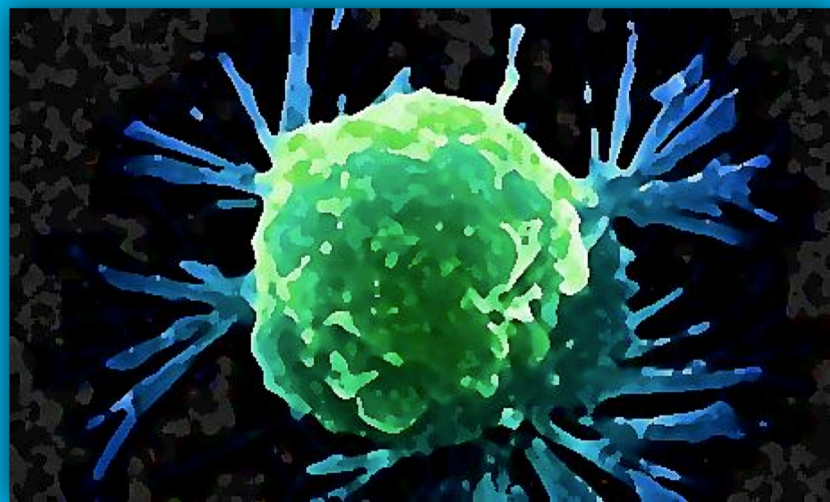


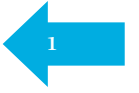
2012

Síndromes Paraneoplásicos



Ana Filipa Gonçalves de Faria
Estágio de Medicina Intensiva – UCIP HFF
Orientador: Dr^a Ana Paula Fernandes





*“Surgeons must be very careful
When they take the knife!
Underneath their fine incisions
Stirs the culprit - **Life!**”*

Emily Dickinson (1830-1886), poeta norte-americana

ÍNDICE

1. Nota Introdutória	3
2. Síndromes paraneoplásicas - Definição	5
2.1. Síndromes paraneoplásicas endocrinológicas	6
2.2. Síndromes paraneoplásicas hematológicas	14
2.3. Síndromes paraneoplásicas renais	17
2.4. Síndromes paraneoplásicas dermatológicas	18
2.5. Síndromes paraneoplásicas neurológicas	26
3. Conclusões	34
4. Referências bibliográficas	35

Ao pensar em temas para este trabalho, ocorreu-me abordar um assunto que fosse simultaneamente novo – dado que antes de mim, já outros colegas haviam apresentado temas na área da Oncologia (emergências oncológicas, critérios de admissão do doente oncológico nas unidades de Cuidados Intensivos) – e que se mantivesse dentro da minha área.

Assim sendo, por sugestão da Dr.^a Ana Paula Fernandes, que me orientou nesse propósito, optei por abordar as síndromes paraneoplásicas, principalmente aquelas cuja gravidade se torna pertinente para quem trabalha na área dos Cuidados Intensivos. Esta decisão foi consolidada pelo facto de ter presenciado, na Urgência Externa e na enfermaria, três casos de doença neurológica e um de patologia endocrinológica de causa potencialmente paraneoplásica, dois dos quais foram transferidos para UCIPs de outros hospitais por falência respiratória.

Este conjunto de entidades clínicas é um desafio ainda hoje para os médicos oncologistas e internistas, pela sua raridade e difícil diagnóstico, pelo que espero que este trabalho contribua de alguma maneira para o meu enriquecimento profissional e o de outros.

E juntando outra perspectiva, que não é a habitual do médico intensivista, mas que tem de fazer parte da prática médica em qualquer especialidade: a medicina é, ainda hoje, falível – e nem sempre capaz de superar os desígnios naturais – e mais do que nunca a Ciência se agita e se expande dentro do tubo de ensaio, sempre à procura, não só da cura infalível, não só dos anos extra de vida, mas sempre e sobretudo do alívio dos sintomas, da vida digna e com qualidade.

2 – Síndromes Paraneoplásicas - Definição

As síndromes paraneoplásicas referem-se a distúrbios clínicos que não podem ser directamente atribuídos aos efeitos físicos do tumor primário ou metastático. Podem ser causados por 1) produção de substâncias pelas células tumorais responsáveis por efeitos sistémicos, 2) diminuição de substâncias habitualmente presentes no organismo, que leva ao aparecimento de sintomas e 3) resposta imunitária do hospedeiro ao tumor.

O aparecimento do quadro clínico pode ser síncrono ao do tumor em si, mas também pode preceder ou suceder o diagnóstico do tumor; em algumas situações, o tratamento do tumor em si leva à resolução da síndrome paraneoplásica. Noutros casos, é possível resolver os sintomas paraneoplásicos, ainda que não seja possível tratar a neoplasia.

2.1 Síndromes Paraneoplásicas Endocrinológicas

Pela produção de citocinas, hormonas ou precursores hormonais, os tumores podem ser responsáveis por “síndromes endócrinas”. Neste tipo de quadro, o tratamento do tumor de base costuma resultar na resolução da síndrome endócrina, pela redução das substâncias responsáveis. Com relevância na Medicina Intensiva, os mais preocupantes e passíveis de complicações graves são as síndromes cushingóides paraneoplásicas, a síndrome da secreção inapropriada de hormona anti-diurética (SIADH), a hipoglicémia paraneoplásica e a hipercalcémia maligna (embora esta última, por definição, não se trate de uma síndrome paraneoplásica pura).

Síndrome da secreção ectópica de hormona adrenocorticotrópica (ACTH)

A síndrome de Cushing traduz-se por uma variedade de sinais e sintomas resultantes de exposição prolongada a corticosteróides. Esta produção anormal deve-se principalmente a Doença de Cushing, produção ectópica de ACTH, disfunção supra-renal ou sobreprodução de hormona libertadora de corticotropina (CRH). A doença de Cushing é a causa mais frequente (60 a 70% dos casos); contudo, 5 a 10% dos casos ocorrem por produção ectópica de ACTH por tumores extra-pituitários. O tumor mais frequentemente associado é o carcinoma de pequenas células do pulmão (CPCP) ^{1,2}, mas pode ocorrer noutras neoplasias como carcinomas da tiróide, pâncreas, feocromocitomas e carcinomas do timo.

O processamento do gene responsável pela expressão da ACTH nas células tumorais (POMC, gene da proopiomelanocortina) é habitualmente incompleto nas células tumorais extra-pituitária³, levando à expressão de péptidos com pouca ou nenhuma actividade biológica; isto explica que, apesar da elevada penetrância deste gene no CPCP e tumores carcinóides, apenas uma limitada percentagem de doentes desenvolva sintomas.

Nos doentes com cancro, particularmente no CPCP, os sintomas de

hipercortisolismo clássicos – obesidade central, estrias, hipertensão, fâcies em “lua-cheia” – não são os mais prevalentes, devido ao estado consumptivo muitas vezes induzido pela rápido turnover tumoral; ao invés, estão presentes sintomas de “wasting”, como perda ponderal e de massa muscular, hiperpigmentação, miopatia, hipocaliémia, osteoporose⁴.

Uma vez determinado o diagnóstico de sobreprodução de ACTH, deve ser determinada a sua origem. Os adenomas da pituitária podem ser investigados por ressonância magnética cerebral (RMN-CE), e a tomografia computadorizada (TC) ou ecografia das supra-renais pode ser esclarecedora da existência de um adenoma. Caso seja excluída existência de adenomas funcionantes e se suspeite de etiologia tumoral com produção ectópica, ou se o risco de existência de neoplasia latente for grande (por exemplo doente com factores de risco para neoplasia de pulmão, com estado consumptivo e sintomas de “wasting”), deve ser pedida TC tórax (detecta > 90% de CPCP e tumores carcinóides do pulmão⁵). A cintigrafia dos receptores de somatostatina (Otreoscan®), é outro exame apropriado para a detecção de tumores com produção ectópica de ACTH⁶, podendo ainda viabilizar o tratamento com análogos da somatostatina – a única desvantagem é o preço – cerca de 1200 euros – pelo que deverá ser ponderada a sua realização caso a caso.

