer combinação de citopenias no hemograma. Nas formas de evolução muito rápida por vezes só existe leucocitose.

A avaliação laboratorial de leucemia confirmada inclui diversas técnicas a partir do medulograma: morfologia, citometria de fluxo, estudo molecular, citogenética convencional e análise de alterações genéticas por *polimerase chain reaction* - PCR. Esta avaliação é fundamental para a definição da terapêutica.

A **base da terapêutica** das leucemias agudas é a quimioterapia. Na LLA esta intervenção prolonga-se classicamente por um período de dois anos (uma fase inicial mais intensiva e outra de manutenção superior a um ano). Na LMA a terapêutica é muito intensiva durante quatro a cinco meses. Nalguns tipos de leucemias, a terapêutica dirigida ao alvo associada à quimioterapia convencional já é utilizada por rotina.

Para formas específicas de leucemias existem atualmente programas terapêuticos particulares (*i.e.* na LLA - leucemia *philadelphia* positiva e leucemia no primeiro ano de vida; na LMA-leucemia promielocítica e leucemia nas crianças com trisomia 21).

A necessidade de transplante de medula no primeiro programa terapêutico é cada vez mais rara, embora haja algumas situações (LLA *philadelphia* positiva) onde persiste essa indicação.

#### Situações de emergência nas leucemias

Nas leucemias agudas, podem surgir **situações de emergência no momento do diagnóstico**, como por exemplo: hemorragia grave por trombocitopenia e anemia aguda após hemorragia. Para além destas chama-se a atenção para três situações que podem colocar em risco a vida: i) **hiperleucocitose – leucostase**, define-se pela presença de **mais de 100.000 leucócitos por microlitro** no sangue periférico e **é uma emergência médica**. O excesso de leucócitos, particularmente na LMA, pode provocar fenómenos de oclusão dos pequenos vasos, mais relevante nas crianças pequenas, com possibilidade de trombose e hemorragia subsequente. A clínica é mais marcante a nível do SNC (irritabilidade, confusão e cefaleias) e a nível pulmonar (dificuldade respiratória com pieira e alteração das trocas gasosas). Deve rapidamente reduzir-se o número de leucócitos através de métodos de aferese e ou quimioterapia: de notar que é necessária precaução na transfusão de glóbulos vermelhos por esta aumentar a viscosidade sanguínea. ii) **síndrome de lise tumoral**, que decorre da destruição de células neoplásicas com libertação de produtos de catabolismo com consequente aumento de ácido úrico, potássio, e fósforo séricos. Este fenómeno no seu conjunto pode provocar insuficiência renal que, por sua vez, vai agravar a hiperkaliémia. Embora esta situação seja mais frequente após o início da quimioterapia, pode ocorrer previamente. Em termos laboratoriais

encontra-se um aumento da desidrogenase láctea, que vai servir de marcador da lise tumoral.

A hiperhidratação (com soro glucossalino-hipossódico ou soro fisiológico, sem outros iões adicionados) é a primeira medida terapêutica; iii) **coagulopatia / coagulação intra-vascular disseminada**, decorrente da activação da cascata da coagulação por factores que os blastos libertam, sobretudo nas leucemias mieloblásticas agudas (tipo promielocítica).

#### 45.2.4.2 Tumores do SNC

A clínica dos tumores do SNC em pediatria é variada e diverge de acordo com a sua localização e a idade do doente. **Um dos sintomas mais frequentes é a cefaleia**, que está presente na forma de apresentação em cerca de 40% dos casos, sobretudo nas lesões “da fossa posterior”, e que surge em contexto de hidrocefalia obstrutiva. De uma forma geral, as cefaleias são menos comuns nos tumores supratentoriais e nos do tronco cerebral.

**A perturbação da marcha e do equilíbrio** são também alterações neurológicas frequentes em tumores da fossa posterior, do tronco cerebral e da medula espinhal.

**As alterações visuais são também comuns**, particularmente nos tumores da fossa posterior, da linha média e nos tumores supratentoriais.

Outros sintomas podem estar presentes, tais como: sinais de hipertensão intracraniana (HIC), convulsões focais, parésias de pares cranianos e alterações endócrinas. **O quadro clínico de HIC depende da rapidez da sua instalação e da**

**capacidade de acomodação do volume cerebral dentro da calote craniana; é caracterizada por vômitos e cefaleias que surgem tipicamente durante a noite (acordando o doente) e início da manhã.** Na ausência de medidas terapêuticas (médicas ou cirúrgicas) os sintomas vão agravando, surgindo então **sinais tardios e graves que denotam atraso no diagnóstico** tais como: alterações visuais (*i.e.* diplopia e parésias oculares), papiledema e, mais tardiamente, alteração do estado de consciência e a tríade de *Cushing* (hipertensão, bradicardia e bradipneia). Na criança pequena pode ocorrer um sinal típico de “olhos em sol poente” (desvio permanente dos olhos para baixo), com impossibilidade de elevação do globo ocular.

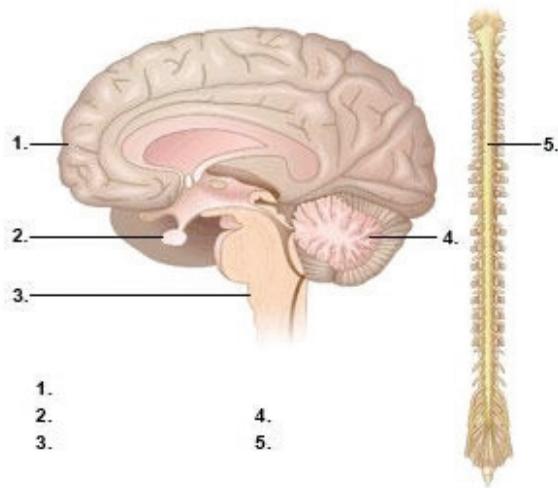
Em lactentes, o aumento progressivo do perímetro cefálico pode ser o único sinal de HIC.

**O atraso no diagnóstico é infelizmente frequente na maioria dos sistemas de saúde.** Existe no entanto uma variação considerável de país para país, desde um intervalo temporal curto de cerca de cinco semanas até meses ou nalguns casos anos de evolução, ocorrendo estes últimos em tumores de crescimento lento, cuja sintomatologia pode ser insidiosa e passar despercebida. Por vezes a epilepsia pode surgir como forma de apresentação clínica.

A abordagem do doente com tumor do SNC exige uma equipa multidisciplinar altamente diferenciada.

