

# *pediatria* **atualize-se**



Quando os olhos dançam - síndrome de opsoclonus-mioclonus • Página 4

Cefaleia na Pediatria: quando suspeitar de tumor cerebral? • Página 7

Imunoterapias no tratamento do câncer infantil • Página 9

## **Oncologia Pediátrica**



# SPSP educa

PORTAL DE EDUCAÇÃO CONTINUADA DA  
SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Faça sua inscrição para  
os cursos da SPSP

Acesse as aulas gravadas dos  
eventos da SPSP



[www.spspeduca.org.br](http://www.spspeduca.org.br)

## Expediente

Diretoria da Sociedade  
de Pediatria de São Paulo  
Triênio 2022-2025

### Diretoria Executiva

Presidente  
Renata Dejtjar Waksman  
1º Vice-presidente  
Sulim Abramovici  
2º Vice-presidente  
Claudio Barsanti  
Secretária-geral  
Maria Fernanda B. de Almeida  
1º Secretário  
Ana Cristina Ribeiro Zollner  
2º Secretário  
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck  
1º Tesoureiro  
Aderbal Tadeu Mariotti  
2º Tesoureiro  
Paulo Tadeu Falanghe

### Diretoria de Publicações

Diretora  
Cléa R. Leone  
Coordenadores do *Pediatra Atualize-se*  
Antonio Carlos Pastorino  
Mário Cícero Falcão

Departamento colaborador:  
Oncologia

### Informações Técnicas

Produção editorial  
Sociedade de Pediatria  
de São Paulo  
Jornalista responsável  
Paloma Ferraz (MTB 46219)  
Revisão  
Lucia Fontes  
Projeto gráfico e diagramação  
Lucia Fontes

Foto de capa  
© peopleimages  
istockphoto.com

Periodicidade: bimestral  
Versão eletrônica: [www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

Contato comercial  
Karina Aparecida Ribeiro Dias:  
[karina.dias@apm.org.br](mailto:karina.dias@apm.org.br)  
Malu Ferreira:  
[malu.ferreira@apm.org.br](mailto:malu.ferreira@apm.org.br)

Contato produção  
Paloma Ferraz:  
[paloma@spsp.org.br](mailto:paloma@spsp.org.br)

ISSN 2448-4466

## • *editorial*

# Oncologia em Pediatria

A história da Oncologia Pediátrica no Brasil é um reflexo do progresso da Medicina em superar obstáculos para oferecer melhor cuidado a crianças e adolescentes que enfrentam o câncer.

Nas décadas de 1950 e 1960, essa especialidade ainda estava em seus estágios iniciais. A maioria das crianças com câncer era tratada por médicos com especialização em adultos. Durante a década de 1970, houve um crescente interesse no desenvolvimento dessa especialidade, com o surgimento das primeiras Unidades de Oncologia Pediátrica em Centros Médicos e Hospitais Universitários. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e o Hospital do Câncer de Barretos foram pioneiros no tratamento do câncer infantil.

Já nos anos 1980, a Oncologia Pediátrica começou a ganhar mais estrutura e reconhecimento, com a criação da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, em 1985, visando promover o avanço da especialidade e a troca de conhecimentos entre profissionais. Nessa época, também começaram a surgir protocolos de tratamento mais modernos e a integração de cuidados multidisciplinares. Na década seguinte, começam a ser adotados protocolos internacionais de tratamento e incorporação de novas terapias. No início dos anos 2000, iniciaram-se os programas de rastreamento.

Assim, nos últimos anos, a Oncologia Pediátrica no Brasil tem-se beneficiado de inovações em tratamentos com terapias-alvo e imunoterapia. No entanto, ainda existem desafios, incluindo a necessidade de maior equidade no acesso a tratamentos de ponta e a luta contra a desigualdade regional. A colaboração entre hospitais, universidades e instituições de pesquisa tem sido crucial para enfrentar esses desafios.

Aproveitem esta edição do *Pediatra Atualize-se* que apresenta três artigos elaborados pelo Departamento Científico de Oncologia da SPSP.

Boa leitura!



Arquivo pessoal

**Mário Cícero Falcão**

Editor da Diretoria de Publicações

## • *sumário*

### Quando os olhos dançam - síndrome de opsoclonus-mioclonus

por Roberto Augusto Plaza Teixeira

4

### Cefaleia na Pediatria: quando suspeitar de tumor cerebral?

por Neviçolino Pereira de Carvalho Filho e Ethel Fernandes Gorender

7

### Imunoterapias no tratamento do câncer infantil

por Adriana Seber e Flavio Luisi

9

# Quando os olhos dançam - síndrome de opsoclonus-mioclonus

**Roberto Augusto Plaza Teixeira**

Médico assistente do Instituto do Tratamento do Câncer Infantil (ITACI)-ICESP-FMUSP. Doutor em Pediatria pela FMUSP. Membro do Departamento Científico de Oncologia da SPSP.

