



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

BRUNO GIL NETO GONÇALVES

***SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS SECUNDÁRIOS A
TUMORES NEUROENDÓCRINOS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DRA. ANA TODO-BOM

DR. JOÃO FIGUEIRA

FEVEREIRO/2015

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

1,25(OH)₂D – 1,25-dihidroxitamina D

25(OH)D₃ – 25-dihidroxitamina D₃

5-HIAA – Ácido 5-hidroxiindoleacético

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

ADH – Hormona antidiurética

AMP – Monofosfato de adenosina

ANP – Peptídeo natriurético atrial

CCVD – Canais de cálcio voltagem-dependentes

CgA – Cromogranina A

CgB – Cromogranina B

CgC – Cromogranina C

CMT – Carcinoma medular da tiroide

CPPC – Carcinoma pulmonar de pequenas células

CRH – Hormona libertadora de corticotrofina

DCS – Degeneração cerebelar subaguda

ELP – Encefalite límbica paraneoplásica

ENE – Enolase neurónio-específica

ENM – Eritema necrolítico migratório

FGF23 – Fator de crescimento fibroblástico 23

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GH – Hormona do crescimento

GHRH – Hormona libertadora de hormona do crescimento

HCTNI – Hipoglicémia induzida por células tumorais não-ilhotas

hPL – Lactogénio placentário humano

IGF – Fator de crescimento semelhante à insulina

IgG – Imunoglobulina G

IL – Interleucina

IV – Intravenoso

LCR – Líquido cefalorraquidiano

MEN – Neoplasia endócrina múltipla

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

PACM – Potencial de ação do componente muscular

PET – Tomografia por emissão de potrões

PL-IGF – Proteínas ligadoras de IGF

PrPTH – Proteína relacionada com a PTH

PTH – Hormona da paratiróide

RAC – Retinopatia associada a cancro

RM – Ressonância magnética

SC - Síndrome de Cushing

SIADH – Síndrome da secreção inapropriada de ADH

SMLE – Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton

SPN – Síndrome paraneoplásico

STT – Somatostatina

TAC – Tomografia axial computadorizada

TNE – Tumor neuroendócrino

TNF – Fator de necrose tumoral

TRH – Hormona libertadora de tireotrofina

VIP – Peptídeo vasointestinal

ÍNDICE

1. RESUMO	6
2. ABSTRACT	7
3. INTRODUÇÃO	8
4. OBJETIVOS.....	11
5. MATERIAIS E MÉTODOS	12
6. CLASSIFICAÇÃO.....	13
6.1 SPNs endócrinos.....	13
6.2 SPNs neurológicos.....	14
7. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	16
7.1 Cintigrafia com ocreótido.....	16
7.2 Marcadores séricos nos TNEs	17
7.3 Anticorpos específicos para os SPNs neurológicos.....	18
8. SPNs ENDÓCRINOS NOS TNEs.....	19
8.1 Síndrome de Cushing.....	19
8.2 Hipercalcémia.....	21
8.3 Acromegália.....	22
8.4 Hiponatrémia	23
8.5 Secreção ectópica de calcitonina	24
8.6 Secreção ectópica de lactogénio placentário humano (hPL)	25
8.7 Hipoglicémia	25
8.7.1 Hipoglicémia secundária a HCTNIs	26

8.7.2 Secreção ectópica de insulina	27
8.7.3 Secreção ectópica de IGF-I	27
8.7.4 Tratamento da hipoglicémia paraneoplásica	28
8.8 Osteomalácia osteogénica.....	28
8.9 Síndrome carcinoide-like	29
9. SPNs NEUROLÓGICOS NOS TNEs.....	31
9.1 Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton (SMLE).....	31
9.2 Degeneração cerebelar subaguda (DCS)	32
9.3 Encefalite límbica paraneoplásica (ELP).....	33
9.4 Retinopatia associada a cancro (RAC)	35
10. OUTRAS MANIFESTAÇÕES MENOS COMUNS.....	36
10.1 Poliartrite	36
10.2 Eritema necrolítico migratório (ENM)	36
11. CONCLUSÃO	38
11. REFERÊNCIAS / BIBLIOGRAFIA.....	39

1. RESUMO

Os tumores neuroendócrinos constituem um grupo heterogéneo de neoplasias com diferentes apresentações clínicas e taxas de crescimento. Estes tumores têm a capacidade de produzir e libertar moléculas bioativas e em cerca de 8% dos casos causam diferentes síndromes paraneoplásicas. Os síndromes paraneoplásicos surgem quando estão presentes sinais e sintomas não atribuíveis à compressão direta ou invasão do tumor e manifestam-se principalmente pela secreção ectópica de hormonas (síndromes hormonais) ou pela imunidade por reatividade cruzada entre o tumor e os tecidos normais do paciente (síndromes neurológicas). O desenvolvimento de um síndrome paraneoplásico não se correlaciona necessariamente com o estadió do tumor, dessa forma, o reconhecimento da presença destes síndromes pode levar ao diagnóstico precoce de uma neoplasia não suspeitada e permitir o tratamento em fases mais iniciais com provável melhor prognóstico para o doente. Além disso, os síndromes paraneoplásicos são úteis no seguimento e monitorização do curso clínico e da doença subjacente. Com a incidência destes tumores a aumentar a uma taxa de 3-10% por ano, é de esperar que a prevalência dos síndromes paraneoplásicos secundários aos tumores neuroendócrinos também aumente. A apresentação clínica, a cintigrafia com ^{111}In -ocreótido e a cromogranina A têm contribuído substancialmente para a sua identificação.

Este artigo de revisão relata os síndromes paraneoplásicos comuns e incomuns secundários a tumores neuroendócrinos, fornece informação sobre a sua fisiopatologia, apresentação clínica, métodos diagnósticos e prognóstico e identifica características que os distinguem de síndromes de hipersecreção hormonal eutópica.

Palavras-chave: síndromes paraneoplásicos; tumores neuroendócrinos; síndromes paraneoplásicos endócrinos; síndromes paraneoplásicos neurológicos, síndrome de Cushing; síndrome miasténica de Lambert-Eaton; carcinoma pulmonar de pequenas células.

2. ABSTRACT

Neuroendocrine tumors comprise a heterogeneous group of neoplasms with various clinical presentations and growth rates. These tumors have the ability to synthesize and secrete bioactive molecules and in 8% of cases can cause different paraneoplastic syndromes. Paraneoplastic syndromes arise when signs and symptoms not attributable to direct compression or tumor invasion are present and are mainly expressed as an ectopic hormonal secretion (humoral syndromes) or as a result of autoantibodies elicited by malignant cells that cross-react with nerve cells (neurological syndromes). The development of a paraneoplastic syndrome does not necessarily correlate with cancer stage, so, recognizing the presence of these syndromes may lead to an early diagnosis of a previously unsuspected neoplasm and allow treatment in initial stages with probable better prognosis for the patient. Furthermore, paraneoplastic syndromes are useful in following and monitoring the clinical course of the underlying disease. With the incidence of these tumors increasing at a rate of 3-10% per year, it is expected that the prevalence of paraneoplastic syndromes related to neuroendocrine tumors also rise. Clinical presentation, ¹¹¹In-ocretotide scintigraphy and chromogranin A have substantially contributed to their identification.

This review describes common and uncommon paraneoplastic syndromes related to neuroendocrine tumors, provides information regarding their pathophysiology, clinical presentation, diagnostic tools and prognosis and identifies features that distinguish them from the ectopic hormonal secretion-related syndromes.

Keywords: paraneoplastic syndromes; neuroendocrine tumors; paraneoplastic endocrine syndromes; paraneoplastic neurologic syndromes; Cushing's syndrome; Lambert-Eaton myasthenic syndrome; small cell lung carcinoma.

3. INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNEs) são constituídos por um grupo de neoplasias com origem em células do sistema neuroendócrino com a capacidade de produzir aminas e péptidos,(1) podendo apresentar-se sob uma ampla variedade de características morfológicas, funcionais e comportamentais.(2) Estes tumores, com uma incidência anual de 5,76 por 100.000 habitantes e uma prevalência estimada de 35 por 100.000 habitantes,(3) podem ser encontrados no sistema digestivo (66%), sistema respiratório (25%), timo, suprarrenal, tireoide, ovário, próstata, rins,(1, 2) sendo a sua frequência grosseiramente correlacionada com o número de células neuroendócrinas nestes órgãos.(4) Estes tumores são definidos histologicamente por células uniformes dispostas num padrão em ninho ou trabecular com um núcleo celular pontilhado e pela presença intracelular de marcadores de tecido endócrino como a cromogranina A (CgA), sinaptofisina e a enolase neurónio-específica, que podem ser usadas no diagnóstico destes tumores.(1, 4) Uma lista de tumores para o qual a CgA pode servir como marcador tecidual é encontrada na Tabela-1.

