



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

EVA MARIA MIRANDA CRUZ SILVA DE FIGUEIREDO

***SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS NA NEOPLASIA
DO PULMÃO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR^a SARA ELISABETE MARTA OLIVEIRA SILVA FREITAS

FEVEREIRO DE 2012

Resumo

Introdução: O cancro do pulmão, em particular, o cancro do pulmão de pequenas células é a malignidade que mais frequentemente causa síndromes paraneoplásicas. As síndromes paraneoplásicas podem ser a primeira manifestação ou primeiro sinal de recorrência de um cancro subjacente. Assim, o seu conhecimento é de primordial importância na abordagem destes doentes.

Objectivos: Descrever as principais Síndromes Paraneoplásicas associadas ao carcinoma do pulmão, com especial enfoque na fisiopatologia e no diagnóstico clínico destas entidades.

Desenvolvimento: A abordagem deste tema centra-se na elevada incidência do cancro do pulmão e na importância das síndromes paraneoplásicas que o podem acompanhar. Neste artigo são descritas várias síndromes paraneoplásicas associadas a cancro do pulmão. Através de uma pesquisa realizada na Pubmed foram obtidos cerca de 150 artigos, dos quais seleccionei 80 pela leitura do *abstract* e data de publicação. Utilizei para o desenvolvimento deste tema 45 artigos.

Conclusão: As várias síndromes paraneoplásicas associadas à neoplasia do pulmão podem surgir antes de qualquer outra manifestação, simultaneamente ou após outros sinais/sintomas, estas síndromes podem ocasionar morbidade adicional e indicar melhor ou pior prognóstico nestes doentes. Geralmente, as síndromes paraneoplásicas podem ser aliviadas com o tratamento bem sucedido do tumor.

Palavras-chave: cancro do pulmão, cancro do pulmão de pequenas células, síndromes paraneoplásicas, fisiopatologia, diagnóstico

Abstract

Introduction: Lung cancer, particularly small cell lung cancer, is the most common malignancy causing paraneoplastic syndromes. Paraneoplastic syndromes can be the first manifestation or the first sign or recurrence of an underlying cancer. Thus, his knowledge is of paramount importance in the management of these patients.

Objectives: Describe the main Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer, with special focus on the pathophysiology and clinical diagnosis of these entities.

Development: The approach of this theme focuses on the high incidence of lung cancer and the importance of paraneoplastic syndromes that may follow. Several paraneoplastic syndromes associated with lung cancer are described in this article.

Through a survey conducted in Pubmed were obtained about 150 articles, 80 of which were selected by reading the abstract and publication date. I had used, to develop this theme, 45 articles.

Conclusion: The several paraneoplastic syndromes associated with lung cancer can occur before any other event, simultaneously or after other signs / symptoms, these syndromes may cause additional morbidity and indicate better or worse prognosis in these patients. Generally, paraneoplastic syndromes can be relieved with the successful treatment of the tumor.

Keywords: lung cancer, small cell lung cancer, paraneoplastic syndromes, pathophysiology, diagnosis

Lista de abreviaturas

ACTH: hormona adrenocorticotrófica

ADH: hormona antidiurética

ANP: peptídeo atrial natriurético

CDP: degeneração cerebelar paraneoplásica

CPNPC: cancro do pulmão não de pequenas células

CPPC: cancro do pulmão de pequenas células

DLM: doença de lesões mínimas

EGFR: receptor do factor de crescimento epidérmico

G-CSF: factor estimulador das colónias de granulócitos

GH: hormona do crescimento

GHRH: hormona libertadora de GH

IGF-1: factor de crescimento semelhante à insulina 1

IGF-2: factor de crescimento semelhante à insulina 2

IL-6: interleucina 6

KRAS: homólogo do oncogene do sarcoma de rato Kirsten

LAP: fosfatase alcalina leucocitária

NM: nefropatia membranosa

OAH: osteoartropatia hipertrófica

OM: opsoclonus mioclonus

p16: inibidor p16 de cinase ciclina-dependente

PET: tomografia por emissão de positrões

PTH: paratormona

PTH-rP: proteína relacionada com a paratormona

RB: retinoblastoma

RM: ressonância magnética

RNA: ácido ribonucleico

RNAm: RNA mensageiro

SC: síndrome de Cushing

SAE: síndrome de ACTH ectópica

SIADH: síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética

SNP: síndromes neurológicas paraneoplásicas

TC: tomografia computadorizada

TRH: hormona libertadora de tirotropina

VEGF: factor de crescimento do endotélio vascular

VIP: peptídeo intestinal vasoactivo

Índice

Introdução e objectivos	8
Definição	10
Dados epidemiológicos e associação a tipos a tipos histológicos	12
Síndromes paraneoplásicas mais frequentes	15
1. Hipercalcémia maligna	15
2. Hiponatremia maligna	17
3. Síndrome ectópica de produção de ACTH	20
4. Acromegalia	24
5. Síndromes hematológicas	27
5.1.Trombocitose	28
5.2.Granulocitose	29
5.3.Trmboembolismo	30
6. Síndromes neurológicas	30
6.1.Encefalomielite/ Neuropatia sensorial subaguda	35
6.2.Degeneração cerebelar paraneoplásica	37
6.3.Mioclonus e Opsoclonus	37
7. Síndrome de Lambert-Eaton	38
Outras síndromes raras	41
1. Síndrome nefrótica	41
2. Hipoglicémia	42
3. Baquetamento digital e osteoartropatia hipertrófica	43
4. Síndrome de Bazex	44
5. Dermatomiosite	47
Conclusões	50

Referências

51

Introdução e Objectivos

O carcinoma do pulmão é a principal causa de morte por cancro a nível mundial, em homens e mulheres. Aproximadamente 25% de todas as mortes por cancro são devidas a carcinoma do pulmão.^{20,44} A sua incidência tem sido crescente provavelmente como resultado do aumento do tabagismo,²³ uma vez que, cerca de 85% dos pacientes com cancro do pulmão são fumadores ou ex-fumadores.¹¹ A maioria dos cancros do pulmão é causada por carcinógenos e promotores tumorais inalados com o fumo do cigarro,¹¹ pelo que, seu papel etiopatogénico se encontra bem aferido.

As Síndromes Paraneoplásicas foram definidas como “condições patológicas que são causadas por um cancro, mas não directamente por infiltração local ou disseminação metastática”. Síndromes paraneoplásicas são comuns no cancro do pulmão, e podem ser manifestação da doença ou da sua recorrência.³³ clinicamente, os sintomas podem ser endócrinos, neuromusculares ou musculoesqueléticos, cardiovasculares, cutâneos, hematológicos, gastrointestinais, renais ou um conjunto de vários destes.⁹ A intensidade dos sintomas paraneoplásicos não está, no entanto, relacionada com o tamanho do tumor primário.³⁶

Uma compreensão destas síndromes é importante por diversas razões: a síndrome paraneoplásica é frequentemente a forma de apresentação da doença (os sintomas das síndromes paraneoplásicas podem ocorrer antes dos localmente produzidos pelo tumor primário⁹); o curso das síndromes endócrinas e hematológicas acompanha o do carcinoma pulmonar, embora as síndromes neurológicas frequentemente não o façam; um tratamento apropriado destas síndromes reduz com frequência a morbilidade do doente e pode permitir um tratamento definitivo do tumor. Em geral, o tratamento dirigido ao tumor quer por

cirurgia, quimio ou radioterapias é a forma mais eficaz de controlo das síndromes paraneoplásicas.

O objectivo principal deste trabalho visa assim descrever as principais Síndromes Paraneoplásicas associadas ao carcinoma do pulmão, com especial enfoque na fisiopatologia e no diagnóstico clínico destas entidades. Esta revisão basear-se-á nos mais recentes conhecimentos integrados na Literatura internacional consagrada e indexada, e encontra-se justificada pelo elevado impacto da neoplasia do pulmão na mortalidade mundial.

Definição

As Síndromes Paraneoplásicas são definidas como síndromes clínicas que envolvem efeitos sistémicos não metastáticos que acompanham a doença maligna. Em sentido lato estas síndromes são conjuntos de sintomas que resultam de substâncias produzidas pelo tumor, e ocorrem remotamente em relação ao tumor.⁹ São relativamente comuns com uma prevalência de 5-10% na população com cancro em geral³³, mas são mais comuns no cancro do pulmão, especialmente no tipo histológico de células pequenas.⁹

Estas síndromes constituem uma manifestação da secreção de citocinas e hormonas pelas células tumorais ou de uma resposta imunológica associada. Assim, podem ser categorizadas por mecanismos causais comuns: síndromes hormonais, síndromes auto-imunes ou de causa menos clara.⁴⁶

Têm sido descritas várias Síndromes Paraneoplásicas incluindo, sintomas constitucionais não específicos, bem como síndromes específicas endócrinas, hematológicas, neurológicas, neuromusculares, metabólicas, dermatológicas, renais e reumatológicas.^{21,33}

As síndromes endócrinas são caracterizadas pela produção ectópica de hormonas peptídicas biologicamente activas pelas células tumorais que se ligam aos receptores em órgãos adjacentes ou distantes, dando origem a uma síndrome clínica. Para se estabelecer um diagnóstico duma síndrome deste género, devem ser cumpridos os seguintes critérios: uma diminuição do nível sérico hormonal após tratamento do tumor; demonstração da síntese e secreção hormonal pelas células tumorais *in vitro*; a presença de um gradiente arteriovenoso nos níveis hormonais através do leito tumoral.

Outros mecanismos podem estar associados a estas síndromes. As síndromes hematológicas, por exemplo, desenvolvem-se a partir da produção de citocinas pelas células tumorais que activam células progenitoras na medula óssea. As síndromes neurológicas são normalmente causadas pela indução de autoanticorpos dirigidos contra proteínas expressas pelas células cancerígenas pulmonares e antigénios presentes nas células do sistema nervoso. É ainda possível que as células tumorais produzam e expressem várias hormonas que, no entanto, não condicionam síndromes clínicas, manifestando apenas elevação dos seus valores séricos ou dos seus metabolitos.

Dados epidemiológicos e associação a tipos histológicos

A OMS registou um total de 6 milhões de doentes com cancro em 2000. De acordo com esses dados, o cancro do pulmão foi o mais prevalente sendo responsável por aproximadamente 1 milhão de casos,²³ constituindo assim, um dos principais problemas de saúde pública com um prognóstico geralmente desfavorável.¹¹

A incidência de cancro do pulmão atinge o seu auge entre os 55 e os 65 anos de idade.¹¹

A taxa de morte ajustada para a idade em homens está a diminuir, mas em mulheres mantém-se estável ou ainda a aumentar. Essas taxas de morte estão relacionadas com o tabagismo; os esforços para combater o tabagismo iniciados há 40 anos voltados maioritariamente para o sexo masculino são o grande responsável pela mudança nas taxas de incidência e morte. Contudo, um número substancialmente maior de mulheres começou a fumar cerca de 10 a 15 anos mais tarde do que os homens,¹¹ o que justifica os dados dissonantes em relação ao sexo masculino. É expectável que dentro de alguns anos se comece a verificar também para o sexo feminino um decréscimo da taxa de mortalidade como consequência das fortes leis anti-tabágicas e da crise económica mundial.

