U.PORTO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

centro hospitalar do Porto

Mestrado Integrado em Medicina

Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica

Síndromes paraneoplásicas neurológicas, a propósito de um caso clínico de cancro do pulmão de pequenas células

André Gustavo Dias Salgueiro
Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano Profissionalizante
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto
Morada: Rua Professor Oliveira Andrade, 515
4470-634 Moreira - Maia - Portugal
gustavo_salgueiro@msn.com

Orientador
Prof. Dr. Franklim Peixoto Marques
Assistente Hospitalar Graduado
Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto

Porto, Ano Lectivo 2010/2011

Resumo

Avanços recentes têm melhorado a compreensão, diagnóstico e tratamento das síndromes paraneoplásicas. Estas doenças têm origem em hormonas, peptídeos, ou citoquinas produzidas pelo tumor ou na reactividade imune cruzada entre a neoplasia e o tecido normal. As síndromes paraneoplásicas podem afectar diversos órgãos, principalmente o sistema endócrino, neurológico, dermatológico, reumatológico e hematológico. As neoplasias mais frequentemente associadas incluem o cancro do pulmão de pequenas células, cancro da mama, tumores ginecológicos, neoplasias hematológicas e do timo. Nalguns casos a diagnóstico atempado destas síndromes pode levar à detecção de uma neoplasia clinicamente oculta numa fase precoce e em estadio altamente tratável. Como as síndromes paraneoplásicas muitas vezes causam considerável morbilidade, o tratamento efectivo pode melhorar a qualidade de vida do doente, aumentar a possibilidade de tratamento do cancro, e prolongar a vida. Os tratamentos incluem a abordagem à neoplasia subjacente, imunossupressão (para síndromes neurológicas, dermatológicas e reumatológicas) e correcção dos distúrbios electrolíticos e hormonais (para síndromes paraneoplásicas endócrinas). Esta revisão, a propósito de um caso clínico de síndrome paraneoplásica neurológica, como modo de apresentação de um carcinoma de pequenas células do pulmão, foca-se no diagnóstico e tratamento das síndromes paraneoplásicas neurológicas. A pesquisa de literatura inicial para esta revisão foi conduzida usando o PubMed e incluiu a apresentação clínica, diagnóstico e tratamento das síndromes paraneoplásicas neurológicas. Não foi usada limitação de data, mas foi dada preferência a artigos recentes.

Palavras-chave:
Síndrome paraneoplásica, neurológico, encefalomielite, encefalite límbica, degeneração cerebelar, opsoclónus-mioclónus, neuronopatia sensorial.

Abstract

Recent medical advances have improved the understanding, diagnosis, and treatment of paraneoplastic syndromes. These disorders arise from tumor secretion of hormones, peptides, or cytokines or from immune cross-reactivity between malignant and normal tissues. Paraneoplastic syndromes may affect diverse organ systems, most notably the endocrine, neurologic, dermatologic, rheumatologic, and hematologic systems. The most commonly associated malignancies include small cell lung cancer, breast cancer, gynecologic tumors and hematologic and thymic malignancies. In some instances, the timely diagnosis of these conditions may lead to detection of an otherwise clinically occult tumor at an early and highly treatable stage. Because paraneoplastic syndromes often cause considerable morbidity, effective treatment can improve patient quality of life, enhance the delivery of cancer therapy, and prolong survival. Treatments include addressing the underlying malignancy, immunosuppression (for neurologic, dermatologic and rheumatologic paraneoplastic syndromes), and correction of electrolyte and hormonal derangements (for endocrine paraneoplastic syndromes). This review regarding a case report of paraneoplastic neurological syndrome, as a mode of presentation of a small cell lung carcinoma, focuses on the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurological syndromes. Initial literature searches for this review were conducted using PubMed and included the clinical presentation, diagnosis and treatment of paraneoplastic neurological syndromes. Date limitations typically were not used, but preference was given to recent articles when possible.

Keywords:
Paraneoplastic syndrome, neurologic, encephalomyelitis, limbic encephalitis, cerebellar degeneration, opsoclonus-myoclonus, sensory neuronopathy

INTRODUÇÃO

As síndromes paraneoplásicas (SP) são distúrbios que acompanham tumores malignos, mas não estão directamente relacionadas com os efeitos invasivos do tumor primário ou das suas metástases. Estas síndromes podem ser devidas à produção de substâncias pelo tumor que, directa ou indirectamente, causam sintomas à distância; à depleção de substâncias normais; ou à resposta do hospedeiro ao próprio tumor[1]. As SP podem afectar cerca de 8% de todos os doentes com cancro[2] e podem preceder o diagnóstico de cancro. Os tumores mais frequentemente associados a estas síndromes são o cancro do pulmão de pequenas células (SCLC), cancro da mama, timomas, tumores genito-urinários e neoplasias hematológicas.

A maioria das SP desaparece com o tratamento curativo do tumor primário. Contudo, algumas delas, especialmente as neurológicas ou imuno-mediadas, não desaparecem totalmente com o tratamento do tumor primário[1].

As SP podem ser divididas em vários grupos, como as endócrinas, cutâneas, reumatológicas, hematológicas, neurológicas (tema desta revisão), entre outras.

As SP endócrinas resultam da produção de hormonas ou peptídeos pelo tumor, levando a alterações metabólicas. Geralmente, estas síndromas são detectadas após o diagnóstico de cancro e o seu desenvolvimento não está necessariamente correlacionado com o estadio ou prognóstico do tumor[2]. Destas SP destaca-se a hipercalcémia, a SIADH (*Syndrome of Inappopriate Antidiuretic Hormone Secretion*), a Síndrome de Cushing e a hipoglicemia.

A hipercalcémia ocorre em cerca de 10% de todos os doentes com cancro avançado e geralmente associa-se a mau prognóstico[3]. Existem quatro mecanismos responsáveis pela hipercalcémia[4]: hipercalcémia humoral da malignidade (produção de PTHrP pelos tumores, corresponde a 80% dos casos e é mais frequente em tumores de células escamosas); hipercalcémia osteolítica (20% dos casos, é devida a metástases ósseas e é mais frequente no cancro da mama, mieloma múltiplo e linfomas); e situações mais raras como secreção de vitamina D e hiperparatiroidismo ectópico.