Uma vez que os TNEs têm origem em células do sistema neuroendócrino, estes apresentam uma assinatura biológica comum relacionada com a sua natureza neuroendócrina bem como uma assinatura bioquímica única às moléculas específicas que eles libertam. Mais especificamente, de acordo com a sua capacidade de libertar moléculas bioativas, os TNEs podem ser subdivididos em duas categorias: TNEs funcionais ou biologicamente ativos, que produzem fatores de crescimento, hormonas ou outros mediadores locais numa forma constitutiva e estão associados a síndromes relacionados com a atividade hipersecretora, e TNEs não-funcionais ou biologicamente inativos, que exibem imunopositividade para marcadores endócrinos e/ou marcadores séricos elevados mas não estão associados com a síndrome clínica hiperfuncional.(5) Devido aos sintomas causados, os TNEs funcionais são frequentemente descobertos mais cedo do que os TNEs não-funcionais.(6)

Não existe um sistema de classificação patológica universal que possa ser aplicado a todos os TNEs, existindo antes classificações patológicas para os TNEs de um órgão em específico com base na sua histologia, tamanho e presença ou ausência de metástases.(4)

Tabela-1. TNEs CgA-positivos em imunohistoquímica	
Tumores da hipófise anterior	<ul style="list-style-type: none"> ACTH LH/FSH GH TSH Prolactinoma (CgB positivo) Adenomas não-funcionantes
Tumores da paratiroide	
Carcinoma medular da tiroide	
Tumor das células de Merkel	
TNEs gastroenteropancreáticos	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoides (foregut, midgut, hindgut) Enterocromafim-like-oma Gastrinoma Glucagonoma Insulinoma (CgB positivo) Somatostatinoma VIPoma Tumores não-funcionantes
Tumores produtores de ACTH ectópica	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoides brônquicos, tumores pancreáticos endócrinos)
Ganglioneuroma, neuroblastoma	
Paraganglioma	
Feocromocitoma	
Carcinoma pulmonar de pequenas células	

Adaptado de (7)

Em cerca de 8% de todos os pacientes com cancro, o tumor causa sintomas não atribuíveis à compressão direta ou invasão do tumor.(8) Estes sintomas são denominados de síndromes paraneoplásicas (SPNs).(8) Estes SPNs podem ser atribuídos à secreção de hormonas e péptidos funcionais pelo tumor (SPNs endócrinos) sendo as manifestações clínicas semelhantes àquelas causadas quando o produto libertado provém do local esperado

de origem, ou por imunidade por reatividade cruzada entre o tumor e tecidos normais do hospedeiro (SPNs neurológicos).(8) O desenvolvimento de um SPN não se correlaciona necessariamente com o estadio do tumor,(8) não existindo também uma correlação entre a severidade dos sintomas e o tamanho do tumor primário, sendo portanto de extrema importância o reconhecimento da presença do SPN uma vez que pode levar ao diagnóstico precoce de uma neoplasia não suspeitada e permitir o tratamento em fases mais iniciais com provável melhor prognóstico para o doente e ser útil no seguimento e monitorização do curso clínico e da doença subjacente.(9)

Com a incidência destes tumores a aumentar a uma taxa de 3-10% por ano, dependendo do subtipo, é de esperar que a prevalência dos SPNs relacionados aos TNEs também aumente. No entanto, grande parte deste aumento na incidência deve-se provavelmente à introdução de ferramentas diagnósticas mais sensíveis bem como a uma maior sensibilização por parte dos cuidadores de saúde.(3)

4. OBJETIVOS

Os objetivos deste artigo de revisão são relatar os SPNs comuns e alguns incomuns relacionados aos TNEs, fornecer informação sobre a sua fisiopatologia, apresentação clínica, métodos diagnósticos e prognóstico e identificar características que os possam distinguir de síndromes de hipersecreção hormonal eutópica.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos referenciados no motor de busca Pubmed, da U.S. National Library of Medicine, entre Setembro de 2014 e Janeiro de 2015. Tive acesso a essas bases de dados através da Biblioteca Central dos Serviços de Documentação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Na pesquisa bibliográfica foram utilizados os termos “paraneoplastic”, “syndrome”, “neuroendocrine”, “tumour”, “cancer”, “carcinoid”, “endocrine”, “neurologic”, “ectopic”, “cushing”, “hypercalcemia”, “acromegaly”, “hyponatremia”, “ADH”, “SIADH”, “ANP”, “calcitonin”, “hypoglycemia”, “HCTNI”, “insulin”, “IGF”, “osteomalacia”, “Lambert Eaton”, “anti-Hu”, “limbic encephalitis”, “retinopathy”, “polyarthritis” e “necrolytic migratory erythema” em diferentes combinações. Foram analisados artigos publicados desde 1990, sendo dada preferência aos artigos mais recentes. As limitações colocadas foram apenas de artigos redigidos em português, inglês e espanhol.

Além disso, foram consultadas revisões sobre o tema e analisadas as listas de referências de todos os artigos considerados relevantes.

6. CLASSIFICAÇÃO

Com base na sua apresentação clínica, a grande maioria dos SPNs secundários a TNEs é classificada em SPNs endócrinos, SPNs neurológicos ou como outras manifestações menos comuns de SPNs.(8)

6.1 SPNs endócrinos

Os SPNs endócrinos dependem da secreção de hormonas ou de substâncias *hormonas-like* por tumores. Pequenas quantidades de tais substâncias, principalmente péptidos, também são produzidas por tecidos normais, atuando no local como citocinas ou sinais parácrinos. De acordo com a hipótese de Odell, a transformação neoplásica pode amplificar significativamente esses sinais, permitindo assim a entrada dos péptidos na circulação e atuar como hormonas em tecidos-alvo. Por esta razão, no caso da produção hormonal paraneoplásica, o termo *secreção inapropriada* deveria ser o preferido embora *secreção hormonal ectópica* seja atualmente o termo utilizado.

Para assegurar que um certo SPN endócrino é causado por uma neoplasia bem definida, um ou mais dos seguintes critérios deve ser cumprido:(10)

1. Deve existir uma evidência bioquímica ou clínica de uma anormalidade endócrina num doente com neoplasia. Tal evidência sugere que o tumor seja a causa dessa produção hormonal; contudo, um segundo critério também tem de estar presente;

2. A remoção do tumor causa o desaparecimento do SPN;

3. Os níveis hormonais permanecem elevados após a frenação da glândula endócrina tipicamente envolvida;

4. Um alto gradiente arteriovenoso está presente no tumor. Esta característica não é facilmente evidenciada, devido a razões práticas e a uma secreção imprevisível por parte do tumor;

5. Concentrações hormonais mais altas no tumor em relação aos tecidos vizinhos;

6. Células tumorais em cultura sintetizam a hormona e/ou o mRNA específico da hormona é extraído do tecido tumoral. Este é somente um critério sugestivo uma vez que tecido saudável é capaz de produzir hormonas em pequenas quantidades;

Uma vez que a ocorrência destes SPNs é frequente, estes constituem parte do diagnóstico diferencial de muitas síndromes endócrinas.

Os principais SPNs endócrinos secundários a TNEs, os TNEs mais frequentemente associados a esses SPNs e algumas das características clínicas, bioquímicas e testes endócrinos que os distinguem de síndromes eutópicas estão listados na Tabela-4.

