

Síndromes paraneoplásicas em câncer de pulmão

Lung cancer paraneoplastic syndromes

Cynthia F. Pontes Saad*, Marcos Eduardo Machado Paschoal**

Descritores: síndrome paraneoplásica, câncer de pulmão.

Keywords: paraneoplastic syndrome, lung cancer.

Considerações gerais

Síndromes paraneoplásicas (SP) são alterações orgânicas ou teciduais que ocorrem à distância de tumores primários ou de suas metástases, não relacionadas a manifestações invasivas, obstrutivas ou compressivas. São causadas pela síntese de hormônios polipeptídeos, secretados a partir das células tumorais, atuando em órgãos alvo remotos⁽¹⁾ (SP endócrinas como a síndrome de Cushing - SC), ou pela produção de auto anticorpos (Ac) circulantes contra vários antígenos de superfície das células neoplásicas, levando a manifestações auto-imunes (SP neurológicas como a síndrome de Eaton-Lambert). Outros agentes etiológicos, como fatores de crescimento, interleucinas, citocinas e prostaglandinas, têm sido identificados como causadores de SP hematológicas ou consumptivas. Atualmente, este modelo pontual causa-efeito tem sido rediscutido e as SP passaram a ser percebidas com uma conseqüência da interação entre tumor, mediador e órgão alvo⁽¹⁻³⁾. Com isto, as alterações somente laboratoriais deixaram de ser definidas como SP. Não obstante o grande número de SP já

estudadas, há ainda a SP cuja etiologia é desconhecida e, certamente, novas síndromes estão por serem descritas.

Estima-se que as SP ocorrem em 7-15% dos pacientes com diagnóstico recente de câncer, podendo este número chegar até 50% durante o período de doença⁽¹⁾. A manifestação clínica de uma SP pode cursar em paralelo a uma neoplasia ou, em alguns casos, anteceder seu diagnóstico. Por vezes é possível diagnosticar uma determinada neoplasia, através do reconhecimento de sua paraneoplasia associada. Entretanto, a sintomatologia das SP não é específica para o câncer podendo ocorrer em outras circunstâncias. Nestas circunstâncias, o mediador pode ser, inclusive, o mesmo fator de necrose tumoral, TNFa, ou interleucina⁽¹⁾, IL-1, ainda que o substrato seja distinto⁽¹⁻⁴⁾. O câncer de pulmão é a neoplasia mais freqüentemente associada e atribui-se que 10-20% dos portadores de câncer de pulmão manifestem clinicamente uma SP⁽⁴⁻⁶⁾. Cabe ressaltar que as SP não devem ser interpretadas como sinal de disseminação de doença, alterando a rotina de estadiamento/programa-

*Pulmonary and Critical Care Medicine – The Cleveland Clinic Foundation, Ohio.

**Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Correspondência: Dr. Marcos Eduardo Machado Paschoal, Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Av. Brigadeiro Trompowski, s/nº, 10º andar, sala 10E/22. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 21941-590 - E-mail: mempasch@biof.ufrj.br

Artigo recebido para publicação no dia 15/12/2000 e aceito no dia 08/01/2002, após revisão.

ção terapêutica adequada dos pacientes com câncer de pulmão. A tabela 1 apresenta as síndromes paraneoplásicas neurológicas associadas ao câncer de pulmão. Este artigo, entretanto, irá se ater às mais freqüentes na prática clínica.

Síndromes Neurológicas

A maioria das SP neurológicas desenvolve-se antes do diagnóstico de neoplasia e reflete uma reação auto-imune contra antígenos "onconeurais" comuns ao câncer e ao sistema nervoso central (SNC), e em alguns casos, o autonômico (SNA). A atual incidência é desconhecida, mas estimasse que menos de 1% dos pacientes com câncer desenvolvam SP neurológicas verdadeiras^(8,9). O diagnóstico é geralmente de exclusão, envolvendo a presença de uma malignidade e, sempre que possível, a detecção de anticorpos específicos. O principal tipo tumoral envolvido é o CPC. Algumas SP neurológicas respondem ao tratamento da malignidade ou ao uso de imunossupressores. A maioria não tem tratamento eficaz⁽⁹⁾.