A terapêutica *standard* para estes doentes é a excisão cirúrgica dos tumores; no entanto, no caso dos tumores irresecáveis, a supressão de ACTH pode ser provocada por administração de ócreotido (20mg IM mensal, ou indução com dosagem subcutânea *as needed* (administrado no Hospital de Dia de Oncologia). A quimioterapia dirigida ao tumor de base, por citoredução e assim diminuição de expressão de ACTH, pode ser eficaz. O controlo sintomático pode ainda ser tentado com inibidores enzimáticos adrenérgicos – cetozonazol, metiaperona, etomidato – particularmente no caso de sintomatologia severa e com necessidade de actuação emergente. Alguns estudos demonstram ainda eficácia da adrenalectomia cirúrgica laparoscópica⁷ ou médica com mitotano (utilizado no Hospital Fernando Fonseca) na resolução sintomática.

Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormona Antidiurética - SIADH



O CPCP é o tumor mais frequentemente associado a SIADH (75% dos casos), apesar de outros tumores poderem estar associados, particularmente tumores da cabeça e pescoço (13). Sigo em consulta 3 doentes (dois com diagnósticos de CPCP e uma de adenocarcinoma do cólon) a quem estabeleci o diagnóstico de SIADH paraneoplásico.

A maioria dos doentes está assintomática na altura do diagnóstico, detectando-se hiponatrémia nas análises de rotina pré-ciclo QT. Quando os sintomas surgem, habitualmente traduzem repercussão neurológica da hiponatrémia: sintomas ligeiros como fadiga, anorexia, cefaleias, desorientação ligeira podem progredir para delírio, confusão mental, convulsões, coma e, em casos raros, morte.

No diagnóstico diferencial, devem estar incluídas outras causas de hiponatrémia: primeiro, deve ser determinada a volémia. No SIADH a hiponatrémia é euvolémica, pelo que condições com sobrecarga de volume como insuficiência cardíaca congestiva, ascite maligna, síndrome nefrótica e hepatopatia congestiva devem ser descartadas; a depleção de volume extrarenal e as perdas de sódio também devem ser excluídas. Uma vez determinado o estado de euvolémia, devem ser descartadas causas de hiponatrémia como hipotireoidismo, disfunção renal e doença de Addison. Atenção particular deve ser prestada aos fármacos; agentes citostáticos como os alcalóides da vinca, a ifosfamida e a ciclofosfamida podem estar associados a SIADH iatrogénico e não paraneoplásico^{8,9,10}.

O diagnóstico, então, faz-se pela determinação de hiponatrémia ($\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$) euvolémica e hipoosmolar, com Na urinário $> 20 \text{ mEq/L}$ e osmolaridade urinária superior à sérica.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de SIADH, é necessário determinar se a causa é paraneoplásica (de exclusão, por definição). Assim sendo, causas neurológicas (AVC, doença desmielinizante, hemorragia, infecção), causas respiratórias (infecção respiratória aguda, tuberculose, empiema, insuficiência respiratória aguda), e causa farmacológica (fenotiazidas, antidepressivos

tricíclicos, desmopressiva, oxitocina, derivados opióides, inibidores da recaptação da serotonina^{11,12}) devem ser despistados.

O tratamento nos casos assintomáticos passa por restrição hídrica (500 a 1000 cc diários¹³).

Hiponatremia grave (<129 mmol/L) ou sintomática requer a administração de sódio; dado que as trocas de sódio não se alteram no SIADH, a administração de NaCl 0,9% pode provocar a excreção normal de sódio pelos rins com alguma acumulação de água, pelo que pode agravar a hiponatremia. Assim sendo, doentes com SIADH podem necessitar de correção com NaCl 3%, com a administração concomitante de um diurético da ansa; esta correção deve ser lenta, atendendo ao risco de mielinólise pontica causada por rápida desidratação da mielina nas extremidades nervosas.

Se os níveis de sódio não normalizarem, demeclociclina ou outros agentes farmacológicos que impeçam a acção da vasopressina a nível dos rins estão indicados, sempre com monitoração da função renal.

O tratamento da doença de base, no caso de SIADH paraneoplástico recorrente, é o meio mais eficaz de controlo.

A título de curiosidade, os doentes que sigam com diagnóstico de SIADH paraneoplástico, em adição ao esquema de quimioterapia, cumprem uma dieta rica em sal (tremoço, adição de sal no prato, adição de caldos pre-preparados na sopa), bebidas isotónicas – como as desportivas, Isostar® ou Aquarius® – e fazem uma toma de 40mg furosemida p.o. dia. Apesar da progressão da doença em dois casos, nenhum deles teve novamente hiponatremia, em mais de 5 meses de seguimento e análises mensais.

Osteomalácia oncogénica

Esta entidade é rara, e define-se como osteomalacia na presença de hipofosfatémia, hiperfosfatúria e níveis muito reduzidos ou indetectáveis de calcitriol. A idade média de diagnóstico é de 35 anos; a expressão de factor de

crescimento dos fibroblastos (FGF-23) pelas células tumorais aumenta a excreção de fosfato urinário. Os sintomas principais são dor óssea com aumento do índice de fractura (não maligna, uma vez que não há metástase associada). A calcémia e paratormona (PTH) são habitualmente normais. Esta síndrome não se traduz habitualmente num aumento da mortalidade nem implica admissão em cuidados intensivos.

Hipoglicémia

A hipoglicémia associada a tumores (excluindo insulinomas) é uma síndrome paraneoplásica rara. Caracteriza-se por hipoglicémias de repetição no doente oncológico, não explicadas por causa frequente – subnutrição, tumor produtor de insulina, diabetes sob insulinoterapia. Os tumores primários do fígado, GIST, linfomas e tumores do mesênquima são os principais responsáveis pelos casos descritos^{14,15}. As causas não estão inteiramente determinadas; pode haver secreção aumentada de factor de crescimento insulín-like (IGF-II), alteração da sua expressão e maior biodisponibilidade^{16,17}. O hipermetabolismo, substâncias que possam estimular libertação ectópica de insulina, produção de inibidor de glicose pelo fígado são factores adicionais que propiciam hipoglicémia^{18,19}.

Os efeitos da hipoglicémia, sobretudo a nível neurológico, podem ser devastadores, se não for feita correcção com glucose ev ou oral.

A abordagem cirúrgica do tumor é o tratamento *standard*; não sendo possível, a quimioterapia para citoredução é o método mais eficaz. Caso os doentes não sejam elegíveis para terapêutica dirigida, a utilização de glucagons intramusculares de longa acção, corticosteróides em alta dose ou análogos da somatostatina podem ser utilizados.

Hipercalecemia maligna



Apesar de não ser, por definição, uma síndrome paraneoplásica pura – uma vez que 1/5 dos casos são por metastização óssea – opto por abordar neste trabalho a hipercalecemia, por se tratar de uma urgência oncológica de pertinência numa unidade de Cuidados Intensivos e por ser relativamente comum – ocorrendo de 20 a 30% de todas as neoplasias²⁰. Os tumores em que esta entidade é mais frequente são mama, pulmão, e mieloma múltiplo. Está associada a um pior prognóstico no doente oncológico.

Os doentes com hipercalecemia podem ser assintomáticos ou apresentar desde sintomas ligeiros a sintomas e sinais graves gastrointestinais, nefrológicos, musculoesqueléticos, neurológicos e cardíacos, em alguns casos fatais (tabela 1).