6.2 SPNs neurológicos

Os SPNs neurológicos antecedem o diagnóstico do tumor em 80% dos casos. São SPNs raros, surgindo em 1% de todos os tumores, no entanto, certos tumores tem uma incidência substancialmente maior como no carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) onde ocorre em cerca de 5% dos casos.(8) Acredita-se que a causa destes SPNs é uma resposta imune contra as proteínas neuronais expressas pelo tumor. Quando o tecido neuronal expressa antígenos que também são reconhecidos pelos anticorpos direcionados contra os antígenos tumorais, desenvolvem-se sintomas neurológicos característicos.(11)

Os critérios diagnósticos para os SPNs neurológicos estão descritos na Tabela-2. Quando um síndrome clássica e um carcinoma surgem mutuamente, o diagnóstico de SPN pode ser feito sem a presença de anticorpos onconeurais. O período de cinco anos encontrado nos critérios tem como base o facto de que quase sempre, o carcinoma se desenvolve no prazo de cinco anos após a ocorrência dos sintomas neurológicos. Mesmo na ausência de um carcinoma detetado, um síndrome neurológico acompanhado da presença de anticorpos onconeurais bem caracterizados, leva ao diagnóstico definitivo de SPN. O termo “SPN neurológico possível” inclui os verdadeiros SPN neurológicos mas também a associação coincidente de um síndrome neurológico e um carcinoma não estando relacionados um com o outro. Em um número muito raro de casos podem ocorrer falsos positivos.(12)

Tabela-2. Critérios diagnósticos para SPNs neurológicos

SPN neurológico definitivo:

1. Um síndrome clássica e o desenvolvimento de um carcinoma num período de cinco anos após o diagnóstico do distúrbio neurológico;
2. Um síndrome não-clássica que resolve ou melhora significativamente após tratamento do carcinoma sem imunoterapia concomitante, dado que o síndrome não é suscetível a remissão espontânea;
3. Um síndrome não-clássica sem anticorpos onconeurais (bem caracterizados ou não) e desenvolvimento de um carcinoma num período de cinco anos após o diagnóstico do distúrbio neurológico;
4. Um síndrome neurológico (clássica ou não) com anticorpos onconeurais bem caracterizados (anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2 ou ampifisina) e sem carcinoma.

SPN neurológico possível:

1. Um síndrome clássica, sem anticorpos onconeurais e sem cancro mas em alto risco de ter um tumor subjacente;
2. Um síndrome neurológico (clássica ou não) com anticorpos onconeurais parcialmente caracterizados e sem a presença de carcinoma;
3. Um síndrome não-clássica, sem anticorpos onconeurais e com a presença de carcinoma dois anos após o diagnóstico.

Adaptado de (12)

7. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Nas últimas décadas, avanços importantes nas modalidades de imagem, nomeadamente cintigrafia com ^{111}In -ocreótido e marcadores universais para os TNEs como a CgA, contribuíram significativamente para o aumento do diagnóstico destes tumores. Modalidades convencionais de imagem como a tomografia computadorizada (TAC), imagem por ressonância magnética (RM) ou tomografia por emissão de potróes (PET) são usadas para a delimitação da localização anatómica dos tumores e das suas metástases.(13) O exame histológico do tecido tumoral biopsado é necessário para firmar o diagnóstico de TNE na maioria dos casos, sendo também útil para o estadiamento tumoral.(4)

7.1 Cintigrafia com ocreótido

A somatostatina (STT) é um peptídeo com uma variedade de funções endócrinas reguladoras mediadas através da ligação deste peptídeo a recetores específicos da célula-alvo em todo o corpo. Existem cinco subtipos de recetores da STT conhecidos. O ocreótido é um peptídeo derivado da STT que se liga principalmente aos recetores do tipo 2 e 5. Uma vez que a maioria dos TNEs expressa recetores de STT (80-100%), predominantemente do tipo 2, a cintigrafia com ^{111}In -pentetreótido tornou-se num método padrão para a deteção de TNEs.(13, 14)

O padrão normal da cintigrafia com ^{111}In -pentetreótido inclui uma intensa atividade na bexiga, rins e baço, com menor concentração nos intestinos e fígados normais. Algumas lesões inflamatórias também concentram este radiofármaco devido ao facto de que linfócitos ativado expressam recetores de STT. Além disso, outros tipos de malignidade podem expressar estes recetores, incluindo alguns linfomas.(13)

A cintigrafia com ^{111}In -pentetreótido tem sido substituída pela cintigrafia com ^{68}Ga -DOTA-Tir3-ocreótido que apresenta uma melhor sensibilidade (78-100%). Outros radiofármacos, ainda em estudo, mas com resultados promissores são o ^{18}F e o ^{64}Cu .(14)

7.2 Marcadores séricos nos TNEs

Nas últimas duas décadas, o desenvolvimento de uma variedade de ensaios seroimunológicos e/ou marcadores plasmáticos sensíveis e específicos para a determinação da presença e concentração de substâncias produzidas por estes tumores tem melhorado consideravelmente o diagnóstico bioquímico com base no sangue.(5) Os biomarcadores podem ser subdivididos em dois grupos: marcadores específicos e marcadores gerais. Os marcadores específicos incluem as aminas individuais e hormonas peptídicas que são específicas a certos histótipos de TNEs, como a gastrina e a excreção ácida basal para o gastrinoma, insulina e glicose plasmática para o insulinoma, somatostatina, glicose e cloro para o somatostatinoma, peptídeo vasointestinal (VIP) para o VIPoma, glucagon e glicose plasmática para o glucagonoma, serotonina e os seus metabolitos para os carcinoides do intestino. Os marcadores gerais incluem todas as moléculas que são igualmente expressas por todos os TNEs e que podem ser usadas horizontalmente em todos os pacientes para identificar TNEs no geral, como a CgA ou a enolase neurónio-específica (ENE).(5)

Neste momento, o marcador mais utilizado é a CgA,(15) cujas concentrações são elevadas numa variedade de TNEs como os feocromocitomas, paragangliomas, neuroblastomas, carcinoma cutâneo de células de Merckel, TNEs gastrointestinais, TNEs do pâncreas, carcinoma medular da tiroide (CMT), adenomas da paratiroide e adenohipófise e também numa proporção de pacientes com TNEs broncopulmonares (incluindo CPPC).(16) Como marcador tumoral, a CgA sérica é moderadamente sensível (43-100%) e inespecífica

(10-96%) com diversos fatores causando falsos positivos como inibidores da bomba de prótons, cirrose hepática, hipertireoidismo ou insuficiente renal, entre outros.(16) A variação dos valores da sensibilidade e especificidade pode ser explicada pelo facto de que a expressão da CgA circulante depende do tipo de célula onde teve origem, do grau de diferenciação, da densidade dos grânulos secretores ou do tamanho e da extensão tumoral.(16) A CgA sérica tem grande utilidade nos TNEs não-funcionantes pois estes conservam a capacidade de libertar CgA.(16) Existem outros biomarcadores como a serotonina e o seu produto final 5-HIAA (coletado na urina), a pancreastatina que tem ganho cada vez mais significância clínica, a neuroquinina A, e a CgB ou a CgC.(15) Os valores da sensibilidade e especificidade dos vários biomarcadores podem ser encontrados na Tabela-3.

Tabela-3. Sensibilidade e especificidade dos vários biomarcadores		
Biomarcador	Sensibilidade	Especificidade
Cromogranina A	43-100%	10-96%
Pancreastatina	64%	58-100%
u5-HIAA	35%	Até 100%
Enolase neurónio-específica	33%	Até 100%
Neuroquinina A	88%	Sem dados
Cromogranina B	99%	Sem dados

Adaptado de (15)

7.3 Anticorpos específicos para os SPNs neurológicos

Existem vários anticorpos que têm mostrado uma grande significância diagnóstica nos SPNs neurológicos. Serão discutidos adiante (Tabela-5).

8. SPNs ENDÓCRINOS NOS TNEs

8.1 Síndrome de Cushing

O síndrome de Cushing (SC) é um estado clínico que resulta da prolongada e inapropriada exposição a uma excessiva produção endógena de cortisol, caracterizada pela perda do mecanismo de feedback do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do ritmo circadiano normal da secreção de cortisol. Hoje, sabemos que uma elevada secreção ectópica de ACTH e, menos frequentemente CRH,(17) pode estar associada a vários tumores, principalmente de origem neuroendócrina, levando ao SC endógeno,(18) sendo responsável por 10-18% dos seus casos.(19, 20) Numa revisão de 380 casos, vários TNEs foram associados ao SC, principalmente os de localização torácica ou cervical como os tumores carcinoides brônquicos (>25% dos casos), carcinomas do pulmão de pequenas células (20%), carcinoides do timo (11%) ou os CMT (6%). Outros TNEs associados ao SC são os TNEs do pâncreas (8%), o feocromocitoma (5%) e, mais raramente, os carcinoides gastrointestinais, os neuroblastomas ou os TNEs do ovário e da próstata.(21)

Não existe uma preponderância de sexo.(20) A duração entre os primeiros sintomas de hipercortisolémia e o diagnóstico de SC ectópico é mais curta nos CPPC e nos TNEs do pâncreas do que nos tumores carcinoides brônquicos, com uma duração média de 4, 5,7 e 23,6 meses respetivamente.(20) Clinicamente, em comparação com os tumores carcinoides do pulmão e os TNEs do pâncreas que têm uma aparência cushingóide em 95% dos casos, os CPPC mostraram sinais de hipercortisolémia em apenas 68% dos casos, com a maioria dos pacientes a ter sinais de hipocaliémia (87%), perda de peso (83%), intolerância à glicose (73%) ou edema (58%).(20)