Encefalomielite Multifocal

Envolve múltiplas áreas do SNC, inclusive as regiões límbico-temporais, tronco, cerebelo, medula espinhal e SNA.

Sinais e sintomas: os locais acometidos são variáveis bem como as manifestações clínicas, que podem traduzir um acometimento isolado de um determinado local do SNC ou em casos mais graves acometimento difuso, levando à lesão de várias estruturas do SNC. Mielite paraneoplásica faz parte desta síndrome e pode apresentar-se isoladamente, bem como a encefalite de tronco cerebral. Esta se acompanha de uma grande variedade de sintomas destacando-se o opsoclonus, nistagmo, disfagia e disartria e vertigens. A maioria dos pacientes com esta SP apresenta, também, neuropatia sensitiva subaguda^(5,9).

Tabela 1 - Síndromes paraneoplásicas neurológicas associadas ao câncer de pulmão.

Síndrome de Eaton-Lambert
Neuropatia periférica
Encefalopatia
Mielopatia
Degeneração cerebelar
Psicose
Demência

Tabela elaborada a partir dos dados contidos nas ref. 5 e 6.

Achados laboratoriais: não há achado laboratorial específico. O marcador diagnóstico é a detecção sérica ou, em alguns casos, no líquido cefalorraquidiano (LCR) do Ac anti Hu. Este Ac reage contra nucleoproteínas neuronais e contra o RNA do CPC⁽⁵⁾.

Diagnóstico diferencial

É amplo, já que a apresentação clínica é compatível com síndromes metabólicas, vasculares, entre outras. Deve-se proceder exame neurológico minucioso, além do rastreamento laboratorial para que se firme o diagnóstico de paraneoplasia após excluídas as outras causas mais comuns.

Tratamento

Não há tratamento específico voltado para esta SP. Recomenda-se o tratamento do tumor primário, o que, em alguns casos, leva a alguma melhora ou estabilização neurológica. Existem relatos de tratamento com corticoesteróides em altas doses e outros imunossupressores com grau variável de sucesso⁽⁹⁾.

Encefalite Límbica

SP rara geralmente associada ao CPC. Os sintomas neurológicos podem preceder o diagnóstico da neoplasia, em até dois anos^(4,9). Ocorre acometimento multifocal do SNC em até 2/3 dos pacientes. **Sinais e sintomas:** desenvolvimento agudo ou subagudo de alterações do humor e comportamento, além de perda da memória recente, convulsões e, tardiamente, demência. Pode ocorrer disfunção hipotalâmica, levando a hipertermia, sonolência e alterações hormonais variadas.

Achados laboratoriais: está associada com achados característicos na ressonância nuclear magnética em 70% dos casos, como anormalidades uni ou bilaterais do lobo temporal em T2 ou hipodensidade ou atrofia em T1 na região límbica-temporal, raramente evidenciada por contraste. Estes achados podem se confundir aos encontrados em pacientes com encefalite por lupus eritematoso sistêmico. Inúmeros Ac podem ser encontrados no soro destes pacientes sendo os mais comuns o Ac anti-Hu (soro e LCR) e o Ac anti CV2 (direcionados a um subtipo de células da glia)⁽⁹⁾.

Tratamento

Indicado o tratamento do tumor como melhor abordagem. Alguns pacientes apresentam melhora espontânea. Há relatos isolados de boa resposta

aos corticoesteróides. Porém, seu uso rotineiro ainda não é recomendado.

Degeneração Cerebelar

O CPC é o tumor associado em até 80% dos casos desta SP⁽⁸⁾.

Sinais e sintomas: início do quadro é, geralmente, com náuseas, vômitos e tonteados, sucedidos após alguns dias por desequilíbrio e ataxia da marcha, oscilopsia, diplopia, disartria e disfagia. Os pacientes com degeneração cerebelar comumente apresentam encefalomielite paraneoplásica associada.

