

Síndromes Paraneoplásicas e Câncer do Pulmão

Mauro Zamboni (*)

RESUMO

Em cerca de 10% dos pacientes portadores de carcinoma brônquico aparecem manifestações humorais, extrapulmonares, não metastáticas mas relacionadas com o tumor.

Estas alterações podem preceder de meses ou anos a evidência de neoplasia brônquica, daí a importância clínica destas Síndromes Paraneoplásicas.

O autor faz uma revisão das síndromes paraneoplásicas associadas ao câncer do pulmão, assim como de seus mecanismos de ação, diagnóstico e tratamento.

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes associated with lung have multiple initial manifestations and show the systemic nature of this malignant disease.

The clinical features in patients with paraneoplastic syndromes range from systemic or cutaneous disease to hypercoagulability and severe neuropathic disorders.

Various mechanisms for paraneoplastic disease include the aberrant release of humoral mediators such as hormones and hormone-like peptides, cytokines and antibodies.

The purpose of this article is to review the potential mechanisms diagnosis and treatment of paraneoplastic syndromes associated with lung cancer.

Palavras-Chaves: Síndrome Paraneoplásica; Câncer do Pulmão

Key words: Paraneoplastic syndromes; Lung cancer

Pulmão-RJ 1998; 7(2): 100-105.

As síndromes paraneoplásicas caracterizam-se por diferentes manifestações clínicas associadas as doenças malignas, mas não relacionadas diretamente ao tumor primitivo ou as suas metástases. Estão presentes em pelo menos 10% dos pacientes com câncer do pulmão e demonstram a natureza sistêmica dessa neoplasia (1,2) (Quadro 1).

Diferenciar a síndrome paraneoplásica do tumor primitivo quase sempre é bastante difícil.

Ela pode preceder o diagnóstico da doença maligna, aparecer tardiamente na evolução da doença ou ser o primeiro sinal de recaída.

Embora bastante estudado, o mecanismo do processo paraneoplásico permanece mal compreendido. Várias hipóteses foram implicadas na sua gênese: a) produção hormonal pelas células tumorais; b) interação antígeno-anticorpo com a produção de partículas antigênicas pelas células neoplásicas e c) reflexo neurovascular (3-7).

* Pneumologista do Serviço de Cirurgia do Tórax – INCa/MS. Presidente da SOPTERJ.

Artigo recebido para publicação no dia 21/02/1998 e aceito no dia 29/03/1998, após revisão.

O diagnóstico da síndrome paraneoplásica pode, em alguns casos, auxiliar o diagnóstico precoce do câncer do pulmão.

Nesse artigo, revisaremos os possíveis mecanismos, o diagnóstico e o tratamento das síndromes paraneoplásicas associadas ao câncer do pulmão.

Achados sistêmicos

Sintomas gerais como emagrecimento secundário a anorexia, caquexia, febre e mal-estar ocorrem em até 20% dos pacientes com neoplasia do pulmão. A causa dessas manifestações continua desconhecida, mas o fator de necrose tumoral, a interleucina 1 e várias prostaglandinas parecem estar envolvidas. Outras situações como anemia, infecção, desnutrição e alterações hidroeletrolíticas devem ser excluídas antes de se atribuir tais sintomas e sinais a um processo paraneoplásico. A hipotensão ortostática, às vezes, está associada com autoimunidade de caráter paraneoplásico (8). Alterações reumatológicas como a osteoartropatia hipertrófica, a dermatomiosite, a polimiosite e, mais raramente, o lúpus eritematoso sistêmico podem estar relacionados a neoplasia pulmonar (9-10). Raramente a glomerulonefrite

membranosa e a síndrome nefrótica, assim como a endocardite não bacteriana, a acidose láctica, a hipouricemia e as doenças cutâneas podem ser manifestações paraneoplásicas do câncer do pulmão (11-14).

Alterações Osteoarticulares e Cutâneas

O baqueteamento digital e a osteoartropatia hipertrófica ou ambos podem estar associados a várias doenças (14) (Quadro 2).