A confirmação bioquímica do SC é melhor alcançada através do uso do teste de supressão com dexametasona em baixa dose 2mg/dia durante 48 horas, e de medições do

cortisol plasmático da meia-noite e do cortisol urinário livre.(18) Assim que o síndrome for confirmado bioquimicamente, devemos quantificar os valores de ACTH com o objetivo de identificar o tumor como sendo ACTH-dependente ou independente.(18) Se os valores forem indetetáveis, a atenção deve ser dirigida às glândulas suprarrenais, se forem claramente detetáveis devemos excluir a doença de Cushing com a colheita de uma amostra de sangue bilateral do seio petroso inferior e imagiologia hipofisária.(18) Se os valores de ACTH forem semelhantes no seio petroso inferior e no sangue periférico e não forem encontradas alterações imagiológicas hipofisárias, devemos procurar causas ectópicas de secreção de ACTH/CRH.(22)

Os TNEs do pâncreas e os CMTs, na maioria dos casos, na altura do seu diagnóstico já metastizaram para o fígado e só ocasionalmente o SC é a sua principal manifestação.(21) A maioria dos CPPC são detetáveis com uma radiografia torácica, uma TAC ou uma RM, no entanto, a TAC e RM tem uma taxa de insucesso entre 12,5-44% na deteção dos outros tumores secretores de ACTH.(21) Nesses casos, uma cintigrafia com ¹¹¹In-ocreótido pode identificar tumores ocultos secretores de ACTH na maioria dos doentes com TNEs.(21)

Infeções e embolismo pulmonar estão associados a hipercortisolémia,(19) é portanto necessário iniciar uma terapêutica que normalize os valores de cortisol no sangue. Cetoconozal, metirapona, somatostatina e agonistas da dopamina são os fármacos de eleição.(21) Se localizarmos o tumor, o melhor tratamento é a sua excisão cirúrgica, com uma taxa de cura de 71%.(19) Os pacientes com tumor oculto, devem proceder a adrenalectomia bilateral.(21)

Os pacientes com CPPC, carcinoides do timo, CMT ou metástases têm um pior prognóstico, morrendo, em média ao fim de 24,2 meses. Os pacientes com tumores carcinoides brônquicos ou tumores ocultos têm melhor prognóstico.(19)

8.2 Hipercalcemia

A hipercalcemia como SPN pode ocorrer de quatro formas: secreção de uma proteína relacionada com a PTH (PrPTH) correspondendo a 80% dos casos, por atividade osteoclástica nos locais de metástases ósseas (~20%) e raramente por secreção tumoral de calcitriol ou secreção ectópica de PTH.(8) Este SPN ocorre em cerca de 5-30% dos pacientes com cancro durante o curso da sua doença, dependendo do tipo de tumor,(23) no entanto esse valor baixa substancialmente quando temos em conta apenas os TNEs, onde poucos casos foram descritos na literatura.(24) A hipofosfatemia é um muito frequente e quando os níveis de cálcio sérico são superiores a 12 mg/dL sintomas como nefrolitíase, náuseas e vômitos, letargia e coma começam a surgir.(25)

A PrPTH é homóloga à PTH no terminal amino, a região que inclui o domínio de ligação ao recetor, razão pela qual é capaz de mimetizar os efeitos biológicos da PTH nos ossos e rins.(26) Em contraste com o hiperparatiroidismo primário, a hipercalcemia por PrPTH por malignidade está associada a níveis suprimidos ou normais de PTH e níveis normais de calcitriol,(25) além disso, os níveis de AMP cíclico costumam estar elevados e os de vitamina D3 ativa suprimidos.(27) Com a exceção do mieloma múltiplo e do carcinoma da mama, pacientes com tumores não-neuroendócrinos e hipercalcemia tem um prognóstico reservado com uma taxa média de sobrevivência de 2-3 meses.(23) Pacientes com hipercalcemia e TNEs têm um melhor prognóstico, podendo sobreviver até aos 125 meses.(24) Em 2012, Kanakis *et al.* afirmou que até àquela data apenas dois feocromocitomas, cinco tumores carcinoides e vinte TNEs do pâncreas foram associados a hipercalcemia por PrPTH.(24) Um caso de TNE do pâncreas cujas metástases secretavam calcitriol foi descrito(28) e três casos de TNE do pâncreas, dois CPPC, um CMT, um paraganglioma e um carcinóide gástrico foram associados a hipercalcemia por secreção ectópica de PTH entre 1974 e 2011.(27)

O melhor tratamento é a excisão cirúrgica do tumor.(8) O tratamento médico pode ser efetuado através da reposição de fluidos com solução salina normal, bifosfonatos intravenosos ou calcitonina.(8)

8.3 Acromegalia

Acromegalia como SPN de TNEs é responsável por menos de 1% dos casos de acromegalia, surgindo devido à secreção ectópica de GHRH, ou mais raramente GH de origem não-pituitária.(29) Até Maio de 2014, foram descritos na literatura menos de 75 casos.(30) A maioria dos casos de acromegalia ectópica resulta de GHRH gerada em tumores carcinoides do pulmão, levando à hiperplasia pituitária e hipersecreção de GH.(31) TNEs produtores de GH não causam hiperplasia pituitária. Outros casos descritos na literatura incluem TNEs do pâncreas, carcinoides gástricos, tumores associados a MEN-1, CPPC ou feocromocitomas,(29, 31) contudo, apesar de muitos TNEs produzirem GHRH ou GH, não chegam a causar acromegalia evidente devido aos baixos níveis produzidas.(29)

Clinica e bioquimicamente, a hiperprodução ectópica de GHRH é virtualmente indistinguível de um adenoma pituitário produtor de GH, no entanto, a co-secreção de outras hormonas pelo TNE pode aumentar a sua suspeita clínica.(32) Fazer esta distinção é essencial de forma a evitar uma cirurgia pituitária desnecessária.(31) A cintigrafia positiva com ocreótido ou a elevação no soro de GH após estimulação de TRH são usados para o diagnóstico mas o método mais simples e preciso é a medição sérica de GHRH que é geralmente indetetável na acromegalia pituitária, chegando a valores de centenas a milhares de vezes superiores ao normal nos casos de acromegalia ectópica.(31)

Nos casos de hiperprodução ectópica de GH, são encontrados valores séricos elevados de GH, não sendo suprimidos com glucose, e por níveis séricos de GHRH baixos ou

indetectáveis.(29) O perfil hormonal é similar à acromegalia por adenoma pituitário sendo o diagnóstico efetuado por uma glândula pituitária sem alterações à RM bem como evidência laboratorial de hipersecreção de GH e imunocoloração para GH em tecido tumoral.(29)

A ressecção cirúrgica do tumor é o tratamento de escolha e pode ser curativa. Nos casos em que existem metástases ou o tumor é irressecável, devem ser utilizados análogos da somatostatina.(31)

8.4 Hiponatremia

A hiponatremia como SPN pode ocorrer devido à secreção inapropriada de hormona antidiurética (ADH) ou à secreção ectópica de peptídeo natriurético atrial (ANP). O síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH) manifesta-se como uma hiponatremia euvolémica hiposmolar caracterizada por uma osmolalidade sérica baixa e uma osmolalidade urinária inapropriadamente elevada (>100mOsm/kg) na ausência de tratamento diurético, insuficiência adrenal, falência cardíaca, cirrose ou hipotireoidismo.(8, 9) Como SPN, está associado ao CPPC em 70% dos casos.(33) Níveis elevados de ADH podem ser observados em 82% dos pacientes com carcinoma do pulmão, no entanto a percentagem de doentes com a sua manifestação clínica é muito mais baixa,(34) sendo que a SIADH clínica ocorre em “apenas” 7-16% dos doentes com CPPC. O estadio da doença não se correlaciona com a incidência de SIADH.(9) Na maioria das células dos CPPC ocorre produção ectópica de ANP, podendo ser causa tão frequente de hiponatremia quanto o SIADH.(35) A ADH leva a um aumento na reabsorção de água-livre e o ANP tem propriedades natriuréticas e antidiuréticas, e a sua produção ectópica pode ocorrer concomitantemente no mesmo tumor.(8) A severidade dos sintomas é correlacionada com o grau de hiponatremia e da rapidez da queda sódica no soro. Os sinais e sintomas mais comuns são anorexia, náusea ou vômitos mas se o início for

demasiado rápido pode causar edema cerebral manifestando-se com irritabilidade, alterações na personalidade, confusão, coma, convulsões ou paragem respiratória.(34)

