

## *Síndromes paraneoplásicas: revisão das manifestações osteomioarticulares*

João Francisco Marques Neto\*

### RESUMO

*O autor apresenta uma descrição das principais manifestações osteomioarticulares das neoplasias mais freqüentes, analisadas sob a interpretação do reumatologista. Discute os mecanismos etiopatogênicos mais aceitos nas diferentes condições mórbidas e termina por sistematizar as síndromes paraneoplásicas, relacionando as principais manifestações clínicas com os diferentes tipos de tumores concomitantes.*

*Unitermos: síndromes paraneoplásicas, osteopatias.*

### INTRODUÇÃO

Síndrome paraneoplásica (SPN) constitui um conjunto de sinais e sintomas que precedem as diferentes formas de neoplasias ou cursam com elas paralelamente, compondo acometimento variado e sistematizado. Essas manifestações, por vezes dependentes à distância do tumor, acompanham sua evolução podendo até regredir com a exérese da massa neoplásica, ou mesmo com a rádio-ou quimioterapia.

A etiopatogenia das SPN ainda permanece obscura.

Admite-se que secreções elaboradas pelas células tumorais, substâncias de tipo hormonal, possam explicar muitas das manifestações paraneoplásicas<sup>16,30,25</sup>.

Reações cruzadas entre elementos das células neoplásicas, ou mesmo fatores genéticos ainda não identificados, ligados ao paciente, ou efeitos de drogas antineoplásicas podem atuar nas relações neoplasia-paciente, resultando nas diversas manifestações das SPN<sup>3, 9, 11, 13, 15, 19</sup>.

As manifestações osteomioarticulares estão freqüentemente presentes no cortejo clínico das SPN, podendo mesmo ser enquadradas no diagnóstico diferencial de várias doenças reumáticas, sejam as inflamatórias crônicas, sejam as metabólicas.

A dor é geralmente o grande sintoma que alerta o paci-

ente. Resulta da liberação de prostaglandinas e outros mediadores químicos pelas células tumorais, ou ainda pela ação integrada de outras condições, como aumento da pressão intramedular, estiramento da membrana periosteal, fraturas patológicas, compressão e traumatismo de estruturas ligamentares e nervosas.

Eventualmente, metástases determinam infartamento ganglionar paravertebral com acometimento mielorradiculillar do tipo compressivo, ao nível do forame de conjugação. As cialgias assim decorrentes aparecem mais à esquerda, uma vez que a cadeia linfática esquerda está mais justaposta à coluna vertebral do que a do lado direito. Neste lado a veia cava inferior e a aorta se interpõem entre os linfonodos e as estruturas vertebrais.

A sinovite, às vezes muito precoce, pode anteceder de meses o aparecimento da neoplasia, determinando dor e inflamação em pequenas e grandes articulações, algumas até com derrame articular e rigidez matinal duradoura. Não se conseguiu até agora determinar precisamente os mecanismos de instalação da sinovite.

Os melhores exemplos de sinovite paraneoplásica são a poliartrite carcinomatosa e a osteoartropatia hipertrófica pulmonar. Esta última cursa com artrite das interfalangeanas, hipocratismo digital, dores ósseas decorrentes de neoformação óssea linear (aposição periosteal) paralela à diáfise de ossos longos, principalmente associada ao adenocarcinoma de pulmão. Surgem também alterações

\* Professor Titular de Reumatologia da FCM-PUCAMP e Professor Adjunto de Reumatologia da FCM-UNICAMP.

tegumentares em couro cabeludo (*Cutis verticis gyrata*), face e extremidades, com espessamento da pele, conferindo um aspecto edematoso às extremidades acometidas e hiperqueratose<sup>10</sup>.

Com a remoção do tumor essas alterações clínicas sofrem consistente reversão.

Já as alterações periostais ocorrem por neoosteogênese subperiosteal, podendo ou não causar dor, sensação de peso e ardência, sobretudo nos ossos longos ou nos pontos de inserção de músculos, ligamentos e membranas interósseas.

