

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS CUTÂNEAS NO IDOSO

Meio de Detecção Precoce de Neoplasia Oculta

MARIA MARGARIDA MOREIRA FERNANDES LUÍS

ORIENTADORA: PROF^a DOUTORA LÉLITA C. DOS SANTOS

Maria Margarida Moreira Fernandes Luís

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Rua de Vila Verde, nº 580 – Touguinhó – Vila do Conde

mariamargaridaluis@hotmail.com

Índice

Resumo	3
Palavras-chave	4
Abstract	4
Keywords	5
Introdução	6
Objectivos e Métodos	8
Estado da Arte	9
O Envelhecimento	9
Sobre a Teoria Inflamatória do Envelhecimento (<i>Inflamm-aging</i>)	10
Sobre a Imunossenescência	11
Sobre as Síndromes Geriátricas	12
A Oncogeriatría Emergente	13
As Síndromes Paraneoplásicas	21
As Síndromes Paraneoplásicas Cutâneas	24
Acantose Nigricans, Acantose Palmar, Papilomatose Cutânea	
Florida e Sinal de Leser-Trélat	27
Síndrome de Bazex	33
Eritema Giratum Repens	36
Pênfigo Paraneoplásico	38
Discussão e Conclusões	43
Referências Bibliográficas	45

Síndromes Paraneoplásicas Cutâneas no Idoso: Meio de Detecção Precoce de Neoplasia Oculta

Artigo de Revisão

Resumo

“A demografia do envelhecimento leva a que estudiosos da Demografia se foquem holisticamente num grupo populacional, os idosos, e num processo demográfico, o envelhecimento (Siegel, 1980)”. Não constitui um dado surpresa que o envelhecimento da população é uma realidade. Menos ainda, que é este o grupo etário mais atingido por processos neoplásicos - na Europa, a população geriátrica, actualmente, assume sessenta por cento de novos casos de cancro e setenta por cento de mortes por cancro. Aceita-se, assim, a legitimidade para encetar um trabalho sobre um possível método de detecção de neoplasias em idosos: a instalação de Síndrome Paraneoplásica Cutânea.

A incidência deste tipo de Síndrome Neoplásica na população em geral é de 1%, desconhecendo-se valores relativos aos doentes oncogeriátricos.

Para alcançar este objectivo, efectuou-se uma pesquisa na Medline, com os termos “paraneoplastic” e “dermatosis”. De entre os resultados obtidos, seleccionaram-se as entidades que, habitualmente, são encontradas na população geriátrica. De entre estas, foram escolhidas as que apresentam a associação mais forte com tumor maligno e que são específicas clínica e patologicamente para identificação dermatológica e/ou dermatopatológica. Excluíram-se condições demasiado inespecíficas, por não se revestirem de valor diagnóstico.

Palavras-chave

Acantose Nigricans e outras Síndromes associadas; Carcinogénese; Envelhecimento; Eritema Giratum Repens; Oncogeriatría; Pênfigo Paraneoplásico; Síndrome de Bazex; Sinal de Leser-Trélat; Síndrome Paraneoplásica Cutânea.

Abstract

"The demography of aging brings demographers to focus holistically on a population group, the elderly, and a demographic process, aging" (Siegel, 1980). It is not a surprise that the aging of the population is a reality. Even less, that the age group more affected by neoplasms is the geriatric population - in Europe the geriatric population, currently, accounts for sixty percent of new cases of cancer and seventy percent of deaths from cancer. Is it then legitimate to search for possible methods of detection of malignancy in the elderly – in this article, emphasis has been put on Paraneoplastic Dermatoses. The incidence of Paraneoplastic Syndromes is about 1% in the general population. In the oncogeriatric patient, data is not available.

A Medline search of reference words “paraneoplastic” and “dermatosis” has been made. Statistics are reviewed. More ahead in the way, we struggle within the genesis of the question.

It is intended to inquire the value of some of the most common dermatosis with strong association with internal malignant processes in the elderly. We have selected the entities that most commonly are found in the geriatric population. From these, we have selected the ones with the strongest association with neoplasm and that are specific enough clinically and pathologically for practical dermatologic or dermatopathologic recognition. Too nonspecific to be of diagnostic value entities have been excluded

Key Words

Acanthosis Nigricans and other associated syndromes; Aging; Bazex Syndrome; Carcinogenesis; Erythema Gyrratum Repens; Leser-Trélat Sign; Oncogeriatrics; Paraneoplastic Dermatoses; Paraneoplastic Pemphigus.

Introdução

A proporção de idosos (65 anos ou mais) tem vindo a aumentar na maioria dos países nas últimas décadas, e irá aumentar mais ainda nos próximos anos (figuras 1 e 2). O envelhecimento encerra inúmeras questões metafísicas e filosóficas, patentes desde a Antiguidade. Nos últimos anos, têm surgido várias teorias sobre a sua etiologia – como a hipótese genética, o *stress* oxidativo, a disfunção mitocondrial, as alterações hormonais, o encurtamento dos telómeros, a diminuição das defesas do hospedeiro e a acumulação de células senescentes. É, pois, imperativa, a reflexão médica sobre a constelação de peculiaridades do idoso, para a adequada destrição entre senescência/eugeria e senilidade/patogeria.

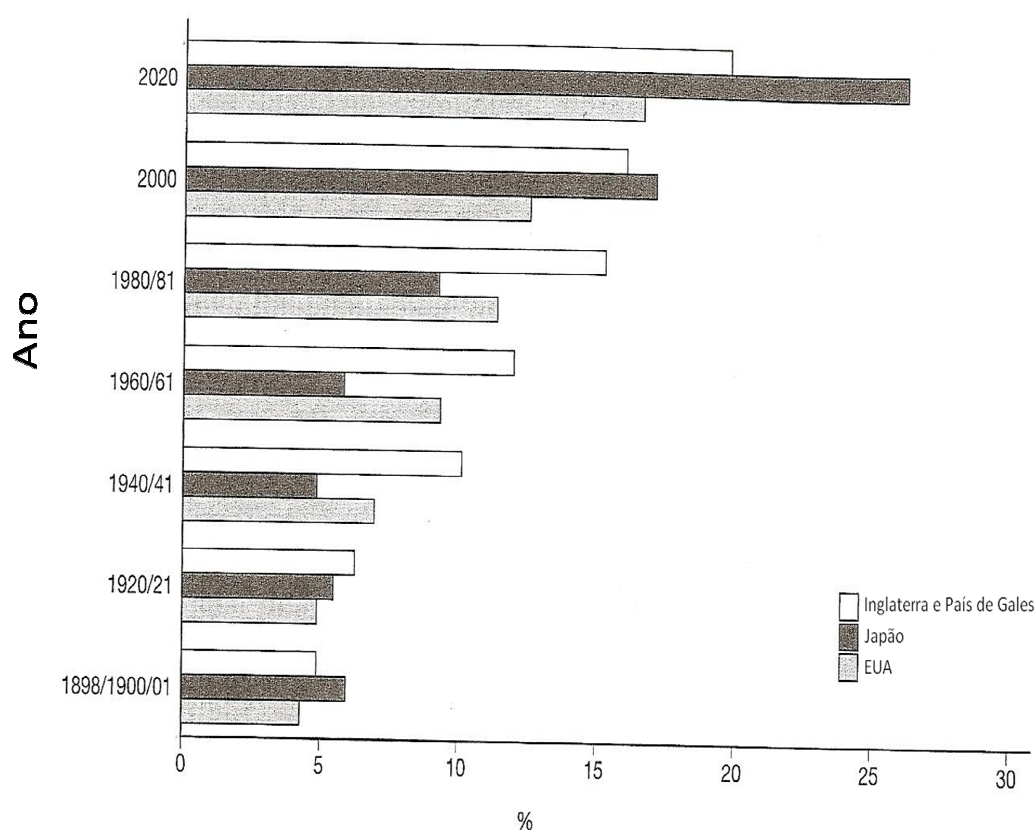


Figura 1 – Percentagem de idosos (>65 anos de idade) em Inglaterra, Gales, no Japão e nos EUA, desde 1900 a 2020 [adaptado de Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology (2002)].

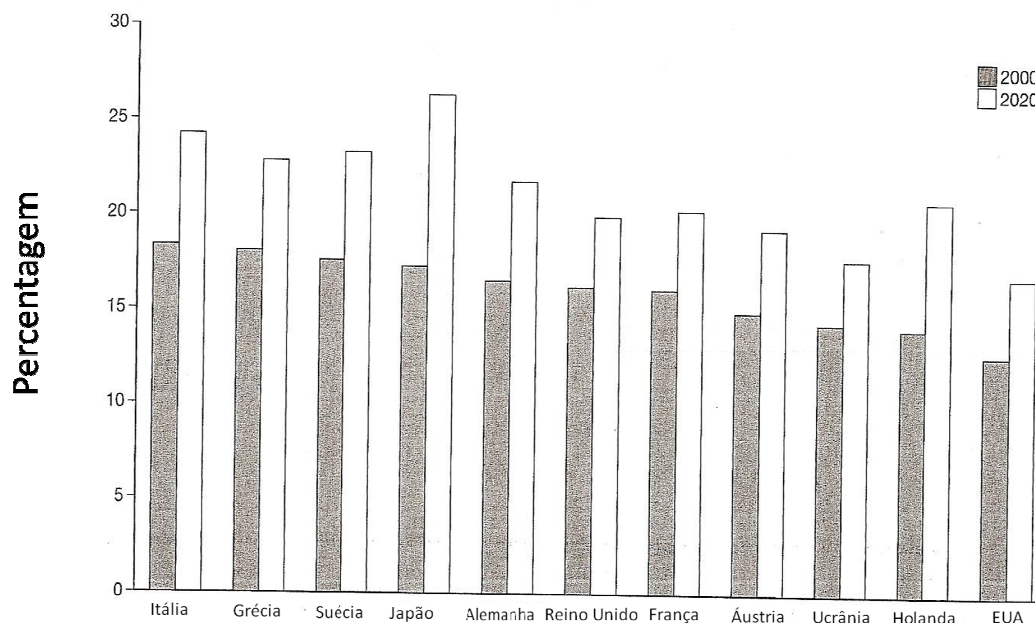


Figura 2 – População idosa (>65 anos) em alguns países industrializados, desde 2000 a 2020 [adaptado de Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology (2002)].

Pessoas com idades superiores a 65 anos apresentam um risco significativamente mais elevado de desenvolver cancro, quando comparados com indivíduos mais jovens. Assiste-se a um aumento resultante na incidência de cancro nos mais velhos, comparativamente com o segundo grupo referido (Misra D et al, 2004).

O cancro é a segunda causa mais frequente de morte nos indivíduos com mais de 65 anos, e é uma causa major de morbilidade (Sheinfeld Gorin S et tal, 2008). É universalmente considerado como uma doença do envelhecimento. Hoje, a abordagem dos doentes geriátricos oncológicos coloca muitos problemas específicos e deve ser revisitada à luz dos mais recentes avanços quer no diagnóstico quer no tratamento das neoplasias (Agostara B et tal, 2008). Existem variados métodos de detecção de cancro. Aqui, detemo-nos nas Síndromes Paraneoplásicas Cutâneas no idoso. Esta entidade reúne um conjunto de manifestações sistémicas, não metastáticas, associadas a uma variedade de doenças malignas, podendo constituir a sua carta de apresentação.

Objectivos e Métodos

Este trabalho teve como objectivos gerais:

- a caracterização da população geriátrica e suas particularidades clínicas;
- a análise da epidemiologia do cancro na população geriátrica; e
- a avaliação de associações entre dermatoses correspondentes a Síndromes Paraneoplásicas Cutâneas e cancros mais frequentemente associados às mesmas na população referida.

Em relação aos objectivos específicos:

- pretendeu-se ainda rever os contributos das Síndromes Paraneoplásicas Cutâneas nesta faixa etária para os diagnóstico e tratamento precoces de tumores malignos,
- avaliar a eficácia da monitorização da recorrência do tumor e para a obtenção de dados fisiopatológicos que possam abrir caminhos para o tratamento.

No que diz respeito aos métodos, foi efectuada uma pesquisa na Medline, com os termos “paraneoplastic” e “dermatoses”. De entre os resultados obtidos, seleccionaram-se as entidades que habitualmente são encontradas na população idosa. De entre estes, seleccionaram-se as dermatoses que apresentam a associação mais forte com um tumor maligno e que são específicas clínica e patologicamente para identificação dermatológica e/ou dermatopatológica. Foram excluídas condições demasiado inespecíficas, por não se revestirem de valor diagnóstico.

Este artigo considera aquelas síndromes paraneoplásicas que foram associados a processos malignos e tenta verificar se uma condição deve ser considerada um reflexo potencial de malignidade, discute a forma como a doença cutânea e a neoplasia estão relacionadas, e descreve a avaliação que é necessária para o doente com esta manifestação.