O baqueteamento digital é definido pelo aumento do tecido subungueal e envolve, com frequência, os dedos das mãos. A osteoartropatia hipertrófica caracteriza-se por artropatia simétrica dolorosa (punhos, joelhos e tornozelos), periostite proliferativa (dos ossos longos), e alterações neurovasculares nas mãos e nos pés. Frequentemente, mas nem sempre, se acompanha de baqueteamento digital. Podem preceder os sintomas pulmonares do carcinoma broncogênico em meses. As alterações radiológicas incluem aumento do periósteo dos ossos longos, edema de partes moles, e hipercaptação do material radioativo nos locais da hipertrofia periosteal

Quadro 1
Síndromes Paraneoplásicas Associadas ao Câncer de Pulmão

Sistêmicas	Hiponatremia
Anorexia, caquexia, emagrecimento	Hiperglicemia, hipoglicemia
Febre	Hipofosfatemia
Hipotensão ortostática	Acidose láctica
Endocardite não bacteriana trombótica	Hipouricemia
Dermatomiosite, polimiosite	Hiperamilasemia
Lupus eritematoso sistêmico	
Cutâneas	Hematológicas
Baqueteamento digital, osteoartropatia hipertrófica	Anemia, policitemia
Acanthosis nigricans	Coagulopatia
Hiperpigmentação difusa	Púrpura trombocitopênica
Eritema gyratum repens	Disproteinemia (incluindo amiloidose)
Eritema multiforme	Leucocitose
Prurido, urticária	Eosinofilia
Hiperceratose	Neurológicas
Endócrinas ou Metabólicas	Síndrome de Lambert-Eaton
Síndrome de Cushing	Neuropatia periférica
Ginecomastia	Neuropatia visceral
Galactorréia	Encefalopatia
Hipertensão	Perda de visão
Acromegalia	Mielopatia necrotizante
Hipertireoidismo	Polimiosite
Hipercalcitoninemia	Renal
Síndrome carcinóide	Glomerulonefrite
Hipercalcemia	Síndrome nefrótica

evidenciado nas cintigrafias. 80% dos casos de osteoartropatia hipertrófica estão associados ao carcinoma não pequenas células do pulmão (16) e somente 5% dos casos estão associados ao carcinoma de pequenas células (17).

Vários mecanismos foram propostos para justificar o baqueteamento digital e a osteoartropatia hipertrófica: neurogênico (vagal), hormonal (aumento do estrogênio e do hormônio do crescimento) e vascular (*shunt* arteriovenoso e hipoxia local) (15).

Várias síndromes cutâneas podem estar relacionadas às neoplasias pulmonares (Quadro1), entretanto suas fisiopatologias permanecem inexplicadas.

Alterações Endocrinológicas

1. Síndrome de Cushing

Nível aumentado de corticotropina sérica pode ser encontrado em até 50% dos pacientes com câncer do pulmão (18), mas somente 1 a 5% dos

pacientes com carcinoma de pequenas células desenvolvem a síndrome (19).

Pacientes com a síndrome de Cushing ectópica, secundária à produção de corticotropina pelo tumor do pulmão, têm início rápido dos sintomas (fraqueza, hiperglicemia, poliúria e alcalose hipocalêmica) e curso progressivo da doença (20).

O tratamento desse quadro passa pela ressecção do tumor do pulmão. Quando o tumor é irresssecável, indica-se ao uso de inibidores das adrenais como o cetoconazol (21), a embolização seletiva da artéria adrenal (22), e a adrenalectomia bilateral (23).

2. Hipercalemia

Várias hipóteses procuram explicar a hipercalemia associada ao câncer do pulmão (Quadro 3), todas elas necessitando confirmação (24-25).

Seus sintomas mais freqüentes são: anorexia, náusea, vômito, dor abdominal, fraqueza, letargia e confusão mental.