Achados laboratoriais: o exame do LCR pode revelar alterações inflamatórias inespecíficas. Exames de imagem podem apresentar alterações também inespecíficas. Há associação com Ac séricos circulantes sendo os AC anti Hu e anti CV2 os correspondentes às lesões pulmonares malignas.

Tratamento

Recomenda-se tratamento do tumor primário como primeira abordagem. Tratamento com imunossuppressores como ciclofosfamida, corticoesteróides e imunoglobulina, sempre associados ao tratamento do tumor, tem alguma eficácia principalmente em pacientes com Ac anti CV2 circulante. Pacientes com Ac anti Hu circulantes possuem pior prognóstico e, geralmente, não respondem às tentativas terapêuticas, nem ao tratamento tumoral evoluindo com acometimento cerebral difuso progressivo^(8,9).

Mielite Necrozante

É uma SP rara e possui mau prognóstico devido a gravidade do acometimento neurológico.

Sinais e sintomas: geralmente, há acometimento da porção torácica da medula espinhal levando à déficit ascendente, disfunção esfíncteriana e paraplegia flácida ou espástica (dependendo do grau de acometimento medular) que progride para tetraplegia, rapidamente. Dor é um sintoma raro. Há progressão rápida dos sintomas e, geralmente, o quadro final é insuficiência respiratória e óbito^(3,5,9).

Achados laboratoriais: não há marcadores séricos nesta doença. O exame do LCR revela apenas aumento proteico, sem pleocitose.

Diagnóstico diferencial

Metástases leptomeníngeas, epidurais ou intramedulares; infecções virais (principalmente herpética); infartos medulares; efeitos tóxicos de QT intratecal ou da RT.

Tratamento

Não há tratamento eficaz e nem o tratamento do tumor primário é capaz de frear o processo neurológico.

Neuropatia Periférica Sensitivo-Motora

Entre 10 e 15% dos pacientes com tumores sólidos desenvolvem neuropatia clinicamente sugestiva de paraneoplasia. Quando estes pacientes são avaliados por eletroneuromiografia, 35 a 50% possuem anormalidades subclínicas compatíveis com neuropatia periférica⁽⁹⁾. Geralmente, o diagnóstico de neoplasia é feito após o diagnóstico de neuropatia havendo relato de até dois anos de intervalo. É mais comum em pacientes do sexo feminino e, em até 75% dos casos, está associado com CPC⁽⁸⁾.

Sinais e sintomas: geralmente, o quadro clínico varia entre acometimento de leve a moderado, implicando em déficit sensorio-motor distal simétrico, podendo ser assimétrico em até 40% dos pacientes. Os principais sintomas são dor, parestesia e perda sensorial. Os sintomas acometem, em 60% dos casos, os membros superiores. Como SP, possui características específicas como a rápida progressão com ataxia sensorial e severo déficit de propriocepção. Podem ocorrer sintomas autonômicos como hipotermia, hipoventilação, pseudo-obstrução intestinal entre outros. A associação com neuropatia autonômica paraneoplásica é comum. Também pode ocorrer em associação com encefalomielite paraneoplásica, traduzindo um quadro clínico com severo grau de acometimento neurológico.

Achados laboratoriais: o exame do LCR revela aumento proteico, e em alguns casos, pleocitose. A eletroneuromiografia apresenta achados compatíveis com neuropatia axial, com redução da velocidade de condução compatível com desmielinização. Não há marcadores séricos. Alguns pacientes podem ser Ac anti Hu positivos. Este grupo tende a desenvolver encefalomielite associada com o quadro periférico.

Diagnóstico diferencial

Deve-se excluir neuropatias causadas por agentes quimioterápicos, diabetes mellitus, alcoolismo e deficiência de vitamina B₁₂.

Tratamento

Não há tratamento específico. O tratamento do tumor primário não altera o curso da neuropatia.

tia. São indicadas apenas medicações sintomáticas para alívio da dor e hiperestesia.