Estado da Arte

O Envelhecimento

Todas as coisas têm o seu tempo, e tudo o que existe debaixo dos céus tem a sua hora.

Livro do Eclesiastes.

O envelhecimento é o declínio progressivo, universal, que ocorre em todos os organismos durante o tempo, primeiramente na reserva funcional e, depois, na função. É heterogéneo. Não se trata de uma doença – contudo, o risco de desenvolver uma doença aumenta dramaticamente com a idade. A composição bioquímica dos tecidos muda com a idade, a capacidade fisiológica diminui, a capacidade de manter a homeostase na adaptação aos factores de *stress* diminui e a vulnerabilidade aos processos de doença aumenta (Fauci et al, 2008).

A investigação direccionada ao processo de envelhecimento teve início em 1974, nos EUA, com a criação do National Institute of Aging (NIA).

Várias teorias que tentam explicar a razão de envelhecermos foram sendo desenvolvidas (Tabela 1). Estas podem ser agrupadas em três categorias: modificações de envelhecimento geneticamente programadas (a existirem), alterações biológicas estocásticas do envelhecimento (por exemplo, danos provocados pelos radicais livres) e diminuição da função de sistemas fisiológicos (sistemas imunológico, endocrinológico, etc) (Stein JH, 1998).

Hipótese	Explicação
Genética	O envelhecimento é um programa genético activado na vida pós-reprodutiva quando a missão evolucionária de um indivíduo é cumprida
<i>Stress</i> oxidativo	A acumulação de lesão oxidativa no DNA, nas proteínas e nos lípidos interfere no funcionamento normal e provoca redução das respostas ao <i>stress</i>
Disfunção mitocondrial	Uma deleção comum no DNA mitocondrial com a idade compromete a função e altera os processos metabólicos, bem como a adaptabilidade a alterações do ambiente
Alterações hormonais	O declínio e a perda do ritmo circadiano na secreção de algumas hormonas produzem um estado de deficiência hormonal funcional
Encurtamento do telómero	O envelhecimento está relacionado com um declínio das células de replicar
Defesas do hospedeiro diminuídas	A falha do sistema imune em responder a agentes infecciosos e a superactividade da imunidade natural criam vulnerabilidade ao <i>stress</i> ambiental
Acumulação de células senescentes	A renovação dos tecidos torna-se disfuncional pela perda da capacidade das células se renovarem

Tabela 1 – Algumas teorias sobre o envelhecimento (Adaptado de Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition).

Sobre a Teoria Inflamatória do Envelhecimento (*Inflamm-aging*)

O conceito *inflamm-aging* refere-se à hiper-estimulação de certas citocinas pró-inflamatórias em idades mais avançadas, e associada a doenças crónicas (Sergio G, 2008).

Sabe-se que os níveis de cortisol aumentam com a idade, e crê-se que este aumento se deva à activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal por estímulos de *stress*, alguns deles não-específicos. Sergio G (2008), pelo contrário, assinala que esta activação se reveste de especificidade na resposta de contra-regulação (*anti-inflamm-aging*), constituindo uma explicação para o paradoxo da imunossenescência (i.e., a coexistência de inflamação e de imunodeficiência).

Para além disto, trata-se de um complexo mecanismo de remodelação solicitado pelo referido processo inflamatório, explicando o longo percurso fisiopatológico que medeia entre a robustez até à fragilidade. De facto, com o passar do tempo, o fenómeno

sublinhado de *anti-inflamm-aging* exercido pelo cortisol torna-se a causa do marcado declínio da função imunológica. Em última análise, a sua co-existência com os níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias exerce um impacto negativo no metabolismo, na densidade óssea, na força muscular, na tolerância ao exercício, no sistema vascular, na função cognitiva, e no humor. Deste modo, são os processos de *inflamm-aging* e de *anti-inflamm-aging* que determinam muitas das alterações fisiopatológicas que caracterizam o fenótipo “envelhecido”, e a luta pela manutenção da robustez levará, por último, à fragilidade (Sergio G, 2008).

Sobre a Imunossenescência

A senescência celular pode ser activada por vários tipos de estímulos de *stress*, incluindo o encurtamento dos telómeros, os sinais supressores de tumor ou oncogénicos, e as lesões do DNA. O encurtamento progressivo dos telómeros em divisões celulares sucessivas induz a senescência devido à perda de sequências terminais durante a replicação do DNA. A manutenção das sequências teloméricas nas terminações dos cromossomas é essencial para células imortais escaparem às limitações normais da capacidade proliferativa (Yang Q, 2008).

As imunidades inata e adquirida constituem os principais mecanismos de defesa contra as ameaças intrínsecas e extrínsecas. Durante o envelhecimento, a imunidade adaptada declina significativamente – fenómeno designado imunossenescência. No que diz respeito à imunidade inata, esta parece ser activada. O principal regulador desta imunidade é o sistema NF-kB, uma via sinalizadora conservada ao longo dos tempos. Actua como organizador da resistência celular, na medida em que reúne os sinais de insulto patogénico e os sinais de perigo celular. Estudos recentes revelam que SIRT1 (homólogo sir2) e FoxO (DAF-16), os reguladores-chave do envelhecimento em modelos de leveduras e *C. elegans*, regulam a eficiência da sinalização do NF-kB e o nível das respostas inflamatórias. A sinalização pelo NF-kB parece responder pelo processo de *inflamm-aging*, uma vez que este sistema integra a regulação intracelular de respostas imunitárias, quer no envelhecimento quer nas doenças relacionadas com o envelhecimento. Os factores de longevidade, como o SIRT1 e os seus activadores,

podem regular a eficiência da sinalização do NF- κ B, sendo o resultado final o processo de inflamm-aging via respostas pró-inflamatórias (Salminen A et al, 2008).

Sobre as Síndromes Geriátricas

O termo “síndrome geriátrica”, adoptado pela comunidade médica geriátrica, reporta-se às características únicas da clínica do doente idoso.

As síndromes geriátricas englobam o delírio, as quedas, a incontinência de esfíncteres, a fragilidade (Tabela 2), sendo todas de prevalência elevada, de etiologia multifactorial e associadas a morbilidade significativa, bem como a mau prognóstico. Não obstante estas noções gerais, este conceito geriátrico uniformizador encontra-se incompletamente definido.

Inouye et al (2007) identificaram quatro factores de risco – a idade avançada, o défice cognitivo, o declínio funcional e as dificuldades de locomoção – partilhados por cinco síndromes geriátricas – desenvolvimento de úlceras de pressão, a incontinência de esfíncteres, as quedas, o declínio funcional e o delírio. A compreensão dos mecanismos de base destas síndromes para o avanço das pesquisas e para o desenvolvimento de opções terapêuticas dirigidas necessitam de incorporar modelos mais complexos, com destaque para interacções sinérgicas entre os diferentes factores de risco (Inouye SK et al, 2007).

Principais Síndromes Geriátricas	
Desnutrição/má nutrição	Anorexia
Imobilidade	Desequilíbrio e queda
Obstipação e impactação fecal	Incontinência esfíncteriana
Deterioração cognitiva	Depressão e ansiedade
Isolamento	Distúrbio do sono/insónia
Delírio	Iatrogenia/polifarmácia
Intolerância ao frio	Deficit sensorial (visual, auditivo)
Problemas de comunicação	Disfunção sexual
Deficit de recursos	Fragilidade
Xerose	Úlceras de pressão

Tabela 2 – Principais Síndromes Geriátricas.

A Síndrome Geriátrica de Fragilidade merece um destaque especial pois consiste em um estado deficitário global de reservas fisiológicas que contempla múltiplos sistemas de órgãos. Clinicamente, manifesta-se por vulnerabilidade aumentada, capacidade de resposta a factores de *stress* intrínsecos e extrínsecos diminuída, e capacidade de manutenção de homeostase fisiológica e psicossocial limitada. Esta síndrome é encontrada em 20 a 30% da população com mais de 75 anos. A incidência desta aumenta com a idade. Associa-se, a longo prazo, ao risco aumentado de síndromes geriátricas, à dependência, à hospitalização, à institucionalização e à mortalidade. O fenótipo clínico de fragilidade consiste em uma patologia multiorgânica, caracterizada por actividade física reduzida, fraqueza muscular, incapacidade, fatigabilidade/exaustão, perda de peso, entre outros. Estes sintomas podem ser explicados/relacionados com alguns diagnósticos pré-clínicos, tais como: sarcopenia, osteopenia, distúrbios não específicos do equilíbrio, problemas nutricionais. Estudos recentes associaram o fenótipo “frágil” a resultados laboratoriais patológicos, como níveis alterados de IL-6, PCR, 25-hidroxivitamina-D, IGF-1, D-dímeros. Estes resultados apontam para uma patogenia possivelmente relacionada com desregulação hormonal, envelhecimento imunitário, e estados pró-coagulante e pró-inflamatório (Topinková E, 2008).

O facto de a Síndrome de Fragilidade não estar presente em todos os idosos sugere que se associa ao envelhecimento mas não é um processo inevitável de envelhecimento, podendo ser prevenido ou tratado (Ahmed N, 2007).

A Oncogeriatría Emergente

Com base em dados epidemiológicos provenientes de registos oncológicos em 51 países em 5 continentes, arquivados pela IARC (International Association of Cancer Registries), foram calculadas taxas de incidência anuais padronizadas para a idade por 100.000 idosos (1988 a 1992). Verificou-se que, quer em incidência quer em mortalidade, o cancro afecta o grupo de indivíduos com mais de 65 anos de idade em números desproporcionalmente mais elevados - 2085.3 em 100,000, comparativamente com 193.9 em 100,000 para os indivíduos com menos de 65 anos (Tabela 3). A idade

constitui, assim, o factor isolado mais importante para risco de cancro (Yancik R, Ries LA, 1994).

Local do cancro	1974-1978	1979-1983	1989-1993	1999-2003
Todos os cancros	65	66	68	67
Ossos e articulações	33	32	36	41
Cérebro e SNC	54	56	56	55
Mama	60	62	64	61
Colo uterino	53	52	47	47
Cólon e Recto	70	70	72	72
Ânus e Canal anal	64	66	66	60
Cólon (excepto recto)	70	71	72	73
Recto e junção recto-sigmoideia	68	69	69	68
Útero	61	64	66	63
Esófago	65	65	68	69
Olho e órbita	59	60	61	59
Vesícula biliar	73	74	75	74
Linfoma de Hodgkin	32	32	35	37
Sarcoma de Kaposi	74	44	37	41
Rim e bacinete	63	65	66	65
Laringe	62	63	65	64
Leucemia	66	66	68	68
Leucemia linfocítica aguda	9	11	11	12
Leucemia mielóide aguda	64	65	67	68
Leucemia linfocítica crónica	70	70	71	72
Fígado	66	67	68	66
Pulmão	64	66	68	70
Melanoma da pele	51	52	55	57
Mesotelioma	63	67	70	74
Mieloma	68	69	70	71
Linfoma não-Hodgkin	64	65	65	67
Nariz, cavidade nasal e ouvido médio	62	64	64	64
Orofaringe	62	63	64	62
Lábio	65	66	68	70
Língua	62	62	63	61
Ovário	60	62	65	63
Pâncreas	69	70	72	72
Pénis	66	66	68	70
Pleura	70	68	70	65
Próstata	73	72	71	68
Intestino delgado	65	65	68	67
Tecidos moles	55	55	57	56
Estômago	69	70	71	72
Testículos	31	30	33	34
Tiróide	44	44	45	46
Ureter	70	71	73	74
Bexiga	69	69	71	73
Vagina	67	67	69	68
Vulva	68	70	71	70

Tabela 3. Idade mediana do diagnóstico das várias localizações de tumores (Hayat et al, 2007)

As proporções de todos os cancros geriátricos entre os sexos masculino e feminino foram de 61% e 56%, respectivamente. De entre todas as neoplasias (excluindo o cancro da pele não melanoma), e tendo por base taxas padronizadas para o sexo e idade, foram 7 vezes mais frequentes as neoplasias entre os idosos do sexo masculino (2158-100.000 pessoas ano) e quatro vezes mais frequentes (1192 por 100.000 pessoas ano) que entre os mais jovens (30 a 64 anos de idade). De entre a população masculina, as 3 localizações primárias de cancro mais frequentes são: prostático, pulmonar e colorrectal, perfazendo 50% do total de cancros. Entre as mulheres, perfazendo 48%, encontramos o cancro da mama, o cancro colorrectal, o cancro do pulmão e o cancro do estômago.