Renais	Musculoesqueléticos
Poliúria	Fraqueza muscular
Polidipsia	Dor óssea
Nefrolitíase	Osteopenia/osteoporose
Nefrocalcinose	Neurológicos
Acidose tubular renal	Letargia
Diabetes insipida nefrogénica	Confusão
Lesão renal aguda	Fatiga
Gastrointestinais	Estupor, coma
Anorexia, náuseas e vômitos	Cardiovasculares
Parésia intestinal e obstipação	QT curto
Pancreatite	Bradicardia
Úlcera péptica	Hipertensão

Tabela 1 – sintomas de hipercalecemia

Há três mecanismos principais associados a hipercalcémia maligna: 15 - 20% por metástases ósseas líticas; 80% por produção ectópica de proteína relacionada com a paratormona (PTHrP); os restantes casos por expressão ectópica de calcitriol.

Nas metastases líticas, mais frequentes nos tumores da mama, mieloma múltiplo e pulmão, o calcio sérico aumenta por aumento da ressorção óssea, por estimulação da actividade osteoclástica (para a qual tem enorme importância uma proteína que induz a sua diferenciação, o ligando do RANK – RANKL); no caso particular da mama, a utilização de tamoxifeno nos tumores hormono-sensíveis pode, por si só, causar hipercalcémia, por estimulação da produção de citocinas que estimulam a ressorção óssea ²¹.

Na hipercalcémia por produção de PTHrP, mais comum nos carcinomas pavimentosos – pulmão, cabeça e pescoço, esófago, e nos tumores urológicos e ginecológicos – bexiga, rim, ovário, mama - existe ressorção óssea aumentada, assim como reabsorção de cálcio no tubo contornado distal do rim. [4,14-16](#)]. Há ainda casos raros descritos de tumores com produção ectópica (e não tumoral) de PTH, em que após remoção do tumor primário, persiste a hipercalcémia.

No caso da produção ectópica de calcitriol, (1,25-dihidroxitamina D), cerca de 95% dos casos da hipercalcémia nos linfomas de Hodgkin, a hipercalcémia resulta do aumento da ressorção óssea e de absorção intestinal de cálcio aumentada.

É possível haver casos de hiperparatiroidismo primário associado ao cancro; assim sendo, é recomendável medição de PTH sérica nos doentes com hipercalcémia maligna sem metástases ósseas líticas comprovadas; se o valor for normal ou baixo, a causa provável será por produção de PTHrP, ectópica ou pelas células tumorais.

Deve ser medido o valor de cálcio sérico ionizado – pela elevada ligação do cálcio a proteínas plasmáticas (principalmente albumina), mas se for determinado o cálcio total deve ser feita a correcção pela fórmula Cálcio ionizado = Cálcio total + 0,8x (4 - albumina sérica).

Doentes assintomáticos ou com cálcio sérico <12mg/dl não requerem tratamento imediato; no entanto, devem ser aconselhados a medidas que

evitem agravamento da calcémia, como reforço hídrico, evicção de alimentos ricos em cálcio e exercício moderado. Quando os doentes apresentam valores séricos entre 12 e 14 mg/dl, quer assintomáticos quer com sintomas ligeiros, pode não ser necessário tratamento dirigido imediato, mas devem ser admitidos para monitorização e hidratação, uma vez que a progressão para hipercalcémia grave (> 14mg/dl) pode ser rápida e com consequências graves. Os esquemas de tratamento recomendados estão explicitados na **tabela 2**.

Tabela 2. Estratégias terapêuticas da hipercalcemia associada a malignidade²²⁻²⁵			
Tratamento	Regime	Modo de acção	Efeitos laterais/comentários
Solução salina (0.9 %)	200-500 mL/hora (adultos)	Restaura o volume circulante; aumenta a filtração e a calciurese	Risco de sobrecarga de volume: cuidado nos idosos e na IC
Bifosfonatos	Pamidronato (60 a 90 mg IV) (adultos) Zoledronato 4mg /15minutos IV (adultos)	Inibe a actividade osteoclástica e previne a reabsorção óssea	Cuidado na insuficiência renal; reacções de fase aguda são comuns Início de acção curta 48-72h
Calcitonina	4-8 UI/kg cada 6 a 12 horas SC ou IM	Inibe a reabsorção óssea e aumenta a calciurese	Início rápido dentro de 2 horas, redução modesta no nível de cálcio. Pode ocorrer taquifilaxia, hipersensibilidade náuseas, vómitos e dor abdominal
Corticóides	Hidrocortisona IV, 200 a 300 mg durante 3 a 5 dias	Inibe a conversão da 25-(OH) D3 a calcitriol	Pode ser útil na hipercalcemia mediada por calcitriol

Nitrato de gálio	100 a 200 mg /m ² IV por 5 dias (24 horas de infusão)	Inibe a actividade osteoclástica	Pode induzir nefrotoxicidade
Plicamicina	25 µg/kg 4-6 horas	Inibe a síntese do ARN dos osteoclastos	Hepatotoxicidade, mielossupressão, coagulopatia e disfunção plaquetária
Furosemida	Não existe um regime padrão	Diurético	Reservado para o tratamento da sobrecarga de volume. Muito usado mas sem prova do seu papel
Abreviaturas: UI - unidade internacional; IV - intravenoso; SC - subcutâneo; IM – intramuscular; IC – Insuficiência cardíaca.			

Doentes com hipercalcémia grave - 18 a 20 mg/dl (4.5 a 5 mmol/L), com sintomas neurológicos e com disfunção cardíaca ou renal que impeça a administração de grandes volumes de fluidos, necessitam de diálise para reduzir a calcémia; o método escolhido é geralmente hemodiálise com soluções dialíticas pobres em cálcio. A hemodiálise é capaz de remover 682 mg de cálcio por hora, por oposição à diálise peritoneal (124 mg) e à diurese forçada (82mg).

2.2 – Síndromes paraneoplásicas hematológicas

Eritrocitose

A elevação de eritrócitos no sangue, com hematócrito > 55%, está mais associada ao carcinoma de células renais, mas pode estar associada ao hepatocarcinoma, tumor de Wilms, hemangiomas, hemangioblastoma do cerebelo, sarcomas, tumores ginecológicos e tumores da supra-renal²⁶⁻²⁸.

As causas são produção inapropriada de eritropoietina (EPO) pelas células tumorais, redução do volume plasmático, alteração do fluxo renal e alterações entre a interação renina, aldosterona e EPO²⁹.

Uma vez que várias causas de hipoxia crónica – tabagismo e doença pulmonar obstrutiva crónica, por exemplo – podem ser causa de eritrocitose, a sua atribuição a síndrome paraneoplásica nem sempre é simples. Raramente esta condição requer tratamento além de flebotomia ocasional e o controlo da doença de base.

Granulocitose

A granulocitose, com valores de leucocitos no sangue > $15 \times 10^9/l$, estando descartada hipótese infecciosa ou terapêutica corticóide concomitante, é bastante comum nos doentes oncológicos (não considerando, por motivos óbvios, as leucemias agudas e crónicas). O linfoma de Hodgkin, tumores gástricos, do pulmão, pâncreas e cerebrais são alguns dos mais frequentemente associados a esta condição³⁰⁻³². Na granulocitose paraneoplásica, sobretudo neutrofilia, a produção de factores de crescimento pelas células tumorais leva à sobreexpressão de células maduras pela medula óssea.

Granulocitopenia e anemia

A granulocitopenia e a anemia são habitualmente secundárias à terapêutica citotóxica ou invasão medular pelas células tumorais (a anemia pode resultar ainda de perdas sanguíneas, défices de absorção de ferro, ácido fólico ou

vitamina B12); no entanto, os tumores podem produzir factores supressores da granulopoiese. Há ainda hipótese de desregulação do sistema imunitário, com produção de anticorpos contra granulócitos, em doentes com linfoma e neutropenia não iatrogénica³³.

O tratamento pode justificar utilização de factores de crescimento exógeno, como filgrastim (G-CSF- granulocyte colony stimulating factor).