A SIADH caracteriza-se por hiponatrémia hipo-osmolar e afecta cerca de 1-2% dos doentes com cancro[5]. Esta síndrome é devida a secreção de hormona anti-diurética e peptídeo natriurético auricular pelo tumor. É mais frequente no SCLC, cancro da orofaringe e no mesotelioma[2].

A Síndrome de Cushing tem causa paraneoplásica em 5-10% dos casos. É causada pela produção tumoral de ACTH ou

CRF (*corticotropin-releasing factor*), levando a hipercortisolismo[6]. Os tumores mais frequentemente associados (50-60%) são os tumores neuroendócrinos (SCLC, carcinóide brônquico)[6,7]. Esta síndrome frequentemente surge antes do diagnóstico do cancro[2].

A hipoglicémia associada a tumores é rara e geralmente é causada pela produção tumoral de IGF-2 ou insulina (insulinomas malignos)[2,8]. A produção de IGF-2 é mais frequente nos mesoteliomas e sarcomas. Esta síndrome é mais frequente em idosos com cancro avançado e, por vezes, pode preceder o diagnóstico do cancro[8,9].

Muitas das SP cutâneas e reumatológicas são condições que ocorrem mais frequentemente sem associação a malignidade. O desenvolvimento destes distúrbios podem muitas vezes preceder o diagnóstico de cancro[2,10]. Destas SP destaca-se a acantose nigricans, pênfigo paraneoplásico, síndromes de Sweet e de Bazex e a osteoartropatia hipertrófica.

A acantose nigricans é caracterizada um espessamento hiperpigmentar da pele, predominantemente na axila e no pescoço[2,10]. Na maioria dos casos está associada a alterações endócrinas não-malignas, como a resistência à insulina. Esta síndrome está frequentemente associada ao adenocarcinoma gástrico[10].

O pênfigo paraneoplásico caracteriza-se por lesões vesiculo-bolhosas dolorosas que afectam a pele e mucosas, e um rash polimórfico das palmas das mãos, plantas dos pés e tronco[11]. Está mais associado ao linfoma não-Hodgkin e à leucemia linfocítica crónica[2].

A síndrome de Sweet, em 20% dos casos, pode ser causada por um tumor, mais frequentemente por leucemia mielóide aguda, cancro da mama e genito-urinário[12,13]. Esta síndrome caracteriza-se por aparecimento súbito de placas eritematosas dolorosas, pápulas e nódulos na face, tronco e extremidades, associadas a neutrofilia e febre[12].

A síndrome de Bazex (acroqueratose paraneoplásica) é rara e caracteriza-se por lesões cutâneas tipo psoríase[14]. É mais frequente em homens, altamente específica de tumores pulmonares e orofaríngeos e pode anteceder o diagnóstico do cancro em 12 meses (66% dos casos)[14].

A osteoartropatia hipertrófica é caracterizada por formação óssea a nível periósseo e subperiósseo, nos ossos longos e falanges (*clubbing* digital), tumefacção articular e dor[2,10,15]. Está frequentemente associada a tumores pulmonares e nasofaríngeos[2,10].

As SP hematológicas raramente são sintomáticas[2]. Estas síndromes são normalmente detectadas após o diagnóstico de cancro e estão associadas a doença avançada. Alguns exemplos destas síndromes são a eosinofilia, leucocitose,

leucopenia, eritrocitose, anemia, trombocitose e trombocitopenia. Estas síndromes podem ser causadas pela produção tumoral de interleucinas e factores de crescimento, sendo que a etiologia não está totalmente esclarecida em algumas destas síndromes.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS NEUROLÓGICAS

As síndromes paraneoplásicas neurológicas (SPN) são distúrbios que surgem nos doentes com cancro e que não estão relacionadas com o efeito local ou metastático do tumor primário, infecção, alterações metabólicas ou toxicidade da terapêutica e podem afectar qualquer parte do sistema nervoso[16].

As SPN são raras, ocorrendo em menos de 1% dos doentes com cancro. Contudo, algumas neoplasias estão frequentemente associadas às SPN[17]. Quase 5% dos doentes com SCLC e 10% dos doentes com linfoma ou mieloma desenvolvem SPN[2]. Outras neoplasias associadas são o timoma, cancro ginecológico (mama e ovário), cancro testicular e neuroblastoma, mas virtualmente qualquer neoplasia pode estar associada[18].

Fisiopatologia

As SPN são consideradas como resultado de dano directo no tecido neuronal, principalmente através de um mecanismo imuno-mediado, e pode afectar o sistema nervoso central (SNC) e/ou periférico[18]. As SPN podem cingir-se a um único tipo de célula neuronal ou local, ou, podem resultar de um envolvimento mais difuso do sistema nervoso.

Darnell e colaboradores propuseram uma teoria acerca da fisiopatologia das SPN[19], que é geralmente aceite. Um tumor não envolvendo o SNC expressa uma proteína neuronal (antigénio onconeural), que o sistema imune reconhece como não própria. As células tumorais apoptóticas são fagocitadas pelas células dendríticas, as quais migram para os gânglios linfáticos locais, onde vão activar células T CD4+, CD8+ e B antigénio-específicas[20]. Este modo de activação é denominado por apresentação cruzada. As células B diferenciam-se em plasmócitos que produzem anticorpos contra os antigénios tumorais (anticorpos onconeurais). Os anticorpos e/ou as células T CD8+ citotóxicas atrasam o crescimento tumoral, mas também reagem contra partes do Sistema Nervoso fora da barreira hemato-encefálica. Os anticorpos e as células T citotóxicas podem atravessar a barreira hemato-encefálica e atacar os neurónios que expressem os antigénios que são comuns ao tumor, causando inflamação, danos neuronais e, em última instância, morte celular[21].

Diagnóstico

As manifestações clínicas nunca são diagnósticas e um elevado nível de suspeição é necessário para que o diagnostico seja feito atempadamente[22]. Síndromes neurológicas semelhantes podem ocorrer em distúrbios auto-imunes não relacionados com neoplasias, doenças cérebro-vasculares, infecções atípicas do sistema nervoso, alterações tóxico-metabólicas ou em doenças hereditárias[23]. As SPN devem ser consideradas, no diagnóstico diferencial de síndromes neurológicas, sem causa aparente, com início subagudo e evolução progressiva[23].