Síndrome de Lambert-Eaton (SLE)

Corresponde ao acometimento paraneoplásico da junção neuromuscular, de origem autoimune. Caso o diagnóstico seja firmado sem evidência de neoplasia pulmonar na tomografia computadorizada de tórax, indica-se o acompanhamento tomográfico trimestral para a detecção de uma possível futura neoplasia.

Sinais e sintomas: ocorre redução gradual de força da musculatura proximal principalmente em membros inferiores, sendo este o sintoma mais precoce. O envolvimento crânio bulbar é mais raro que na miastenia gravis (MG), podendo ser tardio e levar à disfagia, ptose palpebral e diplopia. Falência respiratória é incomum. Disfunção autônoma (xerofthalmia, xerostomia, constipação e impotência) é observada como sintoma inicial em até 6% dos pacientes^(1,5,10). A diferenciação com MG se baseia em:

- na SLE os sintomas são piores pela manhã e melhoram com o passar do dia e com a movimentação muscular;
- alterações autônomas são mais frequentes do que na MG;
- estímulos nervosos em alta frequência durante a eletroneuromiografia (ENMG) (20-50Hz) produzem uma melhor resposta de condução do potencial de ação muscular - fenômeno de facilitação.

mesmo é observado durante contração muscular voluntária sustentada por 10-20s. Este fenômeno é característico da SLE 10. Em 70% dos casos, está associada ao CPC⁽⁸⁾.

Achados laboratoriais: os únicos marcadores séricos são Ac anti canais de cálcio (P/Q) da membrana pré-sináptica. Estes Ac levam à redução da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular pré-sináptica e assim à redução do potencial de ação muscular. Em torno de 95-100% dos pacientes possuem Ac detectáveis no soro. A ENMG é diagnóstica com a facilitação aumentada em 100-200%. As figuras 1 e 2 ilustram os achados gráficos encontrados na ENMG.

Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial é com a MG.

Tratamento

O tratamento tumoral é fundamental para a melhora dos sintomas. O controle dos sintomas a

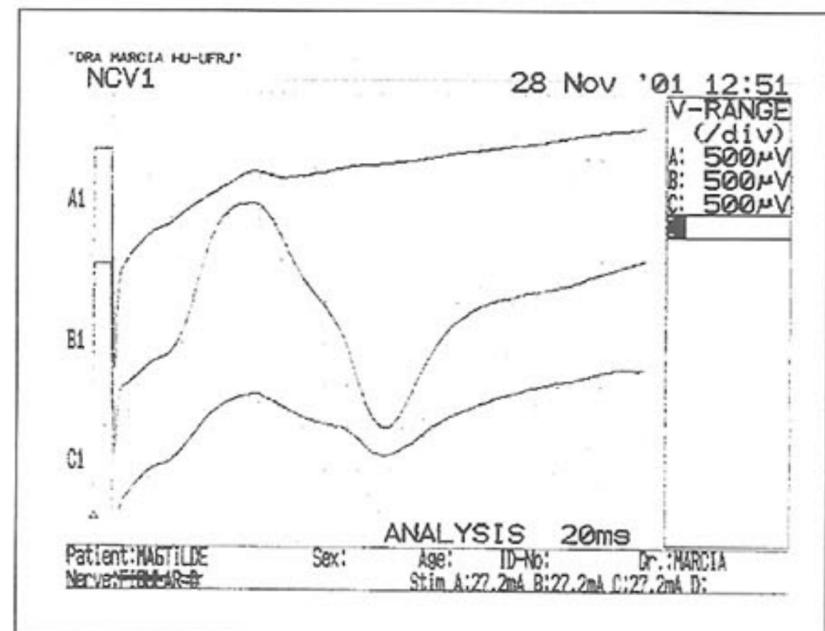


Figura 1 - Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas associadas ao câncer de pulmão