Cancro do pulmão refere-se a tumores que surgem do epitélio respiratório (brônquios, bronquíolos e alvéolos). Mesoteliomas, linfomas e tumores do estroma (sarcomas) são diferentes do cancro do pulmão epitelial. De acordo com a Organização mundial de saúde, quatro tipos histológicos celulares dão origem a até 88% das neoplasias pulmonares. Eles são o carcinoma escamoso ou epidermóide (29%), o carcinoma de pequenas células (18%), o adenocarcinoma (32%) e o carcinoma de células grandes (9%). Os restantes 12% incluem carcinomas indiferenciados, carcinóides, tumores das glândulas brônquicas (como os

carcinoma quísticos adenóides e tumores mucoepidermóides) e tipos mais raros de tumor. Todos os tipos histológicos de cancro do pulmão se devem ao tabagismo.¹¹

As principais decisões terapêuticas são tomadas com base na classificação de um tumor como sendo um carcinoma de pequenas células (CPPC) ou não de pequenas células (CPNPC). As distinções histológicas entre o CPPC e o CPNPC consistem nas seguintes: o CPPC possui citoplasma claro, núcleos pequenos hipercromáticos com padrão de cromatina fino e nucléolos indistintos com bainhas de células difusas, enquanto o CPNPC tem citoplasma abundante, nucléolos pleomórficos com cromatina de padrão grosseiro, nucléolos proeminentes e arquitectura glandular ou escamosa (pavimentosa). Entre as distinções moleculares, o carcinoma de células pequenas exhibe propriedades neuroendócrinas ausentes nos carcinomas do pulmão de não pequenas células e produção de hormonas peptídicas específicas (como hormona adrenocorticotrópica, vasopressina, factor natriurético atrial e peptídeo libertador de gastrina). Observam-se ainda diferenças nas alterações dos oncogenes e genes supressão tumoral: os CPCP apresentam mutações no gene *RB* em 90% e anormalidade em *p16* em 10%, mas nunca possuem mutações nos genes *KRAS* ou *EGFR*, enquanto os CPNPC exibem mutações em *RB* em apenas 20% e alterações em *p16* em 50%, mutações e *KRAS* em 30% e em *EGFR* de aproximadamente 10%.¹¹

Tradicionalmente, seria de prever uma maior associação do CPCP a síndromes paraneoplásicas pelo seu carácter neuroendócrino. Efectivamente, este tipo histológico associa-se com maior frequência a síndromes endócrinas. No entanto, também o CPNPC é frequentemente associado a síndromes paraneoplásicas, maioritariamente do foro hematológico ou neurológico.

Estima-se que as síndromes paraneoplásicas afectem cerca de 8% de todos os pacientes com carcinoma do pulmão. Dada a maior longevidade actual destes pacientes, e a melhoria nos métodos diagnósticos, será expectável um aumento na prevalência destas síndromes. No

entanto, a falta de ensaios clínicos prospectivos dificulta a abordagem diagnóstica e terapêutica desta patologia.

Síndromes paraneoplásicas mais frequentes

1. Hipercalcémia maligna

A hipercalcémia maligna ocorre em até 10% de todos os pacientes com cancro avançado e geralmente associa-se a mau prognóstico. Na verdade, a taxa de mortalidade a 30 dias de paciente com cancro e hipercalcémia é de, aproximadamente, 50%.¹⁹

A incidência de hipercalcémia em pacientes com cancro do pulmão varia de 2 a 6% à apresentação e até 8 a 12% durante todo o curso da doença.³⁶

O carcinoma de células escamosas é o cancro mais frequentemente associado a hipercalcémia³⁶ (mais de 33% de todos os casos de hipercalcémia maligna).¹²

Apesar de as metástases ósseas poderem ser encontradas em pacientes com cancro do pulmão e hipercalcémia, os mecanismos humorais são, mais frequentemente, a causa da hipercalcémia.³⁶ A condição conhecida como hipercalcémia humoral maligna é causada por secreção sistémica de uma proteína relacionada com paratormona (PTH-rP) pelos tumores malignos. A PTH-rP aumenta a reabsorção óssea e aumenta a retenção renal de cálcio, comportando-se assim funcionalmente como a PTH.²⁰ Foram relatados níveis urinários elevados de monofosfato de adenosina, o que é consistente com um aumento do efeito da PTH. No entanto, os níveis séricos de PTH imunorreactiva são baixos a indetectáveis em pacientes com cancro do pulmão e hipercalcémia. Os níveis séricos de PTH-rP podem ser um valioso indicador de sobrevida em pacientes com cancro do pulmão.³⁶ Hiraki e colaboradores¹⁵ associaram níveis elevados de PTH-rP a menor tempo de sobrevida, num pequeno grupo de pacientes com cancro do pulmão. Os autores especularam que a PTH-rP,

além de aumentar a reabsorção óssea, também podia desempenhar um papel na facilitação das metástases ósseas.³⁶

A hipercalcemia maligna é, muitas vezes, de instalação rápida e pode causar letargia, confusão mental, anorexia, náuseas, vômitos, obstipação, poliúria e polidipsia. Além disso, diversas complicações podem ocorrer como consequência da persistência da hipercalcemia como desidratação, nefrolitíase, nefrocalcinose, insuficiência renal, hipertensão arterial, arritmias cardíacas, úlcera péptica, pancreatite e morte.¹⁷

A severidade dos sintomas não depende unicamente do grau da hipercalcemia, mas também da rapidez de instalação e da função renal e neurológica base do paciente.¹⁹

A avaliação laboratorial da hipercalcemia inclui: níveis séricos de cálcio ionizado (N: 4,5 a 6,5 mg/dL), PTH (N: 10 a 55 pg/mL) e PTH-rP (N<2,0 pmol/L). Nos pacientes com hipercalcemia maligna, os achados laboratoriais típicos incluem: nível de cálcio elevado, de PTH baixo a normal e, frequentemente, de PTH-rP elevado.¹⁹ Os níveis de 1,25-diidroxicolecalciferol estão suprimidos nos pacientes com hipercalcemia maligna.¹⁷

A neoplasia causal é quase sempre evidente pela clínica e exames imagiológicos, mesmo quando a hipercalcemia é a manifestação inicial.¹⁷

O melhor tratamento para a hipercalcemia paraneoplásica é o tratamento do tumor subjacente. Quando possível, é também importante a descontinuação de fármacos que contribuam para a hipercalcemia (ex: cálcio, suplementos, vitamina D, diuréticos tiazídicos, anti-ácidos que contenham cálcio e lítio) ou que agravem as mudanças do estado de consciência.¹⁹

O tratamento inicial da hipercalcemia persistente é a reposição de fluidos com solução fisiológica, que aumenta a filtração glomerular e inibe a reabsorção renal de cálcio. Os diuréticos da ansa, que também inibem a reabsorção renal de cálcio, podem ser adicionados

após uma adequada reposição volêmica; no entanto, uma vez que, se usados prematuramente podem exacerbar a desidratação e agravar a hipercalcemia e função renal, não são recomendados por rotina a todos os pacientes. Os bifosfonatos intravenosos, como o pamidronato e o zoledronato, são amplamente utilizados, devido à sua eficácia e baixa toxicidade. Além dos bifosfonatos, outras opções farmacológicas para o tratamento a longo prazo estão disponíveis: calcitonina, mitramicina e o nitrato de gálio, que requer uma infusão contínua de 5 dias, indicado nos casos refractários à terapia com bifosfonatos. A hemodiálise é uma opção eficaz para pacientes com doença renal ou cardíaca substancial, que não toleram grandes infusões de fluidos ou bifosfonatos.¹⁹

Após estes passos iniciais, a atenção deve voltar-se para a procura de um tratamento a longo prazo adequado. Os bifosfonatos intravenosos (pamidronato ou ácido zoledrónico) são a primeira escolha para a maioria dos pacientes, sendo que, um novo tratamento com qualquer um dos dois agentes pode ser feito se houver recorrência da hipercalcemia. Em pacientes com hipercalcemia grave e naqueles com insuficiência renal refratária à hidratação, pode ser necessário usar, por poucos dias, um segundo agente anti-reabsortivo (calcitonina sintética de salmão), enquanto se espera pelo efeito terapêutico dos bifosfonatos.¹²

O prognóstico de hipercalcemia maligna é reservado, sendo que, a maioria dos pacientes não sobrevive por mais de 6 meses.¹²

2. Hiponatremia maligna

A hiponatremia em pacientes com CPCP é um problema clínico frequente, mas o seu mecanismo molecular não é bem entendido.²⁹ Afecta 1 a 2% de todos os pacientes com cancro do pulmão, maioritariamente do tipo CPCP (>75% dos casos). De outro prisma, cerca de 10% dos pacientes com CPCP apresentam esta síndrome.³² Trata-se de um distúrbio

electrolítico que se manifesta por urina inadequadamente concentrada, aumento da concentração urinária de sódio e aumento do volume intravascular.²⁹ Como são encontrados níveis elevados de hormona anti-diurética (ADH) em cerca de 50% dos pacientes com CPCP e hiponatrémia, a ADH era considerada a principal causa desta síndrome e, por isso, a doença era também chamada de síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH).²⁹ Hoje sabe-se que a SIADH paraneoplásica é causada não só pela produção tumoral de ADH como também de peptídeo natriurético auricular (ANP), embora o contributo deste último esteja ainda pouco esclarecido.¹⁹ A ADH actua no tubo contornado distal e ducto colector do rim, promovendo a reabsorção de água, e no músculo liso arterial e arteriolar, induzindo hipertensão.³² A libertação de ADH pela hipófise posterior ocorre como uma resposta fisiológica a uma descida no volume plasmático ou a uma elevação da osmolalidade sérica. A secreção não-osmótica de ADH na ausência de distúrbio hemodinâmico caracteriza a SIADH.²⁹ A SIADH paraneoplásica está, normalmente, relacionada com a secreção ectópica de ADH ou de uma substância *ADH-like* pelo tumor, mas também foram propostos outros mecanismos para a patogénese desta síndrome, como mecanismos que interferem com a regulação da secreção de ADH, especialmente secundários à lesão do nervo vago (invasão tumoral ou lesão paraneoplásica) ou metástases hipotalâmicas. A SIADH também pode ser causada por libertação de ADH durante a lise tumoral induzida pela quimioterapia.³² Foram encontrados altos níveis de ANP no plasma e células tumorais de pacientes com CPCP e hiponatrémia, indicando que a secreção de ANP pelas células tumorais pode representar outro mecanismo para a hiponatrémia.²⁹ No entanto, a relação entre ANP e ADH para a produção de hiponatrémia, como síndrome paraneoplásica, não está claramente definida. O ANP é uma hormona importante na manutenção do volume corporal e na homeostasia do sódio; é sintetizado na forma de pró-peptídeo, sendo a clivagem proteolítica necessária para activar o precursor. Estudos demonstraram que a corina (convertase de pró-ANP) e o RNA do ANP são

expressos na maioria das linhas celulares do CPCP e que os CPCP que expressavam corina eram capazes de converter pró-ANP em ANP biologicamente activo.²⁹

As manifestações clínicas da SIADH dependem do grau e da velocidade de instalação da hiponatremia, e da função renal e neurológica de base do paciente.³⁷ Na maioria dos casos, o diagnóstico decorre de uma avaliação analítica com ausência de sintomas relevantes, o que se deve maioritariamente ao facto desta síndrome se instalar mais frequentemente de forma progressiva, acompanhando o crescimento tumoral, sendo raras as manifestações agudas. Sintomas ligeiros incluem cefaleias, fadiga e perda de memória. Níveis séricos de sódio inferiores 125 mEq/L, particularmente se se desenvolvem no espaço de 48 horas, podem ser marcados por alterações do estado mental, convulsões, coma, colapso respiratório e morte. Quando a hiponatremia se desenvolve durante um período de tempo superior, as complicações neurológicas podem não ocorrer.¹⁹