Quadro 2
Doenças Associadas com Baqueteamento Digital

Pulmonares	Malformações arteriovenosas
Neoplásicas	Tuberculose
Carcinoma broncogênico	Proteinose alveolar
Metástases de carcinoma broncogênico	Pneumoconiose
Doença de Hodgkin	Cardiovasculares
Mesotelioma	Doenças congênitas cianóticas
Processos Supurativos	Endocardite bacteriana
Bronquiectasias	Enxerto aórtico infectado
Empiema	Mixoma atrial
Fibrose cística	Gastrintestinais
Outros	Doença inflamatória
Fibrose pulmonar idiopática	Carcinoma do esôfago ou do cólon
Osteoartropatia hipertrófica	Cirrose hepática

Quadro 3
Mediadores nas Síndromes Paraneoplásicas Endócrinas Associadas ao Câncer do Pulmão

Hipercortisolemia	Vasopressina
Propilmelanocortina	Outros
Corticotropina	Prolactina, gonadotrofina coriônica,
Hipercalemia	hormônio do crescimento
Hormônio da paratireóide	Hormônio estimulante do melanócito
Prostaglandina E ₂	Lipotropina
Interleucina 1	Calcitonina
Fator de necrose tumoral	Gonadotropinas
Hiponatremia	Peptídeo intestinal vasoativo
Hormônio antidiurético	Gastrina

O diagnóstico da hipercalcemia em pacientes com câncer do pulmão baseia-se no quadro clínico, no aumento do cálcio sérico, na diminuição do fósforo sérico e na ausência de outras causas de hipercalcemia com o hiperparatireoidismo primário, o uso de drogas (p. ex. diuréticos tiazídicos) e metástases ósseas.

O tratamento deve ser feito com hidratação adequada seguida de diurese forçada com o uso de solução salina isotônica e agentes calciúricos como a furosemida (26,27).

3. Síndrome da Secreção Inadequada do Hormônio Antidiurético

A produção inapropriada do hormônio antidiurético está praticamente limitada ao carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão (28).

Pacientes com câncer do pulmão e hiponatremia podem apresentar confusão mental, crises convulsivas e diminuição do nível de consciência. Esses sintomas parecem estar mais relacionados com a rapidez da alteração na concentração do sódio sérico do que, propriamente, com o valor absoluto da natremia (29). Outras causas de hiponatremia devem ser afastadas: diminuição na oferta; doença renal, adrenal ou tireoidiana; insuficiência cardíaca congestiva; cirrose hepática e efeito de drogas.

O tratamento da hiponatremia consiste na restrição hídrica, no aumento da eliminação de água livre e, quando possível, tratamento do tumor. A administração venosa de solução salina e o uso de diuréticos de alça estão indicados (30).

Síndromes Hematológicas

A anemia, que ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes com câncer do pulmão, pode ser secundária a doença crônica; a deficiência de ferro, aos efeitos da quimioterapia, a hemólise, a infiltração neoplásica da medula óssea e a aplasia eritrocitária (31).

A leucocitose, associada ou não com reação leucomóide ou leucoeritoblástica, e eosinofilia também podem estar relacionados ao câncer do pulmão.

A relação entre doença maligna e maior incidência de episódios trombóticos como a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar já é de muito conhecida (33).

Os mecanismos envolvidos na hipercoagulabilidade não estão completamente definidos, mas

parecem incluir ativação plaquetária, trombocitose, produção tumoral de substâncias que aumentam a coagulação e a disfibrinogenemia (34).

Em geral, a neoplasia pulmonar está associada a formas pouco usuais de trombozes: síndrome de Budd-Chiari; trombose cerebral de grandes vasos; endocardite não bacteriana e coagulação intravascular disseminada (35).

Trombose venosa profunda e embolia pulmonar recorrentes podem ocorrer, mesmo naqueles pacientes em uso de anticoagulantes (35).

Episódios de sangramento, não relacionados com o envolvimento direto do tumor, podem ser devido a trombocitopenia, a coagulação intravascular disseminada ou a amiloidose.

Síndromes Neurológicas

As síndromes neurológicas paraneoplásicas podem ocorrer através de mecanismos autoimunes e estão mais freqüentemente associadas ao carcinoma indiferenciado de pequenas células (4-7).

Os sintomas neurológicos podem preceder o diagnóstico do câncer do pulmão, em meses, ou podem ser os primeiros sinais de recorrência da neoplasia.

1. Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton

Foi descrita pela primeira vez por Lambert, que demonstrou eletrofisiologicamente a distinção entre a síndrome de Lambert-Eaton e a miastenia grave (36). A síndrome se caracteriza por fraqueza muscular proximal, hiporreflexia e disfunção autonômica. Está mais freqüentemente associada ao carcinoma indiferenciado de pequenas células em 10% dos casos (37). Neoplasias do endométrio, do cólon, da parótida e dos rins podem, também, estar relacionadas à síndrome miastênica. O mecanismo fisiopatológico é secundário à alteração na transmissão neuromuscular, provavelmente em consequência a um defeito autoimune na atividade dos canais de cálcio pré-sinápticos, levando a diminuição na resposta à acetilcolina.

As opções terapêuticas incluem a plasmaferese, os agentes anticolinesterásicos, os corticóides e a azatioprina (38).

2. Neuropatia Periférica Subaguda

É a neuropatia periférica mais freqüentemente associada ao carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão. Sua sintomatologia pode preceder o diagnóstico da neoplasia pulmonar em meses (39).

A presença de anticorpos nucleares antineuronais do tipo 1 é um marcador sorológico para o carcinoma indiferenciado de pequenas células naqueles pacientes com neuropatia periférica (39).

3. Alterações no Motilidade Intestinal

A pseudo obstrução intestinal crônica manifesta-se por náusea, vômito, desconforto abdominal, emagrecimento e modificação nos hábitos intestinais, relacionados a alteração da motilidade intestinal. Sua associação com doença maligna foi descrita pela primeira vez por Ogilvie, em 1948 (40). É freqüentemente observada no carcinoma indiferenciado de pequenas células e parece estar ligada a presença de anticorpos séricos contra os plexos murais submucosos do estômago e do jejuno (41).

4. Encefalite Límbica

Entidade rara, suas manifestações iniciais são dramáticas: alterações mentais graves e psicose aguda (42). Está associada mais freqüentemente ao carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão, mas pode ocorrer também no câncer do ovário, da mama, do estômago, do útero, do rim e do cólon (7). Não tem tratamento.

5. Mielopatia Necrotizante

Apresenta-se excepcionalmente como síndrome paraneoplásica, e se caracteriza por paraplegia rápida ascendente, que evolui, rapidamente, para o óbito (43). É diagnóstico de exclusão após afastadas outras causas de necrose medular, tais como isquemia, complicações da rádio e quimioterapia, infecções oportunistas e deficiência nutricional.

6. Síndrome Paraneoplásica Visual

Perda da visão binocular rápida é uma síndrome paraneoplásica incomum associada ao carcinoma indiferenciado de pequenas células. Está relacionada à produção, pelo tumor, de anticorpos anti-retinianos (44). A perda de visão é irreversível e não existe tratamento.

Referências Bibliográficas

- 1-Andersen HÁ, Prakash UBS. Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Sem Resp Med* 1982; 3: 165-175.
- 2-Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Sem Roentgenol* 1990; 25: 12-24.
- 3-Nathanson L, Hall TC. Lung tumors: how they produce their syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 230: 367-377.
- 4-Grunwald GB. Autoimmune paraneoplastic syndromes: manifestations and mechanisms. In: Fishman AP, editor. *Update: Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill, 1992; 137-146.
- 5-Brunn PA Jr, Minna JD. Paraneoplastic syndromes. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1985; 1797-1842.
- 6-Daughaday WH, editor. *Endocrine manifestations of systemic disease*. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1991; 20: 453-564.
- 7-Anderson NE. Anti-neuronal autoantibodies and neurological paraneoplastic syndromes. *Aust N Z J Med* 1986; 144: 580-585.
- 8-Altermatt HJ, et al. Paraneoplastic anti-Pulkinge and type I anti-neuronal nuclear autoantibodies bind selectively to central, peripheral, and autonomic nervous system cells. *Lab Invest* 1991; 65: 412-420.
- 9-Sigurgeirsson B, et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-367.
- 10-Bunn PA Jr. Paraneoplastic syndromes. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992; 1032-1034.
- 11-Rosen P, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. *Am J Med* 1973; 54: 23-29.
- 12-Doolittle GC, et al. Malignancy-induced lactic acidosis. *South Med J* 1988; 81: 533-536.
- 13-Cooper DS. Oat-cell carcinoma and severe hypouricemia (letter). *N Eng J Med* 1973; 288: 321-322.
- 14-Hansen-Flaschen J, Nordberg J. Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Chest Med* 1987; 8: 287-298.
- 15-Shneerson JM. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: the underlying mechanisms. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 113-131.
- 16-Prakash UBS. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and clubbing: In: Sackner M^a, Wanner A, editors. *Weekly Update: Pulmonary medicine Lesson 30*. Princeton (NJ): Biomedica, 1978; 2-7.
- 17-Stenseth JH, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Dis Chest* 1967; 52: 62-68.
- 18-Limper ^aH, et al. The cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Int Med* 1992; 117: 209-214.
- 19-Odell WD, et al. Ectopic production of lipotropin by cancer. *Am J Med* 1979; 66: 631-638.