#### Clínica dos tumores do SNC

A clínica esperada de acordo com a localização do tumor no SNC, encontra-se ilustrada na figura 2 e quadro 1.



**Figura 2.** Localização dos tumores no SNC.

Adaptado "Cancer in Children - Clinical Management, sixth Edition, The International Society of Paediatric Oncology".

#### Situações de emergência nos tumores do SNC

Vamo-nos referir particularmente à hipertensão intra-craniana e à compressão da espinhal medula:

- i) **hipertensão intracraniana**, trata-se de uma emergência pelo risco de encravamento das amígdalas cerebelosas, sendo o seu tratamento prioritariamente neurocirúrgico, habitualmente através de uma ventriculostomia endoscópica. Outras alternativas neurocirúrgicas são a derivação externa ou a colocação de derivação ventrículo-peritoneal. A abordagem médica faz parte da terapêutica e pode incluir a utilização de dexametasona em dose anti-edematosa;
- ii) **compressão espinhal medula**, pode ocorrer pela existência de tumor

intra-canalar ou de um tumor próximo da coluna com extensão intra-canalar. A **urgência justifica-se pelo risco de instalação irreversível de lesão medular com consequente repercussão neurológica, nomeadamente paraplegia, bexiga neurogénica ou intestino neurogénico**, entre outros. **De reter** que perante uma criança com dorsalgia, é necessária a realização de uma história clínica detalhada e de um exame físico com particular atenção a deformidades próximas da coluna, complementado de um **exame neurológico adequado com particular atenção ao funcionamento dos esfíncteres**. Estes doentes devem ser prontamente referenciados para um centro com neuropediatria, neurocirurgia, neuroimagiologia e oncologia pediátrica. A realização de **ressonância magnética nuclear tem que ser efetuada no espaço de 24 horas**, e tem que se recorrer a terapêutica imediata com dexametasona.

#### 45.2.4.3 Linfomas

A designação linfoma refere-se a um grupo de doenças neoplásicas do sistema linfático.

Os linfomas, em idade pediátrica, são classificados em dois grandes subgrupos: os linfomas de *Hodgkin* (LH) e os não-*Hodgkin* (LNH). No seu conjunto, correspondem ao terceiro grupo mais frequente de neoplasias em idade pediátrica.

Os linfomas de *Hodgkin* têm classicamente de início um envolvimento ganglionar; os não-*Hodgkin* podem ter ou não.

**1. Tumores supra-tentoriais**

Hipertensão intracraniana 47%  
 Convulsões 38%  
 Papiledema 21%  
 Sinais neurológicos focais 17%  
 Cefaleia 11%  
 Hemiplegia 10%  
 Náuseas e vômitos 8%  
 Macrocefalia 6%

**2. Tumores centrais**

Cefaleia 49%  
 Alteração motilidade ocular e estrabismo 21%  
 Náuseas e vômitos 19%  
 Papiledema 18%  
 Redução da acuidade visual 16%  
 Hipertensão intracraniana 13%  
 Diabetes insípida 12%  
 Alteração da marcha e coordenação 10%  
 Atrofia ótica 9%  
 Alteração do comportamento ou dificuldades escolares 9%  
 Alteração da consciência 9%  
 Redução do campo visual 8%  
 Convulsões 7%  
 Hemiplegia 7%  
 Défice motor focal 7%  
 Atraso do desenvolvimento 7%  
 Baixa estatura 7%  
 Perda de peso 5%  
 Vertigem ou sintomas auditivos 5%  
 Anormalidade visual/ ocular (inespecífica) 5%

**3. Tumores do tronco cerebral**

Alteração da marcha ou coordenação 78%  
 Paralisia nervo craniano (inespecífico) 52%  
 Sinais extra-piramidais (inespecífico) 33%  
 Cefaleia 23%  
 Estrabismo 19%  
 Fraqueza muscular focal 19%  
 Paralisia focal 15%  
 Papiledema 13%  
 Hipertensão intracraniana 10%  
 Alteração da motilidade ocular 6%  
 Alteração do comportamento ou dificuldades escolares 5%

**4. Tumores da fossa posterior**

Náuseas e vômitos 75%  
 Cefaleia 67%  
 Alteração da marcha ou coordenação 60%  
 Papiledema 34%  
 Alteração da motilidade ocular 20%  
 Letargia 13%  
 Náuseas sem vômitos 10%  
 Hipertensão intracraniana 9%  
 Perda de peso 9%  
 Fraqueza muscular focal 9%  
 Macrocefalia 7%  
 Alteração da consciência 7%  
 Vertigem ou sintomas auditivos 7%  
 Estrabismo 6%  
 Torcicolo 6%  
 Cefaleia 7%

**5. Tumores medulares**

Dorsalgia 67%  
 Alteração da marcha ou coordenação 42%  
 Deformidade espinhal 39%  
 Fraqueza muscular focal 21%  
 Incontinência de esfíncteres 20%  
 Diminuição da mobilidade do membro superior 17%  
 Atraso do desenvolvimento 8%  
 Torcicolo 7%  
 Cefaleia 7%

### Adenopatias

O termo adenopatia denomina um gânglio patológico.

O gânglio normal tem habitualmente uma forma alongada (formato de feijão) é mole, móvel em relação aos seus planos e é indolor. Os gânglios normais podem ser encontrados em diversas regiões do corpo. Classicamente são considerados normais os que se localizam a nível cervical anterior (à frente do esterno-cleido-mastoideu) e nas regiões inguinais com até 1,5 cm de diâmetro e os axilares com até 1 cm. Há localizações fortemente suspeitas de terem origem patológica como é o caso dos que têm posicionamento supra-clavicular.

**É importante saber** que no exame físico da criança saudável é habitual palparem-se gânglios, sobretudo entre os quatro e os oito anos de idade, altura em que as estruturas ganglionares atingem a sua dimensão máxima (têm por essa idade o dobro da dimensão do adulto).

Os gânglios em crianças podem ter maiores dimensões em múltiplas circunstâncias, sendo as **causas mais frequentes as doenças infecciosas.**

**Nestas situações não perdem, habitualmente, a sua estrutura alongada e são dolorosos.**

Outras causas a realçar são as neoplasias, as doenças inflamatórias e as doenças do armazenamento.

**Nas situações tumorais,** para além do aumento de dimensões, encontramos gânglios aderentes aos planos profundos e, portanto, pouco móveis e duros. Para além disso podem perder a sua estrutura normal e serem arredondados.