A síndrome de Kinsbourne (SK), também conhecida como síndrome de ataxia-opsoclonia-mioclonia ou “síndrome dos olhos e pés dançantes”, é uma doença neurológica rara que afeta crianças entre seis meses e três anos. Descrita por Marcel Kinsbourne em 1962, é caracterizada por opsoclonia, mioclonia e ataxia, além de distúrbios cognitivos, do sono e comportamentais e uma marcante associação ao neuroblastoma, um tumor maligno abdominal que afeta principalmente crianças de dois a três anos, sendo considerada uma síndrome paraneoplásica.<sup>1</sup>

Embora apenas 2-3% das crianças com neuroblastoma desenvolvam a síndrome de Kinsbourne, entre 30% e 50% das crianças diagnosticadas com a síndrome acabam desenvolvendo essa neoplasia maligna.<sup>2</sup> A SK é mais frequentemente observada em lactentes com uma média de idade de 18 meses e tem uma incidência estimada entre 0,18 e 0,40 casos por milhão.<sup>3,4</sup>

Apesar de sua patogênese não ser totalmente compreendida, sugere-se que a fisiopatologia da síndrome de Kinsbourne envolva a ativação de células T autorreativas, linfócitos B e a presença de diversos autoanticorpos, incluindo anticorpos anti-Hu, anticorpos anti- $\alpha$ -enolase e autoanticorpos direcionados contra células granulares cerebelares e células de Purkinje.<sup>5</sup> Além disso, há evidências sugerindo uma possível etiologia para-infecciosa associada a diferentes infecções virais.<sup>2</sup>

## Diagnóstico, apresentação clínica e rastreamento

O quadro neurológico característico da síndrome de Kinsbourne inclui opsoclonia, que se manifesta como movimentos oculares rápidos, involuntários e multidirecionais, tanto horizontais quanto verticais; e mioclonia, que se refere a espasmos musculares não epiléticos que podem afetar os membros, a cabeça e a face e ataxia troncular, que resulta em desequilíbrio e dificuldades na marcha.<sup>1,2,4</sup> As crianças afetadas também podem apresentar alterações significativas no humor e no comportamento, como irritabilidade, agitação e mudanças na personalidade. Distúrbios da fala e do sono, tremores e dismetria são sintomas adicionais frequentemente observados.<sup>1,2</sup> O diagnóstico de opsoclonus-mioclonus-ataxia OMS (opsoclonia mioclonia síndrome) pode ser feito se três das quatro características a seguir estiverem presentes no paciente: (1) opsoclonia, (2) ataxia ou mioclonia, (3) alterações de comportamento ou distúrbios do sono e (4) neuroblastoma.<sup>2</sup>

## Associação com neuroblastoma

Os neuroblastomas associados a mais de 30% dos pacientes com SK geralmente estão em estádios iniciais (I-II), são pequenos e não apresentam marcadores de mau prognóstico, como a amplificação do gene MYCN, nem evidências de metástases.<sup>4</sup> Estão frequentemente localizados nas glândulas supra-renais, mas podem surgir em outras localizações, como o mediastino posterior ou a região cervical.<sup>7</sup> O perfil genômico dos neuroblastomas associados à síndrome de Kinsbourne apresenta alterações cromossômicas segmentares e numéricas, mas esses perfis não estão diretamente relacionados ao prognóstico dos pacientes.<sup>1,4</sup>

## Diagnóstico laboratorial e de imagem

Embora o diagnóstico da SK seja clínico, muitas vezes são realizados exames laboratoriais para excluir outras condições neurológicas e inflamatórias e ajudar a determinar sua etiologia.<sup>1,2</sup> Exames de rotina incluem hemograma, testes de função renal e hepática, estudos de coagulação e marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR). Uma punção lombar pode revelar leucócitos elevados e bandas oligo clonais no líquido (principalmente com expansão de células B).<sup>1,2,5</sup> Além disso, sorologias e pesquisas virais podem ser solicitadas.<sup>4</sup>

