



**MANIFESTAÇÕES
REUMÁTICAS E NEOPLASIAS**

**Gorete Jesus,
Anabela Barcelos,
Clarinda Neves,
Jorge Crespo**

Serviço de Medicina Interna,
Unidade de Reumatologia,
Hospital Infante D. Pedro – EPE, Aveiro

RESUMO

A associação de manifestações reumáticas com neoplasias é hoje uma evidência, nomeadamente para algumas síndromes que revelam forte ligação com malignidade como a dermatomiosite e a polimiosite, a osteoartropatia hipertrófica e a síndrome de Eaton – Lambert. É por vezes muito difícil identificar as situações neoplásicas subjacentes se não se pensar nelas, pois os quadros paraneoplásicos reumáticos mimetizam as condições idiopáticas. Por outro lado, as doenças reumáticas podem, no decorrer da sua evolução, transformar-se em condições malignas, consequência da sua fisiopatologia ou do resultado da terapêutica utilizada no seu controlo. Os mecanismos pelos quais a neoplasia pode induzir sintomas reumáticos incluem a invasão directa do sistema musculoesquelético pelo tumor, a reacção sinovial ou dos tecidos moles justa-articulares a tumores ósseos, gota secundária e manifestações paraneoplásicas.

Sendo as neoplasias motivo importante de internamento nos Serviços de Medicina Interna e as manifestações reumáticas motivo frequente de envio à consulta de Medicina Interna e de Reumatologia, o objectivo do presente trabalho é efectuar uma revisão da literatura quanto às manifestações mais frequentemente associadas às neoplasias, às características que devem fazer suspeitar da existência de neoplasia oculta, ao seu valor diagnóstico precoce e às implicações prognósticas nesta entidade nosológica com incidência crescente na sociedade industrializada.

Palavras-Chave: Manifestações Reumáticas; Neoplasia; Paraneoplásico.

ABSTRACT

Links between rheumatic manifestations and neoplasms are today an evidence. Certain syndromes have epidemiologic studies confirming strong association with malignancy, such as dermatomyositis and polymyositis, hyperthrophic osteoarthropathy and Lambert – Eaton myasthenic syndrome. These disorders may mimic idiopathic conditions, difficulting diagnosis. Besides that, longstanding rheumatic syndromes may, in their course, behave like premalignant conditions, as a result of their pathophysiology or drugs used in their treatment. The mechanisms whereby the neoplasm leads to rheumatic symptoms are: direct invasion of the musculoskeletal system, synovial reaction of justa-articular bony or capsular carcinomatous, secondary gout and paraneoplastic manifestations.

Neoplasms constitute an important admission cause in Internal Medicine wards and rheumatic manifestations are common causes of Internal Medicine and Rheumatology appointments. The objective of the present work is to review the literature concerning rheumatic syndromes more frequently associated with malignancy, characterizing features that may suggest the presence of a hidden neoplasm as well as the potential diagnostic and prognostic value of their presence in malignant diseases.

Key-Words : Rheumatic Manifestations; Neoplasm; Paraneoplastic.

MANIFESTAÇÕES REUMÁTICAS E NEOPLASIAS

Gorete Jesus,* Anabela Barcelos,**

Clarinda Neves,* Jorge Crespo***

Introdução

A associação de síndromes reumatismais com doenças neoplásicas tem sido convincentemente estabelecida,¹⁻³ e inclui uma vasta variedade de condições que podem em tudo mimetizar as doenças reumáticas. No entanto, não se recomenda uma procura exaustiva de neoplasia oculta para todas as síndromes reumatismais, a não ser que se revistam de determinadas características clínicas e laboratoriais sugestivas de malignidade.¹

A classificação das manifestações reumáticas dependentes de neoplasia inclui: a) invasão óssea e articular pelas células tumorais; b) reacção sinovial à presença de células neoplásicas nos tecidos justa - articulares; c) gota secundária e d) síndromes paraneoplásicas. Estas últimas, englobam um espectro muito variado com predomínio de envolvimento articular (osteoartrópata hipertrófica, poliartrite carcinomatosa) muscular (dermatomiosite e polimiosite), cutâneo (esclerodermia, panculite e fascíte), vascular (vasculite leucocitoclástica) e um grupo de outras manifestações que não podem ser incluídas em nenhum dos grupos anteriores, como a algoneurodistrofia, a osteomalácia, a síndrome antifosfolipídica, a crioglobulinémia e a Síndrome de Sjögren (Quadro I).

As manifestações paraneoplásicas estão presentes em 10% dos doentes na altura do diagnóstico da neoplasia e mais de 50% desenvolvem síndromes paraneoplásicas no decurso da sua doença. Um terço destas manifestações é de natureza endócrina e os restantes hematológicos, reumatismais, neuromusculares e renais.⁴⁻⁶

Quanto à sua relação temporal com o tumor podem coincidir, preceder (em média não mais de 2

anos), ou seguir-se ao diagnóstico do tumor, tendo habitualmente um curso paralelo ao da neoplasia. O tratamento radical desta conduz geralmente à regressão dos sintomas paraneoplásicos e a recidiva tumoral pode acompanhar-se de recidiva paraneoplásica. Pode surgir alguma dificuldade na diferenciação de síndrome paraneoplásica e metástase, podendo conduzir a terapêuticas demasiado agressivas ou ao atraso no tratamento.

Certas doenças reumáticas podem, no decorrer da sua evolução, e como resultado da desregulação imunológica, tornar-se condições pré-malignas.¹ Esta evolução está particularmente bem documentada na literatura para a síndrome de Sjögren.¹ Existem ainda, na literatura, dados epidemiológicos que apontam para a transformação maligna da artrite reumatóide, da esclerose sistémica e do lúpus eritematoso sistémico (LES), através da produção de proteínas monoclonais. A terapêutica imunossupressora usada para o controlo destas patologias pode constituir risco acrescido de neoplasia. Por outro lado, a quimioterapia e a radioterapia utilizadas no tratamento das neoplasias podem induzir síndromes reumatismais.

Quando suspeitar de neoplasia oculta?

Perante um doente com uma síndrome reumatisal, várias são as características da anamnese, da clínica e dos exames laboratoriais que nos devem fazer suspeitar de neoplasia oculta, obrigando à sua pesquisa exaustiva e sistemática. As principais características que nos devem alertar para a possibilidade de estarmos perante uma neoplasia oculta são: 1) história de neoplasia prévia ou história familiar de neoplasia; 2) exposição a carcinogénios ou drogas carcinogénicas como o tabaco, substâncias radioactivas, poluentes industriais ou fármacos imunossupressores; 3) idade inaugural superior a 50 anos; 4) coexistência de sintomas constitucionais como perda ponderal, febre, astenia e anorexia; 5) anemia; 6) instalação abrupta do quadro;

*Interna do Complementar de Medicina Interna. Hospital Infante D. Pedro – EPE, Aveiro.

**Assistente Hospitalar de Reumatologia. Serviço de Medicina Interna – Unidade de Reumatologia do Hospital Infante D. Pedro – EPE, Aveiro

***Director do Serviço de Medicina Interna. Hospital Infante D. Pedro – EPE, Aveiro.

Quadro I. Classificação das síndromes reumáticas associadas a neoplasias (Adaptado de Jochanan E, et al. *Rheumatic Syndromes: Clues to Occult Neoplasia*¹ e de Adel G, et al. *Paraneoplastic rheumatic syndromes*).⁴

Metastização para o sistema musculoesquelético:

Metastização óssea e articular
Sinovite leucémica
Artrite linfomatosa
Reação sinovial a metastização óssea ou capsular por lesões carcinomatosas, leucémicas ou linfomatosas.