### Linfoma de Hodgkin

O LH é um dos poucos tumores pediátricos que partilha vários aspectos da sua biologia e história natural com a dos adultos. A quase

totalidade (90% a 95%) das crianças com esta neoplasia pode ser curada.

Tem uma distribuição etária bimodal nos países industrializados; o pico de incidência precoce ocorre entre os 15 e os 35 anos e o segundo após a idade de 50 anos. Nos países em desenvolvimento, o pico precoce ocorre mais cedo.

Em idade pediátrica distinguem-se duas formas de LH:

- i) a da infância antes dos 14 anos (extremamente rara abaixo dos quatro), com predomínio do sexo masculino e que parece estar relacionada com a ausência de exposição precoce a infeções; e
- ii) após a idade de 15 anos. Esta forma está associada a um estrato socioeconómico mais elevado, ao aumento do tamanho da fratria, e à ordem de nascimento - existe menor risco em adolescentes e adultos jovens com múltiplos irmãos mais velhos (mas não mais jovens), consistente com a hipótese de que a exposição precoce a infeção viral pode desempenhar um papel protetor na patogénese da doença, provavelmente pela maturação da imunidade celular. Nesta, existe um discreto predomínio do sexo feminino.

No LH há relação direta positiva com a infeção pelo vírus de *Epstein-Barr*, com um risco quatro vezes superior nas pessoas que tiveram uma primo-infeção. Existe também um risco superior nos doentes com imunodeficiência primária, adquirida ou secundária a terapêutica imunossupressora. A existência de um caso na família aumenta também o risco para este linfoma.

A **clínica clássica de LH** inicia-se com o aparecimento de adenopatias cervicais ou supra-claviculares indolores (80% dos doentes) e/ou a presença de sintomas constitucionais (sintomas B – febre vespertina, perda ponderal superior a 10% e sudorese noturna). Alguns doentes têm prurido, aparentemente inexplicado. Uma massa mediastínica está presente em 75% dos adolescentes, mas só em 35% das crianças abaixo desta idade. O envolvimento de órgãos como o pulmão e a medula ocorre em 15 a 25% dos doentes.

O estudo histológico continua a ser o padrão para o diagnóstico bem como para a definição dos seus sub-tipos celulares. A caracterização imuno-histoquímica é fundamental, particularmente pela introdução crescente de anti-corpos monoclonais na terapêutica dos casos de recidiva.

Apesar das semelhanças com a doença nos adultos, as estratégias terapêuticas em idade pediátrica são diferentes, tentando-se evitar a radioterapia com a sua morbilidade inerente. Intervem-se com protocolos de quimioterapia baseados no estadió e presença de sintomas B e com estratificação em grupos de risco. Os protocolos atuais tentam evitar ainda toxicidade cardíaca e reduzir o risco de infertilidade.

### **Linfomas não Hodgkin**

A grande maioria dos casos de LNH em idade pediátrica pode ser dividida em três categorias: i) células B maduras (que incluem o linfoma / leucemia de *Burkitt* e o linfoma B difuso de grandes células); ii) linfoma linfoblástico; e iii) linfoma anaplásico de grandes células.

Mais raramente existem outros tipos.

Os LNH representam cerca de 7% das neoplasias em idade pediátrica. São muito raros no

primeiro ano de vida. Ao contrário dos adultos, que na maioria das vezes apresentam doença nodal, as crianças e adolescentes normalmente têm doença extra-nodal envolvendo o mediastino, abdómen, cabeça e pescoço. Podem atingir também a medula óssea ou o SNC o que tem implicações terapêuticas. Por este motivo o sistema de classificação dos LNH em idade pediátrica é diferente do dos adultos e a terapêutica também. O LNH é o tipo de neoplasia mais frequente em doentes com imunodeficiência.

#### **i) Linfomas de células B maduras**

##### **Linfoma de *Burkitt***

Dos LNH é o mais frequente entre os cinco e os 14 anos e existe um predomínio franco do sexo masculino. Os locais primários mais comumente afetados pela doença são o abdómen com envolvimento digestivo e possibilidade de atingir todos os outros órgãos intra-abdominais (60% dos casos nos países industrializados); e o tecido linfático do anel de *Waldeyer*. Outros locais de início da doença incluem os testículos, os ossos, a medula óssea e o SNC. A disseminação pleural e peritoneal é frequente. Em África há uma relação positiva forte entre o LNH e a infeção pelo vírus de *Epstein-Barr*, sendo a apresentação mais frequente a do tumor da mandíbula. Nos países industrializados o vírus *Epstein-Barr* é identificado na neoplasia em cerca de 15% dos casos. Trata-se de uma das neoplasias com crescimento mais agressivo, havendo referência a poder existir duplicação de volume a cada 12 horas; é por isso a neoplasia onde habitualmente é mais grave a síndrome de lise tumoral. Numa fase precoce pode apresentar-se com clínica de invaginação intestinal. De notar que qualquer invaginação intestinal

acima dos 3 anos deve ser considerado ter uma causa patológica.

O diagnóstico pode ser realizado em poucas horas recorrendo a métodos de citometria de fluxo, em material biológico colhido com procedimentos minimamente invasivos. Uma pequena amostra de líquido pleural ou peritoneal pode ser o suficiente para a caracterização diagnóstica, contudo a sua definição completa inclui estudos de genética molecular. **O início da terapêutica é uma emergência e inclui o controlo do síndrome de lise tumoral.** Os esquemas terapêuticos são relativamente curtos, de dois a oito meses, conforme o estadio. Trata-se de uma neoplasia com uma sobrevida superior a 80%, mesmo nos casos em que há envolvimento medular ou do SNC (superior a 90% nos outros casos).

#### Linfoma B difuso de grandes células

É mais frequente depois dos 15 anos de idade e existe um predomínio do sexo masculino. A apresentação clínica pode ser semelhante ao linfoma de *Burkitt*, embora seja mais frequentemente localizada, sendo também menos frequente o envolvimento da medula óssea ou do SNC.

O diagnóstico pode ser igualmente realizado por métodos de citometria de fluxo. A caracterização completa inclui estudos de genética molecular. Os esquemas terapêuticos utilizados em pediatria são os mesmos do linfoma de *Burkitt*, sendo o prognóstico semelhante.

#### ii) Linfoma linfoblástico

É mais frequente entre os 10 e 14 anos de idade e existe um predomínio do sexo masculino. O linfoma linfoblástico pode ser de linhagem B ou T. Existe alguma discussão científica

relativamente a este representar uma possível forma de apresentação diferente da LLA ou uma entidade distinta, dado as características celulares serem as mesmas. Classicamente considera-se que há leucemia quando a percentagem de blastos na medula óssea é superior a 25%. O prognóstico é sobreponível ao das LLA.