O diagnóstico de SIADH requer a presença de uma combinação de vários critérios: osmolalidade sanguínea baixa (<275mOsm/kg H₂O); hiperosmolalidade urinária inapropriada (>500mOsm/kg H₂O); elevada excreção urinária de sódio (>20 mmol/L); ausência de hipovolémia (euvolémia ou hipervolémia); e função renal, supra-renal e tiroideia normais. Um nível plasmático de ADH inapropriado (normal ou elevado) confirma o diagnóstico.³²

A avaliação precisa da volémia é um passo fundamental para o diagnóstico de SIADH, porque afecta a interpretação dos dados laboratoriais e orienta a terapêutica. Ao contrário da hiponatremia hipovolémica causada por perdas gastrointestinais, diurese excessiva, insuficiência supra-renal, nefropatia perdedora de sal e perda de sal cerebral, que podem ser encontradas em pacientes com cancro, a SIADH causa hiponatremia euvolémica. Parâmetros clínicos e laboratoriais podem ajudar na determinação da volémia. Um estado euvolémico é sugerido pela ausência de alterações ortostáticas dos sinais vitais ou edema, pressão venosa central normal, concentração sérica de ácido úrico inferior a 4 mg/dL e uma concentração

sanguínea de azoto ureico inferior a 10 mg/dL. Na presença de uma hiponatremia euvolémica, uma concentração urinária de sódio superior a 40 mmol/L ou uma osmolalidade urinária superior a 100mOsm/kg sugerem o diagnóstico de SIADH.¹⁹

A evolução temporal da hiponatremia também afecta o tratamento da SIADH. Na presença de hiponatremia sintomática, que se desenvolveu dentro de 48 horas, o nível sérico de sódio pode ser elevado 1 a 2 mmol/L por hora e, usualmente, não mais que 8 a 10 mmol/L nas primeiras 24 horas de tratamento. No caso de hiponatremia crónica, a correcção deve ser de 0,5 a 1 mmol/L por hora.¹⁹

A melhor terapêutica para a SIADH paraneoplásica é o tratamento do tumor subjacente, que, se bem sucedido, pode normalizar a natremia em semanas. A curto prazo, a restrição hídrica pode ser implementada. Quando possível, fármacos que agravem a situação devem ser descontinuados (ex: opiáceos, certos antidepressivos e cisplatina). Uma dieta com ingestão apropriada de proteínas e sódio também contribui para a correcção da hiponatremia e alivia o grau de restrição hídrica que deve ser realizado.¹⁹

O tratamento farmacológico primário da SIADH é a demeclociclina e antagonistas do receptor da vasopressina; estes fármacos devem ser iniciados em ambiente hospitalar onde é possível a avaliação rápida e repetida dos níveis séricos de sódio.¹⁹

3. Síndrome ectópica de produção de ACTH

Aproximadamente 5 a 10% dos casos de Síndrome de Cushing (hipercortisolismo) são paraneoplásicos.³ Cerca de 50 a 60% destas síndromes paraneoplásicas são causadas por tumores neuroendócrinos pulmonares (CPCP e carcinóides brônquicos).^{3,41} Ao contrário da SIADH e da hipercalemia maligna, os pacientes com esta síndrome, frequentemente,

apresentam sintomas antes de o diagnóstico de cancro ser feito. De forma semelhante, a recorrência desta síndrome pode indicar recidiva tumoral.¹⁹

Independentemente da causa, o excesso crónico de glicocorticóides causa um conjunto de sinais e sintomas conhecidos como Síndrome de Cushing. A etiologia mais comum é iatrogénica; as outras causas incluem a doença de Cushing dependente do ACTH hipofisário, tumores da supra-renal ou Síndrome de Cushing independente do ACTH e a Síndrome da ACTH ectópica.¹²

Entre as Síndromes de Cushing ACTH-dependentes, a maioria (80 a 90%) é devida a adenomas pituitários (doença de Cushing) enquanto 10 a 20 % são causados por tumores não pituitários, denominados Síndrome da ACTH ectópica (SAE). A fonte ectópica dos SAE não é identificada, por quaisquer métodos diagnósticos, em 10 a 20% dos casos; em 50 a 80% dos casos, a fonte encontra-se no tórax, compreendendo o carcinóide brônquico (>25%), o cancro do pulmão de células pequenas (~20%) e o adenocarcinoma (~20%). Dado que o tratamento de escolha da SEA é a completa ressecção do tumor, a sua correcta localização e a confirmação da fonte de ACTH são cruciais.³⁹

A ACTH é a hormona ectópica mais frequentemente produzida em pacientes com cancro do pulmão, não sendo incomum encontrar níveis séricos elevados de ACTH em pacientes com cancro do pulmão. No entanto, alguns pacientes com Síndrome de Cushing podem ter valores basais normais de ACTH.³⁶

A Síndrome de Cushing provoca obesidade no tronco, estrias violáceas, hipertensão, fadiga, intolerância à glicose, hipocaliémia, osteopenia, fraqueza muscular, face em lua cheia, corcova de búfalo, depressão, hirsutismo e edema.¹²

Os pacientes com Síndrome de ACTH ectópica podem demonstrar alguns, todos ou nenhum daqueles aspectos, dependendo do tumor subjacente. Deduziu-se a partir das descrições

iniciais desta síndrome que estes pacientes se apresentam tipicamente com miopatia, perda ponderal e distúrbios electrolíticos e metabólicos com maior frequência que com as manifestações clássicas da doença de Cushing de desenvolvimento lento (obesidade troncular, estrias, face em lua cheia, poliúria e polidipsia). A hiperpigmentação também é reconhecida como mais comum na Síndrome de ACTH ectópica que na doença de Cushing. A intolerância à glicose ou a diabetes franca e a alcalose hipocaliémica são distúrbios metabólicos típicos da Síndrome da ACTH ectópica. Devido à elevação extrema dos níveis plasmáticos de cortisol em muitos desses pacientes, eles correm risco considerável e frequentemente sucumbem a infecções oportunistas avassaladoras, com frequência por patogénios fúngicos.¹² Como o hipercortisolismo é agudo, a maioria dos pacientes com SAE manifestam hipertensão, edema, intolerância à glicose e outros sintomas sistémicos inespecíficos de início súbito.¹⁸

O diagnóstico de Síndrome de Cushing baseia-se em meios bioquímicos. É necessária a medição dos níveis séricos cortisol ($> 29 \mu\text{g/dL}$), dos níveis de cortisol livre na urina das 24 h ($> 47 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) e dos níveis séricos de ACTH ($>100 \text{ ng/L}$). A ausência de resposta (níveis plasmáticos basais devem descer 50% ou mais¹²) ao teste de supressão com altas doses de dexametasona distingue uma síndrome paraneoplásica de uma síndrome de Cushing devida a uma fonte hipofisária. Devido ao perfil bioquímico distinto da SAE, o cateterismo do seio petroso inferior (o *gold standard* para a localização de tumores hipofisários produtores de ACTH³⁹) não é geralmente necessário.¹⁹ No entanto, a ausência de um gradiente significativo entre os níveis de ACTH no seio petroso inferior e no sangue periférico depois da estimulação com CRH faz o diagnóstico definitivo de síndrome de Cushing não-pituitário.⁴⁰

Os estudos imagiológicos, incluindo tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintigrafia com ^{111}In -ocreótido e a tomografia de emissão de positrões com fluorodesoxiglicose, são a base para a abordagem de SAE, realizados com o propósito de localizar o tumor.^{19,40}

Apesar dos avanços nas técnicas imagiológicas e nos testes endócrinos para localizar fontes de ACTH ocultas, não há nenhum procedimento imagiológico isolado, preciso o suficiente para confirmar a localização de tumores pequenos e indolentes. A sensibilidade inicial da tomografia computadorizada e da ressonância magnética para a detecção de SAE é de 53% e 37% respectivamente, enquanto os testes imagiológicos funcionais, como a cintigrafia com ¹¹¹In-ocreótido (Octreoscan®) e da tomografia de emissão de positrões com fluorodesoxiglicose têm sensibilidades mais baixas de 47% e 35%, respectivamente. Uma vez que, um único estudo de imagem positivo pode representar um falso-positivo, é necessário pelo menos mais do que um estudo positivo para a confirmação da fonte ectópica de ACTH. O octreoscan tem sido usado como uma ferramenta útil para a localização da fonte de ACTH ectópica em pacientes com SAE oculta, com exames imagiológicos convencionais negativos.³⁹

A ressecção cirúrgica de um tumor solitário, mantém-se como o tratamento curativo de escolha.³⁹

Além do tratamento do tumor subjacente, as opções farmacológicas de primeira linha para síndrome de Cushing paraneoplásica são dirigidas à inibição da síntese de esteróides (cetoconazol, mitotano, metirapona e aminoglutetimida). Agentes anti-hipertensivos e diuréticos, com controlo rigoroso do potássio sérico, também podem ser usados para controlo sintomático. Fármacos menos frequentemente usados incluem o ocreótido, que bloqueia a libertação de ACTH e o etomidato, que inibe a síntese de esteróides e tem sido usado em pacientes incapazes de tomar medicação oral. Quando a terapêutica médica não é bem sucedida, deve-se considerar a supra-renalectomia.¹⁹

O atraso na localização da fonte da ACTH ectópica expõe o paciente a hipercortisolismo indevido e prolongado ou requer supra-renalectomia bilateral quando a terapêutica médica,

com os inibidores da esteroidogénese, têm utilidade limitada. Além disso, várias complicações do hipercortisolismo, incluindo hipertensão, diabetes, osteoporose e susceptibilidade a infecções graves, aumentam a taxa de mortalidade de SAE.³⁹ Embora tenha sido mostrado que a cabergolina e o cetoconazol se mostraram eficazes no controlo da hipercortisolémia, eles constituem tratamento puramente paliativo. Além disso, a reposição judiciosa com potássio e a espironolactona pode ajudar a controlar os sintomas clínicos relacionados com a SAE.¹⁸

A maioria dos pacientes com SC devido a um CPCP apresentam com doença em estágio avançado e têm uma fraca resposta à quimioterapia.³⁶

4. Acromegália

A maioria dos casos de acromegália (<90%) devem-se a tumores hipofisários que secretam GH em excesso.¹² Os tumores que causam acromegália ectópica podem fazê-lo através da secreção de hormona do crescimento (GH) ou hormona libertadora de hormona do crescimento (GHRH). Conhecem-se apenas duas entidades bem documentadas de acromegália originada por hipersecreção de GH não hipofisária (tumores das células das ilhotas pancreáticas e linfomas não-Hodgkin). A acromegália devida a secreção ectópica de GHRH, embora mais frequente que a anterior, é também rara, com uma prevalência inferior a 0,5% de todos os casos de acromegália. Os carcinóides brônquicos e gastrointestinais, seguidos pelas neoplasias das células das ilhotas pancreáticas, são os tumores que, com mais frequência causam secreção excessiva de GHRH.^{6,17} Além dos carcinóides brônquicos também foram relatados casos de CPCP, adenomas supra-renais e feocromocitomas secretores de GHRH. No entanto, muitos carcinóides e outros tumores produtores de GHRH

ectópica não provocam acromegália evidente, devido aos baixos níveis de hormonas produzidos e à sua meia vida curta.⁶

Os pacientes com acromegália decorrente da secreção da produção ectópica de GHRH irão manifestar aumento secundário dos níveis séricos de GH e IGF-1.¹² Os pacientes com excesso de GHRH ectópica, resultando em acromegália e alargamento da região selar, normalmente, desenvolvem hiperplasia da adeno-hipófise, que se pensa ser reversível. A hipótese actual é de que a estimulação hormonal resulta em aumento da proliferação celular, que pode predispor a eventos genéticos adicionais, os quais podem causar a transformação neoplásica. A exposição mantida a GHRH também estimula um aumento na secreção de prolactina. No entanto, a hiperprolactinémia é encontrada mais frequentemente em pacientes com síndrome ectópica de GHRH do que naqueles com acromegália clássica.²⁵ Na maioria dos pacientes que apresenta um aumento moderado da prolactina sérica, esta regride com remoção da fonte de GHRH ectópica, o que apoia a ideia de que a GHRH é directamente responsável pela hiperprolactinémia.⁵