O acometimento muscular principalmente verificado nas dermatopolimiosites (DPM) parece estar efetivamente ligado a mecanismos de agressão imunológica comuns à neoplasia e às DPM<sup>1, 16, 17</sup>. Modelos experimentais, com demonstração de imunoglobulinas e frações do complemento nas paredes dos vasos de músculos comprometidos ou ainda a resposta terapêutica favorável a corticosteróides e a drogas imunossupressoras corroboram a validade de mecanismos imunológicos na patogenia das SPN.

A agressão muscular poderia ser desencadeada por uma infecção uma vez que partículas de estrutura semelhante à de vírus foram encontradas na massa muscular.

O mesmo acontece em relação ao encontro de anticorpos, o que justificaria a miopatia como uma consequência dos mecanismos imunológicos das neoplasias. Outros fatores poderiam se somar, contribuindo para a expressão do acometimento muscular, como a isquemia, fatores de crescimento locais e outras citocinas<sup>7, 12, 15, 19</sup>.

A ação de fatores de diferenciação de crescimento, de ação local e sistêmica, poderia, como no acometimento pulmonar da esclerose sistêmica, interferir em uma relação de causa e efeito entre o tecido fibrótico no pulmão esclerodérmico e o desenvolvimento de neoplasia, particularmente o carcinoma de células alveolares<sup>17, 18, 21, 28</sup>.

Particular destaque merece a síndrome miastênica de Eaton-Lambert, miopatia paraneoplásica associada a um defeito de liberação de acetilcolina<sup>7, 17, 13, 14, 21, 22</sup>, nas placas nervosas terminais de definição essencialmente eletroneuromiográfica, com potenciais de ação muito reduzidos, que aumentam com a repetição dos estímulos. Difere da *Miastenia gravis* por poupar os pares cranianos e não melhorar com prostigmine ou timectomia. Responde ao hidrocloreto de guanidina.

Dentre as alterações metabólicas, as mais afins à reumatologia dizem respeito às relacionadas aos mecanismos de instalação de artrite por microcristais. Apesar disso, não é fácil estabelecer a sua incidência real. Doenças linfó e mieloproliferativas evoluem com hiperuricemia com ou sem manifestações osteomioarticulares. Ressalte-se também que a frequência da gota<sup>2, 5, 6</sup> é maior nas faixas etárias mais atingidas pelas neoplasias, podendo ambos os processos cursar independentemente ou ainda a infiltração neoplásica simular a lesão por gota<sup>2, 5, 26, 28, 29, 31</sup>.

O mecanismo mais provável para a instalação da hiperuricemia parece ser hipermetabolismo celular, associado ao catabolismo protéico e sua eliminação. Também a infiltração celular e ou a oferta em demasia de ácido úrico podem resultar em lesão renal.

As células neoplásicas em outras condições podem produzir substâncias com estrutura química semelhante a hormônios, levando a alterações funcionais nas glândulas secretoras e nos órgãos-alvo. Exemplo é a indução de hiperparatireoidismo com hipercalcemia e hipofosforemia, por neoplasias de rins, pulmões, aparelho digestivo, ovário e útero<sup>4</sup>.

Dor óssea difusa, astenia e artralgia incomum, por vezes associadas a retardo do crescimento e microfraturas do trabeculado ósseo, associadas ou não ao diabetes, compõem o cortejo sintomático da osteomalácia. Laboratorialmente podem ocorrer hipocalciúria, calcemia normal ou baixa, aumento da fosfatase alcalina e, principalmente, hipofosforemia e hiperfosfatúria. Os mecanismos de instalação estariam relacionados ao bloqueio da síntese ou da ação da vitamina D, levando à diminuição da reabsorção tubular de fósforo. Pode haver reversão da osteomalácia após a remoção do tumor primário, maligno ou benigno, com a utilização de vitamina D.

Nódulos subcutâneos, paniculites, eritema nodoso, necrose adiposa subcutânea podem-se confundir com a síndrome de Weber-Christian, ou ainda preceder ou se associar a neoplasias linfó e mieloproliferativas ou do pâncreas<sup>20</sup>.

A distrofia simpática reflexa (algoneurodistrofia) se associa com frequência a diversos tipos de neoplasia, com perspectivas etiopatogênicas maldefinidas.