Uma em cada seis pessoas, de 65 anos de idade, terão um diagnóstico de cancro aos 75 anos (um em cada cinco homens; uma em cada oito mulheres). Os homens têm um risco de um em seis de vir a desenvolver cancro da próstata durante a sua vida; e uma em cada oito mulheres desenvolverão cancro da mama. O risco ao longo da vida de desenvolver cancro do pulmão/brônquios é de um em cada doze homens e uma para cada dezasseis mulheres. Com uma idade de início de 65 anos, poderemos afirmar que aproximadamente 43% (um em dois) e 30% (um em três) mulheres desenvolverão cancro (Hayat MJ 2007).

Já num estudo anterior, constatava-se que, dependendo do género, existe maior incidência de um determinado tipo de doença maligna, i.e., o cancro da próstata apresenta maior incidência no homem e o cancro da mama apresenta maior incidência na mulher (Hansen J, 1998 e Klepin H et al, 2000). No que diz respeito ao cancro da mama, as mulheres idosas apresentam um risco aumentado para mortalidade relacionado com o cancro, bem como um maior risco de morbilidade relacionada com o tratamento dessa doença que as mulheres mais jovens. Existem grandes falhas no que diz respeito à avaliação e tratamento óptimos destas mulheres, por ensaios clínicos insuficientes. Importa ressaltar que, nesta população tão heterogénea, a idade, só por si, não é um factor preditor de tolerância ao tratamento e benefícios (Klepin H et al, 2009). Ainda em relação a esta neoplasia, um novo estudo mostra agora que os estrogénios activam a expressão da *activation-induced deaminase* (AID), uma proteína que dirige a diversificação de anticorpos pela desaminação da citosina a uracil, do DNA. Se os estrogénios aumentam o nível de AID, mais mutações podem transformar os “anticorpos benignos” em auto-anticorpos. A AID também pode contribuir para o cancro – particularmente no tecido mamário, onde é, em grande parte, responsável pelo

estrogénio – por introdução de mutações e por quebras nas cadeias de DNA (Maul RW e Gearhart PJ, 2009).

No que diz respeito ao sexo masculino, é sabido que o cancro da próstata apresenta a prevalência mais elevada de entre os cancros não-dermatológicos no corpo humano, e que praticamente todos os homens desenvolverão cancro de próstata se viverem o suficiente para isso acontecer. A associação idade – cancro da próstata é inquestionável, tal como o é a associação da idade com o *stress* oxidativo. Não obstante, os dados a favor da associação entre o aumento do *stress* oxidativo e o cancro da próstata são ainda escassos (Minelli A et al, 2008).

Sessenta por cento de novos casos de cancro e setenta por cento de mortes por cancro ocorrem em pessoas com idades superiores a 65 anos na Europa (Hurria A et al, 2006, e Terret C et al, 2006). Apesar desta realidade, verifica-se que esta faixa etária não está adequadamente representada em ensaios clínicos (Misra D et al, 2004). Este paradigma demográfico levou à emergência de uma nova disciplina médica, a Oncogeriatrics, e ao desenvolvimento mundial de programas de Geriatria Oncológica para a abordagem individual de doentes geriátricos deste foro (Terret C et al, 2006). Esta constituir-se-á, sem dúvida, uma disciplina do futuro (Ghirinelli F et al, 2005). A abordagem do cancro nos idosos é um problema em crescendo. As questões que se levantam são: O doente vai morrer de cancro ou com cancro? A idade pode ser encarada como uma perda progressiva de tolerância ao *stress*, devido ao declínio na reserva funcional de múltiplos órgãos, elevada prevalência de comorbilidades, escasso suporte socioeconómico, função cognitiva deteriorada, suporte económico limitado, e prevalência elevada de depressão.

O envelhecimento é altamente individualizado: a idade cronológica pode não reflectir a reserva funcional e a esperança de vida do indivíduo (Balducci L e Extermann M, 2000).

A Oncologia Geriátrica define-se pela abordagem multidisciplinar e multidimensional do doente oncológico idoso. O *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) de doentes idosos com cancro é, actualmente, um assunto de discussão entre a comunidade de Geriatria Oncológica (Terret C et al, 2003). De acordo com o mesmo autor, o CGA é o instrumento mais apropriado para detectar problemas funcionais nestes doentes (Terret C et al, 2004, e White HK e Cohen HJ, 2008). Embora existam disponíveis estudos observacionais, editoriais, artigos especiais e relatos de casos clínicos sugerindo que o

CGA deva ser usado para guiar a abordagem e a decisão clínica de em doentes idosos com cancro, há poucos dados a favor desta visão na literatura.

O conceito da Síndrome de Fragilidade – alta susceptibilidade, baixas reservas funcionais e homeostase instável – recebeu, recentemente, atenção da Geriatria, como já referido. Uma abordagem do CGA, que também avalia elementos desta síndrome, pode ser de grande interesse para aqueles oncologistas que pretendem identificar doentes idosos que são propensos a desenvolver toxicidade severa e efeitos secundários graves na resposta a tratamento agressivo. A experiência clínica de oncologistas pode ser frutífera para a definição mais correcta desta síndrome (Ferrucci L et al, 2003). Com o número absoluto de idosos com cancro certamente a aumentar nas próximas décadas, é imperativo otimizar métodos de diagnóstico e tratamento de idosos. Estudos de comorbilidade, comportamento da doença, e abordagem clínica serão preciosos neste empreendimento. Contudo, paralelamente, devem continuar mais estudos de biologia tumoral em doentes em idade geriátrica (Crawford J e Cohen HJ, 1984). O controlo do cancro nos idosos envolve a quimioprevenção, o diagnóstico precoce, e o tratamento atempado e eficiente que contemple a terapia antineoplásica e o controlo da sintomatologia associada. Estas intervenções devem ser individualizadas, com base numa avaliação que pode predizer a esperança de vida e as complicações do tratamento e que pode avaliar a qualidade de vida no idoso (Balducci L, Extermann M, 2000). É sabido que a heterogeneidade de resposta é maior em faixas etárias mais avançadas. Esta observação é provavelmente o resultado de uma grande variabilidade no espectro de processos do envelhecimento, ocorrência de doença, e progressão e défices em idosos. A integração de múltiplos factores é o desafio que devemos enfrentar numa melhor compreensão dos diagnósticos mais eficazes e estratégias de tratamento para idosos (Monfardini S e Yancik R, 1993).

O risco de desenvolver cancro durante a vida abrange um conceito estratégico que pode afectar o comportamento individual de saúde e a abordagem médica de doentes a inserir em avaliação clínica de rotina (Hayat MJ, et tal).

Num estudo encetado entre 2000 e 2002, o EURO CARE-4 Working Group pesquisou dados relativos a sobrevida, aos 5 e aos 10 anos, por localização tumoral, país, sexo e idade. De um modo geral, as estimativas de sobrevida foram mais elevadas do que as previamente avaliadas em estudos de coorte. Para a maioria das localizações tumorais, a percentagem de sobrevida em países da Europa do Norte, da Europa Central e do Sul

foram substancialmente mais elevadas do que as do Reino Unido e da Irlanda e da Europa de Leste. Mais ainda, a sobrevida relativa foi também maior em indivíduos do sexo feminino do que em indivíduos do sexo masculino, e diminuiu com a idade na maioria das localizações tumorais (Brenner H et al, 2008).

Há alguma evidência de que o rastreio, pela detecção de lesões pré-cancerosas em doentes assintomáticos, é efectivo na redução da morbilidade associada ao cancro e na mortalidade, entre homens e mulheres em idade geriátrica. Num trabalho recentemente publicado, identificaram-se as barreiras e as oportunidades de rastreio entre a população geriátrica. Os grupos de profissionais diferem nas recomendações para o rastreio de populações geriátricas assintomáticas, e a implementação dos mesmos difere grandemente entre os sistemas de saúde britânicos e americanos. Foram propostos cronogramas de rastreio para esta população, baseados na experiência dos referidos países (Sheinfeld Gorin S et al, 2008).

Porquê o cancro no idoso

Num estudo de 2003, de Balducci L, são salientados cinco aspectos por pertencerem ao controlo do cancro da mama: a diversidade da população idosa; o aumento relacionado com a idade da susceptibilidade ao cancro; as mudanças na biologia tumoral que ocorre com o envelhecimento; e a implicação destes factores na prevenção e no tratamento do cancro.

O CGA denuncia a diversidade da população geriátrica em termos de reserva funcional e esperança de vida e permite uma abordagem individualizada do idoso. A susceptibilidade aumentada dos idosos aos carcinogénios ambientais tem múltiplas causas e proporciona suporte teórico à prevenção de cancro nos idosos. O comportamento natural do cancro pode variar com a idade devido a mudanças intrínsecas nas células tumorais, bem como devido à condição de saúde do hospedeiro e pode levar quer à agressividade aumentada do cancro, quer à agressividade diminuída. No caso do cancro da mama, a idade parece estar associada a um tumor de comportamento mais indolente (Balducci L, 2003). A resposta à questão “o cancro é diferente em pessoas idosas e em pessoas jovens?” é afirmativa. Claramente, o

comportamento de alguns tumores, incluindo a leucemia mielóide aguda, o linfoma não-Hodgkin e o cancro da mama modificam-se consoante a idade do doente. Os mecanismos que justificam esta alteração envolvem a célula tumoral e o próprio doente, e são pobremente compreendidos (Balducci L, 2000).

Há evidência por estudos experimentais da relação entre a carcinogénese, a progressão tumoral, e o envelhecimento. No entanto, os modelos paradigmáticos tradicionais existentes destacam apenas um destes aspectos da deterioração da saúde. Um estudo de Yashin AI et al, do corrente ano, destacou um novo modelo de cancro, que descreve a conexão existente entre as idades da instalação da doença, a duração da doença, e a esperança de vida desses indivíduos. O modelo é usado em análise conjunta dos dados demográficos de mortalidade dos Estados Unidos e dos dados fornecidos pelo SEER no que respeita a cancros seleccionados. Os resultados mostram que a abordagem desenvolvida é capaz de explicar ligações entre os dados anamnésticos do indivíduo e proporciona úteis abordagens dos mecanismos da ocorrência do cancro, a progressão da doença, outras alterações relacionadas com a idade e a mortalidade.

Existem diferentes padrões de distribuição relacionada com a idade no que diz respeito a tumores em diferentes órgãos e tecidos. O envelhecimento pode predispor ao cancro pelos seguintes mecanismos: 1) acumulação nos tecidos de células em estadios tardios da carcinogénese; 2) alterações na homeostase, em particular, alterações nos sistemas imune e endócrino e 3) instabilidade de telómeros associando o envelhecimento e o risco aumentado de cancro. A susceptibilidade aumentada a efeitos de promotores

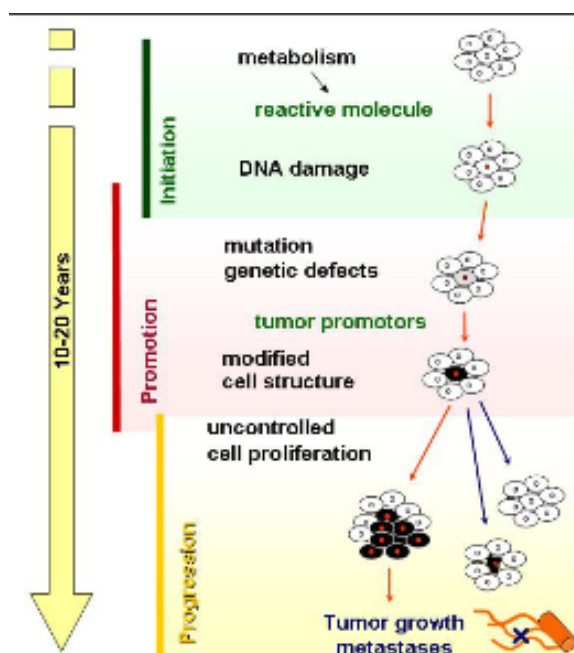


Figura 3 – Modelo *multistage* da carcinogénese (adaptado de www.ff.up.pt).

tumorais é encontrada em idosos, como previsto pelo modelo *multistage* da carcinogénese (Figura 3). Isto significa que a transformação neoplásica implica o comprometimento de uma célula através de estádios sequenciais, e que diferentes agentes podem afectar a transição entre estádios contínuos. A carcinogénese é acompanhada de múltiplos distúrbios na homeostase dos tecidos e perturbações nos factores nervosas, hormonais e metabólicos, que podem afectar a resistência antitumoral. O desenvolvimento destas alterações depende da susceptibilidade de vários sistemas ao carcinogénio e à dose do carcinogénio. Mudanças no microambiente podem condicionar eventos carcinogénicos chave, e determinar a duração do estádio de cada carcinogénio, e algumas vezes podem até reverter o processo de carcinogénese. Estas alterações do microambiente influenciam a taxa de proliferação das células modificadas, a duração total da carcinogénese e, conseqüentemente, o período de latência do desenvolvimento do tumor. O envelhecimento pode aumentar ou diminuir a susceptibilidade de vários tecidos à iniciação da carcinogénese e, normalmente, facilita a promoção e progressão do processo em questão (Balducci L, 2000).