Síndromes paraneoplásicas

Articular

Osteoartropatia hipertrófica
Poliartrite carcinomatosa
Artrite reumatóide *like*
Polimialgia reumática
Policondrite recidivante
Polisinovite benigna edematosa (RS₃PE)
Sacroiliíte
Doença de Still do adulto
Gota secundária
Artrite amiloidótica

Muscular

Dermatomiosite, polimiosite e dermatomiosite amiópática
Síndrome miastênico de Eaton-Lambert e *miastenia gravis*
Miopatia necrosante
Miosite nodular localizada

Cutânea

Fasceíte eosinófila
Fasceíte – Artrite
Paniculite – Artrite
Eritema nodoso
Esclerodermia *like*
Síndrome de Sweet

Vascular

Vasculite
Síndrome de Raynaud
Gangrena digital
Eritromelalgia

Miscelânea

Algoneurodistrofia
Artropatia de Jaccoud
Artrite piogénica
Síndromes lúpus *like*
Reticulohistiocitose multicêntrica
Osteomalácia oncogénica
Hiperostose
Síndrome antifosfolípídico
Crioglobulinémia
Síndrome de Sjögren

Doenças reumáticas com associação a neoplasias malignas

Síndrome de Sjögren (linfoma)
LES (linfoma)
Lúpus discóide (carcinoma espinhocelular)
Artrite reumatóide (linfoma, mieloma)
Esclerodermia (pulmão, esófago e mama)
Fasceíte eosinófila (neoplasias hematológicas)

Neoplasia como complicação da terapêutica imunossupressora

Ciclofosfamida: neoplasias hematológicas e carcinoma da bexiga
Azatioprina: linfoma
Metotrexato: linfoma
Ciclosporina: linfoma e neoplasias cutâneas

Manifestações reumáticas como complicação do tratamento da neoplasia

Bleomicina, Cisplatina e Vincristina: Fenómenos de Raynaud.
5-Fluouracilo: Isquémia digital com necrose
Bleomicina: Esclerodermia *like*
Interferon α : poliartrose simétrica e LES
Tamoxifeno: Vasculites
BCG intravesical: Artralguas/artrite
Vinblastina: gota
Radioterapia: arterite obliterativa

7) má resposta ao tratamento convencional; 8) apresentação atípica; 9) presença de manifestações cujos estudos epidemiológicos mostraram forte ligação a neoplasia; 10) coexistência de outra síndrome paraneoplásica e 11) presença de monoclo-

nalidade electroforética e de marcadores tumorais positivos.^{1,4}

A confirmação da síndrome paraneoplásica é assumida pela estreita relação temporal entre o quadro clínico e o diagnóstico da neoplasia, a me-

lhorria dos sintomas com o tratamento da neoplasia subjacente e/ou o reaparecimento do quadro com a recidiva tumoral, na ausência de metastização óssea ou articular.^{1,4}

De seguida serão revistas as características de cada síndrome reumatismal atípica, paraneoplásica até prova em contrário, pela ordem com que são referenciadas no Quadro I.

Osteoartropatia hipertrófica

A osteoartropatia hipertrófica caracteriza-se por periostite proliferativa dos ossos longos, hipocratismo digital das mãos, pés ou de ambos e oligo ou poliartrite. A artrite envolve, de forma simétrica, mais frequentemente, os cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, joelhos e tibiotársicas, associada a dor óssea subjacente, por vezes de tipo queimadura. Encontra-se, classicamente, associada à tuberculose, abscessos pulmonares, bronquite crónica e pneumoconioses, embora exista uma vasta lista de causas possíveis, nomeadamente cirrose biliar primária, doença inflamatória intestinal, LES e poliarterite nodosa.⁶ As formas paraneoplásicas distinguem-se destas pela apresentação rapidamente progressiva.

Surge em mais de 20%⁷ dos doentes com neoplasias pulmonares, sendo rara no carcinoma de pequenas células. Também se encontra descrita em associação ao mesotelioma pleural, neurinomas diafragmáticos, linfomas intratorácicos, metástases pulmonares de sarcomas⁶⁻⁸ e carcinoma nasofaríngeo.⁹ Em várias séries constituiu a síndrome paraneoplásica mais frequente.

Laboratorialmente cursa, em geral, com velocidade de sedimentação (VS) e fosfatase alcalina elevadas, sendo o líquido sinovial não inflamatório. O aspecto radiológico é típico, aparecendo faixas de periosteó calcificado paralelas à cortical óssea, separadas desta por uma banda radiolucida. O cintigrama apresenta alterações que podem preceder as radiológicas e que se traduzem por aumento da captação do radionuclídeo nas articulações afectadas, no osso neoformado paralelamente ao osso preexistente e nas extremidades digitais com *clubbing*, traduzindo elevado fluxo sanguíneo destas áreas.

A patogenia é desconhecida, havendo várias teorias que procuram explicar esta situação. A teoria neuronal admite que impulsos provenientes da neoplasia primária atinjam o sistema nervoso central, determinando uma resposta eferente veiculada pelo sistema autonómico para os tecidos com

fenómenos de osteoartropatia hipertrófica, induzindo alterações vasculares que estariam na génese desta entidade.^{6,11} Esta teoria é suportada pela constatação de que esta síndrome melhora com a vagotomia, cirúrgica ou química. Também tem sido sugerido um mecanismo hormonal, atribuindo-se as alterações verificadas a mediadores hormonais produzidos pelo tumor em causa. Várias substâncias têm sido implicadas, entre as quais a hormona de crescimento, os estrogéneos,¹² as gonodotrofinas, a ferritina e diversas prostaglandinas.¹³

O tratamento adequado consiste na cura radica do tumor subjacente, assistindo-se nestes casos a regressões impressionantes das alterações clínicas. Quando tal não é possível, a situação pode evoluir até à completa anquilose articular. O uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), nomeadamente o ácido acetilsalicílico, tem-se mostrado benéfico no alívio sintomático da maioria dos doentes.

Poliarterite carcinomatosa

O início súbito de sintomas articulares clinicamente sugestivos de artrite reumatóide (AR), mas com distribuição assimétrica, num doente idoso, deve fazer suspeitar de manifestações satélites a uma qualquer neoplasia.^{6,14}

Trata-se de um quadro de poliarterite seronegativa em que a presença de determinadas características sugere a existência de neoplasia oculta e permite distingui-la da AR^{1,4,6} (Quadro II).

O diagnóstico diferencial pode ser dificultado, quer pela distribuição simétrica, mimetizando em todos os aspectos a AR, quer nas formas oligoarticulares sugerindo metastização óssea.

A sua prevalência é desconhecida, tendo-se pre-

Quadro II. Características da poliarterite associada a neoplasia

- Início tardio dos sintomas (idade avançada).
- Instalação abrupta.
- Distribuição assimétrica oligo ou poliarticular.
- Maior envolvimento dos membros inferiores (MI), poupando punhos e articulações das mãos.
- Ausência de deformidades e de erosões.
- Factor reumatóide negativo.
- Ausência de nódulos reumatóides.
- Inexistência de história familiar de artrite reumatóide.

sumido que seja muito semelhante à da Osteoartrópata Hipertrófica. O intervalo entre o início da sintomatologia articular e a descoberta da neoplasia é variável, geralmente inferior a 10 meses, podendo preceder ou suceder-se ao diagnóstico. Nas mulheres foi encontrada mais vezes associada ao carcinoma da mama (80%)⁶ e nos homens ao carcinoma do pulmão. Em regra, o factor reumatóide é negativo e os anticorpos anti-nucleares podem ser positivos.¹⁵ A VS está frequentemente aumentada, o líquido sinovial tem características inflamatórias e a histologia sinovial traduz sinovite inespecífica.¹⁶ Não apresenta alterações radiológicas específicas.

Um conjunto de evidências atesta a sua natureza paraneoplásica, nomeadamente, a estreita relação temporal entre o aparecimento dos sintomas articulares e a detecção do tumor, a melhoria da sintomatologia articular com o tratamento da neoplasia e a frequente recorrência desta síndrome com a recidiva tumoral.¹⁴ Os mecanismos que têm sido implicados na sua génese incluem sinovite mediada por imunocomplexos,¹⁷ reacção cruzada entre os determinantes antigénicos sinoviais e os tecidos neoplásicos, a presença de mediadores com origem na neoplasia capazes de desencadear reacção inflamatória no tecido conjuntivo e anomalia da imunidade celular que resulte simultaneamente na expressão da neoplasia e da doença do tecido conjuntivo. É possível que as alterações linfocitárias ocorridas nos nódulos linfáticos que drenam a neoplasia sejam responsáveis pela origem dos fenómenos autoimunes.⁶

A artrite costuma responder favoravelmente aos AINEs e aos corticosteróides intra-articulares.

Polimialgia reumática atípica

A polimialgia reumática, apesar de partilhar algumas das características com o quadro de neoplasia, tais como a idade avançada em que surge, a presença de mialgias difusas, a perda ponderal, o mal-estar geral e a elevação da VS, não se apresenta habitualmente associada a doença neoplásica.⁴ No entanto, a presença de manifestações atípicas que incluem a idade inferior a 50 anos, o envolvimento assimétrico dos locais típicos, bem como o envolvimento de um único local, a presença de artralguas associadas, uma VS inferior a 40 ou superior a 100 e uma resposta parcial ou retardada à terapêutica corticosteróide (para além das 48h após 10 mg de prednisolona) são muito sugestivas de neoplasia oculta.¹ Radiologicamente, as cinturas

escapular e pélvica apresentam lesões líticas em 1 em cada 6 doentes e a cintigrafia revela alterações compatíveis com metástases (6 em cada 7 doentes).¹ Tem sido encontrada associada a neoplasias hematológicas e a uma vasta variedade de tumores sólidos primários e metastizados.¹⁸

Este quadro reumático precede o diagnóstico da neoplasia em 1 a 13 meses¹ e justifica, na presença das alterações atípicas descritas, a pesquisa exhaustiva de neoplasia oculta.

Policondrite recidivante

Estão descritos alguns casos de policondrite recidivante em associação com leucemia, linfomas, síndromes mielodisplásicas¹⁹ e, mais raramente, em relação com carcinomas, podendo preceder ou suceder ao diagnóstico da neoplasia.