As doenças inflamatórias crônicas, principalmente as difusas do tecido conjuntivo, podem apresentar sinais e sintomas que caracterizem SPN, ou ainda se associarem a diferentes tipos de neoplasia.

Destas, as mais frequentemente sujeitas a essa associação são as dermatopolimiosites, que até admitem uma classificação, envolvendo a presença de neoplasias, a saber<sup>13, 27</sup>:

- Polimiosite típica do adulto (tipo I);
- Dermatomiosite típica do adulto (tipo II);
- Poli/Dermatomiosite associada a doença maligna (tipo III);
- Poli/Dermatomiosite na infância (tipo IV);
- Poli/Dermatomiosite associada a outras condições (tipo V).

Outras associações com neoplasia, em menor frequência, contudo, podem-se verificar envolvendo Síndrome de Sjogren, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, artrite reumatóide e vasculites necrosantes<sup>23, 24, 27</sup>.

As diferentes formas de vasculite principalmente as leucocitoclásticas compõem com frequência o espectro clínico das SPN, notadamente as da linhagem hematológica. As lesões purpúricas, predominantemente em membros inferiores, apresentam substrato histopatológico caracterizado por infiltrado inflamatório neutrofílico com leucocitoclase nuclear em arteríolas e vênulas<sup>8, 30</sup>. O mecanismo de instalação mais aceito para explicar esse tipo de lesão se vincula à presença de antígenos tumorais, imunocomplexos circulantes e crioglobulinas, isto é, elementos que podem determinar a lesão vascular.

O tratamento antineoplásico geralmente pode reverter as lesões cutâneas, bem como outras manifestações paraneoplásicas.

Doenças virais concomitantes<sup>13</sup> e a interação de fatores imunológicos pertinentes às células neoplásicas e às do endotélio vascular ampliam o panorama clínico das SPN. As reações do hospedeiro seriam justificadas pela destruição da parede vascular e deposição de imunocomplexos formados por antígenos tumorais. Ainda podem induzir reação no hospedeiro idêntica à das vasculites por hipersensibilidade, presumivelmente por diminuição da depuração de antígenos pela própria neoplasia, aumentando o grau de antigenicidade. Isto poderia ocorrer através da presença de citopenias, esplenomegalia e infiltração do sistema retículo-endotelial.

A necrose vascular também pode ser explicada pelo fato de determinadas neoplasias originárias de linfócitos B (leucemia de células cabeludas) induzirem à produção anormal de complexos imunes, que se depositariam na parede dos vasos<sup>8,30</sup>.

### SISTEMATIZAÇÃO

Em razão do amplo espectro clínico e laboratorial que compõe a conceituação das SPN, enumeram-se a seguir as condições mórbidas mais freqüentemente ligadas às neoplasias<sup>31</sup> (observação: na classificação abaixo a abreviatura *ca* designa carcinoma)

#### Síndromes paraneoplásicas cardiológicas

Endocardite	— Leucemias e carcinomatose;
Endocardiopatia	— Carcinóide de fígado e brônquio;
Carcinóide	embolia neoplásica; coriocarcinoma e adenocarcinoma;
Pericardite	— Carcinoma de pulmão, mama, estômago, tireóide, rim e linfomas.

#### Síndromes paraneoplásicas endocrinológicas

Hipercortisolismo	— Carcinoma de pulmão, timo, pâncreas;
Suprarrenal	— Testículos, cólon, tireóide;
Hipotireoidismo	— Carcinoma de ovário, pulmão, leucemia linfocítica; adenoma cromóforo da hipófise;
Hipertireoidismo	— Carcinoma de cólon, estômago, próstata, pulmão, timo, leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, carcinoma embrionário de testículo, teratoma de ovário, coriocarcinoma; macroglobulinemia de Waldstrom;
Hiperparatireoidismo	— Carcinoma de cólon, estômago, próstata, pulmão, timo, leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, carcinoma embrionário de testículos, teratoma de ovário, coriocarcinoma, macroglobulinemia de Waldstrom;