O linfoma linfoblástico de linhagem B apresenta-se com adenopatias, e ou envolvimento ósseo. A apresentação clínica do linfoma linfoblástico de células T em 75% dos casos é a de uma massa no mediastino anterior e superior (com envolvimento do timo), rapidamente progressiva, com ou sem a presença de adenopatias supra-claviculares. As manifestações clínicas podem ser respiratórias (dispneia, sibilos, estridor), disfagia, ou edema da cabeça e pescoço. É frequente a presença de derrame pleural e / ou pericárdico. Pode haver também envolvimento de osso, pele, medula óssea ou do SNC. O atingimento de outros locais é invulgar.

O diagnóstico pode ser realizado por métodos de citometria de fluxo com posterior caracterização por genética molecular. O esquema terapêutico dos linfomas linfoblásticos é sobreponível ao da LLA.

#### iii) Linfoma anaplásico de grandes células

Tal como o linfoma B difuso de grandes células tem uma frequência crescente com a idade. É também mais frequente no sexo masculino. A apresentação clínica deste tipo de linfoma pode ser muito variada: inclui o envolvimento dos gânglios linfáticos e uma variedade de localizações extranodais, principalmente da pele e do osso mas também, do pulmão e pleura, músculo e trato gastrointestinal. Frequentemente existe febre e

perda ponderal. A **doença nodal frequentemente tem um percurso ondulante, o que por vezes leva a um atraso no diagnóstico.**

O envolvimento medular maciço ou do SNC é mais raro.

O diagnóstico pode também ser realizado por métodos de citometria de fluxo com posterior caracterização por genética molecular. O esquema terapêutico é semelhante ao dos linfomas B com uma duração curta, mas intensiva com poucos ciclos de quimioterapia. Há vários medicamentos baseados em anticorpos monoclonais e terapêutica dirigida ao alvo, utilizados atualmente apenas nos casos em fase de recidiva mas que poderão vir a modificar a terapêutica deste linfoma.

#### Situações de emergência nos linfomas

Nos LNH a ocorrência de síndrome de lise tumoral é muito frequente como já foi referido. A possibilidade de ocorrência de derrame pericárdico e ou pleural implica também celeridade de atuação. A presença de uma massa no mediastino médio, anterior e superior pode levar aos síndromes da veia cava superior e/ou do mediastino superior.

**É importante referir aqui,** a relevância da avaliação inicial de uma massa mediastínica passar pela realização de **duas incidências da radiografia torácica** (a antero-posterior, vai definir se a massa está no mediastino superior ou no inferior - linha imaginária que passa entre a 4ª e a 5ª vértebras; e perfil esquerdo - menor interferência da sombra cardíaca - a fim de localizar a massa ao mediastino anterior, médio ou posterior). O mediastino médio refere-se à localização normal do coração, grandes vasos e traqueia, o anterior

ao espaço à frente e o posterior ao espaço atrás destas estruturas. Esta divisão dá-nos também uma ajuda no diagnóstico diferencial.

O **síndrome da veia cava superior** ocorre pela obstrução da veia cava superior. Tal pode ocorrer por um quadro de trombose, dependente por exemplo de um cateter central; ou por compressão externa pela patologia tumoral. A clínica é de edema da face e pescoço, cianose cervical e da face e engurgitamento das veias cervicais.

O **síndrome do mediastino superior** ocorre por compressão da traqueia pela massa tumoral. A clínica é de tosse, rouquidão, dispneia, ortopneia, dor torácica, seguindo-se ansiedade, confusão, letargia, cefaleias, alteração da visão e síncope. Estas últimas alterações refletem a hipóxia e hipercapnia. A traqueia na criança é menos rígida e mais facilmente deformável, pelo que a gravidade é tanto maior quanto mais jovem for o doente.

Na **prática clínica** estas duas situações são concomitantes. Os linfomas são o principal grupo de patologias implicadas, sendo o linfoma linfoblástico o que mais frequentemente causa um quadro mais agudo. Os tumores germinativos e os neuroblastomas também podem provocar este quadro. É necessário particular cuidado ao lidar com estes doentes, devendo haver noção de que o decúbito é muitas vezes mal suportado, sendo por vezes contraindicada a realização de uma TAC torácica ou a realização de uma anestesia geral. Também o ritmo de perfusões deve ser contido, por agravar o edema dependente da compressão da veia cava.

#### 45.2.4.4 Tumores embrionários

Os tumores embrionários são caracterizados pela proliferação de tecido que é normalmente

observado apenas no embrião em desenvolvimento. Existem quatro tipos principais: neuroblastoma no sistema nervoso simpático, retinoblastoma no olho, nefroblastoma no rim e hepatoblastoma no fígado. Outros tumores embrionários incluem o meduloblastoma (cérebro) e o rabdomiossarcoma embrionário (tecidos moles). A maioria destes ocorre, mais frequentemente, nos primeiros anos de vida, havendo um pico de incidência no primeiro ano. Alguns, ocasionalmente, estão presentes ao nascimento.

### Neuroblastoma

O neuroblastoma é o tumor sólido extracraniano mais frequente na infância. Mais de 90% dos casos são diagnosticados antes dos cinco anos de idade. Pouco se sabe acerca de possíveis causas do neuroblastoma. São encontradas alterações somáticas nalguns genes, mas só em 1 a 2% dos doentes há história familiar de neuroblastoma. O tumor primitivo localiza-se na medula da glândula supra-renal ou no tecido do sistema nervoso simpático (gânglios simpáticos paravertebrais). A **apresentação clínica do neuroblastoma** pode ser muito variada e está relacionada: com a localização do tumor, com a possível presença de metástases e/ou com produtos biológicos libertados pelo tecido tumoral. A **apresentação clínica mais frequente é a de uma massa abdominal**. Outras incluem: distensão abdominal por metástases hepáticas maciças, podendo existir compromisso respiratório; quadros neurológicos compatíveis com compressão da espinhal medula - os neuroblastomas com origem no tecido simpático para-vertebral podem comprimir a espinhal medula por infiltração através do foramen intervertebral; síndrome de

*Bernard-Horner* pela presença de neuroblastoma no gânglio simpático cervico-torácico – chama-se a atenção para o facto das **duas principais causas de síndrome de Bernard-Horner em idade pediátrica serem o trauma no parto e o neuroblastoma**; nódulos cutâneos e/ou sub-cutâneos por doença metastática - muitas vezes de coloração azulada, geralmente observados em lactentes; proptose e equimoses periorbitais, por metástases retrobulbares; dor óssea, por doença metastática; sinais e sintomas relacionados com pancitopenia, por metastização medular óssea extensa; diarreia aquosa, relacionada com a secreção de peptídeo intestinal vasoativo; febre, hipertensão e anemia: encontrados ocasionalmente em pacientes sem metástase. As características clínicas de **neuroblastoma em adolescentes** são semelhantes às agora descritas na criança, mas a infiltração da medula óssea é menos frequente. Outra forma de apresentação possível do neuroblastoma é o síndrome de **opsoclónus/mioclónus**, considerado um quadro neurológico, paraneoplásico, causado por um mecanismo imunológico não totalmente esclarecido. Caracteriza-se clinicamente por nistagmus horizontal associado a ataxia do tronco, mioclonias de qualquer extremidade e alterações do comportamento ou do sono.