Thrombocitose, tromboflebite e trombose venosa profunda

A trombocitose é bastante frequente nos doentes oncológicos, podendo estar associada a uma enorme variedade de tumores. Dá-se pela produção de trombopoietina e interleucina 6 pelas células tumorais. Geralmente, não necessita de tratamento, mas pode predispor a outras complicações, como eventos trombóticos vasculares.

Os doentes oncológicos têm um estado basal de hipercoaguabilidade. O tromboembolismo clínico sucede em cerca de 11% dos doentes e é umas das principais causas de mortalidade no doente oncológico³⁴⁻³⁷.

A manifestação de trombose requer um desequilíbrio na produção ou metabolismo de diversos factores envolvidos na coagulação sanguínea; o aumento do catabolismo do fibrinogénio e plaquetas, níveis reduzidos de proteína C, S e anti-trombina, produção de trombina, trombocitose, activação de factores de coagulação V, VII, IX e XI, secreção de activadores de plasminogénio.

Na maioria das vezes o diagnóstico do tumor precede o evento trombótico; no entanto, este pode ser a forma de apresentação do tumor, e levar ao seu diagnóstico, independentemente dos factores de risco prévios do doente; qualquer doente com eventos trombóticos recorrentes deve ser submetido a uma extensa investigação para descartar uma neoplasia oculta. O risco é superior em tumores do ovário, pancreas, mama e fígado.

A terapêutica deve ser instituída, com a heparina de baixo peso molecular

(HBPM, como enoxaparina 1mg/Kg pelo BID ou 1,5mg/Kg peso dia), em primeira linha terapêutica; os estudos demonstraram uma maior eficácia face à varfarina na prevenção de eventos trombóticos. Os novos anticoagulantes (dabigatrano e rivaroxabano) não têm estudos de comparação directa com a HBPM. Contudo, na prática clínica, é ético ter-se em consideração as preferências do doente, não sendo de descartar a utilização dos agentes orais.

A duração da anticoagulação deve ser revista de modo individual, podendo ser semelhante à da população geral; no entanto, os estudos mais recentes apontam para que, apesar do conceito se aplicar a doentes potencialmente curáveis, os doentes com neoplasia activa e incurável devem manter anticoagulação por tempo indefinido³⁸⁻⁴².

Endocardite trombótica não bacteriana (ETNB)

Esta entidade rara e de difícil diagnóstico pode resultar em complicações trombóticas ou hemorrágicas graves, estando mais associada a tumores cardíacos, produtores de mucina, pulmonares e pancreáticas⁴³; a manifestação mais frequente são fenómenos embólicos arteriais isquémicos recorrentes. Habitualmente, não são auscultáveis sopros cardíacos, e não existem vegetações no ecocardiograma, sendo o diagnóstico extremamente complexo e na maioria das vezes determinado post-mortem; a válvula aórtica ou mitral são as mais afectadas. A patologia não está inteiramente esclarecida, mas os factores predisponentes mais comuns são coagulopatia (como coagulação intravascular disseminada) e a degeneração do colagénio vascular. O prognóstico não é favorável; deve ser iniciada anticoagulação e tentado o controlo da doença de base.

2.3 – Síndromes paraneoplásicas renais

A glomerulonefrite membranosa com síndrome nefrótica tem sido claramente associada a neoplasias. Apesar da maioria dos casos serem idiopáticos, calcula-se que cerca de 20% dos casos estão associados a cancro^{44,45}. Os tumores mais frequentemente associados são estômago, pulmão e cólon; na grande maioria das vezes, a síndrome, caracterizada por proteinúria nefrótica, hipertensão e hematúria microscópica, é detectada após o diagnóstico do tumor, não o precedendo. A deposição de complexos imunes mediada pelo tumor nos glomérulos activa o complemento e leva à lesão epitelial, com consequente proteinúria. A síndrome nefrótica pode resolver com o tratamento da doença de base. É fundamental monitorizar fenómenos trombóticos nos casos de proteinúria grave.



Outras patologias glomerulares associadas ao cancro, como glomerulonefrite membranoproliferativa e glomerulosclerose focal e segmentar, ocorrem de forma mais frequente nas patologias hematológicas, como linfomas e leucemias. A sua progressão está intimamente ligada à da doença de base.

2.4 - Síndromes paraneoplásicas dermatológicas

A importância das síndromes cutâneas prende-se com o facto de estas serem, muitas vezes, diagnósticos paraneoplásicos puros, com associação de fácil determinação não só ao tumor como à sua progressão; permitem ainda, no seu diagnóstico, suspeitar de neoplasia oculta associada. São múltiplos⁴⁶⁻⁶⁹ e podem ser classificados de acordo com o tipo de lesões ou de acordo com o mecanismo subjacente; o interesse para quem trabalha em Cuidados Intensivos prende-se com a potencial suspeita de neoplasia oculta num doente admitido e com diagnóstico desconhecido. Apesar da maioria não ser fatal, alguns síndromes paraneoplásicos dermatológicos, como o pênfigo, podem resultar na morte em 30% dos casos.

Lesões papuloscamosas

Tabela 3 – lesões papuloescamosas

Nome	Descrição	Tumores	Causa	Imagem
Acroqueratose paraneoplásica ou doença de Bazex	Hiperqueratose simétrica psoriátrica	Carcinoma pavimento celular do esófago, cabeça e pescoço, pulmão	Desconhecida	
Doença de Paget	Placa eritematosa peri-mamilar, peri-anal ou na zona urogenital	Mama, útero, ovário, próstata, ânus	Extensão cutânea da neoplasia primária	








<i>Erythema gyratum repens</i>	Eritema anelar com descamação	Pulmão, mama, trato GI	Desconhecida	
Eritema necrolítico migratório	Máculas e pápulas que progredem para necrose	Glucagonoma	Ação do glucagon	
Dermatite esfoliativa	Eritema de agravamento progressivo com descamação grave	Linfoma T cutâneo, doença de Hodgkin	desconhecido	
Ictiose adquirida	Hiperqueratose, pele seca, descamação	Doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, Kaposi	desconhecido	
Dermato miosite	Eritema ou telangiectasias dos nós dos dedos, peito e região peri-orbitária	múltiplos	desconhecido	

Tabela 4 – dermatoses neutrofílicas

Doença	Descrição	Tumores	Causa	Imagem
Síndrome de Sweet	Placas cutâneas com relevo, dolorosas	Múltiplos	desconhecida	
Pyoderma gangrenosum	Pápulas e úlceras dolorosas com exsudado purulento	Mieloma múltiplo, carcinomas pavimentosos, linfoma T cutâneo	desconhecida	

Distúrbios vesiculares

O pênfigo paraneoplásico está mais associado a patologia hematológica, incluindo linfomas e leucemia linfocítica crônica, podendo ainda associar-se a



Fig 1 - Pênfigo paraneoplásico extenso

timoma, macroglobulinemia de Waldenstrom e carcinomas fusiformes. Os doentes desenvolvem ulcerações graves a nível das mucosas, podendo nos casos mais graves haver envolvimento das vias aéreas, causando falência respiratória e morte em 30% dos casos; este envolvimento generalizado e grave da


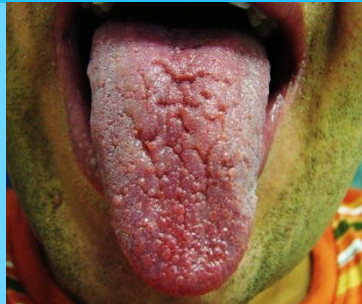
doença é a que distingue de outros tipos de pênfigo. Apesar de terapêutica com corticóides, cicloesporina e micofenolato mofetil estar indicado, a doença é extremamente refractária e de mau prognóstico, independentemente do estadio

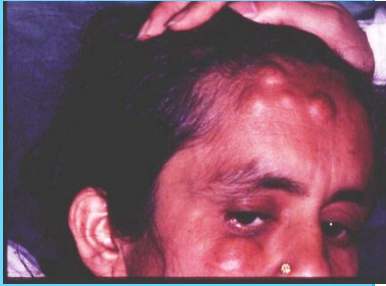



e evolução da neoplasia subjacente. Os seus mecanismos são ainda desconhecidos.