- 20-Leinung MC, et al. Diagnosis of corticotropin-producing bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1314-1321.
- 21-Farwell AP, et al. Total suppression of cortison excretion by ketoconazole in the therapy of the ectopica adrenocorticotropic hormone syndrome. *Am J Med* 1988; 84: 1063-1066.
- 22-Blunt SB, et al. Use of adrenal arterial embolization in severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Postgrad Med J* 1989; 65: 575-579.
- 23-Schteingart DE. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 311-338.
- 24-Bender, R^a, Hansen H. Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma: a prospectivly study in 200 patients. *Ann Intern Med* 80:205-208, 1974.
- 25-Mundy GR, et al. The hypercalcemia of cancer: clinical implications and pathogenic mechanisms. *N Engl J Med* 1984; 310: 1718-1727.
- 26-Campbell JH, et al. Symptomatic hypercalcemia in lung cancer. *Respir Med* 1991; 85: 223-227.
- 27-Stevenson JC. Current management of malignant hypercalcemia. *Drugs* 1988; 36: 229-2387.
- 28-Maurer LH, et al. Human neurophysins in carcinoma of the lung: relation to histology, disease stage, response rate, survival, and syndrome of innapropriate antidiuretic hormone secretion. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 971-976.
- 29-Decaux G, et al. Treatment of the syndrome of innapropriate secretion of antidiuretic hormone with furosemide. *N Engl J Med* 1981; 304: 329-330.
- 30-Hantman D, et al. Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of innapropriate secretion of antidiuretic hormone: an alternative treatment to hypertonic saline. *Ann Inter Med* 1973; 78: 870-875.
- 31-Steinberg D. Anemia and cancer. *CA Cancer J Clin* 1989; 39: 296-304.
- 32-Ramaiah RS, Biagi RW. Eosionophilia: an unusual presentation of carcinoma of the lung. *Practitioner* 1982; 226: 1805-1806.
- 33-Prandoni P, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-1133.
- 34-Patterson WP. Coagulation and Cancer. *Semin Oncol* 1990; 17: 137-237.
- 35-Goldberg RJ, et al. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 251-253.
- 36-Eaton LM, Lambert EH. Eletromyography and eletrical stimulation of nerves in disease of motor unit: observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *JAMA* 1957; 163: 1117-1124.
- 37-O'Neill JH, et al. The Lambert-Eaton mya'sthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577-596.
- 38-Lundh H, et al. Current therapy of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Prog Brain Res* 1990; 84: 163-170.
- 39-Kimmel DW, et al. Subacute sensory neurophathy associated with small cell lung carcinoma: diagnosis aided by autoimmune serology. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 29-32.
- 40-Ogilvie, H - Large-intestine colic due to sympathetic deprivation: a new clinical syndrome. *BMJ* 1948; 2: 671-673.
- 41-Lennon V^a, et al. Enteric neuronal autoantibodies in psdeuoobstruction with small-cell lung carcinoma. 1991; 101:1143-1144.
- 42-Newman NJ, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neuropsychiatric presentation. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 529-542.
- 43-Ojeda VJ. Necrotizing myeophathy associated with malignancy: a clinicopathologic study of two cases and literature review. *Cancer* 1984; 53: 1115-1123.
- 44-Grunwald GB, et al. Autoimmune basis for visual paraneoplastic syndrome in patients with small cell lung carcinoma: retinal immune deposits and ablation of retinal ganglion cells. *Cancer* 1987; 60: 780-786.