Em relação aos exames de imagem, pelos sinais neurológicos, a ressonância nuclear magnética (RNM) do encéfalo deve ser realizada, podendo estar normal no início da doença. Para rastrear neuroblastoma em pacientes com SK, as principais modalidades de imagem utilizadas são tomografia computadorizada (TC) de corpo inteiro e ressonância magnética (RM). Já a cintilografia com MIBG (Meta Iodo Benzil Guanidina - exame de imagem, um mapeamento que, através dessa substância, ajuda a detectar o neuroblastoma) pode às vezes ser negativa em tumores com baixa atividade metabólica. A pesquisa de metabólitos urinários de catecolaminas, como o ácido vanil mandélico (VMA) e o ácido homovandélico (HVA) também poderão ser solicitados.<sup>4,7</sup>

## Tratamento

O diagnóstico rápido frente à suspeita de SK, juntamente com a instituição do tratamento precoce, está definitivamente associado a um melhor prognóstico do quadro neurológico e tem sido relacionado a melhores resultados em longo prazo, com uma menor taxa de sequelas em comparação

com pacientes tratados tardiamente.<sup>1,2</sup> É importante ressaltar que, apesar da síndrome de Kinsbourne estar frequentemente associada ao neuroblastoma, a ressecção do tumor não determina a resolução do quadro neurológico, embora possa, em alguns casos, proporcionar o alívio dos sintomas.<sup>1,2,8</sup>

O tratamento da SK envolve várias abordagens, com uso predominante de esteroides, como prednisona e dexametasona, ACTH (corticotrofina) e imunoglobulina humana. Terapias combinadas, como o uso de esteroides com imunoglobulina, ACTH, ciclofosfamida, ou mesmo associada ao rituximabe (anticorpo anti CD20), têm mostrado excelentes resultados.<sup>1,2,8</sup> Para os pacientes que apresentarem recaídas, estão indicadas novas exposições às terapias combinadas, assim como a utilização da plasmaférese para remover autoanticorpos.<sup>8</sup>

Já o tratamento do neuroblastoma associado à doença envolve a remoção cirúrgica do tumor pelo fato dele ser localizado e em estágio inicial. Somente uma pequena porcentagem de pacientes irá necessitar de terapia quimioterápica adjuvante.<sup>1,2,8</sup>

### Destaque

O prognóstico da síndrome de ataxia-opsoclonia-mioclona varia conforme a causa e a gravidade dos sintomas. Com tratamento adequado e intervenção precoce, muitos pacientes melhoram significativamente, embora alguns possam enfrentar problemas em longo prazo, principalmente em relação à coordenação motora e desenvolvimento neurológico. Em contraste, o prognóstico do neuroblastoma associado à SK é excelente, com altas taxas de cura que se aproximam a 100%.<sup>8,9</sup>

### Mensagem final do autor

A síndrome de opsoclonus-mioclonus é uma doença neurológica rara que afeta crianças pequenas e se manifesta por movimentos oculares involuntários, mioclonia e ataxia e uma forte associação ao neuroblastoma, um tumor maligno abdominal que acomete principalmente crianças de dois a três anos.

### Referências

1. Hsu M, Tejani I, Shah N, Olaosebikan R, Kumar A, Naik S. review of opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome in pediatric Patients. *Children (Basel)*. 2024;11:367.
2. Rossor T, Yeh EA, Khakoo Y, Angelini P, Hemingway C, Irani CR, et al. Diagnosis and management of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children: OMS Study Group. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9:e1153.
3. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, clinical, and immunologic features of 389 children with opsoclonus-myoclonus syndrome: a cross-sectional study. *Front Neurol*. 2017;8:468.
4. Pang KK, Sousa C, Lang B, Pike MG. A prospective study of the presentation and management of dancing eyes syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14:156-61.
5. Blaes F, Fühlhuber V, Preissner KT. Identification of autoantigens in pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007;3:975-82.
6. Rothenberg AB, Berdon WE, D'Angio GJ, Yamashiro DJ, Cowles RA. The association between neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus syndrome: A historical review. *Pediatr Radiol*. 2009;39:723-6.
7. Rossor T, Yeh EA, Khakoo Y, Angelini P, Hemingway C, Irani SR, et al. Diagnosis and management of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children: an international perspective. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9:e1153.
8. Auconi M, Papetti L, Ruscitto C, Ferilli MA, Ursitti F, Sforza G, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome in children and adolescents: a therapeutic challenge. *Children*. 2021;8:965.
9. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: Clinical outcome and antineuronal antibodies—a report from the children's cancer group study. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:61222.