Nos doentes com cancro, as alterações neurológicas podem ser devidas a metástases cerebrais, doença lepto-meníngea, compressão nervosa ou da espinal medula, e efeitos adversos dos tratamentos, incluindo a radioterapia e a quimioterapia (cisplatina, taxanos, entre outros)[2].

As SPN normalmente surgem em doentes sem cancro conhecido. Em cerca de 80% dos casos, as SPN antecedem o diagnóstico de cancro em meses ou anos, sendo a maioria dos tumores diagnosticada em 4-6 meses[16,24,25].

O diagnóstico de SPN pode incorporar estudos imagiológicos, serológicos, electroencefalograma, estudo de condução nervosa, electromiografia e estudo do LCR (ex. sinais de inflamação)[2,22]. Devido às dificuldades em fazer o diagnóstico de uma SPN, um painel internacional de neurologistas estabeleceram critérios de diagnóstico, que dividem as SPN em duas categorias: SPN definitiva e SPN provável. Estes critérios são baseados na presença ou ausência de tumor, presença de anticorpos onconeurais bem-caracterizados e uma síndrome clínica clássica (Tabela 1).

Os anticorpos onconeurais normalmente são detectados no soro e raramente é necessário a pesquisa no LCR; contudo, em cerca de 30-50% dos doentes com uma SPN provável não são detectados esses anticorpos nem no soro, nem no LCR[2,25]. Contudo, o exame do LCR pode mostrar sinais inflamatórios (como pleocitose linfocítica moderada, alta concentração de proteínas, bandas oligoclonais e síntese intratecal de IgG)[17,18,26].

Estes anticorpos onconeurais podem ser classificados em 3 categorias: anticorpos bem-caracterizados; anticorpos parcialmente caracterizados; anticorpos que ocorrem com ou sem tumor associado (Tabela 2)[17,20,22].

Os anticorpos bem-caracterizados são reactivos com antigénios onconeurais molecularmente bem definidos. Estes anticorpos estão fortemente associados a cancro e foram detectados de forma concreta por vários laboratórios, em doentes

com síndromes neurológicas bem-definidas. Os anticorpos parcialmente caracterizados são aqueles cujo antigénio alvo não é conhecido, mas que já foram encontrados em alguns doentes e por alguns investigadores. O terceiro grupo de anticorpos estão associados a distúrbios específicos, mas não diferenciam entre casos paraneoplásicos ou não para-neoplásicos.

Uma vez que a maioria dos doentes com SPN não apresentam sinais de neoplasia, está indicado a realização do despiste de neoplasia subjacente[2]. Este despiste engloba uma história clínica completa e exame físico, e exames de imagem. Se a TAC torácica, abdominal e pélvica forem negativas, a FDG-PET ou a combinação da PET com a TAC podem ser úteis para identificar o tumor[2,27].

A SPN e os anticorpos associados podem ser suficientes para sugerir um tipo particular de neoplasia[2]. Nestes casos, podem ser realizados métodos de imagem mais específicos, como por exemplo a mamografia se suspeita de cancro da mama ou ecografia testicular se suspeita de tumor de células germinativas do testículo[22].

Se mesmo depois de todos os exames, não for identificada qualquer neoplasia, está recomendada a vigilância, tanto clínica como imagiológica, a cada 3 a

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico das SPN[28]

Pacientes com SPN definitiva têm um dos seguintes critérios:
1. SPN clássica e cancro que se desenvolve até 5 anos após o diagnóstico da SPN, com ou sem anticorpo onconeural característico 2. SPN não-clássica, não susceptível de remissão espontânea, que melhora com o tratamento do cancro associado 3. SPN não-clássica com presença de anticorpos onconeurais, e cancro que se desenvolve até 5 anos após o diagnóstico da SPN 4. SPN clássica ou não-clássica com presença de anticorpo onconeural e sem cancro
Pacientes com SPN provável têm um dos seguintes critérios:
1. SPN clássica sem cancro ou anticorpo onconeural, mas com alto risco de neoplasia subjacente 2. SPN clássica ou não-clássica sem cancro mas com anticorpo onconeural parcialmente caracterizado 3. SPN não-clássica sem anticorpo onconeural, mas com cancro que se manifesta até 2 anos após o diagnóstico da SPN

Tabela 2 – Anticorpos, Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas e tumores associados[17,20,22]

Anticorpo	Síndromes Clínicas	Tumores Associados
Anticorpos bem-caracterizados		
Anti-Hu (ANNA-1)	Encefalomielite paraneoplásica, encefalite límbica, neuronopatia sensorial subaguda, degeneração cerebelar paraneoplásica, neuropatia autonómica	SCLC, neuroblastoma, próstata
Anti-Yo (PCA-1)	Degeneração cerebelar paraneoplásica	Ovário, mama
Anti-CV2 (CRMP5)	Encefalomielite paraneoplásica, coreia, encefalite límbica, neuronopatia sensorial subaguda, neuropatia sensorio-motora, neurite óptica, degeneração cerebelar paraneoplásica, neuropatia autonómica	SCLC, timoma
Anti-Ri (ANNA-2)	Opsoclónus-mioclónus, encefalite do tronco cerebral	Mama, SCLC
Anti-Ma2 (Ta)	Encefalite límbica / tronco cerebral / diencéfalo, degeneração cerebelar paraneoplásica	Testículo, pulmão
Anti-anfifisina	Síndrome de Stiff-Person, encefalomielite paraneoplásica, neuronopatia sensorial subaguda, neuropatia sensório-motora	Mama, SCLC
Anti-recoverina	Retinopatia associada ao cancro	SCLC
Anticorpos parcialmente caracterizados		
Anti-Tr (PCA-Tr)	Degeneração cerebelar paraneoplásica	Linfoma de Hodgkin
ANNA-3	Encefalomielite paraneoplásica, neuronopatia sensorial subaguda	SCLC
PCA-2	Encefalomielite paraneoplásica, degeneração cerebelar paraneoplásica	SCLC
Anti-Zic4	Degeneração cerebelar paraneoplásica	SCLC
Anti-mGluR1	Degeneração cerebelar paraneoplásica	Linfoma de Hodgkin
Anticorpos que ocorrem com ou sem tumor associado		
Anti-VGCC	Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton, degeneração cerebelar paraneoplásica	SCLC
Anti-AChR	Miastenia gravis	Timoma
Anti-nAChR	Neuronopatia sensorial subaguda	SCLC
Anti-VGKC	Encefalite límbica, neuromiotonia	Timoma, SCLC
Anti-NMDA	Encefalite límbica	Teratoma do ovário
Anti-GAD	Encefalomielite paraneoplásica, encefalite límbica, síndrome de Stiff-Person	Timoma, pâncreas

6 meses, durante 4 anos[29]. Após os 3 anos, a probabilidade de diagnóstico de neoplasia associada diminui significativamente[2,16]. O cronograma da Figura 1 mostra uma abordagem diagnóstica na suspeita de uma SPN. Se o cancro detectado não estiver normalmente associado a uma síndrome clássica, deve-se prosseguir com a investigação para identificar uma segunda neoplasia, mais típica, excepto se for demonstrado que o tumor primário expresse o antigénio onconeural em questão[18].