Síndromes hereditárias com manifestações cutâneas associadas a neoplasias

Optei por incluir as síndromes hereditárias associadas a neoplasias no capítulo de manifestações cutâneas, uma vez que é a sua principal marca diagnóstica; apesar de entidades independentes e com patologia própria, a sua alta associação ao desenvolvimento de neoplasias (por mecanismos, na maioria das vezes, desconhecidos) permite classificá-los como paraneoplásicas.

Tabela 5 – Síndromas hereditárias

Doença	Descrição	Tumor	Tipo transmissão	Imagem
Síndrome Muir-Torre	Neoplasia das glândulas sebáceas	Colon, linfomas	AD	
Síndrome de Cowden	Fibromas da mucosa oral com padrão pedra de calçada da língua	Tiroide, mama, endométrio, carcinomas de células renais	AD	

<p>Síndrome de Gardner</p>	<p>Quistos sebáceos e da epiderme, tumores desmóides, lipomas, fibromas, osteomas cranianos</p>	<p>Adenocarcinoma GI, tireoide</p>	<p>AD</p>	
<p>Síndrome Peutz-Jeghers</p>	<p>Pólipos hamartomatosos GI, pigmentação mucocutânea pele e mucosas</p>	<p>Adenocarcinoma GI, pâncreas</p>	<p>AD</p>	
<p>Síndrome Howel-Evans</p>	<p>Hiperqueratose palmas e plantas</p>	<p>esofago</p>	<p>AD</p>	
<p>Doença von Recklinghausen – Neurofibromatose 1</p>	<p>Neurofibromas + manchas café-com-leite + sardas</p>	<p>Feocromocitoma, leucemias</p>	<p>AD</p>	

Síndrome Gorlin-Goltz	Múltiplos basaliomas, quistos mandibulares, anomalias ósseas	Meduloblastoma	AD	
Doença de Bourneville	Angiofibromas faciais, máculas, adenomas, fibromas	Neoplasias benignas SNC	AD	
Síndrome von Hippel-Lindau	Equimoses cutâneas, má-formação retiniana, papiledema	Carcinoma de células renais, feocromocitoma	AD	
Síndrome Sturge-Weber	Manchas vinho do Porto na distribuição do nervo trigêmeo	Neoplasias neurológicas raras	Somática	
Ataxia-telangiectasia	Telangiectasias	Linfomas e leucemias	AR	

Síndrome de Bloom	Fotosensibilidade, telangiectasias, eritema em asa de borboleta	Linfomas e leucemias, vários tumores	AR
Anemia Fanconi	Hiperpigmentação por manchas	leucemias	AR
Chédiak-Higashi	Pioderma recorrente, melanossomas, albinismo	linfomas	AR
Werner	Esclerodemia, envelhecimento precoce, baixa estatura	Sarcomas, meningiomas	AR
Wiskott-Aldrich	Dermatite eczematosa	linfomas	Ligada ao X, recessiva
Agamaglobulinemia de Bruton	Infecções recorrentes	Linfomas e leucemias	Ligada ao X, recessiva

AD, autossômica dominante; AR: autossômica recessiva

Outras síndromes paraneoplásicas dermatológicas

Para além das abordadas previamente, outras patologias cutâneas podem estar associadas ao aparecimento de uma neoplasia. As suas causas são muitas vezes desconhecidas. Na tabela abaixo abordam-se algumas das mais importantes.

Tabela 6 – Outras patologias associadas a cancro

Doença	Descrição	Tumores	Causa
Flushing	Eritema transitório da face e pescoço	Tumors neuroendócrinos, carcinoma medular da tiróide	Serotonina ou outros péptidos vasoactivos
Hipertricose lanuginosa	Cabelo longo e fino tipo seda, nas orelhas e face	Pulmão, colon, bexiga, vesícula	Desconhecidos
Amiloidose localizada	Placas serosas amareladas	mieloma múltiplo, macroglobulinemia	Desconhecidos
Prurido		Linfomas, leucemias, hepatocellular, tiroide	Desconhecidos

2.5 – Síndromes paraneoplásicas neurológicas

As doenças neurológicas podem ser definidas como paraneoplásicas quando se determina uma relação de causalidade com a neoplasia, sem que resulte do efeito directo do tumor (excluindo-se portanto metastização cerebral ou meníngea). Os seus efeitos podem ser dramáticos e irreversíveis independentemente do estadiamento do tumor de base. São muito variáveis⁷⁰⁻¹⁰⁷. Não são síndromes paraneoplásicas puros, uma vez que podem ocorrer na ausência de cancro; a sua associação é variável – **tabela 7**.

Síndrome	% Paraneoplásico
Síndrome de Lambert-Eaton	60
Degeneração cerebral subaguda	50
Neuropatia sensitiva subaguda	20
Opsoclonus-mioclonus (crianças)	50
Opsoclonus-mioclonus (adultos)	20
Neuropatia sensitivo-motora periférica	10
Encefalomielite	10
Dermatomiosite	10

Uma história clínica completa é essencial na abordagem do doente oncológico com sintomas neurológicos de novo; a RMN permite excluir doença metastática (causa principal) e identificar potencialmente distúrbios paraneoplásicos (como perda neuronal e atrofia na degeneração espinocerebelar e inflamação na encefalite límbica). O líquido cefalo-raquidiano (LCR) dá informação imediata acerca de potenciais causas infecciosas ou carcinomatose meníngea, e ainda permite, por pedidos específicos, estabelecer uma potencial causa paraneoplásica através dos anticorpos correspondentes (**tabela 8**)

Uma proposta para estabelecimento de diagnóstico definitivo de síndrome paraneoplásica neurológica é a seguinte:

1 – Síndrome clássica com cancro diagnosticado no máximo 5 anos antes do início de sintomas;

2 – Síndrome não clássica que resolve com quimioterapia dirigida ao tumor concomitante, desde que não se trate de síndrome neurológica com remissão espontânea;

3 – Síndrome não clássica com cancro diagnosticado no máximo 5 anos antes do início de sintomas neurológicos e anticorpos anti-neuronais positivos;

4 – Síndrome (clássica ou não) sem diagnóstico de cancro estabelecido, mas com anticorpos anti-neuronais de elevada suspeição (Hu, Yo, CV2/CRMP5, Ri, Ma2, ou amfifisina);

É principalmente pela produção de anticorpos ou moléculas semelhantes desencadeada pela proliferação tumoral que surgem as síndromes neurológicas auto-imunes paraneoplásicas; alguns destes anticorpos, com associação a várias neoplasias, foram até hoje identificados (tabela) 104-105.