O estudo da **peça tumoral** implica um estudo genético detalhado podendo ocorrer alterações no número de cromossomas, perdas ou ganhos parciais de cromossomas ou amplificação de genes. Neste momento são definidos três sub-grupos de comportamento biológico distinto. Por exemplo tumores com amplificação do proto-oncogene N-myc (*NMYC*), perda ou ganho de fragmento de DNA respetivamente nos cromossomas 1p e 17q estão

associados a pior prognóstico. A evolução depende no entanto de múltiplos fatores, incluindo: idade (melhor prognóstico abaixo do ano de idade, pior nos adolescentes), localização do tumor primitivo, histologia, envolvimento de gânglios linfáticos adjacentes e resposta à terapêutica para além das características biológicas.

A **avaliação** do neuroblastoma implica estudos laboratoriais com algumas particularidades (doseamento de enolase sérica e de metabólitos de catecolaminas urinárias) tal como imagiológicos - cintigrafia com metaiodobenzylguanidina, para além de outros exames habituais em patologia tumoral.

A **abordagem terapêutica** depende do risco definido após estadiamento, variando desde a abordagem exclusivamente cirúrgica, até programas complexos que incluem quimioterapia, cirurgia, transplante de células progenitoras hematopoiéticas, radioterapia e terapêutica de manutenção incluindo anti-corpos monoclonais.

De salientar uma particularidade do neuroblastoma que é a possibilidade de **regressão espontânea**. Estudos de base populacional com rastreio de crianças com neuroblastoma têm demonstrado que a regressão espontânea do neuroblastoma, sem evidência de doença no primeiro ano de vida é pelo menos tão frequente como o neuroblastoma com manifestações clínicas. A regressão espontânea tem sido muito descrita em bebés com o **estadio IVs** de neuroblastoma. Trata-se de uma doença com um pequeno tumor, com metástases hepáticas, que podem provocar uma hepatomegália maciça; da pele e medula óssea. Também nestes casos as alterações genéticas do tumor são importantes para prever a possibilidade de regressão espontânea, embora alguns destes últimos casos necessitem de quimioterapia pela agressividade clínica.

### **Nefroblastoma**

O nefroblastoma não é o único tumor renal em idade pediátrica. É, no entanto, o mais frequente, na idade pré-escolar. Já nos adolescentes, o tumor renal mais frequente é o carcinoma renal. A incidência do nefroblastoma é de sete casos por milhão de crianças com menos de 15 anos de idade. Em 10% dos casos as crianças têm uma anomalia congénita. Estes últimos casos são agrupados em **fenótipos de hipercrecimento** (por exemplo hemihipertrofia ou síndrome de *Beckwith-Wiedemann*, entre outros); e fenótipos sem hipercrecimento onde se incluem diversas situações clínicas (síndromes de Bloom, de *Li-Fraumeni* e de *Fanconi*, e a aniridia congénita ou a forma familiar de tumor de *Wilms*, entre outros). Quando estes quadros são identificados previamente a um diagnóstico de patologia tumoral é sensato realizar rastreio ecográfico (de três em três meses até aos 8 anos de idade), na expectativa de identificar tumores numa fase inicial e de se conseguir realizar cirurgia poupadora de rim. O **tumor de Wilms** é muitas vezes assintomático e, na maioria das situações, o diagnóstico é realizado após deteção de uma massa abdominal, por vezes acidentalmente por um dos pais. No entanto é de referir que em 40% dos casos há dor abdominal e que se deteta hipertensão arterial em 25%. A hematúria também ocorre em 25% dos casos.

A avaliação da peça tumoral inclui, além da histologia, o recurso a técnicas de genética molecular ambas com implicações no prognóstico, assim como a idade, o estadio e o tamanho do tumor. A terapêutica inclui quimioterapia e cirurgia podendo existir necessidade de radioterapia.

### Retinoblastoma

O retinoblastoma é um tumor intra-ocular que surge a partir da retina. Pode ocorrer envolvimento do nervo óptico, infiltração do SNC e metástases à distância. É um cancro da criança muito jovem; sendo dois terços de todos os casos diagnosticados antes dos dois anos de idade. A incidência é de um caso por cada 15.000 nascimentos. Não há predomínio de nenhum sexo. A maioria dos casos apresenta-se com leucocória e a suspeita diagnóstica é baseada na ausência do reflexo vermelho do olho, que pode ser identificada acidentalmente numa fotografia e que deve ser pesquisada em todas as consultas de rotina até aos cinco anos de idade. Em casos mais avançados pode ocorrer dor ocular ou olho vermelho. Existem alterações da acuidade visual. O diagnóstico precoce é fundamental para a preservação da vida, do olho e para tentar conservar a visão.

A maioria dos casos de retinoblastoma deve-se a uma mutação no gene da proteína do retinoblastoma (*RB1*). Cerca de um terço dos retinoblastomas (incluindo todos os casos bilaterais) são hereditários, o que significa que a mutação ocorre na linha germinativa. O aconselhamento genético faz parte integral da orientação de qualquer família com um doente com retinoblastoma.

Os doentes com alteração na linha germinativa têm um risco aumentado de ter uma segunda neoplasia, muito particularmente se forem submetidos a radioterapia.

A confirmação diagnóstica é realizada pela observação do fundo do olho. A terapêutica depende: da extensão da doença intraocular e da existência de doença extraocular. As opções terapêuticas incluem: quimioterapia administrada por cateterismo supra-selectivo da artéria oftálmica,

crioterapia, terapêutica com laser e termoterapia em doença localizada até à cirurgia com enucleação. A quimioterapia sistémica é utilizada inicialmente nalguns casos de doença localizada e quando há doença extraocular.