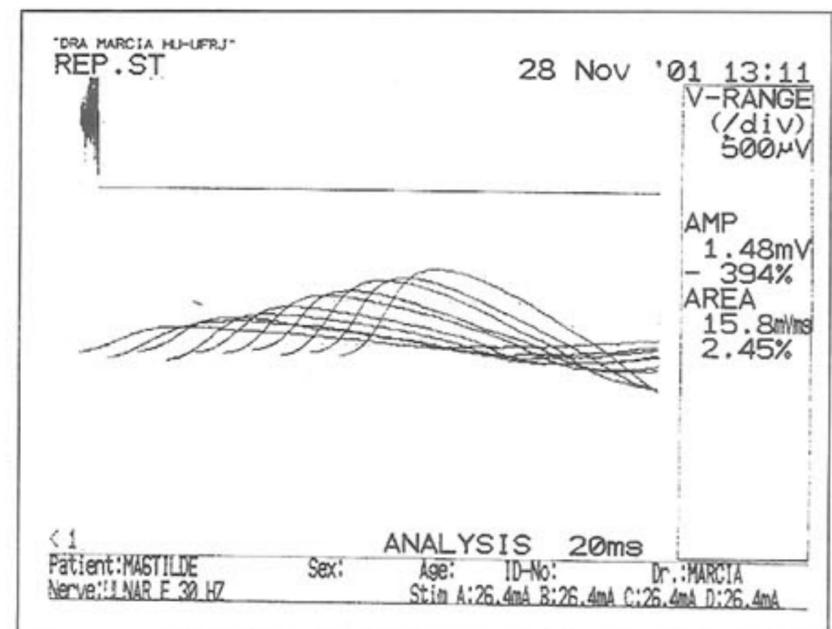


Figura 2 - Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas associadas ao câncer de pulmão

curto e médio prazo deve ser feito com piristigmina ou^(3,4) diaminopiridina, cuja eficácia é comprovada na literatura⁽¹⁰⁾. Para os casos mais severos, reserva-se o uso de corticoesteróides e imunossuppressores como azatioprina, além de recursos como plasmaferese e γ globulina venosa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Nathanson L, Hall TC. Introduction: paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997; 24(3): 265-8.
- 2-Odell WD. Endocrine/metabolic syndromes of cancer. *Semin Oncol* 1997; 24(3): 299-317.
- 3-Agarwala SS. Paraneoplastic syndromes. *Med Clin North Am* 1996; 80(1): 173-84.
- 4-Johnson BE, Chute JP. Extrapulmonary syndromes associated with lung cancer. In: Fishman AP, Elias AD,

- Fishman JA, Grippi MA, Kayser LR, Senior RM. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3 ed. New York: McGraw-Hill; 1998. 1841-9.
- 5-Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass H, Mitchel JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD. Lung cancer: principles and practice. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 521-34.
- 6-Paschoal MEM, Saad CP, Carvalho MGC. Câncer de Pulmão. In: Schor N, Boim MA, Pavao dos Santos OF. Medicina Celular e Molecular. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 2002. Em impressão.
- 7-Marchioli CC, Graziano SL. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. Chest Surg Clin N Am 1997; 7(1): 65-80.
- 8-Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. Semin Oncol 1997; 24(3): 318-28.
- 9-Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2000; 54(3): 603-7.
- 10-Staszewski H. Hematological paraneoplastic syndromes. Semin Oncol 1997; 24(3): 329-33.
- 11-Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. Semin Oncol 1997; 24(3): 360-72. ■

Qual a sua **opinião** sobre a **nossa** revista?

Nós queremos
manter aberto
este **intercâmbio**
com os **leitores**.

Envie **sua** opinião,
sugestão ou **crítica**.



Endereço para envio:

Editor Científico
Divisão de Tisiologia e Pneumologia
Instituto de Doenças do Tórax (IDT)
Hospital Universitário
Clementino Fraga Filho

Av. Brigadeiro Trompowski, s/nº, 3º andar, SME
da Pneumologia. Ilha do Fundão.
Rio de Janeiro - RJ - Brasil - CEP: 21941-590
Fone: (21) 2562-2633