Tabela 8 – Anticorpos envolvidos nas síndromes paraneoplásicas neurológicas

Anticorpo	Local de actividade	Síndrome	Tumores
Anti-Hu (ANNA-1)	Pan-neuronal	Encefalomielite, neuropatia sensitiva, disautonomia	CPCP, sarcoma, neuroblastoma
Anti-Ri (ANNA-2)	Neuronios SNC	Opsoclonus-mioclonus	Mama, ginecológico, CPCP, bexiga
Anti-Yo (APCA)	Cél. Purkinje	Degeneração cerebelo	Ovario, utero, mama, CPCP
Anti-Tr	Cél. Purkinje	Degeneração cerebelo	Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin
Anti-VGCC	Junção neuromuscular pré-sináptica	Lambert-Eaton	CPCP, I. Hodgkin's, tiroide
Anti-CAR	fotoreceptores	Retinopatia associada a cancro	CPCP, melanoma

Anti-amifisina	Sinapse, neurónios SNC	Síndrome "Stiff-person", encefalite	Mama, CPCP
Anti-AChR	Junção neuromuscular pós-sináptica	Miastenia	Timoma
Anti-CV2, anti-CRMP-5	Oligodendrócito	Neuropatia periférica, uveíte, coreia, ataxia	CPCP, céls renais, mama
Anti-AChR (nicotínico)	Pos-sinapse	Disautonomia	CPCP, tiroide
Anti-Ta	Núcleos da base	Encefalite límbica	Testículo
Anti-NMDA Anti-AMPA Anti-GABA _B	Superfície neuronal	Encefalite límbica	Teratoma ovário, pulmão, mama, timo, CPCP

CPCP – carcinoma de pequenas células do pulmão Ach, acetilcolina; AChR, receptor da acetilcolina; ANNA, antineuronal nuclear antibody; APCA, antiparietal cell antibody; CAR, carcinoma-associated retinal; CRMP, collapsin response mediator protein-2; MHC, major histocompatibility complex; PCD, paraneoplastic cerebellar degeneration; SCLC, small cell carcinoma of the lung; VGCC, voltage-gated calcium channel, NMDA, N-methyl-D-aspartate, GABA_B, gamma aminobutyric acid receptor beta; AMPA, alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor.

Neuropatia subaguda sensitiva e encefalomielite (NSS-EEM)

Mais associada ao CPCP, esta entidade clínica pode ter formas de apresentação variável; a mais comum é uma neuropatia sensitiva pura, com perda do potencial de acção nervoso ao fim de dias a semanas de evolução. Quando esta síndrome ocorre em contexto paraneoplásico, estão habitualmente presentes anticorpos Anti-Hu no soro, e a sua proporção pode correlacionar-se com a gravidade dos sintomas. O líquido cefalo-raquidiano (LCR) apresenta-se hiperproteico e com pleocitose moderada. O tratamento depende geralmente da abordagem do tumor primário; há casos descritos em que imunossupressão, mesmo que não por terapêuticas dirigidas ao tumor primário, pode por si só levar a melhoria neurológica em doentes com CPCP e neuropatia.

Encefalite límbica

A encefalite límbica (EL) cursa com alterações de memória, distúrbios da personalidade, agitação e crises convulsivas que podem culminar em coma. A maioria dos casos está associada ao CPCP, pelo anticorpo Anti-Hu; mas também pode estar associada a tumores da mama e testículo pela acção de outros anticorpos (tabela). A EL pode ser classificada em subtipos, consoante o tipo de anticorpos envolvidos, e a determinação do tumor primário deve ter em conta os mesmos, por exemplo: Anti - Hu → Carcinoma de pequenas células de pulmão, estômago, neuroblastoma, próstata; Anti - Ma 2 → Testículo; Anti – VGKC → Pulmão, timoma; Anti – Ncmag → Teratomas e timomas.

A determinação destes anticorpos no LCR é fundamental na confirmação desta síndrome, ainda que a RMN-CE e a PET com fluorodeoxiglucose (FDG) possam dar algumas pistas (com especificidade muito reduzida); é proposto que um quadro clínico compatível, na presença de anticorpos positivos e com RMN ou PET sugestivas (com hipersinal na região frontal bilateralmente) estabeleça o diagnóstico definitivo.

Pode ser das formas mais tratáveis de síndrome paraneoplásica neurológica; o tratamento do tumor de base, nestes casos, provou ser mais eficaz que a imunossupressão com corticóides ou imunoglobulina G. Rituximab parece ter tido alguma eficácia no tratamento deste síndrome.

Neuropatia autonómica

25% dos doentes com Ac anti-Hu e NSS-EEM têm disautonomia. Disfunção vesical, gastroparese, obstipação crónica e hipotensão ortoestática são os primeiros sintomas, e podem progredir para formas cada vez mais graves, com o surgimento de apneia do sono e disritmias cardíacas. Vários anti-corpos estão propostos como envolvidos na síndrome. O tratamento da doença de base não resolve habitualmente, mas pode estabilizar a doença.

Degeneração Cerebelar progressiva (ou degeneração espirocerebelar)

Disartria, diplopia, vertigens podem ser sintomas iniciais, mas a doença pode progredir rapidamente para ataxia da marcha, disartria grave e nistagmo, deixando o doente completamente dependente de terceiros. A imunossupressão nos estadios mais avançados é ineficaz a resolver os sintomas. Há uma variedade de anticorpos relacionados com esta síndrome; nos linfomas de Hodgkin, este parece ter melhor resposta a imunossupressão. No CPCP, pode surgir associado a miastenia (por intermédio Anti-Hu).

O quadro clínico e a determinação de anticorpos enquadrada no mesmo é o único método diagnóstico, já que os métodos de imagem possuem pouca sensibilidade e especificidade.

Perturbações visuais relacionadas com o cancro

Patologia da retina, especificamente produção de anticorpos contra os fotoreceptores, é a causa mais frequente desta entidade rara. O quadro clínico inicia-se com cegueira noturna, visão enevoada e alteração da percepção cromática. A fundoscopia é habitualmente normal, podendo haver atenuação da artéria central da retina.

Neuropatia do nervo óptico, particularmente mielite, também pode ser causa de perturbações visuais; neste caso, o sintoma mais frequente é o aparecimento de escotomas no campo visual.

À semelhança das outras síndromes, diferentes anti-corpos foram determinados em ambas estas entidades.

Doença do neurónio motor paraneoplásica

Num quadro clínico típico de Esclerose Lateral Amiotrófica não está preconizado o despiste de neoplasia subjacente, tal a raridade de associação paraneoplásica. Contudo, uma variedade de quadros clínicos envolvendo perturbação do neurónio motor, superior ou inferior, estão associadas a

tumores hematológicos e sólidos, maioritariamente através do Anti-Hu.

A determinação desta associação deve ser feita apenas se houver sintomas ou sinais que concomitantemente apontem para neoplasia, isto porque, ao contrário da ELA isolada, a doença do neurónio motor paraneoplásica melhora com a terapêutica dirigida ao cancro.

Neuropatia periférica associada ao cancro

Diminuição da sensibilidade distal, de forma simétrica, é a forma mais frequente de neuropatia periférica subaguda nos doentes com cancro, principalmente neoplasia do pulmão; na biópsia de nervo, geralmente observa-se destruição axonal e desmielinização; normalmente não há determinação de anticorpos séricos. Esta forma de neuropatia pode melhorar com terapêutica corticóide, embora as neuropatias axonais respondam menos favoravelmente a imunossupressão.

Uveíte e neuropatia óptica (descrita acima) podem também ocorrer.

Polirradiculopatia aguda desmielinizante, mais associada a linfoma de Hodgkin, mimetiza o síndrome de Guillan-Barré; a primeira fase (que dura algumas semanas) é caracterizada por fraqueza muscular rapidamente progressiva (aparecendo geralmente primeiro nos pés e progredindo para cima). É simétrica e pode causar paralisia neuromuscular aguda. Também podem ocorrer perturbações sensoriais (formigueiro e dormência), dores intensas e cólicas. Os outros locais envolvidos podem incluir os músculos respiratórios (levando a insuficiência respiratória aguda, com 20-30% dos doentes necessitando de ventilação mecânica), os músculos da deglutição (levando aspiração com risco de vida) e os músculos dos olhos (levando a oftalmoplegia). Os reflexos tendinosos profundos podem ser diminuídos ou ausentes. Durante a segunda fase (duração variável), os sintomas tornam-se estáveis, mas podem ocorrer outras manifestações (arritmias cardíacas, hiper/hipotensão e alterações da motilidade gástrica). Durante a terceira fase (de recuperação), com duração de alguns meses ou mais, os sintomas regredem lentamente. O tratamento do linfoma em geral não modifica a

progressão da neuropatia, mas esta pode responder a plasmaferese ou gamaglobulina ev.