O início dos sintomas é, regra geral, súbito, com dor e eritema violáceo da cartilagem atingida, podendo atingir pavilhões auriculares, cartilagens do nariz, articulações e estruturas fibrocartilagíneas da árvore traqueobrônquica e dos órgãos dos sentidos. Outros sintomas acompanhantes são, frequentemente, episclerite, esclerite, conjuntivite e irite.

Há uma resposta favorável à corticoterapia e à terapêutica da doença hematológica subjacente.

Polissinovite benigna edematosa (RS3PE – *Recurring Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema*)

A polissinovite benigna edematosa consiste num quadro de poliartrite simétrica do idoso (média de idades superior a 70 anos), caracterizado por severo edema do dorso das mãos podendo também afectar os pés, com importante limitação funcional dos punhos, metacarpofalângicas e interfalângicas, por vezes associado a pequenos derrames articulares dos joelhos. O edema parece ser sobretudo determinado pelo severo envolvimento das bainhas tendinosas dos extensores dos dedos. Esta entidade apresenta claro predomínio sobre o sexo masculino e a clínica tem instalação relativamente abrupta, com frequência inferior a um mês. Febre e astenia estão também ocasionalmente presentes. Laboratorialmente traduz-se por elevação da VS e da proteína C reactiva, ligeira anemia inflamatória, hipoalbuminémia, com factor reumatóide negativo. Quando analisado o líquido sinovial revela tipicamente contagens leucocitárias inferiores às observadas na artrite reumatóide. A radiografia das mãos e punhos evidencia edema dos

tecidos moles e osteopenia generalizada, sem erosões ósseas.

A doença tem ótima e duradoura resposta a pequenas doses de corticoterapia (10 a 15 mg de prednisolona/dia) e tem por definição excelente prognóstico funcional. Apesar disto têm sido reportados casos de RS3PE complicados por doenças do tecido conjuntivo tais como poliarterite nodosa, lúpus, espondilite anquilosante e arterite temporal.

Quadros de RS3PE têm recentemente emergido como potenciais síndromes paraneoplásicas de situações de carcinoma gástrico, endometrial, pancreático e prostático.²⁰ A remissão completa após a ressecção tumoral, em todos os casos descritos, atesta o seu carácter paraneoplásico, não podendo de todo, dada a faixa etária em questão, excluir-se a possibilidade de concorrência de duas doenças. Ainda assim, dada a evidência recente, enfatiza-se a examinação cuidadosa destes doentes e a suspeição do seu potencial paraneoplásico, especialmente quando há má resposta à corticoterapia.

Doença de Still do adulto

A doença de Still que se manifesta pela primeira vez numa fase avançada da vida,^{1,4,21} tem sido apontada como uma primeira manifestação de malignidade, exigindo, portanto, a sua exclusão.

Gota secundária

Os quadros de gota e de hiperuricémia associam-se frequentemente a neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas, mielomas, policitemia *vera* e trombocitemia essencial) e, mais raramente, a carcinomas, em consequência do seu elevado ritmo de renovação celular.^{3,4} O uso de citostáticos para o tratamento destas neoplasias, pela destruição celular maciça, conduz a grandes elevações da uricémia e da uricosúria originando manifestações de artrite e de uropatia obstrutiva, recomendando-se uma adequada hidratação dos doentes e o uso de alopurinol previamente à quimioterapia.

A gota secundária é clinicamente indistinguível da forma primária, tendendo a surgir em idades mais avançadas, incidindo de igual forma em ambos os sexos e acompanhando-se de níveis mais elevados de ácido úrico sérico e urinário, da formação de tofos e de litíase renal.

Artrite amiloidótica

Trata-se de uma forma de artrite, tipicamente associada ao mieloma múltiplo, resultante da depo-

sição de cadeias leves monoclonais na membrana sinovial.^{3,22} Raramente surge relacionada com outras formas de amiloidose. Afecta habitualmente os ombros, punhos e joelhos, caracterizando-se por distribuição simétrica, dor e tumefacção articular marcada. Pode associar-se a outras manifestações de amiloidose, como macroglossia, neuropatia periférica, síndrome do túnel cárpico, cardiomiopatia e nefropatia.

O líquido sinovial tem características mecânicas, podendo conter no sedimento “corpos amilóides” e histologicamente as vilosidades sinoviais apresentam depósitos amilóides, coráveis pelo vermelho do Congo.

O tratamento passa sempre pelo tratamento do mieloma, verificando-se alívio sintomático com o uso de analgésicos e de AINEs.

Dermatomiosite e polimiosite

O diagnóstico de neoplasias em doentes com Dermatomiosite (DM), com mais de 50 anos, é de 25%, atestando a sua forte associação com malignidade.²³ O risco está particularmente elevado acima dos 65 anos.⁴

De acordo com a literatura, o risco de malignidade na DM é maior do que na Polimiosite (PM), especialmente nos primeiros três anos após o diagnóstico.^{1,4,24,25} Na meta-análise conduzida por *Zantos D et al* o risco relativo de desenvolvimento de neoplasia nos doentes com DM e PM foi de 4,4 e de 2,1, respectivamente.²³ O risco de neoplasia estava aumentado, quer antes, quer após o quadro de miosite nos doentes com DM. Esta constatação de um elevado risco de desenvolvimento de neoplasia nos doentes com DM obriga à procura de neoplasia oculta, com intervalos de tempo regulares.²⁶ Nos doentes com polimiosite, quando desenvolvem neoplasia, esta é rapidamente aparente e não requer um trabalho exaustivo para a sua descoberta.⁴ As formas de DM e PM da criança só esporadicamente se associam a malignidade.⁴

As neoplasias primárias mais frequentemente associadas a estes quadros podem ser de qualquer tipo sendo, no entanto, mais frequentes na mulher as neoplasias da mama e ginecológicas e no homem as neoplasias do pulmão. As neoplasias gastrointestinais são comuns aos dois sexos.

O quadro clínico da DM e PM associado a neoplasia é similar ao da DM e PM idiopáticas.⁴ Caracteriza-se por perda progressiva e simétrica da força muscular proximal associada a elevação das enzimas musculares (creatinina fosfoquinase, tran-

saminases e aldolase) em 95% dos casos. AVS também pode estar elevada. A presença de artrite ocorre em 50% dos doentes e atinge os cotovelos, punhos, metacarpofalângicas (MCF), interfalângicas proximais (IFP), joelhos e tibiotársicas. As manifestações cutâneas incluem: a) *rash* heliotrópico e malar, com envolvimento do sulco nasolabial; b) *rash* eritematoso das áreas corporais expostas; c) pápulas de Gottron (pápulas eritemato-violáceas sobre o dorso das articulações MCF e IFP); d) telangiectasias periungueais e e) eritrodermia esfoliativa com necrose epidérmica e desnudação.

Os mecanismos propostos da associação DM/PM com neoplasia englobam: a presença de um agente comum actuando como carcinogénio e indutor inflamatório, seja ele um vírus ou um tóxico; a produção por parte do tumor de uma miotoxina ou de outros produtos capazes de desencadear inflamação a nível da pele e dos músculos e, por último, a miosite e a neoplasia como resultado de uma anomalia da imunidade humoral ou celular, por parte do hospedeiro.¹ Embora a presença de autoanticorpos tenha sido documentada na DM, não foi encontrada relação entre anticorpos específicos de miosite e determinado tipo de neoplasia.⁴ Na realidade, a maioria dos anticorpos antinucleares não são detectados, facto que tem sido atribuído a diferenças entre os autoantígenos envolvidos nas neoplasias e os habitualmente envolvidos nas doenças autoimunes idiopáticas.¹⁵

A pesquisa exaustiva de neoplasia está indicada nos 2-3 anos após o diagnóstico, teoricamente o período de maior risco, devendo a investigação ser orientada pela história clínica cuidadosa, exame físico completo que inclua exame rectal, pélvico, mamário e testicular, hemograma completo, parâmetros bioquímicos séricos, electroforese das proteínas, sumária de urina, teleradiografia do tórax, pesquisa de sangue oculto nas fezes, mamografia e marcadores tumorais, nomeadamente CA-125, CA 15.3 e PSA, ainda que conscientes de que a especificidade destes últimos para o diagnóstico precoce de neoplasia possa ser baixa.⁴

A DM/PM associada a neoplasia é frequentemente mais resistente à corticoterapia e ao tratamento citotóxico habitual do que os quadros idiopáticos.^{3,4} O tratamento da neoplasia primária acompanha-se, geralmente, da regressão dos sintomas musculocutâneos, mas nem sempre da sua cura.

O prognóstico é, com frequência, mau.