A imunquímica de tumores secretores de GHRH tem demonstrado regularmente a co-secreção de outras hormonas, incluindo gastrina, peptídeo libertador de gastrina, calcitonina, polipeptídeo pancreático, VIP, glucagon, insulina e somatostatina, apontando para a natureza multi-hormonal destes tumores. Nomeadamente, a co-secreção de somatostatina pode modificar o quadro clínico e a severidade.⁵

Também foi descoberto que alguns carcinóides produtores de GHRH expressam os receptores de GHRH, o que pode estimular o crescimento do tumor através de um mecanismo autócrino.⁵

As manifestações clínicas desta síndrome resultam da proliferação dos tecidos moles com aumento das mãos e pés e embrutecimento de feições com turgência facial e intra-orbitária, e

de alterações dos ossos e cartilagens com espessamento da calvária, aumento do tamanho dos seios frontais, proeminência das cristas supra-orbitárias, aumento do nariz e prognatismo com amplo espaçamento entre os dentes. Os pacientes apresentam espessamento generalizado da pele, com aumento da oleosidade e do suor. Acne, quistos sebáceos e moluscos fibromatosos (acrocórdios e papilomas) são comuns, bem como *acantose nigricans* (na axila e pescoço) e hipertricose em mulheres. Essas alterações ósseas e dos tecidos moles são acompanhadas por manifestações sistêmicas, que incluem hiperidrose, intolerância ao calor, letargia, fadiga e maior necessidade de sono. Ocorre, habitualmente, ganho de peso moderado. Parestesias, geralmente devidas a compressão no túnel do carpo, ocorrem em 70% dos doentes. Fotofobia de causa desconhecida ocorre em cerca de 50% dos casos. O excesso de GH resulta em visceromegália generalizada, clinicamente evidente com tireomegália e aumento das glândulas salivares. Ocorre hipertensão arterial em 25% dos pacientes e cardiomegália em 15%. Outras anormalias endócrinas e metabólicas são comuns: intolerância à glicose e hiperinsulinismo ocorrem em 50 a 70% dos casos, respectivamente; hipogonadismo ocorre em 60% das mulheres e 46% dos homens; galactorreia surge em 15% dos casos.¹²

O quadro clínico da acromegália induzida pela secreção ectópica de GHRH não é diferente daquele causado pela forma hipofisária adenomatosa primária. No entanto, sintomas causados pela neoplasia subjacente ou pela co-secreção de outras substâncias podem sugerir uma origem ectópica para a acromegália.⁵

A acromegália, em geral, é clinicamente óbvia e pode ser confirmada pela determinação dos níveis de GH em jejum, dos níveis de IGF-1, teste de supressão por glicose oral, no qual a ausência de resposta estabelece o diagnóstico de acromegália (entende-se resposta positiva com diminuição para <2ng/mL), e RM hipofisária. Nos raros casos de pacientes com exames neurorradiológicos normais, a existência de uma fonte ectópica de GH ou GHRH deve ser considerada; a produção ectópica de GHRH também deve estar sob suspeita se os exames

sugerirem hiperplasia ou aumento difuso da hipófise.¹² Os testes dinâmicos específicos para excesso de GH não permitem o diagnóstico seguro de acromegália induzida por GHRH ectópica, apesar da maioria destes pacientes com síndrome de GH ectópica exibirem um aumento paradoxal de GH após a administração de TRH ou glucose (i.e. >50%) e uma elevação de GH (<100%) após uma injeção de GHRH exógena.⁵

Os critérios para demonstração de acromegália induzida por GHRH extra-craniana ectópica foram sumarizados e incluem a presença de concentrações elevadas de GHRH circulante (por radioimunoensaio específico), a presença de GHRH no tumor, a presença de RNAm de GHRH (por hibridização *in situ*) e/ou um gradiente arterio-venoso significativo na fonte ectópica. O segundo requisito a ser preenchido é a reversibilidade da acromegália com a remoção completa do tumor produtor de hormona.⁵

O tratamento ideal é dirigido ao controlo do tumor primário que ocasiona a síndrome, não obstante, os análogos da somatostatina representam uma opção terapêutica útil nestes pacientes, pois eles são capazes de melhorar a produção hormonal ectópica (54-70%) e a secreção hipofisária de GH, além de reduzir o tamanho do tumor.¹⁷

5. Síndromes hematológicas

As síndromes hepatológicas paraneoplásicas, raramente, são sintomáticas. Estas síndromes são, normalmente, detectadas após o diagnóstico de cancro e são, tipicamente, vistas em associação com doença avançada. Raramente requerem terapêutica específica e podem melhorar com o tratamento bem-sucedido da malignidade subjacente.¹⁹ As manifestações clínicas, cancros associados, estudos diagnósticos e tratamento das síndromes hematológicas paraneoplásicas estão listadas na tabela 1.

Síndrome	Apresentação clínica	Achados laboratoriais	Cancros associados	Tratamento
Trombocitose	Assintomática (sem hemorragias ou anomalias da coagulação)	(sem nem da Contagem de plaquetas > a $400 \times 10^9/L$ IL-6 sérica elevada	GI, pulmão, mama, ginecológico, linfoma, células renais, próstata, mesotelioma, glioblastoma, cabeça e pescoço	Tratamento do tumor subjacente
Granulocitose	Assintomática (sem sinais ou sintomas de leucoestase ou défices neurológicos ou dispneia)	(sem como Contagem de granulócitos (neutrófilos) > $8 \times 10^9/L$, sem shift para formas de neutrófilos imaturas LAP elevada G-CSF sérica elevada	GI, pulmão, mama, ginecológico, GU, cérebro, linfoma Hodgkin, sarcomas	Tratamento do tumor subjacente
<small>GI=gastrointestinal GU=genito-urinário; IL=interleucina; LAP=fosfatase alcalina leucocitária; Fonte: daptado (Lorraine C. et al. (2010). Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc; 85(9): 838–854.</small>				

Tabela 1: Síndromes hematológicas paraneoplásicas

5.1. Trombocitose

Aproximadamente 35% dos pacientes com trombocitose, normalmente definida como uma contagem de plaquetas superior a $400 \times 10^9/L$, têm uma doença maligna.¹¹ Particularmente no cancro do pulmão, a trombocitose atinge cerca de 40% dos doentes, tanto com CPCP como CPNCP. Outras condições normalmente associadas a trombocitose reactiva incluem infecção, estado pós-esplenectomia, perda de sangue aguda e deficiência de ferro. Pensa-se que a trombocitose paraneoplásica se deve a produção tumoral de citocinas como a IL-6. Os níveis séricos de IL-6 têm sido usados para distinguir a trombocitose paraneoplásica e outras causas reactivas de trombocitose de etiologias clonais como a trombocitose essencial, policitemia vera, mielodisplasia e leucemia aguda e crónica. A mutação JAK2 V617F, recentemente caracterizada e que está presente em 50% dos casos de trombocitose essencial mas não nos casos de trombocitose reactiva, também pode ajudar na avaliação de uma contagem elevada de plaquetas. Os sintomas vasomotores e complicações trombóticas e hemorrágicas que

ocorrem em até metade dos pacientes com trombocitose essencial, raramente ocorrem em pacientes com trombocitose paraneoplásica, não estando indicado realizar terapia específica. Todavia, a trombocitose está normalmente associada a doença avançada e a pior desfecho clínico.¹⁹

5.2. Granulocitose

A granulocitose paraneoplásica ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com tumores sólidos, sendo que o CPNCP é o tumor mais frequentemente associado. Cerca de 20% dos pacientes com CPNCP apresentam granulocitose,¹¹ com contagens de leucócitos que variam, tipicamente, entre 12 a $30 \times 10^9/L$, mas nalguns casos superiores a $50 \times 10^9/L$. Em pacientes com cancro, vários factores podem contribuir para a leucocitose. Num estudo recente, envolvendo mais de 750 pacientes com cancro e contagem de leucócitos superior a $40 \times 10^9/L$, foram identificadas as seguintes etiologias: secundária a factores de crescimento hematopoiéticos (69%), infecção (15%), paraneoplásica (10%), uso de glicocorticóides ou vasopressores (5%) e um diagnóstico de novo de leucemia (1%). Testes séricos auxiliares como a velocidade de sedimentação, proteína C reactiva (elevada em casos de infecção e inflamação) e fosfatase alcalina leucocitária (baixa na leucemia mielóide crónica) podem fornecer orientação se não for possível determinar a etiologia de outra forma. Os achados laboratoriais incluem uma contagem de granulócitos (neutrófilos) superior a $8 \times 10^9/L$, sem um *shift* para formas de neutrófilos imaturas, LAP elevada e G-CSF sérica elevada¹⁹ (tabela1).

O mecanismo fisiopatológico desta síndrome é mal compreendido. Foi demonstrado que alguns tumores sólidos produzem substâncias com actividade estimuladora de colónias. Alternativamente, a leucocitose também pode resultar de envolvimento da medula óssea pelo tumor.¹⁹ Após a exclusão de outras etiologias, a granulocitose paraneoplásica não requer

terapêutica específica, até porque virtualmente todos os pacientes são assintomáticos.¹¹ Ao contrário dos blastos leucémicos que podem causar hiperviscosidade e oclusão vascular, com contagens tão baixas como $20 \times 10^9/L$, os neutrófilos maduros e deformáveis que caracterizam a granulocitose paraneoplásica dificilmente causam leucoestase em contagens inferiores a $250 \times 10^9/L$ e, portanto, não requerem leucaferese.¹⁹

5.3. Tromboembolismo

20% dos pacientes com carcinoma pulmonar desenvolvem tromboembolismo venoso no decurso da sua doença. É diagnosticada uma neoplasia oculta em cerca de 20% dos pacientes que apresentam um quadro de trombose idiopática recorrente. O espectro etiológico de trombose em pacientes com cancro do pulmão é extenso e inclui coagulação intravascular disseminada, Síndrome de Trousseau (tromboflebite venosa migratória recorrente), endocardite trombótica não bacteriana, e obstrução de grandes vasos. Procedimentos cirúrgicos e quimioterapia também demonstraram aumentar o risco trombótico em pacientes oncológicos.

O tratamento depende da causa hematológica subjacente. Se o doente tiver um episódio isolado de trombose venosa na ausência de coagulação intravascular disseminada ou Síndrome de Trousseau, pode efectuar terapêutica com varfarina. Se houver quadro de tromboembolismos recorrentes, o uso a longo prazo de heparina subcutânea provou ser mais eficaz.