As neuropatias progressivas raramente respondem a tratamento imunossupressor; a neuropatia periférica típica da macroglobulinemia de Waldenstrom pode responder a fludarabina ou rituximab. Neuropatias associadas a gamapatia monoclonal de significado indeterminado IgA ou IgG (MGUS) respondem a plasmaferese (não a IgM). Na síndrome de POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes), a neuropatia melhora com quimio ou radioterapia de controlo da lesão óssea esclerosante.

Doenças da junção neuromuscular

A miastenia gravis associa-se a 15% dos doentes com timoma, pelo que todos os doentes com diagnóstico de miastenia devem realizar TC tórax para descartar a hipótese de tumor do timo. A timectomia geralmente resolve a sintomatologia.

O Síndrome de Lambert-Eaton é paraneoplásico em 60% dos casos; na sua maioria, associa-se a CSCP. Os doentes referem frequentemente parestesias, disfunção erétil e xerostomia, pelo que estes sintomas devem alertar o médico para a possibilidade de tumor subjacente, caso não esteja diagnosticado. Anticorpos Anti-VGCC (voltage-gated calcium channel) dos neurónios pré-sinápticos são detectados na maioria dos doentes, e a maioria beneficia de terapêutica imunossupressora ou de drogas colinérgicas como a 3,4-diaminopiridina.

Rigidez muscular e distúrbios do movimento

A síndrome “stiff-person” caracteriza-se por rigidez muscular, dor e espasmos nos músculos paraespinhais e abdominais, e ocorre mais frequentemente nos tumores da mama e cólon, melhorando se houver excisão ou tratamento do tumor primário e com terapêutica corticóide.

Nos distúrbios do movimento, as síndromes hipercinéticas predominam. A coreia está descrita em doentes com CPCP, leucemias agudas e linfoma de Hodgkin, e melhora significativamente com quimioterapia. As síndromes paraneoplásicas parkinsónicas são extremamente raras e sobretudo associados a patologia hematológica.



3 - Conclusão

As síndromes paraneoplásicas são um grupo de patologias bastante heterogéneo, de diagnóstico muitas vezes complexo. Sendo raros, estes síndromes são muitas vezes subdiagnosticados, sobretudo os que resultam em sintomatologia ligeira.

No caso de uma urgência oncológica, é necessária actuação imediata, o reconhecimento do quadro é essencial para o seu tratamento e restabelecimento do doente; mas na síndrome paraneoplásica, ainda que com sintomatologia ligeira, a importância prende-se com a possibilidade de diagnosticar um tumor latente e em fase inicial num doente sem qualquer sintoma resultante desse tumor (e sim da sua actividade indirecta através de imunomediação e libertação de citocinas).

Nas unidades de cuidados intensivos, a importância de reconhecer uma síndrome paraneoplásica – sobretudo neurológica, dermatológica ou endocrinológica, cujas repercussões podem ser mais graves – prende-se ainda com o facto do tratamento destas síndromes ser muitas vezes específico e dirigido ao tumor, ou com recurso a técnicas especializadas como plasmaferese ou imunomodulação farmacológica, devendo por isso o diagnóstico ser feito da forma mais breve possível.

Espero com este trabalho, ainda que sintético, ter conseguido sumarizar o tema complexo das síndromes paraneoplásicas, e deixar presentes alguns conceitos de utilidade na prática clínica futura.

4 – Referências Bibliográficas

1. Liddle GW, Island DP, Ney RL, Nicholson WE, Shimizu N. Nonpituitary neoplasms and Cushing's syndrome: ectopic "adrenocorticotropin" produced by nonpituitary neoplasms as a cause of Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 1963;111:471.
2. Wajchenberg BL, Mendonca B, Liberman B, Adelaide M, Pereira A, Kirschner MA. Ectopic ACTH syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:139.
3. DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. *Endocrinol Pathol* 2003;14:303.
4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526.
5. Pass HI, Doppman JL, Nieman L, et al. Management of the ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann Thorac Surg* 1990;50:52.
6. de Herder WW, Krenning EP, Malchoff CD, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its value in tumor localization in patients with Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin-releasing hormone secretion. *Am J Med* 1994;96:305
7. Pujol J, Viladrich M, Rafecas A, et al. Laparoscopic adrenalectomy: a review of 30 initial cases. *Surg Endosc* 1999;13:488
8. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995;238:9
9. Fried LF, Palevsky PM. Hyponatremia and hypernatremia. *Med Clin North Am* 1997;81:585
10. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006;119:S30
11. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:322
12. Adrogué HJ. Consequences of inadequate management of hyponatremia. *Am J Nephrol* 2005;25:240
13. Blackman M, Rosen SW, Weintraub BD. Ectopic hormones. *Adv Intern Med* 1978;23:85
14. Daughaday WH. Hypoglycemia in patients with non-islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:91
15. Odell WD, Wolfsen AR. Humoral syndromes associated with cancer. *Annu Rev Med* 1978;29:379
16. Hizuka N, Fukuda I, Takano K, Okubo Y, Asakawa-Yasumoto K, Demura H. Serum insulin-like growth factor II in 44 patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *Endocr J* 1998;45(Suppl):S61
17. Lowe WL Jr, Roberts CT Jr, LeRoith D, et al. Insulin-like growth factor-II in nonislet cell tumors associated with hypoglycemia: increased levels of messenger ribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:115
18. Silbert CK, Rossini AA, Ghazvinian S, Widrich WC, Marks LJ, Sawin CT. Tumor hypoglycemia: deficient splanchnic glucose output and deficient glucagon secretion. *Diabetes* 1976;25:202

19. Sluiter WJ, Marrink J, Houwen B. Monoclonal gammopathy with an insulin binding IgG(K) M-component, associated with severe hypoglycaemia. *Br J Haematol* 1986;62:679
20. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:373.
21. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *J Cell Biochem* 2010; 109:283
22. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, et al. Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of bone formation and discordant effects on 1,25(OH)₂ vitamin D. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1792.
23. Syed MA, Horwitz MJ, Tedesco MB, et al. Parathyroid hormone-related protein-(1--36) stimulates renal tubular calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1525.
24. Henderson JE, Shustik C, Kremer R, et al. Circulating concentrations of parathyroid hormone-like peptide in malignancy and in hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1990; 5:105.
25. Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet* 1993; 341:1611.
26. Hammond D, Winnick S. Paraneoplastic erythrocytosis and ectopic erythropoietins. *Ann N Y Acad Sci* 1974;230:219
27. Mann DL, Gallagher NI, Donati RM. Erythrocytosis and primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 1967;66:335
28. McFadzean AJ, Todd D, Tsang KC. Polycythemia in primary carcinoma of the liver. *Blood* 1958;13:427
29. Shulkin BL, Shapiro B, Sisson JC. Pheochromocytoma, polycythemia, and venous thrombosis. *Am J Med* 1987;83:773
30. Reding MT, Hibbs JR, Morrison VA, Swaim WR, Filice GA. Diagnosis and outcome of 100 consecutive patients with extreme granulocytic leukocytosis. *Am J Med* 1998;104:12
31. Robinson WA. Granulocytosis in neoplasia. *Ann N Y Acad Sci* 1974;230:212
32. Shoenfeld Y, Tal A, Berliner S, Pinkhas J. Leukocytosis in non hematological malignancies—a possible tumor-associated marker. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986;111:54
33. Heyman MR, Walsh TJ. Autoimmune neutropenia and Hodgkin's disease. *Cancer* 1987;59:1903.
34. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 1964;114:497
35. Estrov Z, Talpaz M, Mavligit G, et al. Elevated plasma thrombopoietic activity in patients with metastatic cancer-related thrombocytosis. *Am J Med* 1995;98:551.
36. Bick R, Strauss J, Frenkel E. Thrombosis and hemorrhage in oncology patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;10:875.