Síndrome miasténica de Eaton-Lambert e *Miastenia gravis*

A síndrome de Eaton-Lambert é uma entidade rara, associada a neoplasias ou doenças autoimunes, que se caracteriza por redução da libertação de acetilcolina pelos neurónios motores e pelos terminais nervosos autónomos colinérgicos.^{1,4}

As manifestações clínicas incluem fraqueza muscular de predomínio proximal, envolvendo principalmente a cintura pélvica e as coxas, fadiga com o exercício, diminuição dos reflexos miofasciáticos, com sensibilidade conservada. No entanto, ao contrário da *Miastenia gravis*, a força muscular destes doentes aumenta com os movimentos repetidos, decrescendo com o exercício continuado. Outros sintomas incluem: disartria, disfagia, visão turva, diplopia, ptose palpebral, parestesias, mialgias e características disautónomicas, como hipotensão ortostática, diminuição da sudorese e disfunção erétil. O seu perfil electrofisiológico traduz-se por potenciais de acção de amplitude crescente com a estimulação repetida.

Esta síndrome associa-se a carcinoma de pequenas células do pulmão em 70% dos doentes do sexo masculino e em 25% do sexo feminino, sendo a neoplasia descoberta 1-2 anos após as manifestações musculares.²⁷

A fisiopatologia é semelhante, quer nas formas primárias, quer nas paraneoplásicas, acontecendo que nas formas secundárias a progressão dos sintomas é frequentemente mais rápida. O mecanismo patogénico é mediado por anticorpos anti canais de cálcio dependentes da voltagem, conduzindo à diminuição do influxo de cálcio para as células nervosas e, conseqüentemente, redução da libertação de acetilcolina pré-sináptica. Nas formas paraneoplásicas, admite-se que anticorpos produzidos contra as membranas das células carcinomatosas reajam de forma cruzada contra os canais de cálcio.⁴

O diagnóstico desta síndrome obriga sempre ao despiste de neoplasia subjacente, sabendo-se que outras patologias e intervenções terapêuticas podem também despoletar este quadro, a citar: hipotireoidismo, tirotoxicose, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, doença celíaca e uso de estrepomicina, polimixina, sulfato de magnésio, tetraciclina e relaxantes musculares.⁶

O tratamento é dirigido à neoplasia de base, verificando-se alívio sintomático com a erradicação do tumor. Geralmente, responde mal a fármacos inibidores das colinesterases, podendo objectivar-

-se algum benefício com o uso de estimuladores da libertação de acetilcolina, tais como a 4-aminopiridina.⁴

A **Miastenia gravis** associa-se em 75% dos doentes a doença do timo e, destes, 10% apresentam tumores epiteliais. Por outro lado, nos doentes com timoma, 35 – 50% têm *miastenia gravis*. A clínica é semelhante à da síndrome de Eaton-Lambert, embora mais grave, sendo os grupos musculares mais frequentemente atingidos os oculomotores, faciais, laríngeos, faríngeos, músculos respiratórios e grupos musculares proximais dos membros. Fisiopatologicamente caracteriza-se pelo desenvolvimento de autoanticorpos anti-receptores da acetilcolina. Alguns autores têm sugerido que a coexistência do anticorpo anti-MGT30 (*anti-titin* – antígeno do músculo estriado) é predictivo da presença de tumor tímico.²⁸ A presença de timoma não traduz necessariamente má resposta à terapêutica. O diagnóstico de *miastenia gravis* implica a pesquisa de um timoma e a sua eventual exérese. Caso tal não seja possível ou o quadro paraneoplásico persista apesar da exérese tumoral, o tratamento deverá efectuar-se com fármacos inibidores das colinesterases, tais como a piridostigmina.

Ocasionalmente foi também associada a outros tumores, nomeadamente tumor pulmonar de pequenas células, da tiróide, da mama e ao linfoma de Hodgkin.

Miopatia caquética e miopatia necrosante

A miopatia caquética é uma situação muito frequente nas doenças neoplásicas e em todas as doenças consumptivas, resultante do esgotamento das reservas lipídicas e proteicas orgânicas. Caracteriza-se por astenia muscular acentuada e hiporreflexia generalizada. Os mecanismos etiopatogénicos são múltiplos e incluem a anorexia extrema, a presença de hemorragias, a necrose tumoral, perda intestinal de proteínas, distúrbios hidroelectrolíticos e a existência de mediadores produzidos pela neoplasia primária, capazes de induzir directamente esta situação.⁶

A miopatia necrosante tem também sido associada a neoplasias, consistindo num quadro de fraqueza muscular aguda ou subaguda e mialgias, acompanhada de elevação das enzimas musculares, com má resposta à terapêutica tumoral.²⁹

Fasceíte eosinófila

A fasceíte eosinófila difusa é uma síndrome que se

caracteriza por espessamento do tecido subcutâneo dos membros e, em menor grau, do tronco, poupando em geral as mãos e os pés e acompanhando-se de limitação dos movimentos articulares por espessamento das fáscia profundas, mas sem envolvimento visceral.

Esta entidade tem sido associada a neoplasias mielo e linfoproliferativas e, quando se apresenta sob a forma de fasceíte eosinofílica familiar, a tumores da mama.⁴ Pode preceder a neoplasia em média até um ano.

Do ponto de vista laboratorial, observa-se eosinofilia, hipergamaglobulinémia e elevação da VS. A análise histológica faz o diagnóstico, revelando edema e infiltrado mononuclear da derme e da fáscia profunda, associados a espessamento fibroso dos septos e fáscias subcutâneas.

Os mecanismos envolvidos na sua patogénese são desconhecidos, admitindo tratar-se de um processo imune mediado por citocinas de produção tumoral.⁴

Em contraposição com a fasceíte eosinófila idiopática, o quadro aqui descrito é mais frequente no sexo feminino, sem resposta clínica à corticoterapia, podendo regredir completamente com o tratamento bem sucedido da neoplasia satélite.^{4,30}

Síndrome da fasceíte palmar e poliartrite, e distrofia reflexa simpática (DRS)

Esta síndrome caracteriza-se por espessamento da fáscia palmar e poliartrite simétrica envolvendo cotovelos, punhos, joelhos e tibiotársicas. Foi pela primeira vez descrita associada a neoplasias do ovário,¹⁻⁴ mas sabe-se que ocorre também em relação com outras neoplasias, tipicamente numa fase evoluída da doença, já com metastização, sendo portanto indicativa de mau prognóstico.³¹ Tem sido também associada a patologia não maligna, como patologia da tiróide, tuberculose e quistos ováricos.

O facto de apenas ter sido descrita em mulheres sugere que o ambiente hormonal possa ser implicado na sua patogénese.¹ A presença frequente de anticorpos antinucleares e de depósitos imunes nas biópsias palmares sustenta o seu mecanismo autoimune.^{1,4,31}

Alguns autores consideram esta síndrome uma variante da distrofia reflexa simpática (DRS),^{1,4} no entanto, ao contrário desta, a síndrome fasceíte e artrite apresenta com frequência uma distribuição bilateral, tendo um curso rapidamente progressivo para fasceíte deformante e poliartrite inflama-

tória exuberante.

A DRS caracteriza-se por dor de tipo queimadura e edema periarticular, com impotência funcional de uma extremidade, acompanhado de alterações vasomotoras, de sudorese e, mais tarde, de atrofia cutâneas e musculares, sem artrite. Na DRS idiopática é frequente o envolvimento dos ombros, ao contrário do que se observa na síndrome da fasceíte palmar e poliartrite. A capsulite adesiva do ombro, a síndrome mão-ombro e a fasceíte palmar são algumas variantes da DRS. Os tumores mais frequentemente associados a esta síndrome são os do pulmão, do cólon, do pâncreas, do ovário e a leucemia mielóide crónica.^{1,4,32} A sua etiologia pode dever-se a um envolvimento directo do sistema musculoesquelético ou de feixes nervosos comprimidos pela neoplasia (p.e. Síndrome de Pancoast), não se verificando melhoria do quadro após ablação do tumor ou uso de corticoterapia ou de quimioterapia. A DRS pode também surgir por um mecanismo paraneoplásico, não se detectando envolvimento directo pela neoplasia e, neste caso, o tratamento desta pode acompanhar-se de regressão da sintomatologia reumática. Na sua génese está uma hiperestimulação reflexa simpática, com consequentes perturbações vasculares.

Síndrome de paniculite-artrite

Caracteriza-se pela presença de nódulos dolorosos subcutâneos e de mono ou poliartrite, podendo constituir a primeira manifestação de carcinoma do pâncreas.³⁻⁵ Os nódulos cutâneos, habitualmente eritematosos, localizados aos membros inferiores e região nadegueira, ao longo da sua evolução podem liquefazer, drenando um material estéril de coloração amarelada e contendo glóbulos de gordura. Histologicamente caracterizam-se por focos de citoesteatonecrose, com adipócitos necrosados rodeados por extenso infiltrado inflamatório, incluindo histiócitos e células gigantes.

Este quadro também foi descrito associado a pancreatite. A paniculite e a artrite parecem ser resultado da libertação para a circulação sistémica de lipase, indutora de inflamação a nível cutâneo e sinovial.⁴ A existência de eosinofilia é mais favorável ao quadro de neoplasia do que de pancreatite.