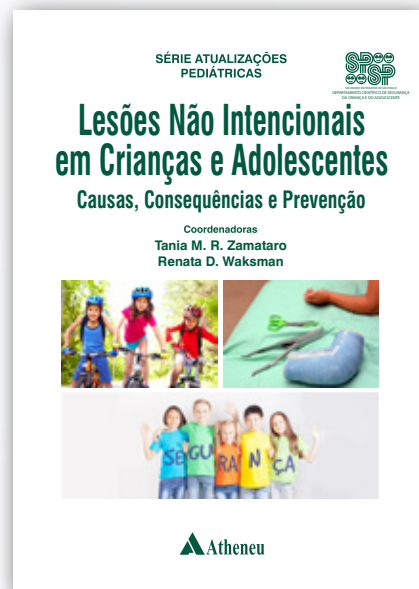
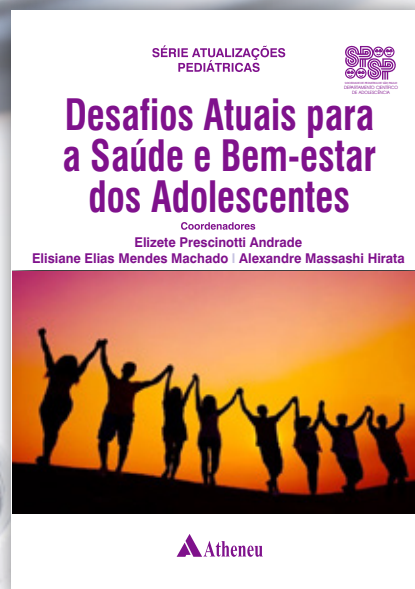
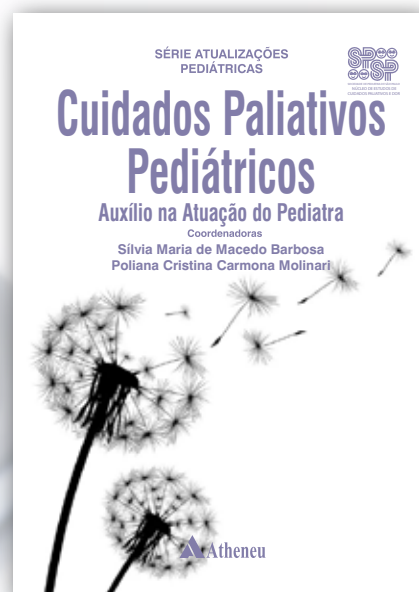
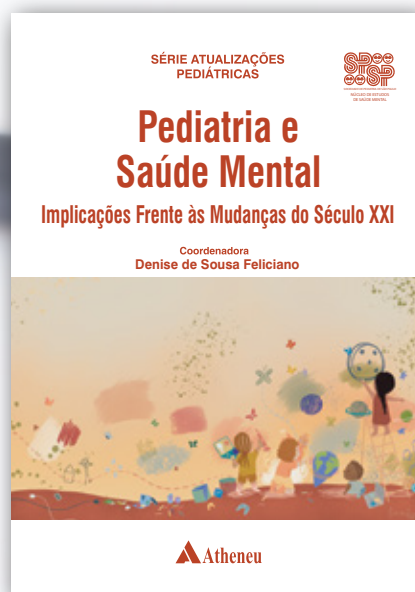
Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.



jacob.wackenhausem | istockphoto.com

# Atualizações pediátricas

Confira os lançamentos recentes da série  
em parceria com a Editora Atheneu



[WWW.SPSP.ORG.BR](http://WWW.SPSP.ORG.BR)

# Cefaleia na Pediatria: quando suspeitar de tumor cerebral?

## Neviçolino Pereira de Carvalho F<sup>o</sup>

Oncologista pediátrico do Hospital Santa Marcelina. Tutor de Medicina da Faculdade de Medicina Santa Marcelina. Mestre em Oncologia pela Fundação Antonio Prudente.

## Ethel Fernandes Gorender

Oncologista pediátrica do Hospital Santa Marcelina. Professora de Cancerologia Clínica da Faculdade de Medicina Santa Marcelina. Mestre em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A cefaleia é um dos sintomas mais comuns na prática clínica pediátrica, sendo, na maioria das vezes, de natureza benigna, associada a processos infecciosos, oftalmológicos, tensionais, entre outros. No entanto, a identificação precoce de sinais que possam indicar a presença de uma neoplasia cerebral é crucial, uma vez que os tumores cerebrais são o segundo câncer mais comum na infância, superados apenas pelas leucemias.<sup>1,2</sup> Este texto abordará os sinais e sintomas associados à cefaleia que podem sugerir a presença de um tumor cerebral, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e as recomendações para avaliação diagnóstica.