Algumas SPN são classificadas como clássicas, porque estão muito frequentemente associadas a cancro (Tabela 3). Na secção seguinte, serão descritas, mais em pormenor, as apresentações clínicas das SPN clássicas.

Encefalomielite paraneoplásica

A encefalomielite paraneoplásica (EMP) é caracterizada pelo envolvimento multifocal do sistema nervoso, incluindo os lobos temporais e o sistema límbico (encefalite límbica), tronco cerebral (encefalite do tronco cerebral), cerebelo (degenerescência cerebelar subaguda), espinal medula (mielite), gânglios dorsais (neuronopatia sensorial subaguda) e o sistema nervoso autónomo (neuropatia autonómica)[22]. Os doentes com envolvimento predominante de uma área e com evidências clínicas ligeiras de envolvimento de outras áreas do sistema nervoso central, são normalmente classificados de acordo com a síndrome clínica predominante. Os sintomas da encefalite límbica, degenerescência cerebelar subaguda e neuronopatia sensorial subaguda, que são as síndromes clínicas mais frequentes da EMP, são descritos mais adiante.

Os sintomas da encefalite do tronco cerebral incluem a diplopia, disartria, disfagia, alterações oculares (ao nível nuclear, inter-nuclear ou supra-nuclear), parestesias da face, perda auditiva subaguda e alteração do estado de consciência[21,22].

Apesar de virtualmente quase todos os tipos de cancro poderem estar associados à EMP, a grande maioria tem um SCLC subjacente[22]. Outros tumores associados são o linfoma, carcinoma do esófago, mama, ovários, pâncreas, rim, tumores de células germinativas e carcinoma hepatocelular[26]. Os sintomas neurológicos geralmente precedem o diagnóstico de cancro e, na maioria dos casos, o cancro é detectado 4 a 12 meses após o início dos sintomas. Contudo, em alguns casos, o cancro é diagnosticado até 8 anos depois[26].

Os anticorpos mais frequentemente associados, particularmente na presença de neuronopatia sensorial subaguda e SCLC, são os anticorpos anti-Hu[30]. Outros

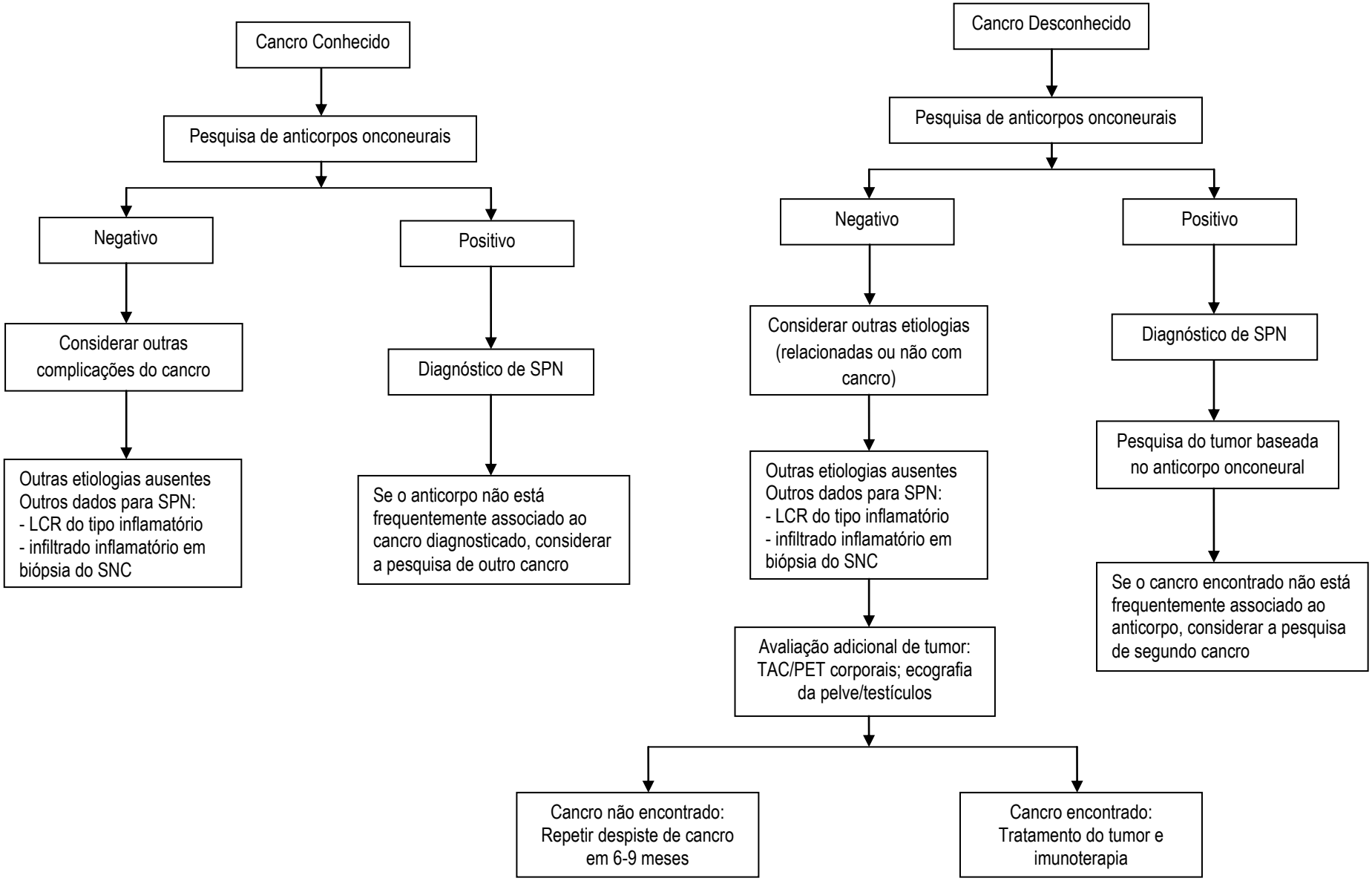


Figura 1 – Abordagem Diagnóstica na suspeita de Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas[30].