A evidência disponível que apoia a relevância da senescência replicativa das células humanas e a biologia dos telómeros do cancro parece bastante sólida. No entanto, a evidência que liga a senescência celular ao envelhecimento humano é controversa e requer estudos adicionais. Alguns processos genéticos comuns (por exemplo, a disfunção dos telómeros, as modificações no p53 e a actividade Rb e na reparação do DNA, acumulação de lesões do DNA, instabilidade do genoma) desempenham um papel crítico, quer na carcinogénese, quer no envelhecimento. Praticamente todos os modelos sobre a aceleração do envelhecimento em modelos animais mostram um aumento na incidência e um declínio da latência nos tumores (Anisimov VN, 2002, e Balducci L, 2000). As pessoas mais idosas podem representar um sistema monitorizador natural para novos carcinogénios ambientais, e podem também representar um solo fértil para estudar os estádios tardios da carcinogénese (Balducci L, 2000).

As Síndromes Paraneoplásicas

Tratam-se de manifestações sistémicas, não metastáticas, associadas a uma variedade de tumores malignos e que ocorrem numa minoria de doentes oncológicos (Ferlito A e Rinaldo A, 2007).

Em finais dos anos 50, Helen Curth sugeriu critérios que orientassem a relação potencial entre duas doenças, neste caso uma alteração dermatológica e uma doença maligna. Os critérios são: 1 – instalação simultânea da doença dermatológica e do tumor maligno, ou que na ocasião da instalação da doença dermatológica a doença maligna já se verificasse); 2 – evolução paralela da doença dermatológica e do processo maligno; 3 – existência de um tipo/localização específico de doença maligna associado com a doença dermatológica; 4 – associação estatística entre a doença maligna e a lesão dermatológica; 5 – associação genética entre as manifestações dermatológicas e a doença maligna (Fitzpatrick JE et tal, 2000) (Tabela 4).

Instalação paralela
Curso paralelo
Localização tumoral específica/tipo celular específico associado com a neoplasia
Associação estatística
Associação genética

Tabela 4 - Critérios utilizados na definição de Curth de “Síndrome Paraneoplásica”

A relevância clínica das síndromes paraneoplásicas prende-se com o facto de que elas fiquem muitas vezes sem diagnóstico, quando podem ser a única manifestação inicial de um processo maligno ou de uma recorrência de uma anterior neoplasia (Nathanson L, Hall TC, 1997; Ferlito A e Rinaldo A, 2007).

A importância clínica das síndromes paraneoplásicas não advém do número de doentes afectados, porque se trata de uma minoria. Em vez disso, as síndromes podem, ocasionalmente, ser úteis no diagnóstico de cancro. Também podem ser classificadas, erroneamente, como efeitos da doença metastática. Em alguns doentes, a melhoria dos sintomas pode reverter os sintomas dominantes do doente e, portanto, proporcionar

terapêutica paliativa significativa. Pode, também, oferecer uma nova visão de uma variedade de anormalidades inexplicadas em doentes oncológicos, bem como melhor

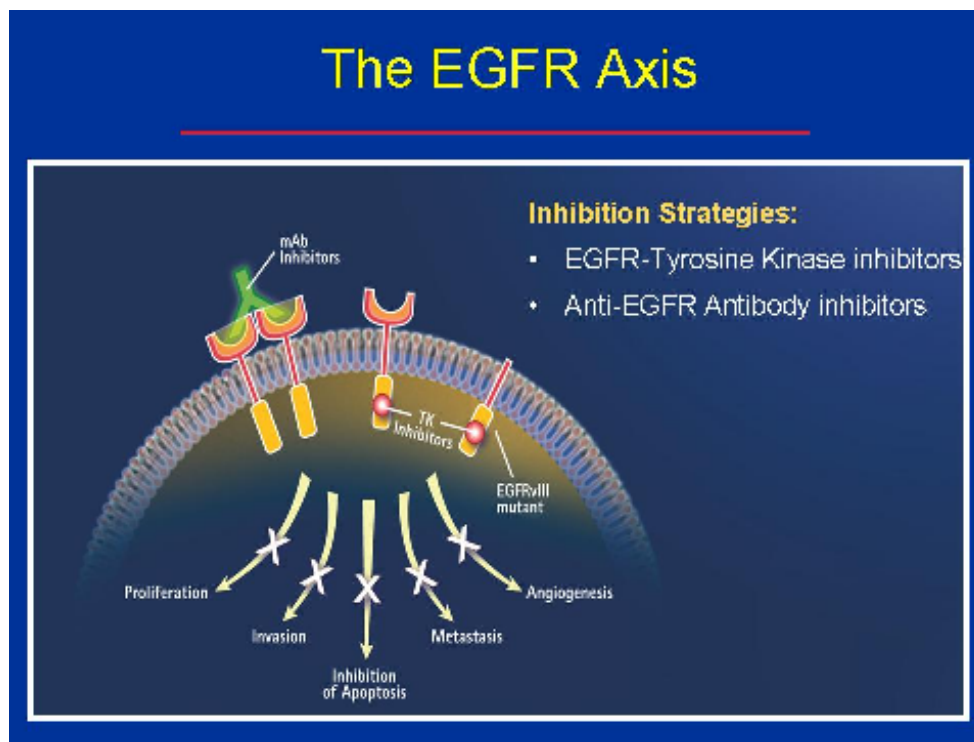


Figura 4 - Eixo EGFR e possibilidades de terapêutica monoclonal. *Epidermal growth factor* e o seu receptor (EGF e EGFR, respectivamente) (adaptado de www.onctalk.com).

compreensão das vias pelas quais os tumores regulam os efeitos à distância – como, por exemplo, pela libertação de *transforming growth factors*, TGFs – que podem, em última análise, melhorar o nosso conhecimento sobre o próprio crescimento do tumor (Ihde DC1, 1987).

O *epidermal growth factor* (EGF) e o *vascular endothelial growth factor* (VEGF) oferecem exemplos da biologia tumoral e a sua relação com o cancro pode ser utilizada com o intuito de criar armas terapêuticas eficientes, como anticorpos monoclonais (Figuras 4 e 5). Esta abordagem proporciona um futuro no qual a terapêutica molecular racional se pode tornar, cada vez mais, a regra (Badawi RA, 2005). A “bala mágica” do Dr Paulo Ehrlich torna-se, cada vez mais, uma realidade necessária. Assim, ao longo da última década, assistiu-se à emergência do conceito de terapia biológica dirigida a alvos moleculares para o tratamento do cancro. No entanto, um conhecimento otimizado destes alvos e o seu papel nas células tumorais e nas células do estroma circundantes é

requerido. Dois alvos biológicos interessantes são o *epidermal growth factor receptor* (EGFR) e o VEGF e os seus receptores.

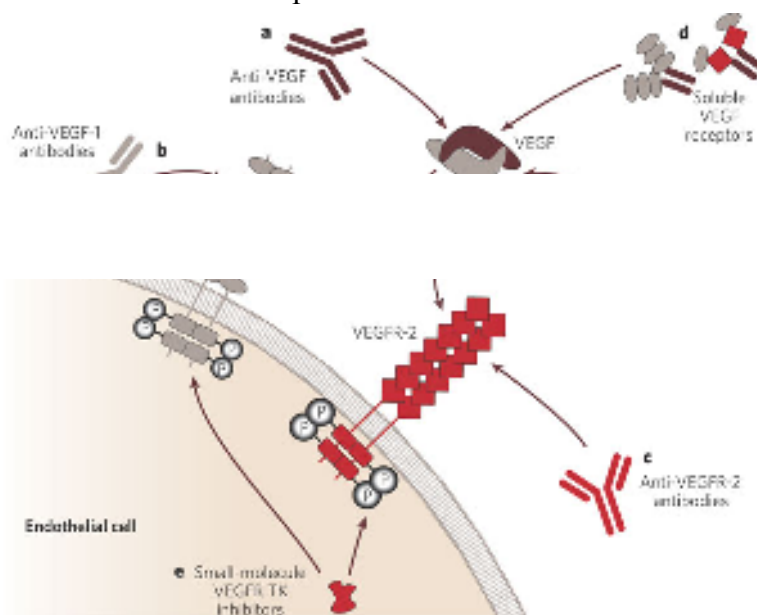


Figura 5 - Vascular endothelia growth factor e seu receptor (VEGF e VEGFR, respectivamente) (adaptado de www.nature.com).

Tem sido descrito um número significativo de agentes que atingem estas vias. Muitos de entre estes agentes encontram-se actualmente em ensaios clínicos e alguns foram recentemente aprovados pelas autoridades reguladoras nos EUA e na UE. As vias moleculares envolvidas na proliferação das células tumorais e a angiogénese associada ao processo neoplásico são de extrema complexidade e a interferência com apenas um passo destas vias pode muitas vezes revelar-se uma abordagem terapêutica ineficaz (Ciardiello F et al, 2006).

Factores de crescimento são moléculas de sinalização extracelular que actuam de forma autócrina e parácrina, de forma a controlar o crescimento, a proliferação, a diferenciação e a sobrevivência celular. A desregulação das redes dos factores de crescimento está intimamente relacionada com a patogenia molecular da doença neoplásica e paraneoplásica. O conhecimento crescente dos mecanismos moleculares subjacentes aos factores de crescimento e às suas acções no ciclo celular, na divisão celular e na morte celular está a permitir o desenvolvimento de novas terapêuticas-alvo. O EGF e o VEGF podem ambos oferecer exemplos de como a biologia dos factores de

crescimento e a sua relação com o cancro podem ser afectados por terapêuticas clínicas tais como os anticorpos monoclonais (Badawi RA et al, 2005).

As Síndromes Paraneoplásicas podem ser classificadas em gerais e por aparelhos. As gerais contemplam a síndrome anorexia-caquexia; febre; anemia; hipercoaguabilidade; osteoartropatia hipertrófica. As síndromes paraneoplásicas por aparelhos caem nas classificações: endócrina, hematológica, neurológica, dermatológica e miscelânea (Wallach PM et al, 1992). Poderá também considerar-se a categoria ocular (Ferlito A e Rinaldo A, 2007). São de grande importância para o médico de cuidados primários pois, quando identificadas, podem permitir o diagnóstico precoce da neoplasia (Wallach PM et al, 1992).

Não existe uma síndrome paraneoplásica específica para um determinado tumor (Zuffa M et al, 1990).

Síndromes Paraneoplásicas Cutâneas

Uma associação clara entre doença sistémica e manifestações cutâneas foi há muito reconhecida. As características cutâneas que podem ocorrer são numerosas e heterogéneas, e muitos diferentes mecanismos etiológicos estão representados – desde invasão directa da pele pelo tumor ou metástases distantes, até um leque de dermatoses inflamatórias que podem ocorrer como fenómeno paraneoplásico. Não obstante o facto de alguns destes fenómenos serem extraordinariamente raros, todos os clínicos devem estar a par das manifestações dermatológicas comuns de doença maligna avançada.

O estado de alerta do clínico para as associações entre as lesões e o processo maligno facilitará o rastreio e o diagnóstico precoce (Kleyn CE et al, 2006).

As dermatoses paraneoplásicas atingem doentes oncológicos de todas as idades (John WJ et al, 1997).

Dermatoses paraneoplásicas são a manifestação inicial de tumor maligno em 1% dos casos (Sabir S et al, 1999).

Estima-se em 50% o número de doentes com cancro que apresentaram uma síndrome paraneoplásica em um qualquer ponto da história natural da sua neoplasia (Nathanson L et al, 1997).

O mecanismo fisiopatológico pelo qual cada síndrome paraneoplásica ocorre permanece por esclarecer (Nathanson L, Hall TC, 1997). Embora a patogénese seja insuficientemente compreendida, vários mecanismos estarão envolvidos, incluindo a produção de hormonas biologicamente activas, factores de crescimento, e outros mediadores não identificados pelo tumor, ou outras interacções induzidas pelos anticorpos contra os antigénios tumorais (Brenner S, Tamir E, 2001. 19:290-7). Uma etiologia uniforme é pouco provável, dada a diversidade de manifestações paraneoplásicas. Ainda assim, vários mecanismos parecem estar envolvidos – produção de hormonas biologicamente activas, factores de crescimento, e outros mediadores não identificados, pelo tumor, ou interacções antigénio-anticorpo induzidas pelo tumor (Kleyn CE et al, 2006). A literatura corrente sugere que estes fenómenos são o resultado de uma interacção da tríade tumor, um qualquer factor mediador, e o tecido alvo envolvido (Nathanson L e Hall TCa, 2001). As síndromes paraneoplásicas ocorrem mais frequentemente na presença de tumores do pulmão, do tracto digestivo e da mama, embora os entendidos salvaguardem que estas síndromes podem ocorrer com praticamente qualquer tipo de tumor (Nathanson L, Hall TC, 1997).