6. Síndromes neurológicas

As síndromes neurológicas paraneoplásicas constituem um grupo de doenças neurodegenerativas que estão associadas a cancro e autoimunidade anti-tumor (tabela 2). Cada uma destas síndromes está associada a tipos tumorais característicos, mais comumente

CPCP, cancro da mama e do ovário. Em 60% dos doentes os sintomas neurológicos precedem o diagnóstico de cancro. O tumor é encontrado meses ou mesmo anos após o aparecimento da síndrome neurológica. As síndromes neurológicas paraneoplásicas ocorrem em 0,5-1% de todos os pacientes com cancro, e em 2-3% dos pacientes com cancro do pulmão.⁴⁷

Síndrome	Tumor	Anticorpo
Encefalomielite e Neuropatia Sensorial	CPCP	Anti-Hu
Degeneração Cerebelar	Cancro da mama, ovário, CPCP	Anti-Yo
Mioclonus e Opsoclonus	Neuroblastoma, cancro da mama	CPCP, Anti-Ri
Síndrome de Lambert-Eaton	CPCP	Anti-VGCC
Fonte: adaptado Levin KH: Paraneoplastic neuromuscular syndromes. <i>Neurol Clin.</i> 1997 Aug; 15(3): 597-614		

Tabela 2: Síndromes neurológicas paraneoplásicas

Pensa-se que a maioria das síndromes neurológicas paraneoplásicas é imuno-mediada. A fisiopatologia baseia-se na expressão ectópica por um tumor de um antígeno que normalmente é expresso exclusivamente no sistema nervoso (antígenos onconeuronais).⁴⁷ Apesar de inúmeros anticorpos paraneoplásicos terem sido descobertos, menos de 50% dos pacientes com SNP apresentam anticorpos paraneoplásicos. Assim, a ausência de anticorpos não pode excluir a existência de um SNP.¹⁶

Uma vez que vários antígenos das SNP, são proteínas intracelulares, tem sido sugerido que as células T CD8⁺, que monitorizam o compartimento intracelular, possam reconhecer estes antígenos e sejam os efectores das respostas clínicas anti-tumorais e auto-imunes neuronais.³⁰

Uma percentagem significativa da população de pacientes com CPCP mostra evidências de imunidade tumoral, incluindo regressão tumoral espontânea, o que apoia a possibilidade de existência de um componente mediado por células nesta síndrome.³⁰

Na autópsia de pacientes com SNP são encontrados infiltrados inflamatórios linfocíticos em áreas do sistema nervoso correspondentes aos déficits neurológicos, o que apoia o conceito de que os auto-anticorpos desempenham um papel chave na patogénese destas síndromes neurológicas. Também foram encontrados infiltrados inflamatórios em redor do tumor primário, sugerindo que a resposta imune pode limitar a progressão do CPCP subjacente.³⁶ O ataque imunológico controla o crescimento do tumor e pode, em poucos casos, suprimi-lo.⁴⁷

Quase todas as síndromes paraneoplásicas estão associadas à presença de anti-Hu. O antígeno Hu é normalmente encontrado em neurónios mas, como o SNC em desenvolvimento é isolado do sistema imune pela barreira hemato-encefálica, os adultos saudáveis não têm anticorpos anti-Hu séricos. As células do CPCP expressam o antígeno Hu, e até 20% dos pacientes com CPCP têm níveis detectáveis de anticorpos anti-Hu circulantes, apesar de as SNP não se desenvolverem em todos estes pacientes.³⁶

A SNP pode afectar qualquer nível do sistema nervoso (central ou periférico, incluindo a junção neuromuscular e o músculo).¹⁶ Estas síndromes são, normalmente, graves, incapacitantes e, por vezes, letais.⁴⁷ A gravidade da maioria das SNP é devida à destruição precoce e irreversível de estruturas neurológicas pelo processo inflamatório. As SNP são rapidamente progressivas, deixando, em muitos casos, o doente gravemente debilitado num período de semanas a meses. Um curso clínico subagudo associado a elevada incapacidade são altamente sugestivos de SNP. No entanto, uma progressão lenta, recaídas ou um curso benigno não excluem este diagnóstico. O líquido cefalo-raquidiano normalmente apresenta ligeiras alterações inflamatórias e bandas oligoclonais.¹⁶

Apesar de algumas síndromes neurológicas sugerirem uma origem paraneoplásica, nenhuma delas é exclusivamente paraneoplásica e as formas não-paraneoplásicas também existem. Vários anticorpos têm sido relatados em associação com SNP, definindo diferentes subtipos de SNP. No entanto, a descrição dos anticorpos das SNP pode ser confusa, uma vez que, um determinado anticorpo pode ser encontrado em síndromes neurológicas diferentes e uma determinada síndrome pode estar associada a diferentes anticorpos.¹⁶

A presença ou ausência de anticorpos paraneoplásicos e o tipo de anticorpos definem diferentes tipos de SNP. Os critérios de diagnóstico de SNP são divididos em 2 níveis de evidência: definidora ou possível. Cada nível pode ser alcançado pela combinação de um conjunto de critérios, os quais são baseados na presença ou ausência de cancro e na definição de síndrome “clássica” e de anticorpo onconeural “bem caracterizado”. O diagnóstico SNP é definitivo quando:

1. Síndrome clássica e cancro que se desenvolve nos 5 anos subsequentes.
2. Síndrome não clássica que resolve ou melhora significativamente depois do tratamento anti neoplásico, sem imunoterapia concomitante, desde que a síndrome não seja susceptível de remissão espontânea.
3. Síndrome não clássica com anticorpos onconeurais (bem caracterizados ou não) e neoplasia que se desenvolve num período de 5 anos a partir do diagnóstico do distúrbio neurológico.
4. Síndrome neurológica (clássica ou não) com anticorpos onconeurais bem caracterizados (anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2, anti-Ri, anti-Ma2, ou antiampifisina) e sem cancro.¹⁶

A SNP é considerada possível:

1. Síndrome clássica, sem anticorpos onconeurais, sem cancro mas com alto risco de tumor subjacente.

2. Síndrome neurológica (clássica ou não) com anticorpos onconeurais

parcialmente caracterizados e sem neoplasia.

3. Síndrome não-clássica, sem anticorpos onconeurais e cancro presente dentro de 2 anos após o diagnóstico.¹⁶

O diagnóstico de uma SNP pode incluir estudos imagiológicos, serológicos, electroencefalografia, estudos de condução nervosa, electromiografia e estudo de líquido cefalo-raquídeo. Os anticorpos onconeurais, que são normalmente encontrados no soro (raramente requerendo estudo do líquido cefalo-raquídeo) podem carecer de sensibilidade e especificidade. Aproximadamente 30% dos pacientes com SNP presumida não têm anticorpos detectáveis no soro ou no líquido cefalo-raquídeo.¹⁹

O diagnóstico de uma SNP é feito quando outras causas como desequilíbrios electrolíticos, doença metastática, doença vascular cerebral e espinhal, infecções e toxicidade terapêutica são excluídas.³⁶

A melhor maneira de fazer o diagnóstico de uma doença neurológica como sendo paraneoplásica é através da identificação de um dos anticorpos onconeurais (especificidade > 90%) no soro do paciente.¹⁶

Como a maioria dos pacientes diagnosticados com uma SNP não terão um cancro conhecido à altura do diagnóstico, deve-se procurar um tumor subjacente. Assim, deve-se realizar uma história clínica e um exame físico completos e estudos imagiológicos. Se os resultados da TC do tórax, abdómen e pélvis não revelarem nenhum tumor, a PET com fluorodexoglicose ou a combinação de PET com TC podem identificar o tumor.¹⁹

Como se pensa que as SNP se devem a respostas imunes mediadas por anticorpos ou por células T, a terapia imunossupressora empírica é frequentemente administrada numa tentativa de tratar os sintomas; respostas duráveis têm sido relatadas, mas só numa base episódica.

Geralmente é considerado que a ressecção cirúrgica do tumor (se este for encontrado) é a terapia de primeira linha da doença neurológica.²⁴

A resposta das SNP à quimioterapia eficaz em pacientes com CPCP é variável. Melhorias mantidas nos sintomas neurológicos têm sido relatadas, no entanto, são menos comumente observadas em pacientes com neuropatias sensoriais ou motoras.³⁶

Além do tratamento do tumor subjacente, a imunomodulação é um componente chave da terapia das SNP. Modalidade específicas incluem corticosteróides, agentes poupadores de corticosteróides (ex: azatioprina, ciclofosfamida), o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab), imunoglobulina intravenosa e plasmaférese.¹⁹

O impacto das SNP no prognóstico geral é complexo e reflecte vários factores. O desenvolvimento de uma SNP pode ocasionar o diagnóstico e tratamento de um cancro numa fase clinicamente oculta e tratável. No entanto, estas síndromes podem, por si, causar morbidade substancial. Como as SNP podem causar alterações patológicas irreversíveis no sistema nervoso, o tratamento, frequentemente, resulta em estabilização sintomática ao invés de melhoria.¹⁹

6.1. Encefalomielite/ Neuropatia sensorial subaguda

A encefalomielite/neuropatia sensorial subaguda (síndrome de Hu) é caracterizada por um alto título de anticorpos em resposta à proteína HuD, que é, normalmente, expressa exclusivamente em neurónios e também no CPCP, tendo sido denominada como antigénio onconeuronal. Acredita-se que a expressão de HuD pelas células do tumor expõe o antigénio ao sistema imunitário, gerando uma resposta imune específica anti-HuD. Os pacientes com síndrome de Hu apresentam-se, tipicamente, ao médico com sintomas neurológicos despoletados pela resposta imune que, por razões desconhecidas, se torna competente para atacar o sistema nervoso central.³⁰

Os anticorpos anti-Hu também podem ser encontrados na ausência de sintomas neurológicos. Os pacientes que apresentam estes anticorpos, com ou sem sintomas, parecem ter um melhor prognóstico.³⁰

A encefalomielite paraneoplásica é caracterizada pelo envolvimento de diferentes áreas como o hipocampo, a parte inferior do tronco cerebral, medula espinhal ou gânglios da raiz dorsal, simultaneamente.¹³ O quadro clínico reflecte o envolvimento anatómico variado e inclui disfunção anatómica, mielite, pseudo-obstrução gastrointestinal crónica ou neuropatia sensorial.¹⁶

Em 75% dos pacientes a neoplasia subjacente é um CPCP. A neuropatia sensorial, a encefalite límbica e a ataxia cerebelar são as síndromes clínicas mais comuns. O sistema nervoso autónomo é afectado em 30% dos pacientes (hipotensão ortostática, retenção urinária, anomalias pupilares, impotência e boca seca). A maioria dos pacientes apresenta Hu-Ac, CV2-Ac ou ampifisina-Ac.¹⁶

A neuropatia sensorial é caracterizada por dano primário do corpo celular do neurónio sensorial do gânglio da raiz dorsal. A origem paraneoplásica é apenas uma das causas de neuropatia sensorial. O tumor mais frequentemente associado é o CPCP. As principais queixas clínicas no início são dor e parestesias com distribuição assimétrica que envolve os braços e não as pernas. Posteriormente, a dor é substituída por entorpecimento, ataxia dos membros e movimentos pseudo-atetósicos das mãos. O exame neurológico mostra abolição dos reflexos tendinosos profundos e envolvimento de todos os tipos de sensibilidade com claro predomínio da *joint position*. Os estudos electrofisiológicos mostram envolvimento marcado, mas não restrito, das fibras nervosas. A maioria dos pacientes com neuropatia sensorial apresenta Hu-Ac, CV2-Ac ou ampifisina-Ac.¹⁶

6.2. Degeneração cerebelar paraneoplásica

A degeneração cerebelar paraneoplásica (DCP) é caracterizada pelo desenvolvimento rápido de disfunção pancerebelar grave devida a uma perda extensa das células de Purkinje com relativa preservação dos outros neurónios cerebelares. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética inicialmente são normais mas demonstram atrofia cerebelar nos estadios mais avançados da doença.¹⁶