Tabela 3 – Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas clássicas e não-clássicas[30]

Síndromes Clássicas	Síndromes não-Clássicas
Encefalomielite paraneoplásica	Encefalite do tronco cerebral
Encefalite límbica	Síndrome de Stiff-Person
Degeneração cerebelar paraneoplásica	Mielopatia necrotizante
Opsoclónus-Mioclónus	Doença do Neurónio Motor
Neuronopatia sensorial subaguda	Síndrome de Guillain-Barré
Pseudo-obstrução ou parésia gastrointestinal	Neuropatias sensório-motoras mistas subagudas e crónicas
Dermatomiosite	Neuropatia associada à discrasia dos plasmócitos e linfoma
Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton	Vasculite do nervo
Retinopatia associada a cancro	Neuropatia autonómica pura
	Miopatia necrotizante aguda
	Polimiosite
	Vasculite do músculo
	Neuropatia óptica
	Proliferação melanocítica difusa bilateral uveal

anticorpos menos frequentes são o anti-anfifisina (SCLC)[31], anti-CV2 (SCLC, timoma)[32], anti-Ma2 (cancro testicular)[33], anti-alfa-enolase (adenocarcinoma gástrico)[34], anti-NMDAR (teratomas)[35] e anti-GAD (tumores pancreáticos)[36].

A TAC e RMN cerebrais são normais ou apresentam alterações específicas na maioria dos doentes com EMP e encefalite límbica ou degenerescência cerebelar paraneoplásica predominantes[22].

O tratamento do tumor subjacente geralmente não afecta o decurso da EMP[22,37]. Contudo, esta síndrome pode melhorar ou estabilizar com o tratamento do tumor numa fase precoce. Infelizmente, o tratamento com plasmaférese, imunoglobulina IV (IGIV) e agentes imunossupressores (corticóides, ciclofosfamida, tacrólimus, ciclosporina) têm tido resultados desapontantes[37-40]. Apesar disso, alguns doentes podem beneficiar com a terapêutica imunossupressora[41]. Em raros casos, a EMP melhora espontaneamente[42].

Encefalite Límbica

A encefalite límbica (EL) é caracterizada por um início subagudo (desde dias até alguns meses) de perda severa da memória recente, convulsões generalizadas ou parciais complexas, confusão, irritabilidade, depressão e sintomas psiquiátricos, sugerindo envolvimento do sistema límbico[16,22,24,29].

Em termos patológicos é caracterizado por um processo inflamatório confinado ao sistema límbico[17]. Na maioria dos casos, o diagnóstico é sugerido pela

história clínica combinada com os achados na RMN (cerca de 80% apresenta hiperintensidade em T2 na região medial dos lobo temporais)[43] e estudos electrofisiológicos (actividade lentificada focalmente ou generalizada e actividade epileptiforme, especialmente nos lobos temporais)[44]. A PET pode mostrar hipermetabolismo num ou em ambos os lobos temporais, mesmo que a RMN seja normal[45,46].

Estudos recentes mostraram que a EL, mediada imunologicamente, pode ser dividida em quatro grupos, baseado no tipo e localização dos antigénios alvo: anticorpos contra antigénios intracelulares; anticorpos contra os canais de potássio dependentes da voltagem (VGKC); anticorpos contra os receptores NMDA; anticorpos contra outros antigénios da membrana celular (Tabela 4)[43].

Os principais antigénios intracelulares relacionados com a EL são o Hu, Ma2, e menos frequentemente o CV2 e a anfifisina. Nestas respostas imunes, os mecanismos mediados por células T citotóxicas são os predominantes. Muitos doentes com anticorpos anti-Hu têm EMP, apesar da síndrome poder apresentar-se inicialmente como uma síndrome focal. O tumor mais frequentemente associado é o SCLC e só 50% dos doentes com esse tumor e EL têm anticorpos anti-Hu (pior prognóstico)[47].

Os doentes com EL e anticorpos anti-CV2 podem desenvolver comportamentos obcessivo-compulsivos e défices cognitivos[48]. Os tumores mais frequentemente associados são o SCLC e o timoma[49]. Nos doentes com SCLC, estes anticorpos podem coexistir com os anti-Hu ou anti-Zic4, e esses doentes normalmente têm défices multifocais ou encefalomielite[50].

Os anticorpos anti-Ma2 estão associados a encefalites que caracteristicamente afectam o sistema límbico e tronco cerebral, mas também pode ocorrer disfunção hipotalâmica e cerebelar proeminentes, hiperinsónia e cataplexia[51]. Os doentes com menos de 50 anos de idade e EL com anticorpos anti-Ma2 têm quase sempre associado um tumor de células germinativas do testículo[52]. Estes doentes geralmente beneficiam com uma orquidectomia e imunoterapia com corticóides e IGIV. Nos homens mais velhos e nas mulheres, os tumores mais frequentemente associados são o cancro do pulmão não de pequenas células (NSCLC) e cancro da mama, respectivamente[51]. Em geral, 35% dos doentes com EL e anticorpos anti-Ma2 respondem ao tratamento[51].

As duas grandes síndromes associadas aos anticorpos anti-VGKC são a EL e uma encefalite focal, que está associada a sintomas psiquiátricos, alucinações, hiperexcitabilidade dos nervos periféricos, hiperhidrose e outros sintomas

de disfunção autonómica (Síndrome de Morvan)[53,54]. Os distúrbios do sono REM e a hiponatrémia são comuns em ambas as síndromes, e alguns doentes podem ter hipotermia, sialorreia, dor e alterações do apetite[55,56]. Cerca de 30% dos doentes com anticorpos anti-VGKC têm tumores associados, principalmente o SCLC e o timoma[57]. A presença destes anticorpos antevê um pior prognóstico[58]. Quase 80% dos doentes respondem aos tratamentos com corticóides, plasmaférese ou IGIV[17].