A presença de paniculite e artrite em homem de meia idade ou idade avançada exige pesquisa de neoplasia pancreática.⁴

A corticoterapia é frequentemente ineficaz, podendo haver resolução dos sintomas com o tratamento do tumor.

Eritema nodoso crónico

O quadro de eritema nodoso persistente por mais de 6 meses, com resistência à terapêutica, está frequentemente associado a neoplasia oculta.¹ Particularmente associado ao linfoma não Hodgkin, mas também ao linfoma de Hodgkin e a leucemia, pode preceder estas neoplasias em vários meses ou prenunciar a sua recorrência.⁴

Síndromes esclerodermia-like

As alterações cutâneas sugestivas de esclerodermia têm sido descritas em doentes com carcinoma da mama, estômago, pulmão, útero, melanoma, tumores carcinóides e plasmocitomas, nomeadamente associadas à síndrome de POEMS, situação rara caracterizada por Polineuropatia, Organomegalia, perturbações Endócrinas, gamopatia Monoclonal e alterações cutâneas *esclerodermia-like*.^{3-5,23} Estas alterações cutâneas podem também ocorrer em doentes com síndrome de Werner³³ (síndrome poliglandular associada a neoplasia da tiróide) e em doentes submetidos a transplante de medula com doença do enxerto *versus* hospedeiro. Nos tumores carcinóides pensa-se que as alterações cutâneas possam ser induzidas pela serotonina.

Síndrome de Sweet

A síndrome de Sweet ou dermatose neutrofilica febril caracteriza-se por lesões eritematosas cutâneas, formando placas infiltradas que exibem microvesiculação, frequentemente localizadas ao pescoço, cabeça e membros superiores, podendo acompanhar-se de envolvimento musculoesquelético, hepático e pulmonar. Tem sido associada a doenças malignas, principalmente a doenças linfoproliferativas e à leucemia mielóide aguda.²³

Fenómeno de Raynaud

Os episódios de fenómeno de Raynaud que surgem de forma inaugural após os 50 anos, muitas vezes com envolvimento assimétrico e com evolução para necrose são com frequência secundários a processos neoplásicos, antecedendo em regra o seu diagnóstico.^{1-4,34} A progressão para gangrena digital ocorre em 80% dos doentes.

Tem sido descrita a associação com carcinoma do pulmão, ovário, mama, intestino delgado, pâncreas, rim, linfomas, leucemia e mieloma.

A etiopatogenia desta associação permanece obscura, porém admite-se o importante papel de paraproteínas, crioglobulinas e citocinas.

O fenómeno vasospástico é, muitas vezes, refractário aos vasodilatadores e à simpatectomia, mas pode sofrer remissão com a ressecção tumoral.

Vasculites e vasculopatias

As neoplasias podem cursar com várias alterações vasculares que atingem, quer o sistema venoso, quer o arterial. Entre estas vasculopatias incluem-se as tromboflebitides migratórias, as trombozes venosas profundas, a endocardite trombótica não bacteriana, a síndrome antifosfolípídica, os fenómenos de Raynaud, a síndrome de hiperviscosidade, a crioglobulinemia, a vasculite por cadeias leves, as vasculites cutâneas e as vasculites sistémicas.

As síndromes vasculíticas paraneoplásicas são muito raras, sendo referidas em várias séries da literatura em relação com doenças mieloproliferativas, linfoproliferativas, síndromes mielodisplásicas e, menos frequentemente, com neoplasias sólidas.³⁵ Greer *et al.* reviram os registos de neoplasias ao longo de 17 anos e detectaram, em 1.730 casos de doença linfóide e mieloproliferativa, 8 casos de vasculite e nenhum caso associado a um total de 13.160 registos de outras neoplasias. Analisaram, ainda, 13 casos de doentes com vasculite e neoplasia, estes da sua experiência, verificando que o quadro de vasculite, em geral, precedeu o diagnóstico da neoplasia (77% dos casos).³⁶ Esta constatação é verificada em outras séries publicadas, podendo também coincidir com ou suceder ao diagnóstico tumoral. Contudo, na tricoleucemia os doentes que desenvolvem quadro de vasculite podem apresentar manifestações cutâneas ou um conjunto de manifestações poliarterite nodosa *like*. Com frequência o quadro torna-se aparente após o diagnóstico da neoplasia e após esplenectomia.^{35,36} Histologicamente, caracteriza-se por infiltrados de «hairy cells» perivasculares e intramurais. As manifestações clínicas podem incluir febre, vasculite cutânea, mialgias, artrite, arterite temporal, arterite coronária, abdómen agudo por vasculite mesentérica e mononeurite multiplex.

A vasculite cutânea de pequenos vasos, pode apresentar-se como púrpura palpável, urticária ou erupção maculopapular, com ou sem artrite. Do ponto de vista histológico, trata-se frequentemente de vasculite leucocitoclástica e raramente de vasculite granulomatosa.

As determinações do factor reumatóide, dos anticorpos antinucleares, das crioglobulinas, do tes-

te de Coombs e do complemento são negativas ou normais.³⁵

Kois *et al.*³⁷ reportaram a associação de vasculite cutânea ao mieloma por Ig A mas não por IgG.

Oliver *et al.* descreveram a associação do reticulohistiocitoma cutâneo a vasculite sistémica, nomeadamente à granulomatose de Wegener.³⁵

Os vários quadros são referidos, nas várias séries, como reactivos à corticoterapia.

As neoplasias não hematológicas mais comumente associadas a vasculite são: carcinoma do pulmão de não pequenas células, da próstata, do cólon, do rim, da mama, espinhocelular da cabeça e do pescoço e carcinoma do endométrio.

Foram documentados vários subtipos de vasculites associados às neoplasias sólidas, que incluem a vasculite leucocitoclástica, microvasculite de nervos periféricos e de músculos, púrpura de Henoch – Schönlein, arterite temporal, poliarterite nodosa e síndrome de Churg-Strauss.³⁸ As manifestações de vasculite, neste grupo de neoplasias, foram na maioria dos casos contemporâneas com a neoplasia. Em geral, o quadro clínico da vasculite é similar ao de outros doentes não sofrendo de neoplasia. As alterações de vasculite necrotizante cutânea afectam frequentemente os membros inferiores, embora possam atingir as mucosas, a cabeça, o pescoço, o tronco e os membros superiores. As queixas sistémicas incluem febre e artralgias, bem como compromisso gastrointestinal e pulmonar. Em vários doentes, podem surgir alterações laboratoriais que se traduzem por elevação da VS, imunocomplexos circulantes e, mais raramente, anticorpos antinucleares e factor reumatóide positivos ou diminuição do complemento. Os estudos de imunofluorescência directa do material de biopsia detectam a presença de IgG, IgM, C3 e/ou depósitos de fibrina na parede dos vasos.

A microvasculite de nervos e músculos surge, mais frequentemente, associada a neoplasias sólidas do que hematológicas, tendo sido demonstrada elevada incidência de neoplasias em doentes com este tipo de vasculite. É sugerida procura activa de neoplasia em doentes com estas alterações histológicas.³⁹ Os tumores que têm sido referidos como estando associados a este tipo de microvasculite incluem carcinoma da próstata, de pequenas células do pulmão, renal e do endométrio. Geralmente, os doentes queixam-se de febre, dor progressiva, parestesias e fraqueza muscular das extremidades, com maior envolvimento dos membros inferiores de forma assimétrica. Pode

ainda acompanhar-se de poliartralgias, eritema nodoso e outras síndromes paraneoplásicas, como síndrome de Eaton – Lambert e secreção inapropriada da hormona antidiurética. A hiperproteinorraquia é típica destas situações, sem que se evidenciem outras alterações do sistema nervoso central. Os músculos exibem habitualmente desnervação atrofica e os nervos degeneração axonal.

A púrpura de Henoch – Schönlein tem sido referida na literatura como associada a neoplasias sólidas, nomeadamente ao carcinoma epidermóide do pulmão e carcinomas da próstata.⁴⁰ Os doentes descritos na literatura com as duas entidades apresentam-se com poliartralgias e artrite, *rash* purpúrico dos MI, hematúria, proteinúria, melenas, dores abdominais e hemoptises. As alterações laboratoriais incluem imunocomplexos circulantes, elevação da IgA sérica e elevação dos componentes do complemento.

A arterite temporal também tem sido descrita em doentes com neoplasia (renal, cerebral, pulmonar e uterina), numa incidência que varia entre 3,5% e 16% o que não difere significativamente da população em geral, no grupo etário em que esta patologia é mais prevalente.³⁸ Mesmo parecendo existir risco ligeiramente aumentado de desenvolver neoplasia nos doentes com arterite de células gigantes, o longo intervalo de tempo entre o início do quadro de arterite e o da neoplasia é inconsistente como mecanismo paraneoplásico.⁴

A poliarterite nodosa, só muito raramente foi documentada em associação a tumores sólidos.