A presença de uma dermatose paraneoplásica implica, frequentemente, um mau prognóstico (Kurzrock R e Cohen PR, 1995).

As Síndromes Paraneoplásicas Cutâneas comprometem a qualidade de vida do doente por causarem dano estético e desconforto. Deste modo, é importante que a equipa médica conheça os sinais e sintomas destas lesões cutâneas e que saiba como cuidar destes doentes (Weiss P, O'Rourke ME, 2000).

Em 2003, Berner U et al sugeriram que a PET seria uma ferramenta útil na eliminação da dúvida se determinada condição corresponderia ou não a uma síndrome paraneoplásica. Antoine JC e Camdessanché JP, em 2007, sugerem também que o diagnóstico de uma síndrome paraneoplásica deverá solicitar a procura activa e persistente de uma neoplasia, usando a mesma técnica.

A maioria das dermatoses paraneoplásicas ocorrem tarde na história natural da neoplasia (Tabela 5). As modalidades de diagnóstico para estas modalidades incluem reconhecimento clínico, uma biópsia de pele (na maioria dos casos) e, possivelmente, outras análises laboratoriais. Deve ser feita uma avaliação completa para uma provável neoplasia. Na sua maioria, as alterações cutâneas irão resolver-se com o tratamento do tumor, e pode controlar-se os sintomas (Stein JH et al, 1998).

Dermatose	Características Histológicas	Tumor Maligno	Força da Associação	Ocorrência	Curso
Acantose Nigricans	Hiperqueratose, papilomatose, acantose com projecções alongadas para a derme	Na sua maioria: adenocarcinomas: 70-90% intra-abdominais; 50-60% gástricos; Linfoma de Hodgkin 70-80%	Geralmente associada a insulinoresistência	Antes do tumor maligno ter sido diagnosticado: 20%; durante: 60%	Aproximadamente paralelo
Acantose Palmar	Hiperqueratose, papilomatose, acantose	Na sua maioria: carcinoma pulmonar; carcinoma gástrico	>90%	60% antes ou durante o diagnóstico do tumor maligno	Não está bem estabelecido
Síndrome de Bazex	Hiperqueratose, infiltrado perivascular mononuclear, acantose	Carcinoma de células escamosas do pescoço, e pulmonar	Perto de 100%	60% antes, 20% durante e 15% depois	Praticamente paralelo
Sinal de Leser-Trélat	Queratoses seborreicas; muitas lembram os papilomas da Acantose Nigricans	Adenocarcinoma gastro-intestinal: 1 em cada 3 casos; processo linfoproliferativo: 1 em cada 5 casos	Não está bem estabelecido	Antes, durante e depois da descoberta do tumor maligno	Não está bem estabelecido
Eritema giratum repens	Hiperqueratose, infiltrado linfocítico da derme superficial	Carcinoma brônquico, geralmente (32%)	82%	Antes (80%)	Praticamente paralelo
Pênfigo paraneoplásico	Degeneração vacuolar, acantólise suprabasal, imunofluorescência directa revela IgG intercelularmente e na junção dermo-epidérmica	3 em 4 casos são processos linfoproliferativos: 42% não-Hodgkin, 29% leucemia linfocítica crónica	Perto de 100%	Antes (50%)	Paralelo com tumores benignos; não paralelo com tumores malignos

Tabela 5 – Adaptada de Chung et al, 2006.

Acantose Nigricans, Acantose Palmar, Papilomatose Cutânea Florida e o Sinal de Leser-Trélat

A Acantose Nigricans foi inicialmente descrita por Pollitzer e Janovsky separadamente, no famoso atlas Una International Atlas of Rare Skin Diseases em 1890 (Mekhail TM, Markman M, 2002).

A Acantose Nigricans é, provavelmente, o marcador cutâneo de neoplasia mais conhecido. Trata-se do protótipo do grupo de lesões dermatológicas paraneoplásicas papulo-escamosas. Estas consistem em pequenas (pápulas) ou grandes (placas) lesões dermatológicas elevadas/espessadas, hiperpigmentadas, aveludadas (Figuras 6 e 7). Ocorrem, predominantemente, em regiões intertriginosas – região axilar e região inguinal, no pescoço, nos mamilos, e no umbigo. Pode também afectar áreas flexoras, como os cotovelos, os joelhos e as articulações metacarpofalângicas e interfalângicas. Podem afectar a cavidade oral. Muito raramente, a erupção pode tornar-se generalizada (Callen, Jorizzo, 2000).

Figura 6 - Acantose Nigricans Maligna, localizada à região mamilar (adaptado de www.dermis.net).

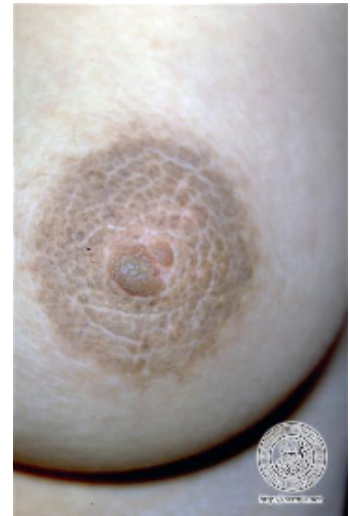


Figura 7 – Acantose Nigricans Maligna, localizada à região axilar (adaptado de www.dermis.net).

No que diz respeito às características histológicas, a maioria das alterações encontram-se ao nível da epiderme, que revela hiperqueratose, papilomatose, e acantose variável, com projecções alongadas para a derme. O estrato espinhoso é variavelmente espessado. A quantidade de melanócitos e de deposição de melanina está moderadamente aumentada. A coloração escura é devida, principalmente, à hiperqueratose (e não ao aumento de melanina) (Rogers DL, 1991; Stuart CA et al, 1998).

A classificação desta afecção compreende duas formas: benigna e maligna. A primeira pode ser hereditária ou adquirida. A Acantose Nigricans hereditária associa-se frequentemente a patologia endocrinológica, a obesidade (antigamente denominada pseudo-Acantose Nigricans) e a insulinoresistência. A Acantose Nigricans adquirida pode estar relacionada com doenças sistémicas ou drogas (Canjuga I et al, 2008). A Acantose Nigricans Paraneoplásica é muito menos frequente do que a forma benigna, tem uma instalação rápida e tende a abarcar áreas para além das típicas referidas (Cruz P e Hud J, 1992). Mekhail TM e Markman M (2002) consideram esta mesma classificação, em Acantose Nigricans Benigna e Maligna, com base nas associações clínicas. Referem ainda que o principal interesse desta entidade é o facto de, no que diz respeito à que se associa a neoplasia, assistir-se a um surgir em cena de lesões cutâneas de forma dramática, o que sinaliza uma doença subjacente de natureza geralmente fatal. A Acantose Nigricans Maligna está associada a tumor maligno nos adultos em quase 100% dos casos (Kaminska-Winciorek G et al, 2007). É a instalação, e não apenas a presença da Acantose Nigricans no adulto, que consiste em um sinal de mau prognóstico (Braverman IM, 2002). Associa-se, frequentemente, a tumores sólidos, como o carcinoma gástrico, mas também tem sido associada a outros tipos de cancro e/ou em outras localizações – pulmão, mama, ovário, tumor da bexiga de células de transição invasivo, frequentemente associados a manifestações orais (Callen e Jorizzo, 2000; Canjuga I, et al, 2008; Cairo F et al; 2001). O carcinoma hepatocelular está raramente associado (Kaminska-Winciorek G et al, 2007).

A Acantose Nigricans está associada a processos malignos intra-abdominais. Existem algumas descrições de Acantose Nigricans associada a processos malignos do foro ginecológico.

No que diz respeito a outras Síndromes Paraneoplásicas Cutâneas associadas, a Acantose Nigricans paraneoplásica surge muitas vezes associada ao sinal de Leser-Trélat e à Acantose Palmar (na literatura anglo-saxónica - tripe palms, por se tratar de uma lesão sediada na superfície palmar e por se assemelhar às vilosidades intestinais) (Figura 8).



Figura 8– Acantose Palmar (adaptado de www.doia.net).

Há autores que consideram os dois últimos sinais referidos uma variação clínica da primeira (Andreev VC, 1984); alguns autores acreditam que a Acantose Palmar não constitui uma entidade independente mas meramente uma manifestação da Acantose Nigricans (Braverman IM, 2002). Mekhail TM e Markman M (2002) consideram também que a Acantose Palmar consiste no termo descritivo da Acantose Nigricans das palmas. Está mais frequentemente associada a um tumor maligno. Mais importante ainda, muitas vezes precede o diagnóstico de um tumor novo ou recorrente.

Numa revisão de 77 doentes com Acantose Palmar, 94% ocorreram em doentes com cancro, e apenas 5 não apresentaram sinais de malignidade. A Acantose Palmar é frequentemente associada a Acantose Nigricans Maligna, (77%), embora possa ocorrer sem esta associação (23%). Nos doentes com cancro que apresentavam apenas Acantose Palmar, o cancro mais frequentemente associado era o carcinoma pulmonar (53%), enquanto que os doentes com Acantose Palmar e Acantose Nigricans apresentavam,

mais frequentemente, cancro gástrico (35% dos casos) ou pulmonar (11% dos casos). Também foram observados outros tumores sólidos. De destacar que, em 40% dos doentes, a Acantose Palmar foi a manifestação inaugural da doença subjacente. Deste estudo, assumiu-se que um doente com esta manifestação cutânea deve ser alvo de pesquisa de processo oncológico, em particular carcinoma pulmonar ou gástrico (Cohen PR e tal, 1989).

A histologia da Acantose Palmar assemelha-se à da Acantose Nigricans e à do sinal de Leser-Trélat, exibindo hiperqueratose, acantose e papilomatose (Sabir S, 1999).

Apenas foram descritos cinco casos de carcinoma do endométrio associado a Acantose Nigricans e/ou Acantose Palmar.

A associação de Acantose Nigricans (AN) ao sinal de Leser-Trélat (LT) e ao carcinoma gástrico é rara.

Relatos envolvendo instalação abrupta de Acantose Nigricans e Papilomatose Cutânea Florida (Figura 9) também envolvendo as membranas mucosas da boca e pálpebras, e queratodermia precedendo a descoberta de neoplasia devem solicitar uma busca imediata por neoplasia aquando do surgimento concomitante da Acantose Nigricans e do sinal de Leser-Trélat (Yeh JS et al, 2000).



Figura 9 – Papilomatose Cutânea Florida
(adaptado de www.dermis.net).

A Acantose Nigricans Maligna, a Acantose Palmar e o sinal de Leser-Trélat (Figura 10) podem ser observados na presença de neoplasia. Estão geralmente associados a uma neoplasia intra-abdominal. É muito raro assistir-se à existência simultânea dos três. Regista-se melhoria das dermatoses após o tratamento da neoplasia. (Pentenero M et al, 2006).

Kebría MM et al, num relato clínico de 2006, concluem que a presença de Acantose Nigricans em conjunto com a Acantose Palmar e o sinal de Leser-Trélat são altamente sugestivos de tumor maligno, devendo solicitar uma investigação extensiva.

Ginarte M et al (2001) advoga que embora a maior parte dos autores rejeite a existência do sinal de Leser-trélat, existem mais de 80 casos bem documentados na literatura. Vielhauer et al (2000) sugere que o sinal de Leser-Trélat seja um sinal de possível malignidade.



Figura 10 e 11 – Sinal de Leser-Trélat (adaptado de www.doia.net).

Braverman (2002) refere que a controvérsia a respeito do Sinal de Leser-Trélat deve-se não apenas à sua raridade mas também a outros aspectos, como sejam: a definição da palavra “erupção”; o número mínimo de erupções; a relação de aumento em tamanho que as queratoses seborreicas devem ter; e o facto de que quer o número de neoplasias quer as queratoses seborreicas aumentam com a idade. Para além disto, o clínico tem de se apoiar na memória do doente para determinar a rapidez com que as queratoses surgiram e/ou aumentaram de tamanho. O juízo clínico deve ser utilizado em casos individuais para determinar o quão emergente é a pesquisa de neoplasia em determinado indivíduo.

Para além da associação clínica entre o sinal de Leser-Trélat e a Acantose Nigricans, existem semelhanças histológicas entre as duas, uma vez que a queratose seborreica do Sinal de Leser-Trélat se assemelha aos papilomas da Acantose Nigricans. Alguns autores acreditam que o Sinal de Leser-Trélat é um estágio precoce da Acantose Nigricans. No entanto, outros, mantêm a ideia de que são entidades distintas, uma vez que o Sinal de Leser-Trélat não está descrito como associação primária com Acantose Nigricans Benigna (Yeh JS et al, 2000).