### Hepatoblastoma

Os tumores hepáticos são raros em idade pediátrica e correspondem habitualmente a hepatoblastoma ou hepatocarcinoma. O hepatoblastoma é diagnosticado habitualmente antes dos três anos de idade e tem uma incidência de 1,6 casos por milhão de crianças (até aos 15 anos). É habitualmente diagnosticado como uma massa assintomática. Existem algumas condições que predispõem à possibilidade de ocorrência de hepatoblastoma como por exemplo o síndrome de *Beckwith-Wiedeman*, polipose adenomatosa familiar, trissomia 18, e os casos de recém-nascidos prematuros e de baixo peso.

A alfetoproteína é o biomarcador diagnóstico da doença, bem como da resposta ao tratamento. As implicações das alterações genéticas no hepatoblastoma não estão bem caracterizadas, sendo o prognóstico, actualmente, muito dependente do estadio. A terapêutica é baseada em quimioterapia e cirurgia.

#### 45.2.4.5 Sarcomas ósseos e de tecidos moles

Os sarcomas são tumores que se desenvolvem a partir de tecidos conjuntivos do corpo, (músculos, gordura, ossos, membrana sinovial ou vasos sanguíneos). Os dois tumores ósseos mais frequentes nas crianças e adolescentes são o osteossarcoma e o sarcoma de *Ewing*. O sarcoma de tecidos moles mais frequente em idade pediátrica é o rabdomiossarcoma.

### Osteossarcoma

O osteossarcoma de alto grau é o tumor maligno primário ósseo mais frequente em crianças, adolescentes e jovens adultos. É uma neoplasia rara de origem mesenquimal em que as células cancerosas produzem matriz óssea. Corresponde a aproximadamente 5% dos tumores em pediatria (8 a 11/milhão dos 15-19 anos), sendo a sua distribuição bimodal, com o primeiro pico de incidência na adolescência (idade média de apresentação aos 15 anos), coincidente com a aceleração do crescimento, e o segundo após a sexta década de vida. O sexo masculino é afetado cerca de 1.5 vezes mais do que o feminino.

Este tumor surge, habitualmente, na região metafisária dos ossos longos das extremidades, sendo a sua localização mais comum a região distal do fêmur (49%), proximal da tíbia (28%) e a região proximal do úmero (10%). No global, cerca de dois terços dos casos ocorre nas estruturas ósseas que circundam o joelho. O osteossarcoma convencional é intra-medular e habitualmente associa-se a destruição cortical e a invasão dos tecidos moles circundantes.

Carateriza-se clinicamente pelo aparecimento de uma tumefação dolorosa com sinais inflamatórios associados e de incapacidade funcional, de agravamento progressivo. A duração dos sintomas até ao diagnóstico é variável (alguns meses). Apesar de existir frequentemente uma história prévia de traumatismo local, não há evidência científica atual que comprove esta relação causa-efeito.

Os exames complementares para diagnóstico e estadiamento incluem a radiografia e ressonância magnética da lesão tumoral, tomografia computadorizada pulmonar e a cintigrafia óssea ou tomografia com emissão de positrões com o

radiofármaco - F18-FDG. O diagnóstico definitivo é feito através da biópsia óssea com estudo anatomo-patológico da lesão. O osteossarcoma apresenta-se sob o ponto de vista radiológico como uma lesão osteolítica destrutiva medular e cortical, com elevação do perióstio e infiltração dos tecidos moles adjacentes. A presença de ossificação irregular dos tecidos moles ocorre geralmente num padrão radial ou em "raios de sol", não sendo específica deste tumor. As reações clássicas embora também não patognomónicas exibidas pelo perióstio podem revelar-se na forma de um triângulo de *Codman* ou de múltiplas camadas estratificadas (tipo casca de cebola).

A ressonância magnética é útil para as avaliações da extensão da lesão óssea intra-medular, do grau de infiltração dos tecidos moles adjacentes e da relação da lesão com os vasos e nervos.

Nas duas últimas décadas tem-se verificado uma melhoria progressiva no prognóstico destas crianças, sobretudo nas que apresentam doença localizada, com uma sobrevida global de cerca de 80%, especialmente após a associação de esquemas de quimioterapia à terapêutica que anteriormente era quase exclusivamente cirúrgica. Os protocolos de quimioterapia utilizados têm incluído drogas "chave", sendo o tratamento de eleição a quimioterapia sistémica (neoadjuvante e adjuvante) e a excisão em bloco do tumor primitivo e das metástases. A radioterapia é reservada para casos em que não se conseguiram margens cirúrgicas adequadas. Crianças com doença localizada têm à partida um prognóstico mais favorável, sendo de extrema importância um bom controlo da doença primitiva e à distância. A existência de metástases no momento de diagnóstico está patente em até 20% dos doentes. As localizações

secundárias (metástases) mais frequentes são as pulmonares (80%), seguidas das ósseas, sendo o prognóstico pior nestas últimas. São também factores com importância prognóstica a idade, o volume tumoral, a localização, o subtipo histológico, a ressecabilidade do tumor primário, os níveis séricos de desidrogenase láctica e de fosfatase alcalina e o grau de resposta à quimioterapia neoadjuvante – necrose tumoral.

### **Sarcoma de Ewing**

O sarcoma de *Ewing* é o segundo tumor ósseo mais comum na população pediátrica, representando 10 a 15% dos sarcomas ósseos e 4% do total de neoplasias na criança (duas a três por milhão). Tem uma incidência máxima na segunda década de vida, sendo pouco frequente antes dos cinco anos de idade. Comparativamente com o osteossarcoma, este tumor surge mais frequentemente nos ossos da pélvis (26%), a seguir no fémur (20%), tibia (10%) e úmero (6%). O esqueleto axial – coluna vertebral, corresponde a uma das localizações menos comuns, mas também atingida. As lesões são de características líticas ou mistas (lítico-escleróticas), atingindo sobretudo a diáfise dos ossos longos, ao contrário do osteossarcoma (predomínio na metáfise).

Clinicamente, o **sintoma principal é a dor de agravamento progressivo**, tornando-se gradualmente mais intensa, constante (diurna e noturna) e incapacitante, frequentemente acompanhada de outros sinais inflamatórios, como o edema. A febre pode estar presente em cerca de um quarto dos casos. O diagnóstico diferencial faz-se sobretudo com situações de infeção (osteomielite) ou com outros tumores, nomeadamente o osteossarcoma.