A síndrome de Churg-Strauss também foi caracterizada como síndrome paraneoplásica, associada a melanoma.⁴¹

Os mecanismos etiopatogénicos das vasculites parecem ser múltiplos, dada a vasta variedade de neoplasias com possível envolvimento vascular. No entanto, os mais consensuais encontram-se enumerados no Quadro III.

O quadro de vasculite exige o diagnóstico diferencial com uma série de condições que podem mimetizar uma vasculite (Quadro IV). O mixoma auricular é um tumor benigno raro, mais característico do sexo feminino, cujo diagnóstico é frequentemente sugerido por sintomas cardíacos ou embólicos, no entanto nem sempre estes constituem a primeira apresentação. Sinais sistémicos tais como febre, artralgias e artrite, mialgias e manifestações cutâneas que confundem o diagnóstico sugerindo vasculites e colagenoses inauguram por vezes o quadro clínico. Os sinais cutâneos po-

Quadro III. Mecanismos etiopatogénicos das vasculites e vasculopatias associadas a neoplasia

1. Os antígenos tumorais induzem a formação de imunocomplexos que se depositam na parede dos vasos, ou estimulam uma reacção autoimune contra os vasos.
2. Embolização tumoral.
3. Invasão dos vasos pelo próprio tumor.
4. As citocinas produzidas pela neoplasia podem desencadear reacções imunológicas contra os vasos.
5. A maior predisposição para infecções víricas ou bacterianas potenciais indutoras de imunocomplexos.

dem incluir fenómeno de Raynaud atípico, ocorrendo consideravelmente antes dos outros sinais e traduzido por máculas ou maculo-pápulas eritematosas nas extremidades dos dedos, nas palmas e plantas e sob a forma de placas eritematosas dos antebraços, pernas e coxas.⁴² Quando há evidência de isquemia o diagnóstico é mais facilmente suspeitado. A distribuição das manifestações cutâneas depende da localização dos microtrombos ou da substância mixomatosa. As alterações sistémicas têm em parte sido atribuídas à produção de inter-

Quadro IV. Diagnóstico diferencial de vasculite

Neoplásicas:

- Angioendoteliomatose
- Granulomatose linfomatosa
- Linfoma sinonasal não Hodgkin

Infeciosas:

- Bacterianas
- Fúngicas
- Exantemas víricos

Imunológicas:

- LES
- Púrpura trombocitopénica imune

Paniculites:

- Eritema nodoso
- Doença de Weber - Christian

Êmbolos de colesterol

Êmbolos no contexto do mixoma auricular

Arteriopatia causada por radioterapia

leucina 6 pelas células mixomatosas. Por vezes a destruição das artérias pelos êmbolos mixomatosos conduz à formação de aneurismas, principalmente a nível da circulação periférica, podendo no entanto afectar a circulação renal, esplénica e mesentérica, levantando outras hipóteses diagnósticas como arterite nodosa ou infecciosa.

O tratamento do tumor consiste na sua excisão cirúrgica, conduzindo este tratamento ao total desaparecimento de todos os sinais e sintomas da doença, na maioria dos doentes.

A realização de ecocardiograma está recomendada sempre que o quadro cutâneo-sistémico seja atípico para colagenose ou embolização de colesterol e quando erupção maculo-papular distal, livedo ou sinais de isquémia das extremidades estejam presentes.

Embora as neoplasias representem apenas 5% dos doentes com vasculites³⁸ e não existam marcadores específicos para a presença de neoplasia, o quadro de púrpura cutânea crónica e de anemia deve fazer suspeitar fortemente de neoplasia oculta e exigir despiste de doença linfoproliferativa ou de outra neoplasia.⁴³

Necrose digital

A presença de isquemia digital, com atrofia das polpas digitais e lesões cicatriciais ou gangrena, é uma manifestação paraneoplásica pouco comum que pode associar-se a carcinoma do pulmão, do intestino delgado, do rim e da mama.^{3,4,44,45} Os mecanismos subjacentes incluem: espasmos arteriais desencadeados pela neoplasia; oclusão vascular secundária a estado de hipercoagulabilidade e vasculite necrotizante paraneoplásica. Geralmente, o tratamento da neoplasia reduz ou reverte o quadro isquémico.

Eritromelalgia

Aproximadamente 40% dos quadros de eritromelalgia são secundários e, destes, 20% dos doentes apresentam doença mieloproliferativa (policitémia *vera* e trombocitémia essencial).⁴⁶ São queixas clínicas frequentes a dor severa de tipo queimadura a nível dos pés, e mais raramente das mãos, com eritema e calor local, sendo os sintomas vulgarmente despertados pela exposição ao calor ou pelo exercício físico. Estas manifestações podem preceder o diagnóstico da neoplasia, desde vários meses a anos, pelo que é recomendado que estes doentes efectuem hemogramas regulares e sejam mantidos sob vigilância. O tratamento das crises con-

siste no arrefecimento da pele, elevação do membro e ácido acetilsalicílico. A terapêutica de fundo inclui o tratamento da doença hematológica e antiagregação plaquetar.

Artropatia tipo Jaccoud

Está tipicamente associada ao LES, tendo sido também descrita em relação com o carcinoma do pulmão.⁴⁷ Caracteriza-se por artralguas e alterações não erosivas, altamente deformantes das articulações das mãos, comumente com desvio cubital redutível, deformidades em flexão das MCF e, por vezes, alterações típicas em «pescoço de cisne» dos dedos. Distingue-se da poliartrite carcinomatosa pela sua instalação insidiosa, ausência de artrite, envolvimento simétrico e preferencial das mãos, com predomínio de deformidades.

Síndrome Lúpus like

A associação entre LES e neoplasia foi descrita em vários casos de doença de Hodgkin, de síndromes mielodisplásicas, de timomas, de tumores do pulmão, da mama, do ovário e do testículo.^{4,48} O quadro clínico incluiu o atingimento seroso, hematológico (leucopenia), articular (artrite não deformante), pulmonar (pneumonite), renal (glomerulonefrite), vascular (fenómeno de Raynaud com isquemia digital) e imunológico (anticorpos anti-nucleares e antifosfolipídicos positivos). A neoplasia é geralmente diagnosticada antes do quadro de LES.

A corticoterapia é muitas vezes eficaz no alívio dos sintomas.

Osteomalácia oncogénica

Trata-se de uma forma rara de osteomalácia, que tem sido associada a neoplasias benignas de origem mesenquimatosa envolvendo o osso e tecidos moles, a hemangiomas esclerosantes ou cavernosos e, menos frequentemente, a tumores malignos, designadamente da próstata e da mama. Caracteriza-se por hipofosfatémia, hiperfosfatúria, baixa concentração plasmática de 1,25-dihidroxicolecalciferol, normocalcémia, elevação da fosfatase alcalina, acentuada desmineralização óssea e osteomalácia. Clinicamente os doentes referem dores ósseas generalizadas, acentuada fraqueza muscular que pode levar a completa impotência funcional e apresentam fracturas espontâneas. O diagnóstico é muitas vezes protelado.

A patogénese é sugerida como sendo mediada por um factor humoral produzido pelo tumor, que

inibe a reabsorção tubular renal do fosfato. Outras hipóteses apontadas são a produção tumoral de antagonistas da vitamina D e a indução de alterações do metabolismo desta vitamina.⁶

A terapêutica curativa inclui a ressecção tumoral e, nos casos em que tal não seja possível, o tratamento com fosfato e 1,25-dihidroxicolecalciferol, na dose de 0,25 a 0,1 µg/dia, conduzem a correção do balanço do fósforo e das alterações histológicas.⁴⁹

Artrite piogénica

A artrite séptica causada por bactérias entéricas, pouco usuais, foi descrita como uma manifestação tardia da neoplasia do cólon, podendo, no entanto, ser o primeiro sinal desta. O estudo do cólon deve ser empreendido sempre que um desses agentes patogénicos seja isolado.⁵⁰

A artrite séptica do ombro pode acontecer após tratamento de neoplasia da mama homolateral.