A encefalite límbica associada a anticorpos anti-NMDAR afecta normalmente as mulheres jovens[59]. Cerca de 65% das doentes tem um tumor subjacente, geralmente um teratoma cístico do ovário[17]. Após o aparecimento de sintomas prodrómicos, como cefaleias e febre, os doentes podem desenvolver sintomas psiquiátricos severos, perda de memória, convulsões, alterações do estado de consciência, discinésias, hipoventilação e instabilidade autonómica[59,60]. Apesar desta síndrome ser potencialmente letal, a maioria dos doentes recupera após imunoterapia; quando o tumor é encontrado e removido, há maior recuperação e diminuição de recaídas[60].

Existem outros anticorpos contra antigénios da superfície da célula que ainda não foram bem caracterizados, tal como os anti-GAD, e que também causam EL[46]. Os tumores mais associados a estes tipos de anticorpos são o timoma, SCLC e linfoma de Hodgkin[17].

Degeneração cerebelar paraneoplásica

A degeneração cerebelar paraneoplásica (DCP) é uma das SPN mais comum. Os défices neurológicos por vezes são precedidos por sintomas prodrómicos, como tonturas, náuseas e vómitos, que são atribuídos a distúrbio vestibular periférico[61]. Estes sintomas são seguidos de ataxia da marcha, diplopia, nistagmo, disartria e disfagia. Alguns dos doentes apresentam visão turva, oscilopsia e opsoclónus[17,62]. Geralmente, os doentes ficam com incapacidade significativa e o grau e a probabilidade de incapacidade grave correlaciona-se com o tumor subjacente e o tipo de anticorpo onconeuronal presente[63].

A RMN é normal nas fases iniciais e, mais tardiamente, revela atrofia cerebelar[64]. Por vezes, a RMN mostra edema cerebelar[17]. A característica patológica mais marcada é a perda de células de Purkinje, que pode estar associada a infiltrados inflamatórios no córtex cerebelar[65,66].

Os tumores frequentemente associados à DCP são cancro do ovário e da mama, SCLC e linfoma de Hodgkin[63]. Os cancros da mama e ovário estão associados à presença de anticorpos anti-Yo, sendo o

Tabela 4 – Encefalite límbica: características clínicas e resposta ao tratamento[43]

	Anticorpos Clássicos: Hu, Ma2, CV2/CRMP5, amfifisina	**Anticorpos anti-VGKC**	**Anticorpos anti-NMDAR**	**Anticorpos contra outros antigénios da membrana celular**
Sintomas diferentes da Encefalite Límbica clássica	Muitos de acordo com o tipo do anticorpo	Neuromiotonia, distúrbios do sono REM, epilepsia, Síndrome de Morvan	Sintomas psiquiátricos, diminuição do estado de consciência, instabilidade autonómica, hipoventilação, discinésias	Infrequente; o quadro clínico é o da encefalite límbica paraneoplásica
Alterações inflamatórias do LCR	Frequente	Infrequente ou ligeiras	Frequente	Frequente
Síntese intratecal de anticorpos	Frequente	Infrequente ou ausente	Frequente; anticorpos podem só ser detectados no LCR	Não estudado
Hiponatrémia	Não, excepto se SCLC	Frequente	Não	Não
Achados inicias na RMN	Frequentemente hiperintensidade em FLAIR nos lobos temporais medianos (achados típicos)	Frequentemente com achados típicos	Normal ou aumento do sinal em FLAIR no córtex cerebelar ou cerebral, reforço meníngeo transitório; em 25% dos casos: achados típicos	Achados típicos ou aumento de sinal em algumas regiões corticais
Tumores frequentemente associados	Depende do tipo de anticorpo	Timoma ou SCLC (20% dos casos)	Teratoma do ovário	Tumores do timo, linfoma de Hodgkin, SCLC; sem tumor
Resposta ao tratamento	Infrequente, excepto em 30% dos pacientes com anti-Ma2 e tumores testiculares	Frequente; corticóides ou plasmaférese ou IGIV	Frequente; resseção tumoral, corticóides, plasmaférese, IGIV	Frequente; resseção tumoral, corticóides, plasmaférese ou IGIV

anticorpo mais frequente na DCP[67].

Os anticorpos anti-Hu e anti-Tr, associados ao SCLC e ao linfoma de Hodgkin, respectivamente, também podem estar relacionados com a DCP[68]. Por vezes, a DCP ocorre no SCLC com Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton e títulos elevados de anticorpo anti-VGCC[69].

Esta síndrome cerebelar tipicamente progride durante semanas a meses e depois estabiliza. Contudo, os doentes podem ficar tão debilitados que necessitam de cuidados intensivos. As opções de tratamento não são muito promissoras. Várias modalidades de imunoterapia com corticóides, plasmaférese, IGIV, tacrólimus e rituximab têm sido tentadas[70]. A IGIV pode ser eficaz em doentes mesmo com doença de longa data[71,72]. Finalmente, alguns doentes têm melhorias com o tratamento primário do tumor, mas, normalmente, só se a erradicação completa for conseguida[26].

Opsoclónus-Mioclónus

O opsoclónus-mioclónus (OM) caracteriza-se por mioclonias dos membros e tronco, juntamente com opsoclónus (movimentos sacádicos multidireccionais, involuntários, de grande amplitude e arrítmicos). O opsoclónus pode ser constante, surgindo durante o sono, e causar oscilospsia e visão turva[18]. O OM está frequentemente associado a ataxia cerebelar, principalmente em crianças, tremor e encefalopatia[73]. A RMN geralmente é normal, mas pode mostrar hiperintensidade no tronco cerebral quando ponderada em T2, e pode existir ligeira pleocitose e elevação das proteínas no LCR[22,74].

O OM pode ser causado por infecções, distúrbios tóxico-metabólicos e mecanismos paraneoplásicos, entre outros[75,76].

A etiologia do OM pediátrico é diversa, sendo paraneoplásica em 50% dos casos, sempre associado ao neuro-blastoma[76]; contudo, somente 2-3% dos doentes com neuroblastoma desenvolve OM[77]. A idade média de apresentação nas crianças é de 18 meses[26]. Aparentemente, não parece existir degeneração neuronal permanente, mas sim uma disfunção transitória mediada por anticorpos e pela expansão de células B no LCR[75,76,78].