A terapia mais eficaz a longo prazo é o tratamento do próprio tumor.(8) A normalização da hiponatremia é encontrada em cerca de 80% dos casos após administração de quimioterapia dentro de 3 semanas,(35) contudo, quando ocorre recidiva do CPPC, 60 a 70% dos pacientes também sofrem uma recorrência do SIADH.(9) Em pacientes assintomáticos com hiponatremia moderada, o tratamento de primeira linha é a restrição hídrica e ingestão adequada de sal.(9) Se os pacientes responderem pobremente à restrição de água é sugerida a realização de um teste de rastreio para a produção ectópica de ANP.(35) Em situações agudas e ameaçadoras de vida (hiponatremia < 125mEq/L), a infusão salina de soro hipertónico 3% deve ser administrada a uma taxa de 1mL/kg/h nas primeiras horas. A demeclociclina também é eficaz no tratamento da SIADH pois diminui a resposta renal à ADH.(9) A SIADH como SPN também mostrou elevada sensibilidade para os antagonistas dos recetores da ADH, como o tolvaptano.(36)

Embora alguns estudos tenham sugerido que os pacientes com hiponatremia tenham uma sobrevida menor em comparação com aqueles com eunatremia,(9) outros mostraram ausência de efeito da hiponatremia no prognóstico e sobrevivência quando submetidos a quimioterapia.(33)

8.5 Secreção ectópica de calcitonina

A secreção ectópica de calcitonina não provoca um síndrome definido, mas um aumento nos valores desta foi identificada em até 60% dos CPPC, encontrando-se também presente em alguns feocromocitomas, TNEs do pâncreas, carcinoides, carcinoma pulmonar de grandes células e TNEs com origem em outros locais como o esófago ou a próstata.(37, 38)

Valores elevados de calcitonina também são um marcador bioquímico valioso para as diferentes formas de CMT e uma elevação do seu valor basal acima de 50pg/mL e/ou uma elevação cinco a dez vezes superior após estimulação com pentagastrina ou cálcio são ambos altamente sugestivos de CMT.(38) A administração de secretagogos de calcitonina em pacientes TNEs produtores de calcitonina não-CMT resulta em alguma estimulação de secreção de calcitonina apesar da magnitude deste aumento ser consideravelmente inferior comparada com aquela nos CMT, no entanto, os TNEs produtores de calcitonina não-CMT produzem maiores quantidades de calcitonina que os CMT. O peptídeo relacionado com o gene da calcitonina também pode ser produzido pelos TNEs não-CMT.(37)

8.6 Secreção ectópica de lactogénio placentário humano (hPL)

O hPL é normalmente produzida na parte final da gestação e atua como estimulador da glândula mamária. Como SPN secundário a TNEs, foi encontrado no CPPC e no feocromocitoma. Em casos raros, a sua produção pode estar associada a ginecomastia.(37)

8.7 Hipoglicémia

Hipoglicémia como SPN pode ser dividida em dois grupos: (a) os tumores que produzem excesso de insulina como nos insulinomas ou nos tumores produtores de insulina ectópica; ou (b) a hipoglicémia pode ser induzida pela produção de substâncias que interferem com o metabolismo da glicose incluindo várias citocinas como TNF- α , IL-1 ou IL-6, catecolaminas (no feocromocitoma), secreção de IGF-I e, principalmente por tumores que secretam precursores parcialmente processados de IGF-II (ou “big” IGF-II). Este último

grupo de patologias também é conhecido como hipoglicemia induzida por células tumorais não-ilhotas (HCTNI).(39)

8.7.1 Hipoglicemia secundária a HCTNIs

Estes tumores têm uma incidência de um por milhão de pessoas anualmente, baixando muito mais esta incidência quando considerando apenas os TNEs.(37, 40) Os TNEs que raramente provocam HCTNIs incluem o feocromocitoma e os carcinoides.(40)

O IGF-II produzido por tumores não-pancreáticos é incompletamente processado devido à transcrição e expressão gênica aberrantes, sendo normalmente referido como “big” IGF-II pois o seu peso molecular é de 10 a 20kDa em contraste com o IGF-II maduro que tem um peso molecular de 7.5kDa.(41) O efeito hipoglicemiante das IGFs é cerca de 10 vezes inferior ao da insulina, mas em indivíduos saudáveis, a concentração das IGFs é 1000 vezes superior ao da insulina. Contudo, quando em circulação e ao contrário da insulina e pró-insulina, mais de 90% das IGFs estão fortemente ligadas a proteínas ligadoras de IGF (PL-IGF), prevenindo dessa forma a sua ação. No entanto, o “big” IGF-II tem a capacidade de se ligar às PL-IGFs impedindo a ligação das IGF maduras, logo, o aumento na produção do “big” IGF-II está intimamente relacionado com o aumentando da biodisponibilidade de IGF-II.(39) Este aumento da biodisponibilidade de IGF-II, vai atuar de modo semelhante ao da insulina inibindo a secreção de glicose pelo fígado e aumentando a recaptção de glicose pelos tecidos periféricos. Além disso hormonas como o glucagon ou a GH são suprimidas pela IGF-II aumentando a vulnerabilidade à hipoglicemia pelos HCTNIs.(41) Os valores de insulina e de IGF-I também se encontram diminuídos.(40) Outras alterações clínicas que possam ocorrer incluem acromegalia.(39)

Em 48% dos HCTNIs, o sinal inicial é a hipoglicémia.(39) O *goldstandard* para a detecção do “big” IGF-II é a cromatografia ácida por exclusão de tamanho, no entanto é um procedimento muito demorado.(39, 40) Hipoglicémia constante ou recorrente com valores tão baixos quanto 20mg/mL, insulinémia < 1.44uIU/mL, peptídeo-C < 0.3ng/mL, valores baixos de GH e IGF-I, valores de IGF-II normais ou aumentados e um ratio IGF-II/IGF-I aumentado também são altamente sugestivos deste diagnóstico.(8, 41)

8.7.2 Secreção ectópica de insulina

Este é um SPN extremamente raro, sendo que em 2014, segundo Ramkumar *et al.* apenas oito casos de TNEs produtores de insulina ectópica foram descritos na literatura, um carcinoide ovárico, um TNE do colo do útero, um carcinoide brônquico, dois paragangliomas, um feocromocitoma, um TNE hepático e um carcinoide renal.(42) No entanto, outro estudo afirma que em situação muito raras, os CMT também podem produzir insulina.(38) Apesar de em alguns destes casos existirem possíveis mecanismos alternativos para a hipoglicémia, todos sofreram examinação histopatológica com detecção positiva para o mRNA da proinsulina bem como a presença de insulina dentro das células tumorais, exceto num caso de paraganglioma, no entanto, nesse caso, após a excisão do tumor houve cura da hipoglicémia com normalização dos valores da insulinémia.(42-44)

8.7.3 Secreção ectópica de IGF-I

Um paciente com carcinoma pulmonar de grandes células desenvolveu hipoglicémia com aumento dos valores séricos de IGF-I e diminuição dos níveis de insulina e “big” IGF-II. A imunohistoquímica e a hibridização *in situ* demonstraram a presença de IGF-I e do seu

mRNA em virtualmente todas as células tumorais. Após quimioterapia e regressão da maioria dos nódulos linfáticos, os valores séricos de IGF-I e da glicémia normalizaram.(45)

8.7.4 Tratamento da hipoglicémia paraneoplásica

O tratamento ideal passa pela ressecção do tumor. Quando tal não é possível, o objetivo com o tratamento médico é o de manter a glicémia em níveis normais. Numa situação aguda, dextrose oral e/ou parenteral deve ser administrada. Uma ampola de dextrose 50% de 50mL exerce um efeito imediato na glicémia. Pastas de glicose oral aumentam a glicémia em 15 a 30 minutos. Para o tratamento da hipoglicémia crónica ou recorrente, terapêuticas de longo curso incluem corticoides, GH, diazóxido, ocreótido ou glucagon. O diazóxido inibe a secreção de insulina e tem sido usado como tratamento primário dos tumores secretores de insulina eutópica (insulinomas) e ectópica. O ocreótido, em alguns casos está associado a exacerbação da hipoglicémia, razão pela qual uma dose teste de ação curta é recomendada. O glucagon requer reservas adequadas de glicogénio hepático que pode ser avaliado com um teste de glucagon IV 1mg.(8)

8.8 Osteomalácia osteogénica

Estão descritos cerca de dez casos de osteomalacia osteogénica secundária a TNEs, oito CPPC, um TNE do colo do útero e um TNE da bexiga. Metade destes doentes também tinha SIADH como SPN. Estes tumores produzem FGF23 em elevadas quantidades. Esta proteína tem atividades fosfatúricas por diminuição da expressão dos co-transportadores sódio-fósforo no rim além de inibir a 1- α -hidroxilase. O efeito inibitório na 1- α -hidroxilase leva a uma diminuição na produção de 1,25(OH)₂D causando uma menor absorção de fósforo

no intestino. Níveis baixos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimulam a secreção de PTH que contribui ainda mais para a diminuição da reabsorção de fósforo no rim. A mobilização de fósforo ósseo durante longos períodos de tempo acaba por resultar em osteomalacia. Este SPN manifesta-se principalmente como dor óssea e muscular e fraturas recorrentes e pode preceder o diagnóstico do tumor entre 3 meses a 17 anos. Hipofosfatemia, diminuição dos valores de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, aumento da fosfatase alcalina e valores normais de cálcio, PTH, calcitonina e $25(\text{OH})\text{D}_3$ favorecem o diagnóstico.