### Sinais de alerta na cefaleia em Pediatria

A cefaleia relacionada ao câncer cerebral em crianças e adolescentes frequentemente se distingue pela sua natureza permanente, progressiva, com aumento da intensidade ao longo do tempo. O uso de analgésicos pode mitigar o sintoma inicialmente, se tornando ineficaz com o crescimento do tumor.<sup>3</sup> A dor ocorre de forma mais intensa durante as manhãs, podendo despertar a criança do sono e estar associada a vômitos, que podem aliviar temporariamente a dor.<sup>4</sup> Tais vômitos são, em geral, descritos como em “jato”, o que é um sinal importante de hipertensão intracraniana.<sup>5</sup> A frequência da cefaleia em tumores cerebrais é, de forma global, estimada em 20% dos casos, porém varia de acordo com a localização do tumor.

De acordo com revisão sistemática usada no *HeadSmart* (2017),<sup>4</sup> a cefaleia ocorre em 6% dos tumores de tronco cerebral, 30% nos tumores mais centrais e 41% nos tumores de fossa posterior.<sup>6</sup> Outro sinal relevante é a cefaleia que se intensifica com manobras que aumentam a pressão intracraniana, como tosse, esforço para evacuar ou flexão do pescoço. Alterações de características de cefaleia preexistente devem chamar a atenção.

Outros sinais e sintomas neurológicos podem estar presentes, tais como alteração na marcha com desequilíbrio e quedas frequentes, além de *déficits* de nervos cranianos, tais como desvio de rima, estrabismo (olhos desalinhados), diplopia (visão dupla), disfagia (dificuldade de deglutição) dislalia (alteração da fala). Em algumas situações, é na escola que os professores observam alterações no comportamento e na personalidade, mudança na escrita, o que também deve levantar suspeitas de uma lesão expansiva

intracraniana, sendo obrigatória a investigação com exames de imagem.<sup>7</sup>

Em crianças menores de quatro anos, a cefaleia é um sintoma menos frequente, ocorrendo em cerca de 10% dos casos.<sup>1</sup> Vale ressaltar que, em lactentes, irritabilidade, macrocefalia, abaulamento de fontanela, distensão das veias superficiais da cabeça e olhar em sol poente (olhos dirigidos para baixo com a esclera mais visível entre a pálpebra superior e a íris) são altamente sugestivos de hipertensão intracraniana ou hidrocefalia decorrentes de tumor cerebral. Nessa faixa etária, pode ocorrer o diagnóstico errôneo de torcicolo congênito, quando, na verdade, a criança não apresentava anteriormente nenhum sintoma e passa a desviar o pescoço na intenção de corrigir a visão dupla.

Na atenção primária, esses sinais e sintomas nem sempre são valorizados ou são associados a suspeita de tumor de sistema nervoso central, o que pode ocasionar um diagnóstico tardio do câncer. Atrasos no diagnóstico de tumores cerebrais também são comuns na adolescência, considerando que as mudanças de comportamento e alterações hormonais características dessa faixa etária podem se confundir com os sintomas do câncer.<sup>8</sup>

### Mecanismos fisiopatológicos

Os tumores cerebrais podem causar cefaleia por vários mecanismos. O crescimento tumoral pode aumentar a pressão intracraniana ao ocupar espaço dentro do crânio, levando ao desenvolvimento de edema cerebral ou obstrução do fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR), resultando em hidrocefalia. A distensão das estruturas sensíveis à dor, como os vasos sanguíneos e meninges, é outra causa potencial de cefaleia.<sup>4</sup> Além disso, a invasão ou compressão direta de áreas do cérebro que controlam funções neurológicas pode levar ao desenvolvimento de sintomas adicionais.<sup>5</sup>

### Avaliação diagnóstica

A avaliação de uma criança com cefaleia suspeita de estar relacionada a um tumor cerebral deve ser abrangente e incluir uma história clínica detalhada, exame físico completo e avaliação neurológica. Exames de imagem são fundamentais para o diagnóstico. A tomografia computadorizada (TC) de crânio é o exame de imagem mais acessível em unidades de pronto atendimento e hospitais de atendimento

secundário e permite que se faça o diagnóstico de dilatação ventricular com consequente hipertensão intracraniana. Esse diagnóstico reforça a suspeita de tumor cerebral, orienta o pediatra para que não realize coleta de LCR e, caso haja necessidade de transferência desse paciente para outro serviço de maior complexidade em outra cidade, que o transporte não seja por via aérea, aonde pode ocorrer despressurização, pois ambos os procedimentos aumentam o risco de herniação cerebral.

O exame padrão ouro para o diagnóstico e acompanhamento do tumor cerebral é a ressonância magnética (RM) de crânio, devido à sua maior sensibilidade e capacidade de identificar lesões menores e áreas cerebrais críticas, tais como o tronco cerebral.<sup>5</sup> O uso de exames laboratoriais, como análises de sangue e estudos do LCR pode ser útil em casos específicos para ajudar a diferenciar entre causas infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas de cefaleia.<sup>3</sup> É importante que o paciente obtenha rápido acesso a serviço médico com equipe de Neurocirurgia e de Oncologia Pediátrica.