Na DCP têm sido relatados vários autoanticorpos: Yo-Ac estão presentes em pacientes com DCP e cancro do ovário, mama ou outros cancros ginecológicos; Tr-Ac são marcadores de pacientes com DCP e doença de Hodgkin. Ao contrário de Yo-Ac, os Tr-Ac normalmente desaparecem após o tratamento do tumor, ou em alguns pacientes só são encontrados no líquido cefalo-raquídeo. Anticorpos Hu são relatados em 23% dos pacientes com DCP e cancro do pulmão. O CV2-Ac é também característico de pacientes com CPCP e a DCP. Em quase 40% dos pacientes com cancro do pulmão (normalmente CPCP) e DCP estão presentes Ma2-Ac e VGCC-Ac. Aproximadamente, metade destes doentes apresentam síndrome de Lambert-Eaton concomitante.¹⁶

6.3. Mioclonus e Opsoclonus

Opsoclonus é definido pela presença de sacadas espontâneas, arrítmicas e de grande amplitude que ocorrem em todas as direcções do olhar, sem intervalo sacádico. O opsoclonus está normalmente associado a mioclonus dos membros e tronco e, por vezes, a encefalopatia. O opsoclonus-mioclonus paraneoplásico é observado em três situações clínicas: pacientes pediátricos com neuroblastoma; pacientes adultas com Ri-Ac, cujo tumor subjacente é normalmente cancro da mama; e pacientes adultos com anticorpos paraneoplásicos cujo tumor subjacente é quase sempre CPCP. Há casos individuais associados a outros tumores como carcinoma do útero, das trompas de Falópio, da mama, da bexiga, da tiróide, do timo,

condrossarcoma e doença de Hodgkin. Alguns pacientes com OM e CPCP ou neuroblastoma podem ter Hu-Ac.¹⁶

7. Síndrome de Lambert-Eaton

A Síndrome miasténica de Lambert-Eaton, como a miastenia gravis, é uma doença auto-imune da transmissão neuromuscular.⁸ Acomete cerca de 2% de todos os pacientes com carcinoma de pulmão e até 5% nos pacientes com CPCP. 60% de todos os casos de Síndrome de Lambert-Eaton têm CPCP. Tipicamente, nestes doentes a neoplasia torna-se evidente dentro dos primeiros dois anos após o início da síndrome.¹⁴

Há dois tipos principais de Síndrome de Lambert-Eaton: paraneoplásica, que ocorre como uma rara complicação não metastática de cancro (especialmente cancro do pulmão de células pequenas) e que corresponde a cerca de 60% dos casos; e esporádica, que ocorre sem cancro subjacente.²⁸

Esta síndrome é causada por auto-anticorpos dirigidos aos canais de cálcio voltagem-dependentes (tipo P/Q) do terminal pré-sináptico, o que resulta numa diminuição da entrada de cálcio no terminal nervoso e redução da libertação de acetilcolina.⁸

Caracteristicamente, o doente apresenta-se com fraqueza proximal dos membros inferiores, que posteriormente, envolve também a musculatura proximal dos membros superiores. O uso da musculatura causa fadiga.⁸ Paradoxalmente, durante os primeiros segundos de contracção muscular máxima voluntária, a força muscular aumenta e pode haver restauração dos reflexos tendinosos, devido à indução da libertação de cálcio armazenado no retículo sarcoplasmático do terminal nervoso. Este efeito é, no entanto, temporário²² dado que as reservas de cálcio são rapidamente esgotadas. Também podem ocorrer fraqueza muscular bulbar e ocular, mas normalmente são ligeiras.⁸ A disfunção autonómica (olhos e boca seca, impotência,

obstipação, incontinência urinária) é comum.²⁸ Dores e outras sensações anormais podem ocorrer em músculos fracos. Os reflexos tendinosos em repouso encontram-se diminuídos ou ausentes.⁸

Os dois exames mais importantes a realizar são a pesquisa de anticorpos dirigidos aos canais de cálcio voltagem-dependentes e os estudos neurofisiológicos.⁸ A presença de um título elevado de anticorpos é sensível e específica para o diagnóstico de síndrome de Lambert-Eaton, particularmente da variante paraneoplásica, em que quase todos os pacientes apresentam estes anticorpos.²⁸ Os anticorpos anti-SOX1 têm sido identificados como um possível marcador para a Síndrome de Lambert-Eaton associado ao cancro do pulmão de células pequenas, diferenciando-o da forma esporádica desta síndrome.³¹ A estimulação nervosa repetida de baixa frequência (2-5 Hz) origina uma redução na amplitude de sucessivos potenciais de acção muscular compostos tanto na Síndrome de Lambert-Eaton como na miastenia gravis.⁸ No entanto, o aumento na amplitude de sucessivos potenciais de acção muscular compostos com a estimulação nervosa repetida a alta frequência (20-50Hz) ou com a contracção muscular máxima só ocorre na Síndrome de Lambert-Eaton.²²

Em pacientes de idade mais avançada e naqueles com factores de risco para doença maligna (especialmente tabagismo) é mandatório procurar por um tumor subjacente, principalmente cancro do pulmão de células pequenas.²⁸ Deve ser realizada uma tomografia computadorizada em espiral e, se negativa, é recomendável uma PET. Caso não seja encontrado nenhum tumor, a investigação deve ser repetida a intervalos regulares, guiados pelo curso clínico.⁸

O tratamento definitivo da Síndrome paraneoplásica de Lambert-Eaton é o tratamento do tumor subjacente.³⁵ Em termos farmacológicos, o tratamento de primeira linha para todos os tipos de Síndrome de Lambert-Eaton é 3,4-diaminopiridina, um fármaco que aumenta os potenciais de acção nervosos através do bloqueio da repolarização neuronal dos canais de potássio voltagem-dependentes. Se este tratamento sintomático for insuficiente, a

imunoterapia com prednisona (isoladamente ou combinada com azatrioprina ou ciclosporina) pode ajudar a conseguir um controlo a longo prazo.⁸ Em casos graves, a plasmaferese ou imunoglobulina intravenosa melhoram a força muscular em dias, apesar destes benefícios serem temporários, durando 6 a 8 semanas.³⁵

Após a ressecção tumoral a melhoria clínica na Síndrome de Lambert-Eaton é, habitualmente, antecipada.¹⁴ No entanto, esta melhoria clínica pode não se correlacionar com o prognóstico a longo prazo do cancro do pulmão de células pequenas.⁸ Duas análises de sobrevida foram realizadas no cancro do pulmão de células pequenas, em que a primeira revelou que os pacientes com Síndrome de Lambert-Eaton e cancro do pulmão de células pequenas tinham sobrevida mais longa do que aqueles que não apresentavam esta síndrome. Os investigadores sugeriram que a auto-imunidade poderia retardar o crescimento tumoral; no entanto, uma segunda análise não revelou qualquer relação entre a síndrome e a sobrevida.¹⁴

Outras síndromes raras

1. Síndrome nefrótica

A síndrome nefrótica paraneoplásica é uma manifestação rara de várias doenças malignas, sendo a mais comum o cancro do pulmão.²⁷

A lesão glomerular da síndrome nefrótica paraneoplásica é geralmente uma nefropatia membranosa (NM) e doença de lesões mínimas (DLM).² A nefropatia membranosa é a lesão glomerular mais comum em pacientes com síndrome nefrótica paraneoplásica. Dos pacientes com CPCP, 60% tinham NM e 10% tinham DLM; de entre os pacientes com CPNCP, 45% tinham NM e 26% tinham DLM.²⁷

A fisiopatologia destas síndromes paraneoplásicas tem sido atribuída a uma resposta mediada por anticorpos do hospedeiro aos antígenos do tumor, como uma manifestação precoce de cancro. Foi sugerido que os complexos circulantes de antígeno-anticorpo podem inibir ou suprimir a imunidade celular específica do tumor, interferindo com os efeitos anti-neoplásicos específicos dos linfócitos citotóxicos.²⁷

O tratamento da síndrome nefrótica paraneoplásica é complicado. Apesar de a terapêutica cirúrgica se ter mostrado eficaz nesta síndrome, não há terapêutica *standard* quando a síndrome se associa a doença avançada com uma lesão irressecável. A radioterapia e quimioterapia podem ser umas das opções para o tratamento de alguns pacientes com cancro do pulmão localmente avançado e síndrome nefrótica paraneoplásica. No entanto, vários relatos têm mencionado o resultado insuficiente destas terapias. A quimioterapia tem mostrado ser capaz de alcançar a regressão da síndrome; todavia, não é aplicável a todos os pacientes com cancro que se apresentam com disfunção renal. Gen Ohara *et al.* sugeriram que

a cirurgia bem como a radioterapia para redução da massa tumoral podem ser a primeira opção para o tratamento da síndrome nefrótica por NM associada a cancro. Em pacientes diagnosticados histologicamente com DLM é importante não só o tratamento do cancro subjacente, mas também a terapia com esteróides o mais cedo possível. No entanto, o tratamento é difícil para pacientes com cancro localmente avançado ou metastizado.

Em conclusão, em pacientes com síndrome nefrótica é importante estarmos cientes da sua associação com cancro do pulmão.²⁷

2. Hipoglicémia

Os tumores associados a hipoglicémia podem ser de origem mesodérmica, epitelial (como o cancro do pulmão) ou hematopoiética.¹⁷ São, geralmente, tumores grandes (pesando mais de 500g), bem diferenciados e de crescimento lento, podendo ser benignos ou malignos.²⁶

A hipoglicémia associada a tumores ocorre raramente e pode ser causada por tumores das células das ilhotas pancreáticas produtores de insulina ou por tumores extra-pancreáticos (síndrome paraneoplásica). Este efeito metabólico resulta da produção pelas células tumorais de IGF-2.¹⁹

A hipoglicémia nos tumores extra-pancreáticos caracteriza-se por ser em jejum e pelos seguintes dados metabólicos: bloqueio da produção hepática de glicose e da lipólise no tecido adiposo o que conduz a baixos níveis de ácidos gordos livres e aumento do consumo periférico de glicose, devido tanto ao consumo periférico de glicose pelo tumor como a um aumento da captação periférica de glicose pelo músculo esquelético. Embora estes mecanismos sejam típicos da ação da insulina, os seus níveis plasmáticos são baixos e até mesmo indetectáveis, sendo estes efeitos, provavelmente, causados pelos níveis elevados de “big IGF-2” (produto de uma falha no processamento de IGF-2) e um aumento da sua

biodisponibilidade por uma distribuição alterada da IGF-2 pelas suas proteínas transportadoras.¹⁷

As manifestações clínicas são as típicas da hipoglicémia: hiperhidrose, fome, ansiedade, alterações visuais e do nível de consciência e mudanças no comportamento que desaparecem com a ingestão de glicose.¹⁷

Esta síndrome caracteriza-se por episódio agudos de hipoglicémia, baixos níveis séricos de insulina (frequentemente <1.44-3.60 μ IU/mL) e peptídeo C (frequentemente <0.3 ng/mL), baixos níveis de GH e IGF-1 e um ratio IGF-2:IGF-1 elevado.¹⁹

O tratamento óptimo desta síndrome consiste no tratamento do tumor subjacente (se possível, a ressecção). Quando essa abordagem não é possível o objectivo da terapêutica consiste na manutenção de níveis sanguíneos de glicose adequados. No episódio agudo deve-se administrar dextrose oral e/ou parenteral. Para episódios crónicos, recorrentes de hipoglicémia, o tratamento a longo prazo inclui corticosteróides, hormona do crescimento, diazóxido, ocreótido ou glucagon.¹⁹

3. Baquetamento digital e osteoartropatia hipertrófica

O baqueteamento digital é um alargamento dos segmentos terminais dos dedos das mãos e/ou pés devido a proliferação do tecido conjuntivo abaixo da matriz ungueal. Índices quantitativos do ângulo de perfil ungueal, ângulo hiponíquio e a taxa de profundidade podem ser determinados para auxiliar na identificação de baqueteamento.³⁶