Nos adultos, os tumores mais frequentemente associados incluem o SCLC e o cancro da mama e ovário[17]. Apesar de quase todos os anticorpos onconeurais bem caracterizados já terem sido associados ao OM, a maioria dos doentes (tanto adultos como crianças) não tem anticorpos onconeurais[17]. Um pequeno grupo de adultos, geralmente em mulheres com cancro da mama, desenvolvem anticorpos anti-Ri, juntamente com disfunção do tronco

cerebral e do cerebelo, sendo o opsoclónus comum, mas nem sempre está presente[79,80,81]. O OM também pode ser observado no SCLC, mas geralmente sem se identificar qualquer anticorpo[18]. Nas crianças com OM paraneoplásico, a imunoterapia usada consiste em corticóides, ACTH, IGIV, plasmaférese, ciclofosfamida ou rituximab[82]. Apesar do OM geralmente responder ao tratamento, a elevada frequência de alterações residuais motoras, da fala, do comportamento e do sono, é um problema[83]. A Trazodona melhora os problemas de sono e de comportamento em alguns doentes[84].

Nos adultos, o OM paraneoplásico responde menos à imunoterapia. Os corticóides ou a IGIV podem acelerar a melhoria em doentes com OM idiopático, mas não no OM paraneoplásico; este último responde melhor com o tratamento do tumor associado[85]. A imunoterapia parece ser útil, mas só com o tratamento do tumor[86].

Neuronopatia Sensorial Subaguda

A neuronopatia sensorial subaguda (NSS) é a neuropatia periférica clássica, frequentemente associada ao SCLC com anticorpos anti-Hu[87]. A maioria dos doentes apresenta dor e parestesias assimétricas, predominantemente nos braços, que evolui durante dias a semanas, atingindo todos os membros, face, tronco e abdómen, com ataxia sensorial e movimentos pseudo-atetóides das mãos[88]. Todas as modalidades sensitivas estão diminuídas, principalmente a sensibilidade vibratória e os reflexos osteotendinosos estão diminuídos ou ausentes[22]. Nesta síndrome também podem estar presentes as pupilas de Adie[89]. Os doentes com NSS e anticorpos anti-Hu podem também desenvolver encefalomielite ou encefalite límbica[41].

Em termos fisiopatológicos, a NSS é caracterizada por infiltrados inflamatórios nos gânglios dorsais, degeneração neuronal, proliferação de células satélite e desmielinização secundária da espinhal medula[26,90].

O estudo do LCR pode revelar pleocitose e aumento das proteínas[91]. Os estudos de condução nervosa revelam potenciais de acção nervosos sensoriais mínimos ou ausentes, ocasionalmente com ligeira diminuição da velocidade de condução nervosa e da amplitude do potencial de acção muscular composta (PAMC)[92,93].

A NSS raramente melhora com o tratamento do tumor, mas é a melhor hipótese de evitar a progressão dos sintomas neurológicos[90]. Apesar de alguns doentes tratados com IGIV poderem demonstrar estabilização dos sintomas ou

ligeira melhoria, o papel deste tratamento e da plasmaférese não está comprovado[94]. Noutros doentes o tratamento com corticóides pode melhorar parcialmente os défices sensitivos[95].

Pseudo-obstrução Gastrointestinal Crónica

A pseudo-obstrução gastrointestinal crónica pode começar com obstipação severa e isolada[24]. Subsequentemente, a sintomatologia evolui para disfagia e vómitos devido à gastroparésia ou dismotilidade esofágica[16,24]. Como consequência, há perda de peso e distensão abdominal. Este quadro é devido aos danos nos neurónios dos plexos entéricos[96,97].

Estudos radiológicos revelam dilatação do estômago, intestino delgado e cólon. A manometria esofágica pode revelar espasmos ou acalásia[24].

O tumor mais frequentemente associado é o SCLC e os anticorpos mais frequentes são o anti-Hu e anti-CV2[16]. As opções terapêuticas são desapontantes[98].

Dermatomiosite

A dermatomiosite é uma miopatia inflamatória idiopática com manifestações cutâneas características que incluem rash heliotrópico periorbitário, placas eritemo-descamativas no dorso das mãos, telangiectasias periungueais e eritema poiquilodermatoso fotossensível[16]. A miopatia é geralmente simétrica e lentamente progressiva durante um período de semanas a meses, afectando principalmente os músculos proximais. Outras manifestações são as artralgias, disfagia, miocardite, insuficiência cardíaca congestiva e doença pulmonar intersticial[18,22].

A dermatomiosite tem etiologia paraneoplásica em 30% dos casos[99,100]. Os tumores mais frequentemente associados são o do ovário, mama, pulmão, pâncreas, estômago, colo-rectal e linfoma não-Hodgkin[99]. Os anticorpos anti-Mi-2 são específicos da dermatomiosite e estão presentes com títulos elevados em 35% dos casos[101].

A maioria dos doentes tem níveis elevados de creatina cinase e evidências electromiográficas de miopatia. A biópsia muscular ou da pele dá o diagnóstico definitivo e mostra infiltrados inflamatórios[102].

O tratamento da dermatomiosite paraneoplásica geralmente é igual à dos doentes sem tumor, mas deve ser prioritário o tratamento do tumor subjacente[16]. A terapêutica imunossupressora engloba os corticóides, IGIV e a plasmaférese, e vários fármacos imunomoduladores como o

metotrexato, azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetil e inibidores do TNF-α (infliximab e etanercept) são todos usados com vários graus de sucesso[103].

Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton

A Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton (SMLE) é um distúrbio autoimune da junção neuromuscular. A SMLE caracteriza-se por início insidioso de fraqueza muscular proximal, mais nos membros inferiores, fadiga, disfunção autonómica (boca seca, disfunção eréctil, obstipação e hipotensão ortostática)[104,105]. O envolvimento dos músculos oculares e bulbares, com disfagia, ptose e diplopia, é raro[106]; a fraqueza da musculatura respiratória acontece-se tardiamente na SMLE, causando insuficiência respiratória. O aumento da força e dos reflexos ósteo-tendinosos, após exercício, é praticamente diagnóstico da SMLE[105].