O tratamento consiste na remoção cirúrgica do tumor. Na sua impossibilidade, o tratamento sintomático com reposição de fósforo e calcitriol deve ser utilizado.(46)

8.9 Síndrome carcinoide-like

Cerca de um em cada três pacientes com CMT experiencia síndromes pseudocarcinoides ou *carcinoide-like*, que se manifestam por rubor, diarreia, cólicas abdominais, lesões valvulares do coração direito e broncoconstrição. Este síndrome pode preceder o diagnóstico de CMT em muitos anos, sendo atribuído à secreção ectópica de serotonina e resolve após excisão do tumor.(47, 48)

Tabela-4. SPNs endócrinos secundários a TNEs: diferenças na clínica, bioquímica e nos testes de função endócrina quando comparados com síndromes de hipersecreção eutópica

Síndrome	Hormona	TNE	Clínica/bioquímica	Testes endócrinos
Síndrome de Cushing	ACTH, CRH	CPPC	Hipocaliémia, perda de peso	Teste de supressão com dexametasona em baixa dose, cortisol plasmático da meia noite, cortisol urinário livre, ACTH
		Carcinoide brônquico, carcinoide do timo, CMT, TNE do pâncreas, feocromocitoma	Fenótipo cushingóide	
Hipercalcemia	PrPTH	TNE do pâncreas, carcinoide, feocromocitoma,	↑Ca, ↓P, ↑AMPc	↑PrPTH, ↓PTH, n-calcitriol
	PTH	TNE do pâncreas, CPPC		↑PTH
Acromegalia	GHRH	Carcinoide do pulmão, TNE do pâncreas, carcinoide gástrico, feocromocitoma	Acromegalia indistinguível de síndrome eutópica	↑GHRH, ↑GH,
	GH			↓GHRH, ↑GH, GH não suprimida com glicose
Hiponatremia	ADH, ANP	CPPC	↑Osmolalidade plasmática, ↓osmolalidade urinária	↑ADH
Hipoglicemia	“Big” IGF-II	Feocromocitoma, carcinoide	Sintomas de hipoglicemia	n/↑IGF-II, ↓GH, ↓IGF-I, ↓insulinemia
	Insulina	Carcinoides, TNE do colo do útero, CMT, paraganglioma, feocromocitoma		↑insulinemia
	IGF-I	Carcinoma pulmonar de grandes células		↑IGF-I, ↓“big” IGF-II, ↓insulinemia

9. SPNs NEUROLÓGICOS NOS TNEs

9.1 Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton (SMLE)

A SMLE é uma doença autoimune causada por autoanticorpos contra os canais de cálcio voltagem-dependentes (CCVD) do tipo P/Q pré-sinápticos. Estes autoanticorpos causam a perda de função dos CCVD ao bloquear o influxo de cálcio durante a despolarização resultando na diminuição da quantidade de acetilcolina libertada da membrana pré-sináptica.(49) Cerca de 50% dos SMLE são SPN de um CPPC e na maioria dos pacientes, os sintomas de SMLE ocorrem primeiro que o diagnóstico de CPPC. Em cerca de 96% das vezes, o diagnóstico de CPPC foi efetuado dentro de um ano.(9, 50) Os mesmos CCVDs são expressos pelo CPPC sugerindo que a origem paraneoplásica seja uma reação de imunidade cruzada. O SMLE pode ocorrer em até 3% de todos os pacientes com CPPC.(50)

A diminuição de acetilcolina causa a tríade clínica deste síndrome que se manifesta por fraqueza afetando principalmente os músculos proximais, disfunções autónomas e diminuição dos reflexos. Além da fadiga, a fraqueza proximal dos membros inferiores surge como sintoma inicial em 80% dos casos. Durante o curso da doença, a fraqueza geralmente propaga-se dos músculos proximais para os distais e dos músculos caudais para os cefálicos. 80 a 96% destes pacientes desenvolve disfunções autónomas, principalmente xerostomia, disfunção erétil, obstipação e hipoidrose. Um fenómeno caraterístico visto em 40% dos doentes, é a “facilitação pós-exercício”, um aumento de curta duração dos reflexos e da força muscular imediatamente após contração muscular.(49)

Além da clínica, estudos eletrofisiológicos e deteção de autoanticorpos são necessários para confirmar o diagnóstico de SMLE. Nos estudos eletrofisiológicos devemos encontrar um potencial de ação do componente muscular (PACM) baixo quando em descanso (0.1-6mV) e uma diminuição do PACM de 10% com estimulação nervosa repetida com baixa frequência

(1-5Hz). Em contraste, estimulação pós-exercício ou estimulação por alta frequência (50Hz) resulta num aumento superior a 100% do PACM.(9)

Além dos anticorpos contra os CCDV, os anticorpos SOX1 foram detetados em cerca de 67% dos casos de SMLE secundário a CPPC em comparação com o CPPC sem SMLE (34%) e ao SMLE sem CPPC (0%). A presença de anticorpos anti-Hu também foi associada ao SMLE secundário a CPPC.(49, 50) O tratamento do SMLE como SPN, consiste no tratamento do tumor que provoca recuperação deste síndrome em 6-12 meses.

O tratamento sintomático consiste em 3,4-diaminopiridina que prolonga o tempo de abertura dos CCDVs e o potencial de ação dos nervos motores.(9, 49) Se este tratamento não for suficiente, piridostignina, esteroides, azatioprina, plasmaferese, imunoglobulinas intravenosas e rituximab devem ser considerados.(49)

9.2 Degeneração cerebelar subaguda (DCS)

A DCS é caracterizada por um desenvolvimento rápido de sintomas cerebelares graves, incluindo ataxia troncal e apendicular, nistagmo e disartria que começa de modo abrupto, progride em semanas a meses até estabilizar, deixando normalmente o paciente com deficiência significativa e incapacidade para caminhar ou realizar movimentos motores finos.(50) Outros sintomas como vertigem e diplopia também são comuns.(51) Esta disfunção pancerebelar é devida a uma perda extensa dos neurónios de Purkinje com preservação relativa dos outros neurónios cerebelares.(50) Para estarmos perante uma DCS, os seguintes critérios têm de ser cumpridos: ausência de evidência de atrofia cerebelar significativa além do esperado para a idade na RM, desenvolvimento subagudo dos sintomas dentro de três meses e uma severidade de grau 3 na escala de Rankin (incapacidade moderada; requer alguma ajuda). Aproximadamente 50% dos casos de DCS tem origem paraneoplásica.(9)

A sintomatologia da DCS quase sempre antecede o diagnóstico do tumor e uma elevação ligeira da velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa ou anticorpos antinucleares são indicadores não-específicos de inflamação ou autoimunidade relacionada com o processo tumoral. O estudo do líquido cefalorraquídico também confirma a natureza inflamatória/autoimune da doença e ajuda a diferenciar a DCS de outras doenças cerebelares degenerativas.(52) Casos pontuais de TNEs do pâncreas, próstata, colo do útero e pele foram associados a DCS mas o CPPC é de longe o TNE mais frequente, ocorrendo em menos de 1% de todos os CPPC.(33, 52)