Hiperparatireoidismo — Carcinoma de pulmão e cólon;  
Hipopituitarismo — Craniofaringeoma, adenomas, cromóforo e basófilo, hemangioblastoma e metástases de adenoma de mama, pulmão e próstata;

*Diabetes insipidus* — Metástases de Ca de pulmão e mama, Ca primário de hipófise, adenoma de lobo posterior da hipófise, Ca de testículo e pulmão, coriocarcinoma Hodgkin e adenoma intersticial de Leydig;

Amenorréia — Ca de pulmão, timo, pâncreas, cólon, tireóide, simpaticoblastoma, craniofaringeoma, adenoma, croóforo hipófise, leucemias linfocíticas e mielóide, linfomas, Hodgkin e não-Hodgkin;

Hipersecreção de ADH (Schwartz-Bartter)

Hipersecreção de catecolaminas — Feocromoblastoma, neuroblastoma; simpaticoblastoma, ganglioglioma.

#### Síndromes paraneoplásicas hematológicas

Anemia hemolítica	— Leucemias e linfomas, mieloma múltiplo, hipernefomas, teratomas, cisto de ovário e fibromas genitais;
Anemia aplástica	— Ca de próstata, mama, mieloma, timoma, leucemia mieloblástica;
Anemia	— Leucemia mieloblástica, Ca de ceco;
Púrpura trombocitopênica idiopática	— Linfomas;
Poliglobulia	— Hipernefomas, feocromocitomas, leiomiomas uterinos, hepatoma, hemangioblastoma, cerebelo neoplasia do córtex/suprarrenal, Ca de pulmão;
Fibrinólise	— Ca de próstata, pulmão, pâncreas;
Coagulação intravascular	— Disseminada Leucemias e carcinomas

#### Síndromes paraneoplásicas neurológicas

Demência	— Linfomas;
Encefalite bulbar	— Leucemia, linfocitária e mielóide;
Degeneração cerebelar	— Ca de útero, ovário, bexiga, laringe;
Neurite óptica (condições cerebrais)	— Mama, pulmão;

Mielopatia crônica — Ca de pulmão, estômago, mama;

Esclerose lateral amiotrófica — Trato digestivo;

Degeneração do trato longo — Linfomas;  
Mielopatia necrótica (condições medulares)

Gangliorradiculoneurites — Linfomas, mieloma múltiplo; Ca de pulmão, esôfago, útero; — Sigmóide e mama;

Dermatopolimiosites — Ca de pulmão, estômago, próstata, reto, cólon, mama, ovário e miastênicas timo  
*Miastenia gravis* (junção neuromuscular e músculos)

#### *Síndromes paraneoplásicas metabólicas*

Hipercalcemia — Hipernefomas, adenoca ovário, pulmão, bexiga, epidermóide, mieloma múltiplo, hepatoma, Hodgkin;

Hiperglicemia — Ca de próstata, pâncreas, pulmão, fibrossarcoma, mesotelioma, hepatossarcoma, neurofibroma, insulinoma;

Hiperproteinemia — Mieloma múltiplo;

Amiloidose — Mieloma, hipernefoma, Hodgkin;

Porfíria — Adenoca do trato digestivo, linfomas, argentafinoma, adenoma hepático.

#### *Síndromes paraneoplásicas vasculares*

Tromboflebitis — Ca de pulmão, próstata, genital feminino, mama, pâncreas, cólon, bexiga, ânus, estômago, nasofaringe, maxila, vesícula, suprarrenal, linfomas, leucemias e mieloma;

Linfedema — Ca de próstata, colo de útero, vulva, testículo, reto e linfomas.

#### *Síndromes paraneoplásicas reumatológicas*

Dermatopolimiosites — Ca de estômago, mama, pulmão, ovário, laringe, reto, cólon, vesícula, tireóide, mieloma e leucemias;

Poliartrite — Leucemias, linfomas, Ca de mama, pulmão, próstata, ovário, estômago, cólon;

Esclerodermia — Ca de pulmão, estômago e reto, carcinóide de delgado, mieloma múltiplo;

Osteoporose — Mieloma múltiplo, metástases, leucemias;

Lombociatalgia — Síndromes, compressivas, metástases mieloma múltiplo;

Osteoartropatia hipertrófica — Ca de pulmão, mesotelioma, Ca de estômago, esôfago.