Reticulohistiocitose multicêntrica

A ocorrência de neoplasia em 1/3 dos doentes com reticulohistiocitose multicêntrica (precedendo o diagnóstico da neoplasia) e a regressão do quadro após o tratamento tumoral com sucesso, sugerem fortemente o seu comportamento paraneoplásico. Foi identificada em associação a neoplasia da mama.⁵¹ Clinicamente, caracteriza-se por artrite simétrica destrutiva e deformante das mãos, com lesões nodulares subcutâneas. A histologia evidencia histiócitos gigantes, com citoplasma contendo material PAS positivo.⁴

Neoplasias no contexto das doenças reumáticas

A existência de risco aumentado de transformação neoplásica nas doenças reumáticas foi estabelecida em várias entidades, designadamente para a artrite reumatóide, a síndrome de Felty, o LES, a esclerose sistémica, a dermatomiosite e a Síndrome de Sjögren.¹ O risco está significativamente elevado após um longo curso da doença, como resultado da desregulação imune por ela conferida. A evolução da autoimunidade para malignidade foi especialmente bem estudada na Síndrome de Sjögren (SS). Os doentes com esta síndrome apresentam um risco acrescido de 44 vezes de desenvolvimento de linfomas, em relação à população em geral. Estima-se o risco em 2,6% aos 5 anos e 3,9% aos 10 anos.¹ Estes linfomas têm em 50% dos casos origem nas glândulas salivares, podendo, no entanto, atingir outro órgão ou tecido, nomeada-

Quadro V. Factores de risco para o desenvolvimento de linfoma, na Síndrome de Sjögren

- Aumento de volume das parótidas.
- Existência de adenomegalias ou esplenomegália.
- Diminuição do nível sérico de imunoglobulinas, designadamente de IgM.
- Presença de gamapatia monoclonal sérica ou urinária.
- Redução do factor reumatóide.
- Crioglobulinémia mista tipo II, condicionadora de fenómenos de vasculite e púrpura.
- Diminuição dos níveis séricos de complemento, nomeadamente de C4.

mente o estômago, a nasofaringe, a pele, o pulmão, o fígado e as glândulas lacrimais. Têm filiação linfóide nas células B e são designados de Linfomas B da Zona Marginal. Esta transformação maligna passa por uma primeira etapa de transformação de policlonalidade em monoclonalidade e, finalmente, pela translocação do oncogene BCL₂ para o locus da cadeia pesada do cromossoma 14. Cerca de 50% dos doentes com SS têm proteínas monoclonais no soro, porém o anticorpo monoclonal do isotipo 17-109, que identifica o subgrupo de factor reumatóide V KIIIb, está presente em todos os doentes que desenvolvem linfomas.⁵² Actualmente, consideram-se como factores preditivos de um maior risco de transformação em linfoma os referidos no Quadro V.

Dados epidemiológicos apontam o desenvolvimento de gamapatia monoclonal como um sinal precoce de transformação maligna na artrite reumatóide (AR).⁵²

Os doentes com Esclerodermia têm risco acrescido de desenvolver neoplasias de 2,1 vezes mais, sendo as neoplasias associadas mais comuns, as da mama e do pulmão.²³ O risco relativo destes doentes evoluírem para carcinoma do pulmão é de 8,3 vezes, apresentando todos os doentes fibrose pulmonar prévia.⁵³ A maioria das neoplasias da mama surgem com uma relação temporal com a esclerodermia de cerca de 2 anos, podendo anteceder o diagnóstico da esclerodermia, o que sugere a possibilidade de se tratar de uma síndrome paraneoplásica ou da existência de uma predisposição genética comum. Os doentes, com esclerodermia apresentam ainda um risco 3,3 vezes maior de manifestar neoplasias cutâneas.¹

Cuttner *et al* consideraram a presença de doença autoimune como um factor de risco para o desenvolvimento de Linfoma não Hodgkin. Numa série de 278 doentes com doença de Hodgkin encontraram 13% como tendo tido doença autoimune prévia, contra 5% no grupo de doentes com outras patologias hematológicas. De acordo com os autores, a incidência aumentada de malignidade deveu-se tanto às características das doenças autoimunes como ao uso de terapêuticas imunossupressoras para o seu controlo.⁵⁴ Kinlen verificou um aumento da incidência de linfoma não Hodgkin de 9,7 vezes nos doentes com artrite reumatóide após uso de imunossupressores e de 2,5 vezes nos doentes com artrite reumatóide que não usaram terapêutica imunossupressora.⁵⁵ Tem sido sugerido que o uso destas terapêuticas confere um estado imunológico permissivo ao desenvolvimento de linfoma, em populações susceptíveis. Alguns exemplos: a ciclofosfamida tem sido relacionada com o desenvolvimento de neoplasia da bexiga e de neoplasias hematológicas; o uso de metotrexato em baixas doses⁵⁶ e o uso de azatioprina ao aparecimento de linfoma e a utilização de ciclosporina ao desenvolvimento de linfoma e neoplasias cutâneas. Apesar desta clara associação da transformação maligna à terapêutica, os estudos mais recentemente publicados em doentes com LES, indicam que a evolução maligna ocorre precocemente e não numa fase tardia da doença.⁵⁷

Manifestações reumáticas relacionadas com a terapêutica das neoplasias

Os doentes com neoplasias podem desenvolver manifestações reumáticas ou doença autoimune, após tratamento com quimioterapia. As primeiras referências a esta associação foram em doentes com neoplasia da mama, que utilizaram terapêutica adjuvante com ciclofosfamida, metotrexato e fluoruracilo ou doxorrubicina e fluoruracilo. Os sintomas surgiram entre 2 a 16 meses após completarem o tratamento e consistiram em artralguas, artrite, mialgias, edema periarticular e tenosinovite. Noutra série de doentes com carcinoma da mama, pós quimioterapia, Michl *et al* descreveram um caso de LES numa doente com anemia hemolítica autoimune prévia, apontando a hipótese da quimioterapia estimular os mecanismos autoimunes.⁵⁸ Nas séries de Warner, também em doentes com neoplasia da mama, 9 de 23 doentes que utilizaram tamoxifeno apresentaram manifestações reumáticas, precocemente após início

do tratamento. Noutro estudo, 3 doentes exibiram quadro de poliartrite após o tratamento com tamoxifeno.⁵⁹

Outros sintomas foram descritos com o uso de outros citotóxicos, designadamente: fenómeno de Raynaud após uso de bleomicina, vinblastina e cisplatina; isquemia digital associada ao 5-fluoruracilo e síndrome esclerodermia *like* caracterizado por Raynaud, espessamento cutâneo e fibrose pulmonar, em relação com tratamento com bleomicina.²³

O tratamento de neoplasias com imunomoduladores tem sido associado ao desenvolvimento de autoanticorpos e de doenças autoimunes. A produção de anticorpos antitiroideus e anticorpos associados à hepatite autoimune, bem como quadros de poliartrite simétrica e de LES têm sido referidos ao uso de interferon α e γ . Num estudo utilizando interferon α para tratamento de síndrome carcinóide 19% de 135 doentes desenvolveram doença autoimune que incluiu doença autoimune da tiróide, LES, anemia perniciosa e vasculite. Estes dados desaconselham o uso do interferon em doentes com características clínicas ou laboratoriais sugestivas de autoimunidade.²³

Os mecanismos da associação entre a quimioterapia e manifestações autoimunes não são totalmente claros e poderão ser multifactoriais, incluindo a menopausa precoce com desaparecimento dos estrogéneos endógenos.⁶⁰

Conclusão

A relação entre malignidade e manifestações reumáticas é complexa. A coexistência das duas entidades sugere um mecanismo patogénico comum, especialmente quando uma estreita relação temporal pode ser estabelecida entre ambas. Os sintomas reumáticos podem constituir a primeira tradução de malignidade, sendo o seu reconhecimento importante para o tratamento precoce da neoplasia subjacente. Apesar de ser geralmente aceite que a presença destes sintomas é indicador de mau prognóstico, 1/3 destes casos apresentam remissão prolongada após tratamento da neoplasia.¹

Embora não seja consensual, a procura exaustiva de neoplasia na avaliação inicial das síndromes reumáticas não está recomendada, a não ser que se revistam de especificidades sugestivas de malignidade, ou se trate de um doente com risco elevado de neoplasia. Esta revisão identifica cla-

ramente algumas síndromes que exigem o despiste de neoplasia tanto logo de início como a intervalos regulares, destacando-se a DM, a síndrome de Eaton-Lambert, a osteoartropatia hipertrófica, a poliartrite do idoso com instalação explosiva e assimétrica, a polimialgia reumática com características atípicas, a fasciíte eosinofílica com fraca resposta à corticoterapia, a síndrome fasciíte palmar e artrite, o eritema nodoso que se prolonga por um período superior a 6 meses e os quadros de fenómeno de Raynaud e de vasculite leucocitoclástica, com início após os 50 anos.

As doenças reumáticas podem tornar-se condições pré-malignas, consequência ou não da terapêutica usada para o seu controlo. A presença de gamapatia monoclonal na AR e do anticorpo monoclonal 17-109 na SS são sinais preditivos de transformação maligna.

Uma alta prevalência de ANAs é frequentemente identificada nos doentes com neoplasias, embora o seu significado clínico e biológico permaneça por estabelecer, não sendo claro se se trata de um epifenómeno ou se reflecte resposta autoimune a antigénios nucleares implicados na transformação neoplásica. A presença de ANAs não está associada a nenhuma sintomatologia específica, porém os sintomas reumatismais paraneoplásicos são mais frequentes nos doentes com ANAs positivos.¹⁵

Apesar de tudo o que foi publicado nas últimas duas décadas sobre este tema e da investigação que tem sido realizada, trata-se de uma área onde ainda muito continua por conhecer, nomeadamente no que diz respeito aos mecanismos paraneoplásicos e à caracterização da especificidade molecular dos marcadores serológicos na malignidade, do seu valor diagnóstico e do significado no seu prognóstico.