Quando na suspeita de DCS, a presença de anticorpos anti-Hu, anti-CV2, PCA-2, ANNA-3, anti-zic4 e anti-CCVD do tipo P/Q são altamente sugestivos de DCS secundária a CPPC. Nenhum destes anticorpos é específico para a DCS, sendo também associados a outros SPNs neurológicos. Destes anticorpos, o mais frequente para a DCS secundária a CPPC é o anti-Hu. As proteínas Hu são uma família de proteínas que se ligam ao RNA e estão presentes no núcleo e citoplasma de todos os neurónios e também, aberrantemente, nas células dos CPPCs. Por essa razão, na presença de DCS e anti-Hu, a pesquisa de um CPPC é mandatória.(52)

O tratamento do tumor e/ou imunomodulação, em geral, não alteram o curso da DCS pois o dano provocado às células de Purkinje é irreversível. No entanto, o tratamento precoce após o início dos sintomas tem o potencial para melhorar a sintomatologia.(9)

9.3 Encefalite límbica paraneoplásica (ELP)

Para efetuarmos o diagnóstico de ELP, três critérios devem estar presentes. Primeiro, a apresentação clínica deve ter um início subagudo de sintomas neurológicos, como perda de memória a curto prazo ou convulsões parciais complexas ou generalizadas, e sintomas

psiquiátricos, como depressão, irritabilidade, ansiedade, distúrbios do sono, paranoia ou alucinações. Em segundo lugar, os sintomas neuropsiquiátricos devem preceder com frequência o diagnóstico da malignidade subjacente em até quatro anos, com uma latência média de três a cinco meses. Em terceiro lugar, a avaliação diagnóstica deve excluir outras complicações malignas que também possam causar disfunção límbica, como metástases cerebrais, défices nutricionais e metabólicos, e efeitos adversos da quimioterapia ou radioterapia. Por último, a avaliação diagnóstica deve incluir uma das seguintes evidências: (a) alterações inflamatórias no líquido cefalorraquidiano (LCR), como pleocitose linfocítica leve a moderada com menos de 100 células, elevação ligeira das proteínas de <150g/L com um alto índice de IgG e presença de bandas IgG oligoclonais mas sem quaisquer células malignas na citologia; (b) anormalidades em um ou ambos os lobos temporais na RM como sinais hiperintensos em T2 ou estruturas límbico-temporais atroficas em T1 tipicamente sem realce de contraste no parênquima cerebral ou nas leptomeninges; (c) atividade focal lentificada ou epileptiforme em um ou ambos os lobos temporais no eletroencefalograma (EEG). A ELP é rara em pacientes com ambos EEG e RM cerebral normais.(53)

Cerca de 40% das ELPs estão associadas a CPPC, sendo rara noutros TNEs.(9, 54) Um caso de TNE do timo foi descrito.(55) Vários anticorpos foram associados a ELP secundária a CPPC, principalmente o anti-Hu, mas também anti-Ma2, anti-GABA_Br, anti-CV2 ou anti-ampifisina.(56)

Ao contrário da maioria dos SPNs neurológicos, a ELP tem uma resposta favorável à terapêutica. A terapia do tumor subjacente é o melhor tratamento para a ELP, apesar de que terapia imunossupressora é por vezes encorajada. O tratamento do tumor melhora a síndrome neurológica em 73% dos casos. A quimioterapia, acompanhada pela regressão tumoral, melhorou os sintomas neurológicos.(9)

9.4 Retinopatia associada a cancro (RAC)

A RAC é um SPN raro, com cerca de 100 casos descritos, estando na maioria dos casos associada a CPPC.(9) Um caso de RAC secundária a TNE das trompas uterinas também foi descrito.(57) Acredita-se que a RAC é uma patologia autoimune mediada via autoanticorpos contra as proteínas dos fotorreceptores retinianos, como a recoverina e a α -enolase por respostas imunes contra antígenos expressos aberrantemente nestas células tumorais.(58) A RAC causa perda visual progressiva em semanas a meses e está associada a disfunção dos cones com fotossensibilidade, diminuição da acuidade visual e escotoma central e disfunção dos bastonetes com cegueira noturna e escotoma em anel. Com o passar do tempo ocorre atenuação do calibre da arteríola retiniana.(59)

Não existe um tratamento padrão.(58) O tratamento do tumor subjacente não resulta em melhoria da visão, mas o tratamento do tumor associado a corticosteroides produziu recuperação da função visual em 13 de 15 pacientes. Outros tratamentos incluem plasmaferese e imunoglobulinas intravenosas.(58, 59)

Tabela-5. SPNs neurológicos secundários a TNEs		
SPN neurológico	Auto-anticorpo	TNE
Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton	Anti-CCVD do tipo P/Q	CPPC
Degeneração cerebelar subaguda	anti-Hu, anti-CV2, PCA-2, ANNA-3, anti-zic4, anti-CCVD do tipo P/Q	CPPC
Encefalite límbica paraneoplásica	Anti-Hu, anti-Ma2, anti-GABABr, anti-CV2, anti-ampifisina	CPPC, TNE do timo
Retinopatia associada a cancro	Anti-recoverina, anti- α -enolase	CPPC

10. OUTRAS MANIFESTAÇÕES MENOS COMUNS

10.1 Poliartrite

Foram descritos três casos de poliartrite secundária a TNEs, dois CPPC e um feocromocitoma.(60, 61) Como SPN este é um diagnóstico de exclusão e a maioria das malignidades foram detetadas 3 meses após o início da poliartrite.(60) A patogênese deste SPN ainda não está totalmente esclarecida mas pensa-se que imunocomplexos circulantes e fatores de ativação plaquetar possam causar resposta inflamatória estéril na sinovial causando poliartrite. O tratamento da neoplasia melhora a sintomatologia do SPN.(61)

10.2 Eritema necrolítico migratório (ENM)

O ENM manifesta-se por um exantema maculopapular rosado com bordas irregulares e um padrão arqueado ou policíclico proeminente em áreas de trauma, afetando com frequência o joelho e áreas intertriginosas. Por vezes, existe formação de bolhas flácidas que rompem com facilidade formando crostas, enquanto novas vesículas se continuam a formar ao longo das bordas. As lesões podem ser pútridas e dolorosas e estão associadas a glossite, queilite angular, anemia normocítica, perda de peso, diabetes, dor abdominal, dispepsia, diarreia, trombose venosa, alopecia, esteatorreia e sintomas neuropsiquiátricos. Há também um alto risco de tromboembolismo e embolia pulmonar.(62) O ENM está associado a glucagonoma em cerca de 65-70% dos casos e muitas vezes pode ser a sua primeira manifestação.(62, 63) O síndrome de ENM, intolerância à glicose e hiperglucagonémia superior a 1000pg/mL é altamente sugestivo de glucagonoma. O mecanismo de ação para este SPN é desconhecido mas pensa-se que na presença do tumor, a necessidade de aminoácidos e zinco para a formação de albumina possa estar reduzida devido ao estado catabólico consequente à hiperglucagonémia. Os níveis reduzidos de aminoácidos no soro levariam a

uma produção aumentada de ácido araquidônico levando assim à inflamação da pele. Em raras ocasiões, o CPPC também é capaz de provocar ENM.(62)

11. CONCLUSÃO

Quando um tumor produz sinais e sintomas à distância do seu local de origem ou das suas metástases, estamos perante um SPN. Estes SPNs podem manifestar-se anos antes do tumor se tornar aparente, principalmente nos SPNs neurológicos. Os SPNs endócrinos tendem a manifestar-se após o diagnóstico do tumor, no entanto, nem sempre é o caso. Os TNEs, apesar de relativamente raros individualmente, no seu conjunto têm uma incidência superior ao do carcinoma esofágico, do carcinoma testicular ou do mieloma múltiplo tendo sofrido um aumento na incidência de 520% entre 1973 e 2005.(3) Estes tumores, devido à sua capacidade de produzir e libertar produtos biologicamente ativos constituem uma causa relativamente comum de SPNs endócrinos. Em menor grau também causam SNPs neurológicos por imunidade cruzada entre proteínas expressas pelo tumor e células neurológicas saudáveis. Embora muitos dos seus produtos secretados possam ser detetados no plasma de muitos pacientes com TNEs, a sua manifestação clínica é muito menos frequente. Uma vez que o desenvolvimento de um SPN não se correlaciona necessariamente com o estadio do tumor, o reconhecimento da presença destes síndromes pode levar ao diagnóstico precoce de uma neoplasia não suspeitada e permitir o tratamento em fases mais iniciais com provável melhor prognóstico para o doente. Os síndromes paraneoplásicos também são úteis no seguimento e monitorização do curso clínico e da doença subjacente uma vez que um ressurgimento destes síndromes pode indicar uma recidiva do tumor. Técnicas diagnósticas como a medição da CgA sérica ou a cintigrafia com ^{111}In -ocreótido têm contribuído substancialmente para o diagnóstico de SPNs secundários a TNEs, bem como para identificar outros atributos destes tumores.