A identificação precoce de tumores cerebrais em crianças é desafiadora devido à natureza inespecífica dos sintomas iniciais, como cefaleia. Portanto, é essencial que pediatras e outros profissionais de saúde mantenham um alto índice de suspeição, especialmente quando os sintomas apresentados fogem ao padrão típico de cefaleias benignas. O encaminhamento imediato para exames de imagem, como a RM, é fundamental para o diagnóstico precoce e o início

do tratamento, o que pode melhorar significativamente os resultados clínicos.<sup>1</sup> Campanhas de conscientização sobre os sinais e sintomas precoces de tumores cerebrais em crianças são essenciais para garantir o diagnóstico precoce e melhorar as chances de cura. A *HeadSmart Wareness Campaign (The Tumor Brain Charity)*, campanha do Reino Unido, é um bom exemplo.<sup>4</sup> Vale ressaltar que o impacto das campanhas depende totalmente de seu alcance. Precisamos que as pessoas ouçam, absorvam a mensagem e a passem adiante.

Em nosso meio, foi lançada, em 2023, uma campanha pela Associação para Crianças e Adolescentes com Câncer (TUC-CA) que destaca a importância de educar tanto o público quanto os profissionais de saúde sobre os sintomas que podem indicar a presença de um tumor cerebral. Essas campanhas são fundamentais para aumentar a vigilância e reduzir o tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, impactando positivamente a sobrevida dos pacientes pediátricos.

A cefaleia em crianças é, na maior parte das vezes, de origem benigna. No entanto, é vital reconhecer os sinais de alerta que podem indicar a presença de um tumor cerebral. A existência de sintomas já é indicativa de dano cerebral. Reconhecer e investigar rapidamente esses sinais e sintomas é crucial para o diagnóstico precoce, que pode melhorar significativamente o prognóstico e salvar vidas.

## Referências

1. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr*. 2012;171:87-93.
2. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:277-85.
3. Gurney JG, Smith MA. Brain and other central nervous system tumors: Rates, trends, and epidemiology. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 785-814.
4. HeadSmart. A new clinical guideline from the Royal College of Paediatrics and Child Health with a national awareness campaign accelerates brain tumor diagnosis in UK children--"HeadSmart: Be Brain Tumour Aware". *Neuro Oncol*. 2016;18:445-54.
5. Goodman TR. Pediatric brain tumors: Clinical features, diagnosis, and management. *JCO*. 2020;38:572-80.
6. Walker DA, Liu JF, Shanmugavadivel D. Clinical presentation and associated syndromes of brain tumors. In: Walker DA, Perilongo G, Taylor RE, Poplack IF, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2021. p. 23-46.
7. Epelman S. Tumores do sistema nervoso central. In: SBP. Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria - PRONAP. 2022;24:57-82.
8. Epelman S. The adolescent and young adult with cancer: state of the art in brain tumor. *Curr Oncol Rep*. 2013;15:308-11.

Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.

## Mensagem final dos autores

A cefaleia persistente em crianças, isolada ou associada a outros sintomas, como vômitos, déficits neurológicos, alteração de comportamento, indica a necessidade de investigação mais aprofundada. A criança que desperta pela dor ou esta interrompe suas atividades deve realizar exames de imagem, TC ou RM de crânio e, na visualização de hipertensão intracraniana ou de tumor cerebral, é fundamental que esse paciente tenha rápido acesso a um centro médico de maior complexidade, com equipes de Neurocirurgia, Oncologia Pediátrica e Radioterapia. O tumor cerebral é segundo tipo de câncer mais comum na infância e é curável quando há o diagnóstico precoce e o tratamento adequado.





# Imunoterapias no tratamento do câncer infantil

O câncer infantil sempre nos remete à figura de uma linda criança careca, a marca da utilização da quimioterapia. Sim, quimioterapia é a base do tratamento da maior parte das neoplasias na infância, mas a associação da imunoterapia revolucionou o tratamento da leucemia linfóide aguda, o diagnóstico mais frequente entre todos os tumores pediátricos. Sim, o próprio sistema imune da criança vem sendo utilizado para tratar leucemias que não respondem ao tratamento quimioterápico. O sucesso dessa estratégia é tão grande e os efeitos colaterais tão menores do que os observados com as quimioterapias convencionais que a imunoterapia vem sendo utilizada de maneira cada vez mais precoce e não “quando não há mais nada a fazer”.