37. DeSancho MT, Rand JH. Bleeding and thrombotic complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001;17:599.
38. Douketis JD, Gu C, Piccioli A, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The long-term risk of cancer in patients with a first episode of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2009;7:546
39. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128
40. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169
41. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490
42. Noble SI, Shelley MD, Coles B, Williams SM, Wilcock A, Johnson MJ. Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:577
43. Gonzalez Quintela A, Candela MJ, Vidal C, Roman J, Aramburo P. Non-bacterial thrombotic endocarditis in cancer patients. *Acta Cardiol* 1991;46:1
44. Eagen JW. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977;11:297
45. Maesaka JK, Mittal SK, Fishbane S. Paraneoplastic syndromes of the kidney. *Semin Oncol* 1997;24:373
46. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. *Dermatol Clin* 2002;20:523
47. Young L, Steinman HK. Acquired ichthyosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:395
48. Howel-Evans W, Mc Connell R, Clarke CA, Sheppard PM. Carcinoma of the oesophagus with keratosis palmaris et plantaris (tylosis): a study of two families. *Q J Med* 1958;27:413
49. Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Chevrant-Breton J, Espie M, Kerbrat P, Le Marec B. Hereditary epidermolytic palmoplantar keratoderma associated with breast and ovarian cancer in a large kindred. *Br J Dermatol* 1987;117:363
50. Nanchahal J, Riches DJ. Periodate-labile structures at the normal human cutaneous basement membrane zone. *Br J Dermatol* 1983;109:21
51. Richard M, Giroux JM. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex' syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1987;16:178
52. Bologna JL. Bazex' syndrome. *Clin Dermatol* 1993;11:37
53. Vogl A, Goldfischer S. Pachydermoperiostosis: primary or idiopathic hypertrophic osteoarthropathy. *Am J Med* 1962;33:166
54. Nicolis GD, Helwig EB. Exfoliative dermatitis: a clinicopathologic study of 135 cases. *Arch Dermatol* 1973;108:788
55. Solomon H. Erythema gyratum repens. *Arch Dermatol* 1969;100:639
56. Ashikari R, Park K, Huvos AG, Urban JA. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970;26:680

57. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968;47:33
58. Wilgenbus K, Lentner A, Kuckelkorn R, Handt S, Mittermayer C. Further evidence that acanthosis nigricans maligna is linked to enhanced secretion by the tumour of transforming growth factor alpha. *Arch Dermatol Res* 1992;284:266
59. Bayer-Garner IB, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:497
60. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol* 1988;6:1887
61. Cohen PR, Kurzrock R. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24:334
62. Gallo R, Parodi A, Rebora A. Pyoderma gangrenosum in a patient with gastric carcinoma. *Int J Dermatol* 1995;34:713
63. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997;12:77; discussion 97
64. Williams JV, Marks JG Jr, Billingsley EM. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2000;142:506
65. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992;326:363
66. Hegedus SI, Schorr WF. Acquired hypertrichosis lanuginosa and malignancy. A clinical review and histopathologic evaluation with special attention to the "mantle" hair of Pinkus. *Arch Dermatol* 1972;106:84
67. Finan MC, Connolly SM. Sebaceous gland tumors and systemic disease: a clinicopathologic analysis. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:232.
68. Fistarol SK, Anliker MD, Itin PH. Cowden disease or multiple hamartoma syndrome—cutaneous clue to internal malignancy. *Eur J Dermatol* 2002;12:411
69. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med* 2004;6:530
70. Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992;31:268
71. Dalmau J, Posner JB. Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo; anti-Hu; anti-Ri): the case for a nomenclature based on antibody and antigen specificity. *Neurology* 1994;44:2241
72. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135
73. Dalmau J, Furneaux HM, Gralla RJ, Kris MG, Posner JB. Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer—a quantitative western blot analysis. *Ann Neurol* 1990;27:544
74. Graus F, Vega F, Delattre JY, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992;42:536
75. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry 2000;68:479.

76. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010;257:509
77. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010;67:470
78. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138
79. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123(Pt 7):1481
80. Vernino S. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:193
81. Dalmau J, Gultekin SH, Voltz R, et al. Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain* 1999;122(Pt 1):27.
82. Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, et al. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:216.
83. Agrawal S, Vincent A, Jacobson L, Milford D, Gupta R, Wassmer E. Successful treatment of antiN-methyl-d-aspartate receptor limbic encephalitis in a 22-monthold child with plasmapheresis and pharmacological immunomodulation. *Arch Dis Child* 2010;95:312
84. Vernino S. Antibody testing as a diagnostic tool in autonomic disorders. *Clin Auton Res* 2009;19:13
85. Furneaux HF, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990;40:1085
86. Liang BC, Albers JW, Sima AA, Nostrand TT. Paraneoplastic pseudo-obstruction, mononeuropathy multiplex, and sensory neuronopathy. *Muscle Nerve* 1994;17:91
87. Fathallah-Shaykh H, Wolf S, Wong E, Posner JB, Furneaux HM. Cloning of a leucine-zipper protein recognized by the sera of patients with antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:3451.
88. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126:1409
89. Thone J, Hohaus A, Lamprecht S, Bickel A, Erbguth F. Effective immunosuppressant therapy with cyclophosphamide and corticosteroids in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 2008;272:171
90. Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1992;42:1944
91. Malik S, Furlan AJ, Sweeney PJ, Kosmorsky GS, Wong M. Optic neuropathy: a rare paraneoplastic syndrome. *J Clin Neuroophthalmol* 1992;12:137
92. De Santis G, Caniatti L, De Vito A, De Gennaro R, Granieri E, Tola MR. A possible paraneoplastic neuromyelitis optica associated with lung cancer. *Neurol Sci* 2009;30:397

93. Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT. Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *J Neuroophthalmol* 2001;21:173
94. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001;
95. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:585
96. Corapcioglu F, Mutlu H, Kara B, et al. Response to rituximab and prednisolone for opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in a child with ganglioneuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:756.
97. Mitchell DM, Olczak SA. Remission of a syndrome indistinguishable from motor neurone disease after resection of bronchial carcinoma. *Br Med J* 1979;2:176
98. Smitt PS, Posner JB. Paraneoplastic peripheral neuropathy. In: Latov N, Wokke JH, Kelly JJJ, eds. *Immunological Infectious Disease of the Peripheral Nerves* . Cambridge: Cambridge University Press, 1998:225.
99. Kelly JJJ. Polyneuropathies associated with myeloma, POEMs and non-malignant IgG and IgA monoclonal gammopathies. In: Latov N, Wokke JH, Kelly JJJ, eds. *Immunological Infectious Disease of the Peripheral Nerves* . Cambridge: Cambridge University Press, 1998:225
100. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:823
101. Khurana RK, Koski CL, Mayer RF. Autonomic dysfunction in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1988;85:77
102. Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 1998;50:764
103. Albin RL, Bromberg MB, Penney JB, Knapp R. Chorea and dystonia: a remote effect of carcinoma. *Mov Disord* 1988;3:162
104. Dieti HW, Pulst SM, Engelhardt P, et al. Paraneoplastic brainstem encephalitis with acute dystonia and central hypoventilation. *J Neurol* 1982;227.
105. Vernino S, Tuite P, Adler CH, et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol* 2002;51:625.
106. Golbe LI, Miller DC, Duvoisin RC. Paraneoplastic degeneration of the substantia nigra with dystonia and parkinsonism. *Mov Disord* 1989;4
107. Matsumoto L, Yamamoto T, Higashihara M, et al. Severe hypokinesia caused by paraneoplastic anti-Ma2 encephalitis associated with bilateral intratubular germ-cell neoplasm of the testes. *Mov Disord* 2007;22:728