A osteoartropatia hipertrófica (OAH) é um distúrbio sistémico, que envolve uma artropatia simétrica dolorosa, normalmente dos tornozelos, punhos e joelhos, e uma neoformação óssea periosteal nos ossos longos distais dos membros. As características histológicas da OAH

incluem hiperplasia vascular, edema e proliferação excessiva de fibroblastos e osteoblastos.³⁶
Aproximadamente 90% dos casos são paraneoplásicos.¹⁹

As características clínicas de OAH, particularmente o baqueteamento digital, estão presentes em até 10% dos pacientes com cancro do pulmão.⁴²

O baqueteamento digital e a OAH podem estar associados a qualquer tipo de cancro do pulmão; no entanto, estão mais frequentemente associados a carcinoma epidermóide e adenocarcinoma e menos comumente a CPCP.³⁶

O baqueteamento é muito mais comum do que a OAH.³⁶

O mecanismo exacto responsável pelo desenvolvimento de baqueteamento e OAH é desconhecido. No passado, as explicações incluíam mecanismos neurogénicos, hormonais e vasculares. Mais recentemente, a hiperexpressão de factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) tem sido implicada na fisiopatologia.³⁶

Observações episódicas indicam que o baqueteamento e a OAH podem ser resolvidas com o tratamento bem sucedido do tumor primário, particularmente com a ressecção cirúrgica de um CPNCP.³⁶

4. Síndrome de Bazex

A síndrome de Bazex é uma dermatose paraneoplásica caracterizada por lesões psoriasiformes associadas a uma neoplasia subjacente. Frequentemente, esta síndrome é a primeira manifestação de um tumor subclínico subjacente. Uma suspeita precoce é da maior importância para fazer o diagnóstico de uma doença maligna oculta.⁴⁵

As neoplasias mais frequentemente associadas a esta síndrome são os carcinomas de células escamosas do trato digestivo superior e outros tumores com metástases ganglionares cervicais

e mediastínicas.⁴⁵ Bologna e colaboradores estudaram a localização primária da doença maligna em 113 pacientes com síndrome de Bazex, tendo o carcinoma do pulmão correspondido a 17,7% dos casos.⁷

A fisiopatologia desta síndrome é desconhecida; no entanto, alguns autores têm envolvido um mecanismo imunológico na gênese desta síndrome.⁴⁵

A história natural da doença ocorre em três estádios, desde a dermatite psoriforme dos dedos das mãos e pés, nariz e hélice das orelhas até à extensão proximal para as mãos, pés e face e, finalmente, extensão centrípeta para os braços, pernas, couro cabeludo e tronco, paralelamente ao crescimento do tumor subjacente.³⁸

As manifestações clínicas consistem em placas psoriformes vermelhas ou violáceas com margens mal definidas e uma distribuição acral, bilateral e simétrica característica, afectando, principalmente, as mãos, pés, orelhas, nariz e, em menor extensão, cotovelos e joelhos. A pele pode estar espessada principalmente nos dedos das e mãos e hélices das orelhas. A queratodermia palmo-plantar é, caracteristicamente, descrita nos pontos de pressão. O envolvimento ungueal ocorre precocemente e em mais de 75% dos casos, com hiperqueratose subungueal, onicólise, estrias longitudinais e pigmentação amarela. É característica uma descoloração violeta e um alargamento bulboso das falanges distais.⁴⁵

Os achados histológicos são inespecíficos com hiperqueratose e focos de paraqueratose, acantose, necrose isolada de queratinócitos e um infiltrado inflamatório linfocitário. Os estudos de imunofluorescência da lesão cutânea destes pacientes normalmente são negativos.⁴⁵

M Valdivielso *et al.* propuseram um algoritmo diagnóstico baseado na frequência dos tumores associados a esta síndrome (Figura 1).

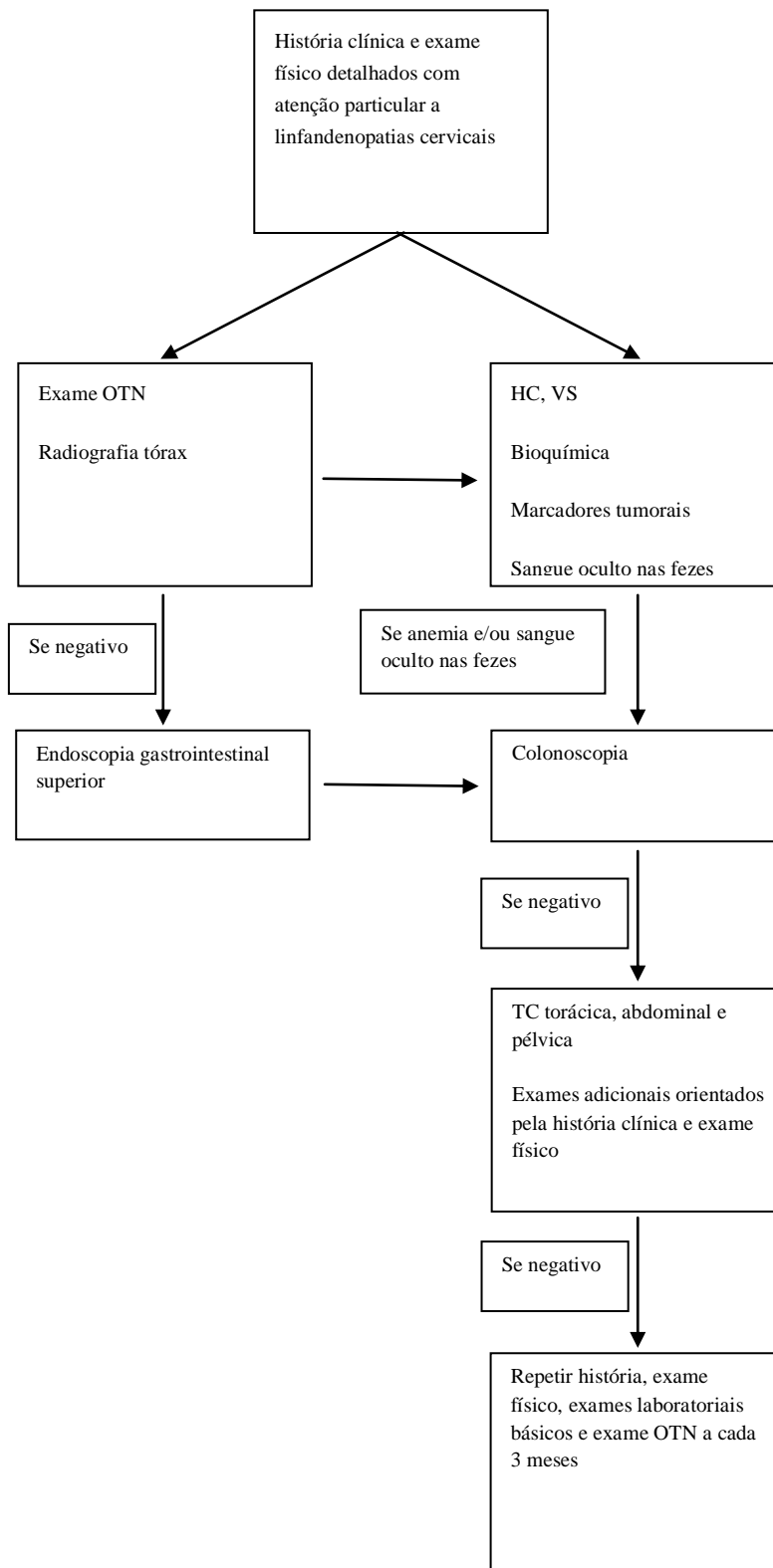


Figura 1: Algoritmo diagnóstico na síndrome de Bazex

Fonte: adaptado de Valdivielso M e tal. (2005). Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). J Eur Acad Dermatol Venereol;19(3):340-4.

Na suspeita de síndrome de Bazex, o primeiro passo na avaliação do paciente, e talvez o mais importante, consiste numa anamnese e exame físico detalhados, para orientar os exames complementares de diagnóstico. Os exames básicos a serem realizados incluem um exame otorrinolaringológico completo, radiografia do tórax, hemograma completo, velocidade de sedimentação, bioquímica (incluindo um estudo do ferro), marcadores tumorais e pesquisa de sangue oculto nas fezes. Se o exame otorrinolaringológico e a radiografia do tórax estiverem normais, estudos posteriores devem incluir uma endoscopia gastrointestinal. Na presença de anemia ou sangue oculto nas fezes deve ser realizada uma colonoscopia. Com base na história clínica e exame físico podem ser realizadas TC torácica, abdominal ou pélvica.⁴⁵

Tal como em outras dermatoses paraneoplásicas, a única terapêutica eficaz consiste no tratamento do tumor primário. As lesões cutâneas melhoram significativamente quando a neoplasia subjacente é tratada ou permanecem inalteradas no contexto de doença persistente. O envolvimento ungueal normalmente persiste durante muito tempo após o tratamento do tumor. Ocasionalmente, o reaparecimento de lesões cutâneas sinaliza a recorrência do tumor.⁴⁵

Há vários relatos de pacientes tratados com esteróides tópicos e sistêmicos, etretinato, ácido salicílico, análogos da vitamina D tópicos e psoralenos com radiação ultravioleta com resultados variados e inconsistentes.⁴⁵

5. Dermatomiosite

A relação entre cancro do pulmão e doenças do tecido conjuntivo encontra-se descrita na Literatura e as incidências de artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico e dermatomiosite são variáveis. Num estudo que analisou 153 casos de cancro do pulmão acompanhado por doença do tecido conjuntivo, 21 pacientes (13%) tinham dermatomiosite e

3 (2%) tinham poliomiosite. A análise epidemiológica do grupo em questão revelou uma predominância em homens (19/24; 29%) com idade média de 57 anos. Relativamente, ao tipo histológico, houve uma maior prevalência de CPCP (7/24; 29%) e carcinoma epidermóide (5/24; 20%). Apenas 8,3% (2/24) dos casos reportados eram adenocarcinomas. Na maioria dos pacientes, a dermatomiosite foi diagnosticada ligeiramente antes ou simultaneamente com o cancro do pulmão.²³

A dermatomiosite/polimiosite inclui um grupo heterogéneo de doenças inflamatórias que afectam a pele e o músculo esquelético. Apesar da associação entre dermatomiosite e cancro ser conhecida, ela permanece mal compreendida. A neoplasia pode preceder a dermatomiosite, aparecer concomitantemente ou ser diagnosticada após as suas manifestações clínicas, com uma maior frequência nos primeiros 3 anos após o diagnóstico. Nalguns casos, a dermatomiosite segue o curso clínico da neoplasia subjacente, manifestando-se concomitantemente e melhorando com o tratamento da neoplasia, o que sugere uma relação paraneoplásica entre as duas.²³

A pesquisa de uma neoplasia oculta deve fazer parte da investigação de todos os pacientes diagnosticados com dermatomiosite. Numa análise retrospectiva de 618 doentes diagnosticados com dermatomiosite, foram relatados 198 casos de cancro (32% dos pacientes) e em 83 doentes (7%) foram diagnosticadas as duas doenças concomitantemente. A investigação de uma possível neoplasia deve ser guiada pela epidemiologia local, factores de risco, idade (risco aumentado em pacientes com mais de 50 anos) e sexo.²³

O perfil clínico clássico é definido por um envolvimento cutâneo característico e fraqueza proximal progressiva, acompanhado por um aumento dos níveis das enzimas musculares e por resultados sugestivos na electromiografia e biopsia muscular.