Os exames complementares para diagnóstico e estadiamento são idênticos aos referidos para o osteossarcoma. O papel da biologia molecular e citogenética no estudo deste tumor é importante, sendo a translocação cromossómica t(11;22)(q24;q12) com fusão dos genes *EWS-FLI-1*, a anomalia genética mais frequentemente encontrada.

A intervenção multidisciplinar, com recurso à quimioterapia em altas doses, associada ao tratamento cirúrgico do tumor primário e à radioterapia (quando indicado), foi determinante na melhoria do prognóstico desta doença, sobretudo nas últimas duas décadas. Ao contrário do osteossarcoma, o sarcoma de *Ewing* é um tumor radiosensível, sendo o papel da radioterapia preponderante para o controlo desta doença embora não substituindo a cirurgia.

Atualmente, a sobrevida aos cinco anos de doença é de 60 a 70%. Ao diagnóstico estão presentes metástases em 25% das crianças, sendo mais frequentes as localizações pulmonar e óssea. Para além da metastização, os outros factores clássicos relacionados com o prognóstico incluem a idade, volume da lesão, localização do tumor primário (sendo a axial de pior prognóstico), margens cirúrgicas livres de tumor e a resposta histológica à quimioterapia de indução.

Mais uma vez se realça o papel importante dos médicos de primeira linha na identificação de situações suspeitas e na sinalização rápida a Centro de Referência de Oncologia Pediátrica.

### **Sarcomas de tecidos moles - rabiomiossarcoma**

Os sarcomas de tecidos moles são um grupo heterogéneo de tumores malignos com origem no tecido mesenquimatoso primitivo e

que correspondem a 7% de todos os tumores em idade pediátrica. Alguns fatores genéticos e ambientais têm sido relacionados com estas neoplasias, incluindo o síndrome de *Li-Fraumeni*, a neurofibromatose do tipo I, a polipose adenomatosa familiar, doentes com retinoblastoma com alteração da linha germinativa, a radioterapia e a infeção pelo vírus de *Epstein-Barr* em doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana.

Manifestam-se habitualmente por uma massa de tecidos moles, mais frequentemente localizada ao tronco e extremidades, sendo os sintomas relacionados com a invasão de estruturas vizinhas.

O **rabdomiossarcoma** é responsável por aproximadamente 3,5% dos casos de cancro até aos 14 anos de idade e 2% dos casos nos adolescentes e adultos jovens. A incidência é de 4,5 casos por milhão de crianças e metade dos casos é diagnosticada na primeira década de vida. Classicamente existem dois grandes sub-tipos histológicos: o embrionário (que predomina) e é mais frequente até aos quatro anos de idade, e o alveolar. Os locais primitivos deste tumor são mais frequentemente a cabeça e pescoço, o tracto genito-urinário e as extremidades. A clínica depende naturalmente da localização da lesão. Como fatores predisponentes são referidos os síndromes de *Li-Fraumeni*, *Beckwith-Wiedemann* e *Noonan*, a neurofibromatose do tipo I e ainda anomalias congénitas envolvendo o sistema genito-urinário e o SNC. O prognóstico da doença está relacionado com diversos fatores, formando diferentes grupos de risco, onde se incluem: a idade – melhor prognóstico entre um e nove anos, o local de origem, o diâmetro da massa, o estadio, a ressecabilidade, o sub-tipo histológico - com melhor prognóstico no embrionário,

bem como a resposta à quimioterapia e alterações genéticas encontradas na lesão tumoral (em relação com o sub-tipo histológico). Sendo um dos tumores pediátricos onde é utilizada a classificação TNM - *Classification of Malignant Tumours* – (T – tumor “size”, N – envolvimento nódulos linfáticos, M – metástases), é de referir a importância da imagiologia no seu estudo. A terapêutica inclui quimioterapia e cirurgia, podendo existir necessidade de radioterapia. É de esperar uma taxa de cura em 70% dos doentes com formas localizadas.

#### 45.2.4.6 Tumores Germinativos - extracranianos

Os tumores germinativos surgem a partir de células germinativas primordiais, que migram durante a embriogénese do saco vitelino através do mesentério, com as gónadas. Os tumores germinativos extracranianos podem ser divididos em gonadais e extra-gonadais. Estes últimos localizam-se na linha média, maioritariamente a nível sacrococcígeo, do mediastino e do retroperitoneu e podem representar migrações embrionárias aberrantes. Nas crianças, os locais mais frequentes são: o testículo (25%), o ovário (25%), o SNC (20%) e a região sacrococcígea (20%). Podem também surgir na região cervical, mediastino anterior, retroperitoneu e sistema urogenital (10%).

Classificam-se de acordo com o tipo histológico, podendo haver mais de um tipo celular presente no próprio tumor: teratomas maduros, teratomas imaturos (que podem sofrer transformação maligna) e tumores malignos de células germinativas – germinomas (geralmente não secretores) e não germinomas (secretores

de alfafetoproteína – AFP, e/ou gonadotropina coriônica humana - beta-HCG), podendo estes sub-dividir-se em: coriocarcinomas, tumores do saco vitelino e carcinomas embrionários. De acordo com o sub-tipo histológico destes últimos, também a elevação dos marcadores é diferente: a AFP é produzida essencialmente pelo tumor do caso vitelino, e em menor quantidade pelo carcinoma embrionário, enquanto a secreção de beta-HCG está presente sobretudo nos coriocarcinomas. São raros em crianças com idade inferior a 15 anos, representando cerca de 3% dos cancros nesta faixa etária. Na idade fetal e neonatal correspondem sobretudo a teratomas maduros ou imaturos (0.9/100.000 no sexo feminino e 2.6 / 100.000 no sexo masculino), com localização na linha média, sobretudo a nível sacrococcígeo. Chama-se a atenção para a necessidade de excisão completa pelo risco de malignização. Têm uma alta taxa de morbilidade causada por hidropsia fetal e parto prematuro. Na criança mais jovem, a localização mais frequente dos tumores germinativos extracranianos e extragonadais continua a ser a sacrococcígea, embora possam ocorrer a nível do mediastino. Nesta idade os tumores do saco vitelino já são mais frequentes.