## Imatinibe

O imatinibe é um inibidor da proteína tirosinoquinase. O composto inibe a proliferação e induz a apoptose nas linhagens celulares bcr-abl positivas, bem como em células leucêmicas de pacientes com leucemia mieloide crônica positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) e leucemia linfoblástica aguda (LLA). É preconizado no tratamento da leucemia linfóide Ph+ de crianças e adolescentes já a partir da fase de indução.

O imunoterápico mais largamente utilizado e hoje disponível, tanto no Sistema Único de Saúde como na Saúde Suplementar no Brasil, é o blinatumomabe, anticorpo bi-específico (BiTE), que se liga simultaneamente aos linfócitos T normais e ao antígeno leucêmico CD19. Assim, nossa mais importante linha de ataque ao câncer consegue enxergar a célula da leucemia linfóide aguda B e atacá-la. Em recidivas medulares, a utilização de quimioterapia seguida de blinatumomabe e do transplante de medula óssea aumenta a chance de cura da criança em pelo menos 20% quando comparado ao tratamento sem a imunoterapia.<sup>1-3</sup>

## Células CAR-T

A leucemia linfóide aguda B também é a doença tratada com a imunoterapia mais revolucionária e de maior sucesso que até hoje conhecemos: as células CAR-T. Os leucócitos do próprio paciente são coletados do sangue periférico através do equipamento de leucoaférese em um procedimento que dura poucas horas, como uma doação de plaquetas. Em laboratórios especializados, os linfócitos T são separados e modificados geneticamente para atacar o alvo

CD19 presente na superfície das células leucêmicas. Esses linfócitos, agora com o receptor antigênico quimérico (*chimeric antigen receptor* – CAR), são infundidos no sangue da criança, onde se multiplicam e constituem um exército capaz de destruir totalmente leucemias que seriam consideradas, até hoje, incuráveis. Existem células CAR-T comerciais (tisagenlecleucel)<sup>4,5</sup> e algumas produzidas em laboratórios nacionais em Ribeirão Preto<sup>6</sup> e em São Paulo<sup>7</sup> como pesquisa clínica. A maior barreira a seu uso é o preço do produto comercial ou os altíssimos investimentos necessários para um serviço ter a infraestrutura de laboratório que permita a sua produção.

No tratamento das leucemias e linfomas, contamos ainda com outros exemplos com anticorpos monoclonais, como anti-CD33 ligado à calichamicina (gemtuzumab ozogamicin), um potente quimioterápico utilizado no tratamento de leucemia mieloide aguda; o anti-CD20 rituximab, que potencializa o tratamento quimioterápico de linfoma Burkitt; e o anti-CD30 ligado ao quimioterápico auristatina (brentuximab vedotin), utilizado no tratamento de linfoma Hodgkin e anaplásico de grandes células.

Os genes NTRK (receptor tirosinoquinase neurotrófico) codificam a família de receptores de tropomiosina quinases TRKA, TRKB e TRKC. A fusão de NTRK é uma alteração pouco encontrada, ocorrendo em neoplasias raras, pouco frequente em tumores mais comuns.

Um exemplo típico da fusão NTRK na infância é o fibrossarcoma congênito, que apresenta a translocação recorrente, com a fusão dos genes ETV6-NTRK3 em 80-90% dos casos. Essa fusão é alvo para os inibidores de NTRK: larotrectinibe, entrectinibe, selitrectinibe e repotrectinibe. Esses medicamentos são efetivos em qualquer tumor com a alteração do gene da família NTRK, independentemente da idade do paciente, do sítio primário ou do tipo histológico.

## Neuroblastomas

O exemplo mais importante de aplicação da imunoterapia está no tratamento de tumores sólidos pediátricos e no neuroblastoma. Neuroblastomas são tumores com espectro muito amplo, variando de tumores com remissão espontânea em lactentes, até cânceres que podem já apresentar-se altamente agressivos e metastáticos. O tratamento do neuroblastoma é essencialmente multimodal, lançando mão da quimioterapia, cirurgia, altas doses de

## Adriana Seber

Oncologista pediátrica. Mestre em Pediatria EPM – UNIFESP. Médica coordenadora da equipe de TMO Pediátrico nos Hospitais Samaritano e GRAACC. Diretora voluntária da Associação da Medula Óssea do Estado de São Paulo.