As manifestações cutâneas incluem *rash* heliotropo (*rash* eritematoso violáceo com distribuição periorbital simétrica) e pápulas de Gottron (máculas ou pápulas violáceas localizadas nas superfícies extensoras das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais e distais). Outras manifestações, como as “mãos de mecânico” e um *rash* em forma de V do tórax ou dorso, podem ocorrer. São achados comuns à biópsia cutânea a presença de inflamação crônica peri-vascular e peri-anexial e depósitos de mucina.²³ Além disso, células CD4⁺ podem ser encontradas na derme.¹⁰

O envolvimento muscular manifesta-se por fraqueza proximal, progressiva e simétrica. Os níveis de enzimas musculares estão, usualmente, elevados.²³ O marcador mais específico é o nível de creatinina cinase, que está relacionado com a gravidade da doença. Durante o curso da doença é comum ocorrer disfagia e disfonia devido ao envolvimento do músculo esquelético da faringe e do esófago proximal, o que sinaliza um pior prognóstico associado à maior incidência de complicações associadas à aspiração brônquica. A biópsia muscular revela infiltrado inflamatório perto de vasos e fibras musculares, tal como atrofia das fibras na periferia dos fascículos.¹⁰

Os testes serológicos revelam, tipicamente, anticorpos anti-nucleares positivos (ANA's), apesar do resultado não ter relação com o prognóstico. O nível de anti-Mi2 é específico para dermatomiosite; no entanto, apresenta baixa sensibilidade (positivo em 25% dos casos).²³

Os glicocorticóides são o esteio do tratamento da dermatomiosite, mas a dermatomiosite paraneoplásica frequentemente requer terapias imuno-modeladoras adicionais. Na maioria dos casos, a terapia direcionada ao tumor primário também melhora os sintomas; no entanto, até um terço dos pacientes vão ter deficiências motoras substanciais.⁴²

Conclusões

A incidência e prevalência crescentes do cancro do pulmão, com a morbimortalidade que lhe está associada, faz urgir a necessidade de se rastrear o mais precocemente possível esta patologia, uma vez que o estadio da doença actualmente tem um enorme impacto prognóstico. Apesar dos avanços tecnológicos na imagem e imunohistoquímica, as maiores séries internacionais confirmam a percepção de que cerca de $\frac{3}{4}$ dos doentes são diagnosticados em estadios avançados da doença.

As síndromes paraneoplásicas surgem, neste contexto, como um sinal de alarme para o diagnóstico precoce do carcinoma pulmonar, que poderá ajudar a identificar mais prontamente o indivíduo portador desta patologia. A diversidade de síndromes já conhecidas e a estreita relação com o carcinoma do pulmão impele para um conhecimento mais aprofundado dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes que, por sua vez, condicionará uma abordagem terapêutica também mais eficaz.

Este trabalho procurou de forma objectiva e à luz dos conhecimentos actuais elencar as mais frequentes manifestações paraneoplásicas associadas ao carcinoma pulmonar, referindo o seu contributo diagnóstico e prognóstico, e ainda sugerindo abordagens terapêuticas com vista a minorar a morbilidade acrescida que decorre destas síndromes.

Estudos futuros de pendor prospectivo permitirão um melhor enquadramento destas síndromes na história natural da doença neoplásica do pulmão.

Referências

1. Araki K, Kishihara F, Takahashi K, Matsumata T, Shimura T, Suehiro T, Kuwano H (2007). Hepatocellular carcinoma producing a granulocyte colony-stimulating factor: report of a resected case with a literature review. *Liver Int*;27:716-721.
2. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP (2009). Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*;70(1):39-58.
3. Barbosa SL, Rodien P, Leboulleux S, Niccoli-Sire P, Kraimps JL, Caron P, Archambeaud-Mouveroux F, Conte-Devolx B, Rohmer V; Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines (2005). Ectopic adrenocorticotrophic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. *Thyroid*;15:618-623.
4. Bhatia PD, Fung K, Edmonds M, Driedger AA, Malthaner RA (2006). A case of bronchopulmonary carcinoid tumor: the role of ocreotide scanning in localization of an ectopic source of ACTH. *J Hosp Med*;1(5):312-6.
5. Biermasz NR, Smit JW, Pereira AM, Frölich M, Romijn JA, Roelfsema F (2007). Acromegaly caused by hormone-releasing hormone-producing tumors: long-term observational studies in three patients. *Pituitary*;10(3):237-49.
6. Biswal S, Srinivasan B, Dutta P, Ranjan P, Vaiphei K, Singh RS, Thingnam SS (2008). Acromegaly caused by ectopic growth hormone: a rare manifestation of a bronchial carcinoid. *Ann Thorac Surg*;85(1):330-2.
7. Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL (1991). Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. *Medicine (Baltimore)*;70(4):269-80.
8. Chiang YZ, Tan KT, Hart IK (2009). Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*; 70(3): 168-9.
9. Cosar-Alas R, Yurut-Caloglu V, Karagol H, Caloglu M, Yalcin O, Turgut B, Saynak M, Uzal C (2007). Paraneoplastic syndrome of non-small cell lung carcinoma: a case with pancytopenia, leukocytoclastic vasculitis, and hypertrophic osteoarthropathy. *Lung Cancer*; 56(3):455-8.
10. Dalakas MC, Hohlfeld R (2003). Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*;362(9388):971-82.
11. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson (2008). *Harrison Medicina Interna*. 17ª edição. São Paulo: McGraw-Hill Medical.
12. Francis S. Greenspan, David G. Gardner (2006). *Endocrinologia básica e clínica*. 7ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda.
13. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuren JJ, Vincent A, Voltz R. (2004) Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;75(8):1135-40.
14. Grommes C, Preston DC, Al-Kadhimi Z, Alshekhlee A (2008). Lambert-Eaton syndrome with large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Muscle Nerve*;37(6):786-9.
15. Hiraki A, Ueoka H, Bessho A, Segawa Y, Takigawa N, Kiura K, Eguchi K, Yoneda T, Tanimoto M, Harada M (2002). Parathyroid hormone-related protein measured at the time of first visit is an indicator of bone metastases and survival in lung carcinoma patients with hypercalcemia. *Cancer*;95(8):1706-13.
16. Honnorat J, Antoine JC (2007). Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*;2:22.

17. L. Forga, E. Anda, J. P. Martínez de Esteban (2005). Paraneoplastic hormonal syndromes. *Anales Sis San Navarra*;28(2):213-26.
18. Lin CS, Yao NS, Cheng MF, Lin SH (2007). Ectopic ACTH syndrome associated with large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Am J Med Sci*;334(6):487-9.
19. Lorraine C. Pelosof, MD, PhD and David E. Gerber, MD (2010). Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*; 85(9): 838–854.
20. Ma XT, Yu LW, Fu J (2008). Paraneoplastic syndromes of hypercalcemia and leukocytosis associated with colonic metastases from squamous cell carcinoma of the lung. *Int J Colorectal Dis*; 129-30.
21. Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel, Parkallee 35, Borstel. hphauber@fz-borstel.de (2011). Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Pneumologie*;65(6):347-58.
22. Meriggioli MN, Sanders DB (2005) Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. *Am J Phys Rehabil*; 84: 627-38.
23. Milanez FM, Pereira CA, Trindade PH, Milinavicius R, Coletta EN (2008). Lung adenocarcinoma, dermatomyositis, and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a rare combination. *J Bras Pneumol*;34(5):333-6.
24. Musunuru K, Kesari S (2008). Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus ataxia associated with non-small-cell lung cancer. *J Neurooncol*;90(2):213-6.
25. Nasr C, Mason A, Mayberg M, Staugaitis SM, Asa SL (2006). Acromegaly and somatotroph hyperplasia with adenomatous transformation due to pituitary metastasis of a growth hormone-releasing hormone-secreting pulmonary endocrine carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*;91(12):4776-80.
26. Nauck MA, Reinecke M, Perren A, Frystyk J, Berishvili G, Zwimpfer C, Figge AM, Flyvbjerg A, Lankisch PG, Blum WF, Klöppel G, Schmiegel W, Zapf J (2007). Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab*;92(5):1600-5.
27. Ohara G, Satoh H, Kurishima K, Ohtsuka M, Hizawa N (2009). Paraneoplastic nephrotic syndrome in patients with lung cancer. *Intern Med*;48(20):1817-20.
28. Palace J, Hilton Jones D (2004) Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Medicine*; 32: 114-18.
29. Radulescu D, Bunea D, Pripon S, Duncea C, Radulescu L (2007). Severe paraneoplastic hyponatremia and hipoosmolality in a patient with small-cell lung carcinoma: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus atrial natriuretic peptide or both? *Clin Lung Cancer*;8(6):392-5.
30. Roberts WK, Deluca IJ, Thomas A, Fak J, Williams T, Buckley N, Dousmanis AG, Posner JB, Darnell RB (2009). Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu syndrome harbor Hu-D specific type 2 CD8⁺ T cells. *J Clin Invest*;119(7):2042-51.
31. Sabater L, Titulaer M, Sainz A, Verschuuren J, Gure AO, Graus F (2008). SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*; 70: 924-8.
32. Saintigny P, Chouahnia K, Cohen R, Paillet MC, Brechot JM, Morere JF, Breau JL (2007). Tumor lysis associated with sudden onset of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Clin Lung Cancer*;8(4):282-4.
33. Schildmann EK, Davies AN (2010). Paraneoplastic Raynaud's phenomenon – good palliation after a multidisciplinary approach. *J Pain Symptom Manage*; 39(4):779-83.

34. Shams'ili S, de Leeuw B, Hulsenboom E, Jaarsma D, Smitt PS (2009). A new paraneoplastic encephalomyelitis autoantibody reactive with the axon initial segment. *Neurosci Lett*;467(2):169-72.
35. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW (2006). Guidelines for the treatment of neuromuscular autoimmune disorders. *Eur j Neurol*; 13(7): 691-9.
36. Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians (2007). Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*;132(3 Suppl):149S-160S.
37. Stewart AF (2005). Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*;352:373-379.
38. Strobel ES, Bouveret C, Kohl PK (2006). Acrokeratosis paraneoplastica of Bazex as na indicator for underlying squamous cell carcinoma of the lung. *J Cancer Res Clin Oncol*;132(6):376-8.
39. Sugiyama M, Sugiyama T, Yamaguchi M, Izumiyama H, Yoshimoto T, Kishino M, Akashi T, Hirata Y (2010). Successful localization of ectopic ACTH-secreting bronchial carcinoid by selective pulmonary arterial sampling. *Endocr J*;57(11):959-64.
40. Tani Y, Sugiyama T, Hirooka S, Izumiyama H, Hirata Y (2010). Ectopic ACTH syndrome caused by bronchial carcinoid tumor indistinguishable from Cushing's disease. *Endocr J*;57(8):679-86.
41. Teves DA (2005). Clinical approach of Cushing syndrome resulting from ACTH-producing metastatic neuroendocrine tumor. *Endocrinologist*;15(6):401-404.
42. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP (2009). Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin*;59:73-98.
43. Tho LM, Ferry DR (2005). Is the paraneoplastic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in lung cancer always attributable to the small cell variety? *Postgrad Med J*;81(961):e17.
44. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, van Kralingen KW, Smitt PA, Verschuuren JJ (2008). Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol*; 26(26):4276-81.
45. Valdivielso M, Longo I, Suárez R, Huerta M, Lázaro P (2005). Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). *J Eur Acad Dermatol Venereol*;19(3):340-4.
46. Yeung SC, Habra MA, Thosani SN (2011). Lung cancer-induced paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Pulm Med*;17(4):260-8.
47. Zulli R, De Vecchi M, Nicosia F, Ferrari V, Grassi V (2007). Singular coexistence of anti-Hu syndrome, finger clubbing and pseudoscleroderma in small cell lung cancer. *Intern Emerg Med*;2(2):149-51.