A documentação e o registo destes síndromes podem estimar a sua verdadeira incidência e associação a TNEs.

12. REFERÊNCIAS / BIBLIOGRAFIA

1. Mougey AM, Adler DG. Neuroendocrine Tumors: Review and Clinical Update. *Hospital Physician*. 2007:12-21.
2. Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Rubinfeld H. The role of cell lines in the study of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;96(3):173-87.
3. Frilling A, Akerstrom G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocrine-related cancer*. 2012;19(5):R163-85.
4. Yu R, Anand S. Neuroendocrine Tumors. *Reference Module in Biomedical Sciences*: Elsevier; 2014.
5. Milione M, Seregini E. Pathological diagnosis and tumor markers. *Tumori*. 2010;96(5):810-6.
6. Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer metastasis reviews*. 2011;30 Suppl 1:3-7.
7. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:33-8.
8. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(9):838-54.
9. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World journal of clinical oncology*. 2014;5(3):197-223.
10. Bollanti L, Riondino G, Strollo F. Endocrine paraneoplastic syndromes with special reference to the elderly. *Endocrine*. 2001;14(2):151-7.
11. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Current opinion in neurology*. 2012;25(6):795-801.

12. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(8):1135-40.
13. Bushnell DL, Baum RP. Standard imaging techniques for neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2011;40(1):153-62, ix.
14. Johnbeck CB, Knigge U, Kjaer A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future oncology*. 2014;10(14):2259-77.
15. Modlin IM, Oberg K, Taylor A, Drozdov I, Bodei L, Kidd M. Neuroendocrine Tumor Biomarkers: Current Status and Perspectives. *Neuroendocrinology*. 2014.
16. Diaz Perez JA, Curras Freixes M. [Chromogranin A and neuroendocrine tumors]. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2013;60(7):386-95.
17. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagnostic pathology*. 2010;5:56.
18. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocrine reviews*. 1998;19(5):647-72.
19. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(8):4955-62.
20. Beuschlein F, Hammer GD. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2002;31(1):191-234.

21. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2007;51(8):1217-25.
22. Utz A, Biller BM. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2007;51(8):1329-38.
23. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer research*. 2009;29(5):1551-5.
24. Kanakis G, Kaltsas G, Granberg D, Grimelius L, Papaioannou D, Tsolakis AV, et al. Unusual complication of a pancreatic neuroendocrine tumor presenting with malignant hypercalcemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(4):E627-31.
25. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *American family physician*. 2003;67(9):1959-66.
26. Mundy GR, Edwards JR. PTH-related peptide (PTHrP) in hypercalcemia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(4):672-5.
27. Kandil E, Noureldine S, Khalek MA, Daroca P, Friedlander P. Ectopic secretion of parathyroid hormone in a neuroendocrine tumor: a case report and review of the literature. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2011;4(3):234-40.
28. Zhu V, de Las Morenas A, Janicek M, Hartshorn K. Hypercalcemia from metastatic pancreatic neuroendocrine tumor secreting 1,25-dihydroxyvitamin D. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2014;5(4):E84-7.
29. Biswal S, Srinivasan B, Dutta P, Ranjan P, Vaiphei K, Singh RS, et al. Acromegaly caused by ectopic growth hormone: a rare manifestation of a bronchial carcinoid. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;85(1):330-2.

30. Mumby C, Davis JR, Trouillas J, Higham CE. Pheochromocytoma and Acromegaly: a unifying diagnosis. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*. 2014;2014:140036.
31. Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, et al. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine*. 2013;43(2):293-302.
32. de Jager CM, de Heide LJ, van den Berg G, Wolthuis A, van Schelven WD. Acromegaly caused by a growth hormone-releasing hormone secreting carcinoid tumour of the lung: the effect of octreotide treatment. *The Netherlands journal of medicine*. 2007;65(7):263-6.
33. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2006;4(6):631-8.
34. Heinemann S, Zabel P, Hauber H. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Cancer Therapy*. 2008;6:687-98.
35. Hansen O, Sorensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung cancer*. 2010;68(1):111-4.
36. Kenz S, Haas CS, Werth SC, Bohnet S, Brabant G. High sensitivity to tolvaptan in paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(12):2696.
37. DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. *Endocrine pathology*. 2003;14(4):303-17.

38. American Thyroid Association Guidelines Task F, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(6):565-612.
39. de Groot JW, Rijkhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocrine-related cancer*. 2007;14(4):979-93.
40. Thomas J, Kumar SC. Nonislet cell tumor hypoglycemia. *Case reports in endocrinology*. 2013;2013:308086.
41. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(3):713-22.
42. Ramkumar S, Dhingra A, Jyotsna V, Ganie MA, Das CJ, Seth A, et al. Ectopic insulin secreting neuroendocrine tumor of kidney with recurrent hypoglycemia: a diagnostic dilemma. *BMC endocrine disorders*. 2014;14:36.
43. Iglesias P, Diez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2014;170(4):R147-57.
44. Uysal M, Temiz S, Gul N, Yarman S, Tanakol R, Kapran Y. Hypoglycemia due to ectopic release of insulin from a paraganglioma. *Hormone research*. 2007;67(6):292-5.
45. Nauck MA, Reinecke M, Perren A, Frystyk J, Berishvili G, Zwimpfer C, et al. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(5):1600-5.

46. Tantisattamo E, Ng RC. Dual paraneoplastic syndromes: small cell lung carcinoma-related oncogenic osteomalacia, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: report of a case and review of the literature. *Hawaii medical journal*. 2011;70(7):139-43.
47. Ferlito A, Rinaldo A, Bishop JA, Hunt JL, Vander Poorten V, Williams MD, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with laryngeal neuroendocrine carcinomas: clinical manifestations and prognostic significance. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2014.
48. Hocevar M, Bergant D, Auersperg M, Golouh R. Medullary carcinoma of the thyroid with serotonin production and carcinoid-like syndrome. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2001;27(2):219-22.
49. Hulsbrink R, Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome - Diagnosis, pathogenesis and therapy. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2014;125(12):2328-36.
50. Rossato M, Zabeo E, Burei M, Cecchin D, Guzzardo V, Fassina A, et al. Lung cancer and paraneoplastic neurologic syndromes. Case report and review of the literature. *Clinical lung cancer*. 2013;14(3):301-9.
51. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2006;13(7):682-90.
52. Vernino S. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Handbook of clinical neurology*. 2012;103:215-23.

53. Xia Z, Mehta BP, Ropper AH, Kesari S. Paraneoplastic limbic encephalitis presenting as a neurological emergency: a case report. *Journal of medical case reports*. 2010;4:95.
54. Asztely F, Kumlien E. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2012;126(6):365-75.
55. Davis M, Ravenel JG. Paraneoplastic limbic encephalitis due to thymic carcinoid. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(12):1484-6.
56. Didelot A, Honnorat J. Paraneoplastic disorders of the central and peripheral nervous systems. *Handbook of clinical neurology*. 2014;121:1159-79.
57. Raghunath A, Adamus G, Bodurka DC, Liu J, Schiffman JS. Cancer-associated retinopathy in neuroendocrine carcinoma of the fallopian tube. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2010;30(3):252-4.
58. Sakamori Y, Kim YH, Okuda C, Togashi Y, Kinose D, Masago K, et al. Two cases of cancer-associated retinopathy combined with small-cell lung cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 2011;41(5):669-73.
59. Khan N, Huang JJ, Foster CS. Cancer associated retinopathy (CAR): An autoimmune-mediated paraneoplastic syndrome. *Seminars in ophthalmology*. 2006;21(3):135-41.
60. Shetty S, Hephzibah J, Borah B, Burad D, Chandrakumar V, Paul MJ, et al. Paraneoplastic polyarthritis in association with metastatic neuroendocrine tumour of the adrenal gland. *The Australasian medical journal*. 2014;7(8):345-9.
61. Zupancic M, Annamalai A, Brenneman J, Ranatunga S. Migratory polyarthritis as a paraneoplastic syndrome. *Journal of general internal medicine*. 2008;23(12):2136-9.

62. Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013;88(1):9-22.

63. Wu SL, Bai JG, Xu J, Ma QY, Wu Z. Necrolytic migratory erythema as the first manifestation of pancreatic neuroendocrine tumor. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:220.