## Flavio Luisi

Oncologista pediátrico. Professor adjunto do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. Presidente do Departamento de Oncologia da SPSP.



djordje.krstic | listockphoto.com

quimioterapia e resgate com células-tronco hematopoiéticas autólogas (o transplante de medula óssea), radioterapia, agentes que inibem enzimas com função amplificada ou mutadas (Alk), que promovem diferenciação terminal de células tumorais (ácido cis-retinóico ou isotretinoína) ou inibem a sua proliferação (difluorometilornitina, DFMO).<sup>8</sup>

Mesmo com todas as estratégias combinadas, ainda não curamos a maior parte das crianças com neuroblastoma disseminado. A imunoterapia com anticorpos anti-GD2 emergiu como mais uma estratégia de tratamento que, quando associada ao tratamento convencional, pode aumentar a chance de cura para próximo de 70%.<sup>9,10</sup> Mais uma vez, o maior obstáculo para o tratamento é o custo da medicação.

O nosso sistema imunológico tem mecanismos de controle para não reagir excessivamente. Esses mecanismos são denominados “*checkpoints*”. Algumas vezes, esses *checkpoints* impedem que os linfócitos T do paciente consigam atacar e eliminar células tumorais. Os mais conhecidos são PD-1/PD-L1 e CTLA-4/B7-1/B7-2. Agentes que bloqueiam estes *checkpoints* podem permitir respostas impressionantes contra o câncer, como o ipilimumab, inibidor de CTLA-4 utilizado no tratamento de melanoma e pembrolizumab, inibidor de PD-1, utilizado no tratamento de linfoma Hodgkin recidivado.<sup>11,12</sup>

## Referências

1. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:843-54.
2. Hogan LE, Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Bhatla T, et al. Children's oncology group AALL1331: phase III trial of blinatumomab in children, adolescents, and young adults with low-risk B-cell ALL in first relapse. *J Clin Oncol*. 2023;41:4118-29.
3. Murphy L, Aldoss I. Blinatumomab improves outcomes for pediatric patients with low-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia in first marrow relapse. *Transl Pediatr* 2024;13:530-4.
4. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439-48.
5. Seber A, CastroJunior CG, Kerbaui LN, Hirayama AV, Bonfim C, Fernandes JF, et al. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. II: CAR-T cell therapy for patients with CD19+ acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(Suppl 2):S13-S21.
6. CARTHEDRALL [homepage on the Internet]. *ClinicalTrials.gov* NCT06101381 [cited 2024 Sep 05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
7. CARTHIAE-1 [homepage on the Internet]. *ClinicalTrials.gov* NCT05705570 [cited 2024 Sep 05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05705570>
8. Tangella AV, Gajre AS, Chirumamilla PC, Rathhan PV. Difluoromethylornithine (DFMO) and neuroblastoma: a review. *Cureus*. 2023;15:e37680.
9. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;363:1324-34.
10. Chan GC, Chan CM. Anti-GD2 directed immunotherapy for high-risk and metastatic neuroblastoma. *Biomolecules*. 2022;12:358.
11. NIH [homepage on the Internet]. Immune checkpoint inhibitor [cited 2024 Sep 02]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immune-checkpoint-inhibitor>
12. CRI [homepage on the Internet]. How is immunotherapy changing the outlook for children with cancer? [cited 2024 Sep 02]. Available from: <https://www.cancerresearch.org/cancer-types/childhood-cancer>

Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.

## Mensagem final dos autores

A imunoterapia está promovendo uma revolução no tratamento do câncer, propiciando terapêuticas mais eficazes, precisas e com menores efeitos colaterais. Ela abre novas perspectivas, principalmente para casos refratários ao tratamento convencional. Os medicamentos citados no texto foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e os oncologistas pediátricos trabalham, incansavelmente, para que essa realidade chegue o mais breve possível às nossas crianças.



Para que a Sífilis Congênita possa ser combatida, especial atenção deve ser dada a todas as etapas dos cuidados da gestante e do recém-nascido, com pronto diagnóstico e adequado tratamento.



*Outubro Verde*  
**Mês do combate à Sífilis Congênita**

Sociedade de Pediatria de São Paulo

## **OUTUBRO VERDE | COMBATE À SÍFILIS CONGÊNITA**

Campanha da Sociedade de Pediatria de São Paulo junto com a Coordenação Estadual de DST/Aids de São Paulo, Sociedade Brasileira de Infectologia e Associação de Obstetrícia e Ginecologia de São Paulo para eliminação da Sífilis Congênita.



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO



Direitos das Crianças e Adolescentes

**SOMOS TODOS IGUAIS!**

**NOVEMBRO PRATEADO**

A campanha Novembro Prateado da SPSP, além de chamar a atenção da população para a preservação dos direitos das crianças e adolescentes, também pretende criar mecanismos de defesa que garantam esses direitos.



PROTEÇÃO AOS DIREITOS DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
**PARTICIPE • APOIE • JUNTE-SE A NÓS**