O aparecimento da associação sinal de Leser-Trélat e Acantose Nigricans constitui um dos argumentos a favor do reconhecimento do primeiro como verdadeira síndrome paraneoplásica (Schwartz RA, 1996).

Uma vez que quer a queratose seborreica, quer o cancro, são comuns nos idosos, nem sempre é fácil concluir da literatura ou de um doente que estamos a ver se o sinal está presente (Schwartz RA, 1996).

Sinais vermelhos que devem solicitar uma cuidadosa avaliação de doentes com Acantose Nigricans incluem perda de peso não intencional e rápida instalação da Acantose Nigricans. O envolvimento das mucosas é mais frequente em doentes oncológicos, bem como a Acantose Palmar, a papilomatose cutânea florida e o sinal de Leser-Trélat (Higgins SP, 2008). Outro autor afirma que estes três elementos são parte de um *continuum*, desenvolvido por uma via patogénica comum devida a uma malignidade subjacente, produzindo um factor semelhante ao EGF (Gheeraert P et al, 1991).

Advoga-se que um factor humoral produzido pelo tumor [o *transforming growth factor-alpha* (TGF- α)] seja responsável quer pela erupção aguda, quer pelas queratoses seborreicas monomórficas [Acantose Nigricans e Sinal de Leser-Trélat a ocorrerem em simultâneo] (Heaphy MR Jr et al, 2000).

A homeostasia da epiderme é regulada por uma constelação de factores que actuam via receptores específicos na superfície dos queratinócitos. Estes factores são normalmente libertados de uma forma parácrina ou autócrina. Contudo, existe uma rara condição na qual se acredita que o crescimento epidérmico é regulado por um mecanismo endócrino, isto é, por factores de crescimento sintetizados noutros tecidos que não a pele e libertados para a circulação: a Acantose Nigricans Maligna. Grandes quantidades de TGF- α vão estimular o queratinócito. Este factor de crescimento está estreitamente

relacionado com o EGF e liga ao mesmo receptor, EGFR. Esta ligação irá activar a via clássica *mitogen-activated protein kinase* (MAPK, ERK), um módulo de três proteínas-quinase que está organizado de uma forma hierárquica e é conhecido por regular funções celulares básicas como a proliferação, a diferenciação e a migração. Esta via, na regulação da proliferação e diferenciação, vai ter a seguinte acção: a actividade sustentada do ERK suprime e a inibição do ERK induz a diferenciação. A ligação do TGF- α ao EGFR leva à estimulação do ERK em muitos sistemas. Foi revelado por Western blot que os níveis de ERK estavam francamente elevados na pele da Acantose Nigricans Maligna. O equilíbrio perturbado entre a proliferação e a diferenciação dos queratinócitos epidérmicos é um sinal de muitas lesões cutâneas e assiste-se ainda à aurora da compreensão das vias de sinalização intracelulares envolvidas (Haase I e Hunzelmann N, 2002).

É comum a remissão das lesões cutâneas após o tratamento do tumor subjacente (Pentenero M et al, 2004).

Síndrome de Bazex (ou Acroqueratose Paraneoplásica)

Foi pela primeira vez descrita por Bazex e colegas, como um marcador de malignidade, em 1965. Estão descritos mais de cem casos na literatura.

As marcas típicas desta síndrome são placas psoriasiformes que, na maior parte dos doentes, tem uma apresentação simétrica. Favorece regiões acrais como as mãos e os pés, as hélices das orelhas, e o nariz (Kleyn et tal, 2006). De acordo com Bolognia et tal, num estudo de revisão, encontraram-se como locais acometidos: orelhas (79%), unhas (75%), nariz (63%), dedos (61%), palmas/mãos (58-57%), e região plantar/pés (51-50%). Os joelhos e os cotovelos, nesta revisão, exibiram lesões em menos de um quarto dos doentes e estas áreas foram atingidas numa fase avançada da doença.



Figuras 12 e 13 – Acroqueratose de Bazex (Adaptado de www.doia.net).

De forma a tornar o conceito claro, é de destacar que esta designação, síndrome de Bazex, corresponde a duas entidades distintas: a síndrome paraneoplásica cutânea, a que se reporta o presente artigo; e uma genodermatose caracterizada por atrofodermia folicular, hipotricose congénita e múltiplas malignidades de células basais (Moore RL e Devere TS, 2008). A acroqueratose paraneoplásica desenvolve-se progressivamente por três estágios. Os sinais cutâneos iniciais consistem em máculas eritematosas, violáceas, pobremente definidas, com um bordo finamente aderente, nas regiões acrais do corpo – dedos das mãos e dos pés, orelhas e nariz. Uma reacção paroníquia também é comum.



Figura 14 – Síndrome de Bazex (adaptado de www.doia.net).

Deve ser feita uma biopsia de pele, embora as características histológicas não sejam diagnósticas (Kleyn CE et al, 2006). O exame histológico das lesões papulo-escamosas revela hiperqueratose, paraqueratose, acantose, queratinócitos disqueratósicos e uma infiltração mononuclear perivascular (Bologna JL et al, 1991).

Numa revisão de 93 doentes, dos quais 89 eram indivíduos do sexo masculino e 4 eram do sexo feminino, com idades entre os 60 e os 70 anos, respectivamente, afectados por esta síndrome, a maioria apresentava carcinoma de células escamosas do tracto superior aerodigestivo. 93% (105 em 113) doentes numa série eram homens e 48% (54 em 113) apresentavam carcinoma de células escamosas da orofaringe ou a laringe. O carcinoma de células escamosas pode originar-se no pulmão, no esófago, no timo, na vulva, ou em uma localização primária desconhecida, contando para os 39 casos restantes (Bologna J, 1995). Frequentemente, são identificadas metástases em gânglios cervicais (Crosby, 1998). Bologna et al, em 1991, destaca que metástases para os gânglios cervicais a partir de localizações desconhecidas da cabeça e do pescoço foram o sinal de apresentação em 10 casos, de 93.

Embora a erupção seja classicamente assintomática, o prurido pode ser uma queixa (Ellis DL et al, 1987).

O mecanismo fisiopatológico desta síndrome permanece no campo especulativo. Uma teoria propõe que anticorpos circulantes contra o tumor exibam reacção cruzada contra os queratinócitos e antigénios de membrana basal (semelhante ao processo que se verifica no Pênfigo Paraneoplásico). Isto poderia levar a lesão da epiderme ou da membrana basal. Outra possibilidade é a resposta imune imune mediada por células T aos antigénios tumorlike presentes na epiderme. O mais intrigante é o conhecimento de que o carcinoma de células escamosas sintetiza e secreta factores de crescimento autócrinos para queratinócitos humanos, TGF-alfa e IGF-1 (insulin-like growth factor 1). A expressão excessiva destes factores de crescimento e receptores pelo tumor pode levar a hiperplasia da epiderme (Stone SP e Buescher LS, 2005).

Acroqueratose paraneoplásica de Bazex é um distinto marcador cutâneo de neoplasia supra-diafragmática (Sharma V et al, 2006). Um artigo de revisão apurou que, de entre

os casos de Bazex incluídos na sua pesquisa, em todos se encontrara uma neoplasia associada (Valdivieso M, 2005) . A sua importância advém do facto de os achados cutâneos precederem em meses a instalação dos sintomas referentes a uma neoplasia oculta, na maioria dos casos (Sharma V et al, 2006).

Testes diagnósticos podem incluir, inicialmente, radiografia de tórax, hemograma, transaminases, endoscopia digestiva alta, e TC toracoabdominal. É raro dar-se a remissão dos sinais cutâneos sem haver lugar a tratamento adequado da neoplasia subjacente (Bologna JL, 1995). O tratamento da Acroqueratose paraneoplásica consiste no tratamento da neoplasia subjacente. A recorrência das lesões cutâneas pode ser indicativo da recidiva do tumor (El Sayed F et al, 2006).

Eritema giratum repens

Foi pela primeira vez descrito em 1952, por Gammel. A relação homens:mulheres é de 2:1, e a idade média de instalação é 63 anos. Todos os casos relatados correspondem a indivíduos caucasianos (Eubanks LE et al, 2001). A incidência mais elevada do Eritema giratum repens nesses grupos, reflecte provavelmente a maior frequência e os tipos de neoplasia nestas populações (Weenig et al, 2008). O Eritema giratum repens trata-se de uma erupção alarmante de bandas eritematosas concêntricas em grande parte da superfície corporal, poupando apenas as mãos, os pés e a cara (Boyd AS et al, 1992). A banda parece crescer a uma velocidade de cerca de 1 cm por dia (Tyring SK, 1993). É, muitas vezes, francamente pruriginosa. Quando a neoplasia subjacente é tratada, as queixas de prurido esbatem-se (Appell ML et al, 1988). Os elementos histológicos que eventualmente permitem a identificação desta síndrome centram-se na epiderme e na derme superficial. São eles: hiperqueratose, paraqueratose, acantose, e espongiose (Boyd AS, 1992). Também se assiste a um infiltrado linfocitário da derme superficial (White JW Jr, 1985). Este encontra-se presente em torno dos vasos do plexo superficial, e está muitas vezes associado a edema moderado das papilas da derme (Kleyn CE et al, 2006). Não ocorre vasculite, mas o endotélio capilar parece dilatado. Mastócitos, eosinófilos, edema das papilas da derme pode estar presente em graus variáveis (Boyd AS, 1992).

Os achados histopatológicos são inespecíficos. Imunofluorescência directa revela, por vezes, na zona da membrana basal, C3, C4 e imunoglobulina G. Embora a etiologia permaneça desconhecida, uma resposta imune é postulada. O tumor pode, quimicamente, alterar os componentes normais do tecido em volta, capacitando-os de antigenicidade. Estes auto-antígenios podem mimetizar proteínas cutâneas normais, o que poderia resultar numa resposta inflamatória dirigida ao tumor mas também reactividade cruzada com moléculas cutâneas e causando um distúrbio inflamatório cutâneo. Esta teoria é apoiada por documentação de deposição de IgG e de C3 na membrana basal de pele acometida e da membrana basal brônquica, num caso associado com cancro de pulmão. Tem sido dado destaque aos fibroblastos nos eritemas inflamatórios, uma vez que eles migram, tipicamente, na cicatrização das feridas – mas, aqui, o seu desempenho é meramente especulativo. Caux et tal provaram que os fibroblastos lesionais existentes no seu doente tinham um fenótipo consistente com miofibroblastos, baseados no padrão de coloração citosquelético (vimentina e alfa-actina do músculo liso elevadas), comparativamente com áreas de pele sã. Doentes que desenvolvem esta erupção clássica devem ser encarados como doentes com carcinoma oculto e deve ser procurado, activamente, um processo neoplásico (Chung VQ et tal, 2006). De referir ainda que, geralmente, os depósitos de IgG e de C3 ao longo da membrana basal correspondem a um padrão menos regular que o do pênfigo bolhoso (Kleyn CE et tal, 2006).

O Eritema giratum repens é uma das dermatoses paraneoplásicas mais específicas, encontrando-se uma associação a neoplasia em 82% dos casos. O carcinoma brônquico (32%) é a malignidade mais comum, seguindo-lhe o carcinoma do esófago (8%) (Eubanks LE et tal, 2001). Geralmente, a erupção precede a detecção da neoplasia em 1 mês a dois anos (Appell ML et tal, 1988). Embora tenha sido considerado um sinal específico de cancro, relataram-se quatro casos a que não se associaram neoplasias (Braverman IM, 2002).



Figura 15 – Eritema Giratum Repens (adaptado de www.medscape.com).

Pênfigo Paraneoplásico

Esta doença vesiculo-bolhosa, com auto-anticorpos característicos, foi descrita pela primeira vez em 1990. (Helm TN et al, 1993).

O Pênfigo Paraneoplásico, PNP, é uma doença acantolítica mucocutânea auto-imune associada a neoplasia (oculta ou diagnosticada). Os doentes com PNP geralmente apresentam lesões mucosas erosivas dolorosas associadas a erupções papulo-escamosas e/ou liquenóides que muitas vezes evoluem para bolhas. O acometimento palmoplantar é comum nestes doentes (Fauci AS et al, 2008). O sinal de Nikolskiy, descrito por Piotr Vasiliyevich Nikolskiy em 1894, é um sinal bem-conhecido, que pode ser útil no diagnóstico de doenças bolhosas acantolíticas ou epidermonecróticas (Wolff K et al, 2005). A sensibilidade do sinal de Nikolskiy “directo” (38%) é menor do que a da forma “marginal”; a especificidade do sinal de Nikolskiy “directo” (100%) é maior do que a da forma “marginal” (94%) no diagnóstico de pênfigo num estudo encetado por Uzun S e Durdu M.