Endereço para correspondência

Maria Gorete Bernardes de Jesus
Rua do Reguinho, Edifício Quarto Crescente,
Lote 2 – 2º Esq.
3850-120 Albergaria-a-Velha
Telf: 234 190 903
Tlm: 965 307 890
E-mail: goretjesus@netvisao.pt

Referências

- Jochanan E, Naschitz, ItzhaK, Michael Rozenbaum, Elimelech Zuckerman, Daniel Yeshurun. Rheumatic Syndromes: Clues to Occult Neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 43-55.
- Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 40: 90-93.
- Carsons S. The Association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol* 1997; 24: 360-372.
- Adel G, Fam MD, FRCP (C). Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillière's Clin Rheumatol* 2000; 14:515-533.
- Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986; 70: 385-417.
- José António Pereira da Silva e Carlos Alberto Filipe. Síndromes paraneoplásicas. Prémio Bial de Medicina Clínica 1988. Porto 1990.
- Segal AM, Mackenzie AH. Hypertrophic osteoarthropathy: a 10-year retrospective analyses. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12: 220-232.
- Howard PC, Telander RL, Hoffamn AD, Bungert EO. Hypertrophic osteoarthropathy in association with pulmonary metastases from osteogenic sarcoma. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 538-541.
- Miyachi H, Akizuki M, Mimori T, Yoshida S, Homma M. Hypertrophic osteoarthropathy, cutaneous vasculitis, and mixed-type cryoglobulinemia in a patient with nasopharyngeal carcinoma. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 825-829.
- Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Rheumatic manifestations of occult cancer. *Cancer* 1995; 75: 2954-2958.
- Golstraw P, Walbaum PR. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and its occurrence with pulmonary metastases from renal carcinoma. *Thorax* 1976; 31: 205-211.
- Jao Jy, Barlow JJ, Krant MJ. Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy, spider angiomas, and estrogen hyperexcretion in neoplasia. *Ann Int Med* 1969; 70: 581-584.
- Martinez-Lavin M, Castillegos G. Ferritin and prostaglandins in hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol* 1986; 13: 834-836.
- Eggelmeijer T, Macfalclane JD. Polyarthrititis as the presenting symptoms of the occurrence and recurrence of a laryngeal carcinoma. *Ann Rheum Dis* 1992;54:556-557.
- Solans-Laue R, Perez-Bocanegra C, Salut-Salvia A, et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus* 2004;13: 159-164.
- Pfitzenmeyer P, Bielefeld P, Tavernier C, Besancenot JF, Gaudet M. Current aspects of paraneoplastic acute polyarthrititis. *Rev Med Interne* 1992; 13: 195-199.
- Bradley JD, Pinals RS. Carcinoma polyarthrititis: role of immune complexes in pathogenesis. *J Rheumatol* 1983; 10: 826-828.
- Naschitz JE, Slobodin G, Yeshurun D, Rosenbaum M, Rosner I. Atypical polymialgia rheumatica as a presentation of metastatic cancer. *Arch Intern Med* 1997; 157:2381.
- Van Besien K, Ticot G, Hoffman R. Relapsing polychondritis: a paraneoplastic syndrome associated with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 1992; 40: 47-50.
- Jean Dudler, Jean-Charles Gerster, Alexander So. Polyarthrititis and pitting oedema. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 142-147.
- Rogues A-M, Vidal E, Boudinet F et al. Breast cancer with systemic manifestations mimicking Still's disease. *J*

- Rheumatol 1993; 20: 1786-1787.
22. Gordon DA, Pruzanski W, Ogryzlo MA & Little AH. Amyloid arthritis simulating rheumatoid disease in five patients with multiple myeloma. *Am J Med* 1973; 55:142-154.
 23. M Abu-Shakra, D Buskila, M Ehrenfeld, K Conrad, Y shoefeld. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 433-441.
 24. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1855-1859.
 25. Rachima Maoz C, Langevitz P, Livneh A, et al. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 319-324.
 26. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhang O, Allender E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis and polymyositis: a population - based study. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-367.
 27. O'Neill JH, Murray NMF, Newsom - Davis J. The Lambert-Eaton myastenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577-582.
 28. Josef Dalmau, MD, PhD Myrna R Rosenfeld, MD, PhD. Paraneoplastic syndromes of the nervous system - III. *UpToDate Online* 13.2.
 29. Urich H, Wilkinson M. Necrosis of the muscle with carcinoma: myositis or myopathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 38: 398-407.
 30. Lakhnpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17: 221-231.
 31. Shiel WC, Prete PE, Jason M, Andrews BS. Palmar fasciitis and arthritis with ovarian and non - ovarian carcinomas: new syndrome. *Am J Med* 1985; 79: 640-644.
 32. Ameratunga R, Daly M, Caughey DE. Metastatic malignancy associated with reflex sympathetic dystrophy. *J Rheumatol* 1989; 16: 406-409.
 33. Khraishi M, Howard B, Little H. A patient with Werner's syndrome and osteosarcoma presenting as scleroderma. *J Rheumatol* 1992; 19: 810-813.
 34. Decross AJ, Sahasrabudhe DM. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1992; 92: 570-572.
 35. Lester E, Mertz MD, Doyt L, Conn MD. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 39-46.
 36. Greer JM, Longley S, Edwards NL, Elfenbein GJ, Panush RS. Vasculitis associated with malignancy: experience with 13 patients and literature review. *Medicine* 1988; 67: 222-230.
 37. Kois JM, Sexton M, Lookingbill DP. Cutaneous manifestations of multiple myeloma. *Arch Dermatol* 1991; 127: 69-74.
 38. Razzelle Zurzrock, Philip R. Cohen, Avi Markowitz. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1994; 154: 334-340.
 39. Oh SJ, Slaughter R, Harrell L. Paraneoplastic vasculitic neuropathy: a treatable neuropathy. *Muscle nerve* 1991; 14: 152-156.
 40. Garcias VA, Herr HW. Henoch - Schölein purpura associated with cancer of prostate. *Urology* 1982; 19:155-158.
 41. Cupps TR, Fauci AS. Neoplasm and systemic vasculitis: a case report. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 475-477.
 42. M.-T. Le Cam, M. Duterque. Atrial myxoma: cutaneous manifestations. *Ann de dermatologie et de vénéréologie* 1999; 126:132.
 43. Garcia-Porrúa C, González-Gay M. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in adults. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1133-1135.
 44. Wytock DH, Bartholomew LG, Sheps SG. Digital ischemia associated with small bowel malignancy. *Gastroenterology* 1983; 84: 1025-1027.
 45. Petri M, Fye KH. Digital necrosis: a paraneoplastic syndrome. *J Rheumatol* 1985; 12: 800-802.
 46. Zurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med* 1989; 149: 105-109.
 47. Johnson JJ, Leonard-Segal A, Nashel DJ. Jaccoud's - type arthropathy: an association with malignancy. *J Rheumatol* 1989; 16: 1278-1280.
 48. Wallach HW. Lupus - like syndrome associated with carcinoma of the breast. *Arch Intern Med* 1977; 137:532-535.
 49. Harvey JN, Gray C, Belchetz PE. Oncogenous osteomalacia and malignancy. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 379-384.
 50. Fallon SM, Guzik HG, Kramer LE. Clostridium septicum arthritis associated with colonic carcinoma. (Letter). *J Rheumatol* 1986; 13: 662-663.
 51. Janssen BA, Kencian J, Brooks PM. Close temporal and anatomic relationship between multicentric reticulohistiocytosis and carcinoma of the breast. *J Rheumatol* 1992; 19: 322-325.
 52. Shokri F, Mageed RA, Maziak RA, et al. Lymphoproliferation in primary Sjögren's syndrome: evidence of selective expansion of a B-cell subset characterized by the expression of cross-reactive idiotypes. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1128-1136.
 53. Benedek TG. Neoplastic associations of rheumatic diseases and rheumatic manifestations of cancer. *Clin Geriatr Med* 1998; 4: 333-355.
 54. Janet Cuttner, Harry Spiera, Kevin Troy, Sylvan Wallenstein. Autoimmune Disease is a risk factor for the development of Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Rheumatol* 2005; 32: 10.
 55. Kinlen LJ. Malignancy in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 1992; 5: 363-371.
 56. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1740-1751.
 57. Malignancy and Rheumatic Disease - A Real Association? Editorial. *J Rheumatol* 2005; 32:10.
 58. Michl I, Zielinski CC. More. Postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2051-2052.
 59. Creamer P, Lim K, George E, Dieppe P. Acute inflammatory polyarthritis in association with tamoxifen. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 583-585.
 60. Amft N, D'Cruz D. Postchemotherapy connective tissue diseases - more than just rheumatism? *Lupus* 1996; 5: 255-256.