#### *Síndromes paraneoplásicas dermatológicas*

*Acantose nigrans* — Adenoca de estômago, pulmão, pâncreas, vesícula, intestino, útero, ovário, mama;

Cloasma — Linfomas, melanomas, adenoca de útero, ovário, hipófise, suprarrenal;

Eritrodermia — Linfomas e leucemias;

Eritema polimorfo — Ca anaplástico de pulmão, mama, adenoca de colo de útero;

Eritema facial — Carcinóide;

*Herpes zoster* — Linfomas, leucemias, sinoviossarcoma; seminomas; carcinoma de mama, útero, ovário e estômago;

Ictiose — Linfomas, micose fungóide; carcinoma de mama;

Prurido — Linfomas, leucemias, carcinomas de estômago e mama;

Poiquilodermia — Linfomas e leucemias;

Neurofibromatose — Schwannomas, meningiomas, gliomas; feocromocitoma, carcinoma de reto.

Pelagra — Adenoca de estômago

Síndrome de Mikulicz — Leucemia linfocítica; linfoma não-Hodgkin.

#### *SUMMARY*

*Paraneoplastic syndrome: review of the main osteomioarticular conditions*

*A description of the main osteomioarticular features related to the most frequent neoplastic conditions is related in this review. The author relates the conditions and mechanisms involved in the pathogenesis of the most known paraneoplastic syndromes, and presents a general view of the clinical conditions more often recognized as paraneoplastic features and its association with the several kinds of neoplastic disorders.*