Os tumores germinativos, com um segundo pico de incidência na adolescência, são mais frequentes entre os 15 e os 19 anos, representando aproximadamente 14% dos casos de cancro neste grupo etário. Os tumores gonadais testiculares são habitualmente malignos e têm uma distribuição bimodal, podem surgir na infância, mas o segundo maior pico de incidência é na adolescência (pode haver uma associação entre estes tumores e a disgenesia testicular). Os tumores ováricos surgem sobretudo após o início da

puberdade e são mais frequentemente teratomas maduros benignos. Alguns síndromes genéticos estão também relacionados com estes tumores malignos das gónadas, dos quais se realça os síndromes de *Klinefelter*, de *Swyer* e de *Turner*. A clínica depende do local do tumor, chamando-se a atenção para o facto de os tumores sacrococcígeos poderem ter como primeira manifestação a obstipação. A nível das gónadas surge com aumento do volume testicular, frequentemente associado a dor ou como uma massa abdominal palpável no sexo feminino, podendo no caso dos tumores do ovário levar à sua torção. A clínica dos tumores do mediastino está relacionada com a compressão das estruturas vizinhas. A avaliação na suspeita de um tumor germinativo inclui os doseamentos da AFP e da beta-HCG que podem estar elevados nos tumores germinativos malignos logo no momento de diagnóstico, servindo também para avaliação do seguimento da doença. A necessidade de biópsia cirúrgica impõe-se quando a suspeita é forte e não há elevação de biomarcadores séricos.

A terapêutica inclui a cirurgia de ressecção nas formas localizadas e nos teratomas maduros; pode haver necessidade de quimioterapia e/ou radioterapia sobretudo nos tumores germinativos malignos. A sua sensibilidade à quimioterapia e/ou radioterapia é, de forma geral, muito boa e depende do sub-tipo histológico. O prognóstico é, regra geral, muito bom exceto nas formas metastáticas extra-gonadais ou gonadais em adolescentes onde a sobrevida varia entre 40 a 70%.

#### 45.2.4.7 Histiocitose de Células de Langerhans

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença de células dendríticas que

resulta da proliferação monoclonal de células de HCL funcionalmente imaturas, juntamente com eosinófilos, macrófagos, linfócitos e células gigantes, ocasionalmente multinucleadas. Apesar do nome há claras diferenças (morfológicas, fenotípicas e de expressão génica) entre as células de HCL e as células de Langerhans da epiderme. Embora se mantenha uma controvérsia sobre se a proliferação de células de HCL resulta de uma transformação maligna ou de um estímulo imunológico, o facto de se encontrar clonalidade e de existirem alterações genéticas recorrentes faz com que neste momento seja considerada uma neoplasia, correspondendo a cerca de 2% das neoplasias em idade pediátrica.

Pode envolver um único órgão de forma uni ou multifocal, ou múltiplos órgãos e ser disseminada. Os locais **mais frequentes** de atingimento são o osso e a pele. O envolvimento **ósseo** mais frequente é o de uma lesão lítica única na calote craniana, que pode ser assintomático ou doloroso e que habitualmente é rodeado por uma massa de tecidos moles manifestando-se como uma tumefacção – neste caso pode ser tratado exclusivamente com curetagem cirúrgica. É possível o envolvimento de qualquer osso e são de realçar duas situações: quando há atingimento dos ossos da face ou região craniana média existe um risco aumentado de diabetes insípida (que é irreversível), que pode ser a primeira manifestação da doença; e o atingimento vertebral que pode resultar no colapso do corpo vertebral (vértebra plana), existindo o risco défices neurológicos significativos. O envolvimento **cutâneo** pode apresentar-se como uma dermatite seborreica do couro cabeludo, como erupção cutânea generalizada, que pode imitar muitas outras doenças

de pele em lactentes, podendo fazer parte de um envolvimento sistémico. Em doentes com menos de um ano, a forma exclusivamente cutânea pode ser auto-limitada e de resolução espontânea (doença de *Pritzer-Hashimoto*). De realçar que os doentes necessitam de ser vigiados pelo risco de progressão para uma forma sistémica.

**De reter que**, nas crianças mais velhas as manifestações cutâneas podem corresponder a uma erupção papular vermelha nas virilhas, abdómen, costas ou peito que se assemelha a uma candidíase. A HCL pode envolver qualquer órgão o que faz com que possam existir múltiplas manifestações iniciais, desde proptose (massas retro-orbitárias), hipotireoidismo, colangite, hepatomegália, esplenomegália, adenopatias, má absorção, ou clínica que manifeste pancitopenias - nas formas sistémicas com envolvimento medular. O atingimento pulmonar com formação de lesões quísticas leva a que o pneumotórax possa ser a primeira manifestação. Um a 4% dos doentes desenvolve um síndrome neurodegenerativo crónico, que se manifesta por disartria, ataxia, dismetrias, e por vezes alterações do comportamento.

O prognóstico é bom em doentes de baixo risco (definido pelos locais de envolvimento), quase sem mortalidade, mas com necessidade de quimioterapia quando há envolvimento de regiões de risco ou multi-sistémico. A classificação de alto risco relaciona-se com uma mortalidade de 35%.

#### 45.2.5 Considerações finais

Abordou-se a maioria das situações oncológicas em idade pediátrica, dando relevo à clínica, epidemiologia e noções básicas de prognóstico e tratamento. Não se descreveram os **carcinomas**,

apesar de poderem estar presentes na adolescência, uma vez que a semiologia é sobreponível à dos adultos.

Salienta-se que a atividade em Oncologia Pediátrica para além de implicar o domínio do conhecimento da forma de apresentação das diversas patologias e dos exames complementares indicados para o diagnóstico, tem de saber lidar com emergências e com as complicações da terapêutica que podem envolver toxicidade de qualquer órgão. Acarreta também a posterior vigilância da doença e das sequelas a longo prazo. É de esperar que o recente advento de numerosos fármacos anti-neoplásicos para além de possibilitar uma melhoria da sobrevida, permita uma terapêutica cada vez mais personalizada, com menos reações adversas.

A complexidade crescente dos estudos realizados nas peças tumorais, não devem no entanto fazer esquecer que para **a suspeita de diagnóstico de doença neoplásica o essencial são os fundamentos da medicina – a anamnese e o exame físico.**

### 45.3 FACTOS A RETER

Realizar a palpação abdominal em todas as crianças em qualquer observação médica (de rotina ou de urgência).

Pesquisar o reflexo vermelho do olho em toda a consulta de rotina em idade pediátrica, pelo menos até aos cinco anos.

Não desvalorizar qualquer tumefação por existir história de trauma – faz parte da natureza de “ser criança” ter pequenos traumas.

Perceber que perante uma massa em qualquer localização há urgência no diagnóstico.

Saber simplificar e otimizar a utilização dos exames complementares de diagnóstico na suspeita de doença oncológica.