O quadro histológico desta entidade corresponde, em muitos aspectos, a um híbrido entre o pênfigo vulgar e o eritema multiforme.

Classicamente, a acantólise suprabasal, a degeneração da interface vacuolar com necrose dos queratinócitos, e o infiltrado inflamatório liquenóide associado compreendem as características histológicas do Pênfigo Paraneoplásico (Robinson ND et al, 1999 e Boyce S e Harper J, 2002). O infiltrado do epitélio escamoso estratificado resulta da acantólise, perda de adesão intercelular, induzido por auto-anticorpos anti-desmogleínas (Nousari HC et al, 1999). Pela imunofluorescência directa, observam-se depósitos de IgG e de C3, entre as células da epiderme e também num padrão linear ao longo da junção dermo-epidérmica. Tal como o Pênfigo Vulgar, a imunofluorescência indirecta revela anticorpos contra a membrana intercelular e contra a membrana basal circulantes. Enquanto que o soro dos doentes com Pênfigo Paraneoplásico reage contra o epitélio de transição, o soro dos outros doentes com doenças bolhosas, não (Boyce S e Harper J, 2002).

São apresentados os critérios propostos por Camisa e Helm para esta dermatose paraneoplásica (Tabela 6).

Critérios MAJOR
Erupção polimórfica cutânea Existência de tumor maligno associado Padrão de imunoprecipitação específico
Critérios minor
Evidência histológica de acantólise
Depósitos de anticorpos anti-IgG e anti-C3 à imunofluorescência directa na membrana intercelular e basal
Depósitos de anticorpos anti-desmoplaquina à imunofluorescência indirecta

Tabela 6 – Critérios propostos por Camisa e Helm para o diagnóstico de PNP (adaptado de NEJM, 1990;323:1729).

As membranas mucosas estão primariamente e mais severamente envolvidas. As lesões combinam características de pênfigo vulgar e eritema multiforme clínica, histológica e imunopatologicamente. As características mais proeminentes consistem em erosões orais e conjuntivas graves (Wolff K et al, 2005). De referir que o acometimento oral, num estudo de 163 casos de pênfigo paraneoplásico, constituíram, em 45% dos casos, a apresentação inicial (Kaplan I et al, 2004).



Figura 16 – Queilite erosiva, um achado do Pênfigo Paraneoplásico, muito pouco responsivo ao tratamento.



Figura 17 - Rash acral com morfologia liquenóide ou eczematosa, associada a distrofia ungueal.

Importa ressaltar que, não raras vezes, surgem na prática clínica geral doenças bolhosas e que estas geralmente não são acompanhadas por cancro. No entanto, não há dúvida que podem estar associadas a neoplasia e podem acompanhar o desenvolvimento de tal entidade. Dever-se-á considerar esta hipótese se um doente revelar uma instalação atípica da doença bolhosa ou do seu decurso ou se surge num doente idoso (Braverman IM, 2002). Biópsias da pele lesada revelam combinações variadas de acantólise, necrose dos queratinócitos e dermatite de interface vacuolar. A microscopia de imunofluorescência directa da pele de doentes mostra depósitos de IgG e complemento na superfície dos queratinócitos, bem como imunorreagentes (variavelmente) semelhantes na zona da membrana basal epidérmica (Fauci AS et al, 2008). O conceito de pênfigo paraneoplásico evoluiu a partir de uma observação inicial em que se constatou que o pênfigo ocorre mais frequentemente em indivíduos afectados por neoplasia conhecida. Isto levou ao reconhecimento, em 1990, por Anhalt et al, de uma doença bolhosa única com um perfil de autoanticorpos característico. Desde então, outros autoanticorpos têm sido detectados (Wade MS e Black MM, 2005). Os autoantígenos identificados incluem proteínas citoplasmáticas da família das plaquinas: envoplaquina (210 kD), periplaquina (190 kD), plectina (aproximadamente 500 kD), desmoplaquina I (250 kD), desmoplaquina II (210 kD) e antígeno 1 para o penfigóide bolhoso (BPAG1) (230 kD). São também auto-antígenos alvo nesta doença: as

caderinas desmossómicas – desmogleínas 1 e 3, as desmocolinas 2 e 3, bem como o antigénio penfigóide bolhoso 2 e um antigénio transmembranar indeterminado de 179-kD. A taxa de mortalidade é superior a 90%. (Preis K, Kárpáti S. ; Zhu X, Zhang; 2007). Barnadas et al, num estudo recente, admitiram que a presença de imunorreagentes nas estruturas anexas sugerem que as desmoplaquinas podem ser mais fortemente expressas nos anexos cutâneas do que na epiderme, facilitando a visualização de depósitos de anticorpos. Foi constatado por Zhu X e Zhang B que os autoanticorpos que reagem às proteínas epidérmicas são directamente produzidas pelas células dos tumores associados. Na maioria dos casos (84%), o Pênfigo Paraneoplásico tem sido associado a neoplasia hematológica, principalmente: linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, e doença de Castleman. Outras neoplasias são o timoma, a macroglobulinémia de Waldenstrom, o adenocarcinoma do pulmão, o linfoma folicular e sarcomas retroperitoneais (Kaplan I et al, 2004). Os tumores mais frequentemente associados ao Pênfigo Paraneoplásico, por ordem decrescente, são: linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, doença de Castleman, timoma, sarcomas retroperitoneais e Macroglobulinemia de Waldenström's (Nousari HC, 1999).

Encontra-se frequentemente bronquiolite obliterante nesta síndrome, podendo esta ser responsável por insuficiência respiratória e morte. – a morte por atelectasia pulmonar é característica do PNP (Nousari HC et al, 1999). A detecção precoce, a remoção do tumor e a administração endovenosa de imunoglobulina são críticas para o tratamento desta síndrome (Zhu X, Zhang B, 2007).

As lesões clínicas do Pênfigo Paraneoplásico podem lembrar o pênfigo, o penfigóide, o eritema multiforme, a doença enxerto-vs-hospedeiro, e o líquen plano. Um denominador comum em todos os doentes é a ocorrência concomitante de tumor sistémico, oculto ou confirmado. É imperativo confirmar o diagnóstico através da microscopia, onde a clivagem suprabasal intraepidérmica, a acantólise epidérmica, os queratinócitos disqueratósicos e alterações vacuolares na epiderme basal, dermatite interfacial e exocitose epidérmica podem ser vistas. Para além disso, a deposição de imunoglobulina G e complemento nos espaços intercelulares epidérmicos, detectada por imunofluorescência directa ou indirecta, é igualmente crucial para a confirmação diagnóstica (Sehgal VN e Srivastava G, 2009).

Estudos recentes (Nguyen VT et al, 2001) sugerem que o pênfigo paraneoplásico seja uma síndrome heterogénea auto-imune envolvendo inúmeros órgãos internos e que os mecanismos patofisiológicos mediadores de lesões cutâneas, mucosas e internas não sejam limitados a autoanticorpos com vista a atingir moléculas de adesão. Na verdade, concluiu-se aqui que a doença paraneoplásica de adesão epitelial representa apenas uma manifestação da síndrome heterogénea auto-imune em que os doentes, para além da oclusão das pequenas vias aéreas e da deposição de autoanticorpos em diferentes órgãos, podem apresentar um espectro de pelo menos cinco variantes mucocutâneas distintas clínica e imunopatologicamente (i.e., pênfigo-like, penfigóide-like, eritema multiforme-like, enxerto-vs-hospedeiro-like, e líquen-plano-like). Foi sugerido que o termo síndrome multiórgão auto-imune paraneoplásica fosse aplicado. Os mecanismos desta síndrome envolvem respostas da auto-imunidade quer celular, quer humoral. Os antígenos de membrana epitelial que não DSG1 ou DSG3 são visados pelos efectores da auto-imunidade da referida síndrome (Nguyen VT et al, 2001).

Em relação à ocasião de instalação da síndrome paraneoplásica, 50% instala-se antes do diagnóstico da neoplasia.

A avaliação inicial para um doente que apresente esta manifestação cutânea tão marcada deverá passar por uma anamnese extensa e cuidada, bem como um adequado exame físico – do fígado, do baço, dos nódulos linfáticos. A investigação laboratorial deve incluir hemograma completo, electroforese das proteínas do soro, TC toracoabdominopélvica (Anhalt GJ, 1997).

Discussão e Conclusões

Numa ocasião em que pela Europa se questiona a relação custo-benefício de rastreios, não é sustentável ignorar elementos semiológicos que poderão, eventualmente, orientar a procura de um processo maligno – uma síndrome paraneoplásica cutânea. Encarando o paradigma demográfico actual, e analisando as tendências de morbimortalidade entre a população geriátrica, é incontestável que a patologia tumoral continuará a assaltar a realidade do médico de cuidados primários, bem como o médico de cuidados diferenciados.

Sabe-se que, na população em geral, a incidência das dermatoses paraneoplásicas cutâneas é de 1%. Assim, e mesmo desconhecendo os números relativos à incidência nos idosos, por ser este grupo tão afoito a processos malignos, extrapola-se que será o mais acometido por estas dermatoses. Assim sendo, e embora admitindo a sua raridade, as síndromes paraneoplásicas cutâneas podem ser a carta de apresentação de algumas neoplasias, de forma fulgurante e inesperada.

Habitualmente, o tumor relacionado com estas dermatoses é um tumor de mau prognóstico. A omissão do diagnóstico de síndrome paraneoplásica cutânea atrasará o diagnóstico da causa subjacente, o que terá um impacto negativo na mortalidade e morbidade do doente.

Uma etiologia uniforme para SPN cutâneas é improvável, dada a diversidade de manifestações paraneoplásicas. Embora a patogénese seja insuficientemente compreendida, vários mecanismos estarão envolvidos, desde a produção de hormonas biologicamente activas, factores de crescimento, e outros mediadores não identificados pelo tumor, a outras interacções induzidas pelos anticorpos contra o antigénio tumoral.

No que diz respeito às manifestações paraneoplásicas cutâneas, em particular, aquelas que se revestem de forte associação com um processo maligno interno, que precedem a descoberta da neoplasia, e que podem ser a manifestação inicial de um tumor, sólido ou hematológico, como sejam a Acantose Nigricans Maligna, a Síndrome de Bazex, o Pênfigo Paraneoplásico, podem ser uma mais valia para o diagnóstico precoce de uma neoplasia na população geriátrica. Sem a pretensão de se constituírem instrumentos de primeira linha, o diagnóstico “Síndrome Paraneoplásica Cutânea” deve requerer a procura incansável de uma causa latente.

Seria interessante investigar a incidência, na população geriátrica portuguesa, de Síndromes Paraneoplásicos Cutâneos.

Referências Bibliográficas

Agostara B, Carruba G, Usset A (2008) The management of cancer in the elderly: targeted therapies in oncology. *Immun Ageing* Dec 30;5:16.

Ahmed N, Mandel R, Fain MJ (2007) Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med.* 120(9):748-53.

Aksu G, Karadeniz A. (2006) Cutaneous paraneoplastic syndrome (acrokeratosis paraneoplastica) preceding squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *N Z Med J.* Jun 2;119(1235):

Andreev VC (1984). Malignant acanthosis nigricans. *Semin Dermatol* 3(4):265-72.

Anhalt GJ (1997). Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 12:77-96.

Anisimov VN (2002). Aging and carcinogenesis. *Adv Gerontol* 10:99-125.

Antoine JC, Camdessanché JP (2007). Paraneoplastic neurological syndromes. *Presse Med,* 36(10Pt2):1418-26.

Appell ML, Ward WQ, Tyring SK (1988). Erythema gyratum repens: a cutaneous marker of malignancy. *Cancer* 62:548-50.

Badawi RA, Birns J, Watson T, Kalra L (2005). Growth factors and their relationship to neoplastic and paraneoplastic disease. *Eur J Intern Med.* Apr;16(2):83-94.

Badawi RA, Birns J, WatsonT, Kalra L (2005). Growth factors and their relationship to neoplastic and paraneoplastic disease. *Eur J Intern Med* 16(2):83-94.

Balducci L, Extermann M (2000). Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist.* 5(3):224-37.

Balducci L. Geriatric Oncology (2003). Critical reviews in Oncology-Hematology 46(3):211-20.

Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century (2000). Eur J Cancer. Sep;36(14):1741-54.

Barnadas MA et al (2009). Paraneoplastic pemphigus with negative direct immunofluorescence in epidermis or mucosa but positive findings in adnexal structures. J Cutan Pathol. Jan;36(1):34-8.

Berner U et al (2003). Paraneoplastic syndromes: detection of malignant tumors using [(18)F]FDG-PET. Q J Nucl Med. Jun. 47(2):85-9.

Bologna JL (1995). Bazex syndrome: acrokeratosis paraneoplastica. Semin Dermatol 14(2):84-9.

Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL (1991). Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. Medicine 70:269-80.

Boyce S e Harper J (2002). Paraneoplastic dermatoses. Dermatol Clin 20:523-32.

Boyd AS, Neldner KH, Menter A (1992). Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. J Am Acad Dermatol 26(5 Pt 1):757-62.

Braverman IM (2002). Skin manifestations of internal malignancy. Clinics in Geriatric Medicine.

Brenner H, Francisci S, Angelis RD, Marcos-Gragera R, Verdecchia A, Gatta G, Allemani C, Ciccolallo L, Coleman M, Sant M (2008). The EURO CARE-4 Working Group. Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. Eur J Cancer.

Brenner S, Tamir E, Maharshak N, et al (2001). Cutaneous manifestations of internal malignancies. Clin dermatol 19:290-7.

Cairo F et al (2001). Oral Acanthosis nigricans as a marker of internal malignancy. A case report. *J Periodontol* 72(9):1271-5.

Callen J (2003). Dermatologic Signs of Systemic Diseases. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology*. St Louis: Mosby P712-3 [chapter 53].

Camisa C, Helm TN. (1993). Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol*:129:883-6.

Canjuga I, Mravak-Stipetić M, Kopic V, Galić J (2008). Oral acanthosis nigricans: case report and comparison with literature reports. *Acta Dermatovenerol Croat*. 16(2):91-5.

Caux F, Lebbe C, Thomine E, et al (1997). Erythema gyratum repens. A case study with immunofluorescence, immunoelectron microscopy and immunochemistry. *Br J Dermatol* 131: 102-7.

Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V (2006). Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol*:54:745-62).

Cohen PR, Grossman ME, Almeida L, Kurzrock R (1989). Tripe palms and malignancy. *J Clin Oncol*. May;7(5):669-78.

Crawford J, Cohen HJ (1984). Aging and neoplasia. *Ann Rev Gerontol Geriatr*. 4:3-32.

Cruz P, Hud J (1992). *J Invest Dermatol*. Excess insulin binding to insulin-like growth receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. 98: 82-5.

El Sayed F, Dhaybi R, Ammouy A, El Haddad B, Bazex J (2006). The syndrome of bazex or acrokeratosis paraneoplastica. *J Med Liban*. Jan-Mar;54(1):28-31.

Ellis DL, Kafka SP, Chow JC, Nanney LB, et al (1987). Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat, and multiple acrochordons: a possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*; 317: 1582-7.

Eubanks LE, McBurney E, Reed R (2001). Erythema gyratum repens. *Am J Med Sci* 321:302-5.

Fauci AS et al (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17.ed, Mc-Graw-Hill.

Ferlito A, Rinaldo A (2007). Paraneoplastic syndromes in patients with cancer of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 116(7):502-13.

Ferrucci L, Guralnik JM, Cavazzini C, Bandinelli S, Lauretani F, Bartalli B, Repetto L, Longo DL (2003). The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology. *Critical reviews in Oncology-Hematology* 46(2):127-37.

Fitzpatrick JE, Aeling JL (2000). *Dermatology Secrets*. Hanley & Belfus; 2 edition November 28.

Ghirinelli F, Ladoire S, Manckoundia P, Chauffert B, Solary E, Besancenot JF, Pfitenmeyer P (2005). Prise en charge des cancers solides et des hemopathies malignes du sujet age: l'oncogeriatric une discipline en devenir. *Revue de Medecine Interne*, 26(3):216-25.

Ginarte M et al (2001). Sign of Leser-Trélat associated with adenocarcinoma of the rectum. *European Journal of Dermatology*. 11(3):251-3.

Haase I e Hunzelmann N (2002). Activation of Epidermal Growth Factor Receptor/ERK Signaling Correlates with Suppressed Differentiation in Malignant Acanthosis Nigrans. *Journal of Investigative Dermatology* 118, 891–893.

Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program (2007). *The Oncologist*. 12:20-37.

Heaphy MR Jr et al (2000). The sign of Leser-Trélat in a case of adenocarcinoma of the lung. *Am Acad Dermatol*. Aug;43(2 Pt 2):386-90.

Helm TN, Camisa C, Valenzuela R, Allen CM (1993). Paraneoplastic pemphigus. A distinct autoimmune vesiculobullous disorder associated with neoplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* Feb;75(2):209-13.

Higgins SP (2008). Acanthosis nigricans: A practical approach to evaluation and management. *Dermatology Online Journal*:14 (9): 2.

Nousari HC, Deterding R, Wojtczack H, Aho S, Uitto J, Hashimoto T, e Anhalt GJ (1999). The Mechanism of Respiratory Failure in Paraneoplastic Pemphigus. *NEJM*: 340:1406-1410.

Hurria A, Lachs MS, Cohen HJ, Muss HB, Kornblith AB (2006). Geriatric assessment for oncologists: rationale and future directions. *Critical reviews in Oncology-Hematology*:59(3):211-7.

Ihde DC (1987). Paraneoplastic syndromes. *Hosp Pract (Off Ed)*:22:105-12, 117-24.

Inouye SK, Studenski K, Tinetti ME, Kuchel GA (2007). Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 55(5):780-91.

John WJ, Patchell RA, Foon KA (1997). Paraneoplastic syndromes, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) : *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (ed 5) . Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, pp 2397-2422.

Johnni Hansen (1998). Common cancers in the elderly. *Drugs and aging*:13(6)467-478.

Kaminska-Winciorek G, Brzezinska-Wcislo L, Lis-Swiety A, Krauze E. Paraneoplastic type of acanthosis nigricans in patient with hepatocellular carcinoma (2007). *Adv Med Sci.* 52:254-6.

Kaplan I et al (2004). Neoplasms associated with Paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncology*: 40: 553-62.

Klepin H et al (2009). Geriatric assessment in older patients with breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. Feb;7(2):226-36.

Kleyn CE et al (2006). Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Am J Clin Dermatol*:7(2):71-84.

Kurzrock R, Cohen PR (1995). Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumors. *Am J Med*. Dec;99(6):662-71.

Maul RW, Gearhart PJ (2009). Women, autoimmunity, and cancer: a dangerous liaison between estrogen and activation-induced deaminase? *J Exp Med* Jan 16. 206(1):11-3.

Mekhail TM, Markman M (2002). Acanthosis Nigricans with endometrial carcinoma: case report and review of literature. *Gynecol Oncol* 84(2):332-4.

Miki C, Kusunoki M, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Buckels JA, McMaster P (2008). Remodeling of the immunoinflammatory network system in elderly cancer patients: implications of inflamm-aging and tumor-specific hyperinflammation. *Surg Today*. 38(10):873-8.

Minelli A, Bellezza I, Conte C, Culig Z (2008). Oxidative stress-related aging: A role for prostate cancer? *Biochim Biophys Acta*. Dec 11.

Misra D, Seo PH, Cohen HJ (2004). Aging and cancer. *Clinical advances in Hematology and Oncology*: 2(7):457-65.

Monfardini S, Yancik R (1993). Cancer in the elderly: meeting the challenge of an aging population. *J Nat Cancer Inst*. 85:532-8.

Moore RL, Devere TS (2008). Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*. 17-29.

Nathanson L, Hall TC (1997). Introduction: paraneoplastic syndromes. *Seminars in Oncology*;24, 265-268.

Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, Webber RJ, Pittelkow MR, Lynch PJ, Grando SA (2001). Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol*. Feb;137(2):193-206.

Pentenero M, Carrozzo M, Pagano M, Gandolfo S (2004). Oral acanthosis nigricans, tripe palms and sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol*. Jul;43(7):530-2.

Preis K, Kárpáti S (2007). Paraneoplastic pemphigus. *Orv Hetil*. 27;148(21):979-83]

Río Ramírez MT, Casado López ME, Peirón Puyal MJ, Peñas Herrero JM (2007). Pulmonary adenocarcinoma and Bazex syndrome (paraneoplastic acrokeratosis). *Arch Bronconeumol*. Jan;43(1):46-8.

Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS (1999). The new pemphigus variants [comment]. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:649-71; quiz672-3.

Rogers DL (1991). Acanthosis Nigricans. *Semin Dermatol*; 10:160-3.

Rubenstein M, Duvic M (2006). Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol*. Mar;45(3):251-6.

Sabir S, James W, Schuchter LM (1999). Cutaneous manifestations of cancer (melanoma and other skin neoplasms). *Cur Opin Oncol*;11(2):139-48.

Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T (2008). Activation of innate immunity system during aging: NK-kB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res Rev*. 7(2):83-105.

Schwartz RA (1996). Sign of Leser-Trélat. *J Am Acad Dermatol*. Jul;35(1):88-95.

Sehgal VN, Srivastava G (2009). Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol*. Feb;48(2):162-9.

Sergio G (2008). Exploring the complex relations between inflammation and aging (inflamm-aging): anti-inflamm-aging remodeling of inflamm-aging, from robustness to frailty. *Inflamm Res*, 2008. 57(12):558-63.

Sharma V, Sharma NL, Ranjan N, Tegta GR, Sarin S (2006). Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome): case report and review of literature. *Dermatol Online J*. Jan 27;12(1):11.

Stein JH, Robert A, O'Rourke, Merle A. Sande, Martin A. Samuels, John M. Eisenberg (1998) *Internal medicine*, Edição de Elsevier Health Sciences.

Stone SP e Buescher LS (2005). Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clinic in Dermatology*. 23, 31-306.

Stuart CA, Driscoll MS, Lundquist KF, et al (1998). Acanthosis Nigricans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*; 9:407-18.

Tallis RC, Fillit HM (2002). *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Churchill Livingstone; 6th Revised edition

Terret C, Albrand G, Jeanton M, Courpron P, Droz JP (2006). Quoi de neuf dans l'organisation de l'oncogériatrie? *Bulletin du Cancer*; 93(1):119-23.

Terret C, Gaujard S, Droz JP (2003). Current views in Geriatric Oncology. *Bulletin du Cancer*. 90(1):93-6.

Terret C, Zulian G, Droz JP (2004). Statements on the interdependence between the oncologist and the geriatrician in geriatric oncology. *Critical reviews in Oncology-Hematology*: 52(2):127-33.

Topinková E (2008). Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab.* 52 Suppl 1:6-11.

Troiani T, Bianco R, Orditura M, Morgillo F, Martinelli E, Morelli MP, Cascone T, Tortora G (2006). Interaction between the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways: a rational approach for multi-target anticancer therapy. *Ann Oncol.* Jun;17 Suppl 7:vii109-14.

Tyring SK (1993). Reactive erythemas: erythema annulare centrifugum and erythema gyratum repens. *Clin Dermatol.* 11:135-139.

Uzun S, Durdu M (2006). The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* Mar;54(3):411-5. Epub 2005 Dec 27.

Valdivieso M, Longo I, Suarez R, et al (2005). Acrokeratosis paraneoplastica: Bazex syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 19(3):340-4.

Vielhauer et al (2000). The sign of Leser-Trélat: a paraneoplastic cutaneous syndrome that facilitates early diagnosis of cancer. *European Journal of Medical Research.* 5(12):512-6.

Wade MS, Black MM (2005). Paraneoplastic pemphigus: a brief update. *Australas J Dermatol*:46(1):1-8; Quiz 9-10.

Wallach PM, Flannery MT, Stewart JM (1992). Paraneoplastic syndromes for the primary care physician. *Prim Care*; 19:727-46.

Weenig et al (2008). Dermal and pannicular manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*: 26: 31-43.

Weiss P, O'Rourke ME (2000). Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Clin J Oncol Nurs.* 4(6):257-62.

White HK, Cohen HJ (2008). The older cancer patient. *Nurs Clin North Am.* Jun;43(2):307-22.

White JW Jr (1985). Gyrate erythema. *Dermatol Clin*;3:129-39.

Wolff K et al (2005). *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology*, 5^{ed}. McGraw Hill. USA.

Yancik R, Ries LA (1994). Cancer in older persons. *Cancer*:74:1995-2003.

Yang Q (2008). Cellular senescence, telomere recombination and maintenance. *Cytogenet Genome Res*.122(3-4):211-8.

Yashin AI, Akushevich I, Arbeev K, Akushevich L, Kulminski A, Ukraintseva S (2009). Studying health histories of cancer: A new model connecting cancer incidence and survival. : *Math Biosci*.

Yeh JS et al (2000). Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. *J Am Acad Dermatol*. Feb;42(2 Pt 2):357-62.

Zhu X, Zhang B (2007). Paraneoplastic pemphigus. . *J Dermatol*. Aug;34(8):503-1.

Zuffa M, Rusnák I, Kubancok J, Horváth A, Devecka D, Kycina J, Jedlicka B (1990). Paraneoplastic syndromes in internal medicine. *Vnitr Lek* 36:246-53.