**Keywords:** *paraneoplastic syndromes, bone diseases.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARNES, B. E. Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann. Int. Med.*, v. 84, p. 68-76, 1976.
2. BAVAN, D. A., EHRlich, G. E., GUBTA, V. P., Metastatic carcinoma simulating gout. *JAMA*, v. 237, n. 25, p. 2746-2747, 1977.
3. BEVILACQUA, F., BENSOUSSAN, E., SILVA, J. M. J., SPÍNDOLA, F., MARIANI, L. C., GOLDFELD, O. Síndromes paraneoplásicas. *Tribuna Méd.*, p. 74-78, abril 1969.
4. BONTOUX, D., ALCALAR, M., REBOUX, J. F., HERPIN, D., BERNAT, M. Pseudo hyperparathyroidisme au cours d'un carcinoma epidermoide de l'esophage. *Rev. Rhum.*, v. 44, n. 6, p. 425-430, 1977.
5. CAPAPLAIN-DANDINE, F., KAHN, M. F., DE SEZE, S. L'uricemie dans le myélome. *Rev. Rhum.*, v. 44, n. 1, p. 1-4, 1977.
6. CASTLEMAN, B., MILLS, J. A. Weekly clinicopathological exercises. *N. Engl. J. Med.*, v. 293, p. 311-319, 1973.
7. EATTON, L. M., LAMBERT, E. H. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit: observations in myasthenic syndrome associated with malignant tumor. *JAMA*, v. 163, p. 1117, 1953.
8. FERNANDO, S. R. M., MORETRA, N. N. C., MARQUES NETO, J. F., AMSTALDEN, E. M. I., LEITÃO, S. M., SAMARA, A. M. Vasculite leucocitoclástica associada a mieloma múltiplo. *Rev. bras. Reum.*, v. 31, n. 3, p. 103, 1991.
9. GODEAU, P., GUILEVIN, L., HERREMAN, G., WECSCHLER, B., BLETRY, O. Périatélite nouse et syndromes paraneoplasiques ischémiques. *Nouv. Presse Med.*, v. 8, n. 29, p. 2419, 1979.
10. HOWELL, D. S. Hypertrophic osteoarthropathy. In: MCCARTY, D. J. *Arthritis and allied conditions*. 9. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980. p. 642.
11. LAUTER, S. A., VASEY, F. B., HUTTNER, I., OSTEARLAND, C.K. Pachydermoperiostosis, studies on the synovium. *J. Rheumatology*, v. 5, p. 85-89, 1978.
12. LEJEUNE, E., BOUVIER, M., MEUNIER, P., VAUZELLE, J. L., DEPLANTE, L., DAVID, L., LLORCA, G., ANDRÉ-FAOUE, E. L'steomalacie des tumeurs mésoenchymateuses: a propos d'une nouvelle observation. *Rev. Rhum.*, v. 46, n. 3, p. 187-193, 1979.
13. MACKENZIE, A. H., SCHERBEL, A. L. Connective tissur syndromes associated with carcinoma. *Geriatric*, v. 18, p. 745-752, 1963.
14. MCQUILEN, N. P., JOHNS, R. J. The nature of the defect in the Eaton-Lambert Syndrome. *Neurology*, v. 17, p. 527, 1967.
15. MARQUES NETO, J. F., PROVENZA, J. R., SAMARA, A. M. Esclerose sistêmica associada a neoplasias. *Rev. bras. Reum.*, v. 21, n. 3, p. 97, 1981.
16. MORRISON, W. B. Paraneoplastic syndromes of the dog. *Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 175, n. 6, p. 559-561, 1979.
17. PEARSON, C. M. Polimiositits and dermatomyositis. In: MCCARTY, D. J., *Arthritis and allied conditions*. 9. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979.
18. PINHEIRO, G. C. Osteoartropatia hipertrófica. Rio de Janeiro, 1970. p. 14. Tese (livre-docência) — UFRJ.
19. PIROFSKY, B. Immunologic aspects of malignancy. *Am. J. obstet. gynecol.*, v. 131, n. 2, p. 180-185, 1978.
20. ROCHA, G. L. *Dermatoses paraneoplásicas*. [S.L.]: Merck, 1972. p. 18.
21. ROQUES, C. F., DELSOL, G., FAMILIADES, J., POUJOLET, N., KUHLIN, E., FOURNIÉ, A., RUFFIÉ, R. Polyarthrite rhumatoide et lymphome malin: a propos d'une observaton. *Rev. Rhum.*, v. 44, n. 1, p. 53-57, 1977.
22. ROWLAND, L. P. Diseases of muscle and neumuscular junction. In: BEESAN-McDERMOTT. *Text book of medicine*. 14. ed. Philadelphia: Saunders, 1979. p. 83.
23. SÁ, C.A.M. Semiologia do câncer. In: HOULI, J. (Ed.) *Semiologia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978. p. 601.
24. SILVA, A. S., XIMENES, A. C. Síndromes paraneoplásicas em reumatologia. In: MARQUES NETO, J. F., SAMARA, A.M. *Temas de atualização em reumatologia*. [S.L.]. Fundo Editorial da SPR, 1981. p. 14.
25. SOLNICA, J. Manifestations articulaires des tumeurs carcinoïdes du tube digestif. *Rev. Rhum.*, v. 43, n. 10, p. 591-594, 1976.
26. TATAL, N.; BUNIM, J. The development of malignat lymphoma in the course of Sjogren's. *Am. J. Med.*, v. 36, p. 529-540, 1964.
27. TALBOTT, J. H. Acute dermatomyositis - polimiosites and malignancy. *Sem. arth. Rheum.*, v. 4, p. 305-360, 1977.
28. TALBOTT, J. H., BARROCAS, M. Carcinoma of the lung in the progressive systemic sclerosis: a tabular review of the literature and detailed report of the Boentgenografic changes in two cases. *Sem. arth. Rheum.*, v. 9, n. 3, p. 191-271, 1980.
29. TALBOTT, J. H.; YU, T. F. *Gout and uric acid metabolism*. New York: Stratton Intercontinental Medical Book, 1976. p. 319.
30. TARANTINO, A. B., SILVEIRA, I. C., BLUNDI, E. Síndromes paraneoplásicas. *Jornal Brasileiro de Medicina*, v. 38. n. 5, p. 43-54, 1980.
31. YU, T. F. Secondary gout associated with cronic myeloproliferative disorders. *Semin. Arth. Rheum.*, v. 5, p. 247-256, 1976.