Os doentes com SMLE apresentam um tumor subjacente em 60% dos casos, mais frequentemente o SCLC[107]. Sendo uma das SPN mais comuns, a SMLE está presente em 3% dos casos de SCLC[108]. A SMLE geralmente precede o diagnóstico do tumor subjacente[107].

Os doentes com SMLE têm anticorpos contra os canais de cálcio dependentes da voltagem (VGCC) do tipo P/Q em quase 100% dos casos associados a cancro e em 90% dos casos não associados[109]. Estes anticorpos interferem na libertação da acetilcolina, resultando em falha da transmissão neuromuscular[30]. A SMLE pode aparecer associada à EMP e, neste caso, os doentes apresentam, frequentemente, anticorpos anti-Hu[110].

O diagnóstico é baseado nos estudos electrofisiológicos e na pesquisa de anticorpos anti-VGCC. Nos estudos electrofisiológicos, os doentes com SMLE apresentam diminuição da amplitude do PAMC, geralmente 10% do normal, e decresce ainda mais com a estimulação nervosa repetitiva entre 1 a 5Hz[18]. As latências sensoriais e motoras e a velocidade de condução são normais[18]. Contudo, após exercício, ou estimulação repetitiva a 20Hz ou mais durante dez segundos, a amplitude do PAMC aumenta 100% ou mais, devido ao aumento do cálcio no terminal nervoso, permitindo o aumento da libertação de acetilcolina[104].

O tratamento da SMLE paraneoplásica com imunoterapia sem tratamento do tumor subjacente demonstra resultados desapontantes[105]. A utilização de 3,4-diaminopiridina parece melhorar significativamente os sintomas da SMLE[111,112]. Este fármaco é um bloqueador dos canais de potássio, prevenindo a repolarização dos terminais nervosos, permitindo que mais

cálcio entre nas células e aumente a libertação de acetilcolina[104,105].

Retinopatias

As síndromes paraneoplásicas visuais (SPV) são raras, e quando os doentes com cancro desenvolvem queixas visuais é preciso considerar a infiltração metastática dos nervos ópticos pela doença leptomeníngea, metastização coróide e efeitos tóxicos da terapêutica[30]. Existem três SPV distintas bem conhecidas: retinopatia associada a cancro (RAC), retinopatia associada a melanoma (RAM) e neuropatia óptica paraneoplásica (NOP).

A RAC é caracterizada por perda visual indolor progressiva, fotossensibilidade, e escotomas[18]. Clinicamente, o electro-retinograma demonstra alterações mediadas pelos cones e bastonetes e, apesar da fundoscopia inicial ser normal, pode demonstrar estreitamento arteriolar[113]. Vários anticorpos anti-retina estão associados à RAC e o anticorpo mais comum é o anti-recoverina, geralmente associado ao SCLC[114]. Este anticorpo induz a apoptose das células da retina, uma vez que a recoverina está presente nas células fotorreceptoras e modula a adaptação à luz e à escuridão, e este anticorpo pode ser encontrado no humor aquoso dos doentes com RAC[115,116]. O anticorpo anti-enolase é o segundo mais frequente, mas, ao contrário do anti-recoverina, também é encontrado nas retinopatias não paraneoplásicas[117].

A RAM, ao contrário da RAC, tem início abrupto e caracteriza-se por cegueira nocturna, ligeira perda do campo visual periférico e fotopsias oscilantes, com acuidade visual normal[16,113]. A RAM geralmente ocorre algum tempo após o diagnóstico de melanoma, normalmente na fase de metastização[18]. Acredita-se que os anticorpos da RAM reagem com as células bipolares da retina.

A NOP é caracterizada por perda visual progressiva, indolor e bilateral. A fundoscopia pode revelar edema do disco óptico ou atrofia[118]. Em alguns casos, anticorpos anti-CV2 foram relatados, em associação com o SCLC[119].

Alguns doentes respondem transitóriamente a altas doses de corticóides IV. Contudo, a grande maioria dos doentes não melhora qualquer que seja o tratamento, nem com o tratamento do tumor subjacente[21].

Tratamento e prognóstico

O objectivo principal da terapêutica das SPN é a identificação e tratamento do tumor subjacente, pois parece oferecer a melhor probabilidade de estabilização ou

melhoria neurológica[22,38]. Para além do tratamento do tumor subjacente, a imunoterapia é uma componente do tratamento das SPN. Esta imunoterapia inclui os corticóides, imunoglobulina IV, azatioprina, ciclofosfamida, o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab), a plasmaférese, entre outros[18].

A resposta ao tratamento depende do tipo de anticorpo onconeural presente[22,24,120]. Se estiver presente um anticorpo intracelular, como o anti-Hu, anti-CV2 e anti-Yo, a resposta ao tratamento é insatisfatória, apesar da imunomodulação e do tratamento do tumor (pior prognóstico). Contudo, se estiver presente um anticorpo da superfície celular, como o anti-VGKC e o anti-NMDA, a imunomodulação e o tratamento do tumor têm bons resultados, melhorando os sintomas neurológicos. Em algumas SPN, terapêuticas dirigidas à alteração neurofisiopatológica providenciam um benefício clínico significativo, como a 3,4-diaminopiridina na SMLE[111].

CANCRO DO PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS

O cancro do pulmão é a causa mais comum de morte oncológica na Europa e a segunda neoplasia mais frequente no homem e terceira na mulher[121]. O cancro do pulmão de pequenas células (SCLC) é responsável por cerca de 15% de todas as neoplasias pulmonares e está quase sempre associado ao tabaco. A incidência de SCLC tem vindo a diminuir ao longo dos últimos 20 anos[122].

O SCLC caracteriza-se por um crescimento tumoral rápido e por desenvolvimento precoce de metastização, por isso é raro o diagnóstico num estadio precoce[1].

O SCLC tipicamente apresenta-se com grandes massas pulmonares centrais e grandes gânglios do mediastino, causando tosse e dispneia. Por outro lado, frequentemente os doentes apresentam sintomas de metastização à distância, com perda de peso, debilidade, dores ósseas e alterações neurológicas. Raramente, podem apresentar-se com um nódulo periférico solitário sem adenopatias centrais. O diagnóstico anatomo-patológico pode ser feito a partir de biópsias por broncoscopia, biópsia aspirativa com agulha fina (CBA) transtorácica, *core* biópsia ou citologia. A CBA pode não diferenciar o carcinoma de pequenas células, do carcinoma neuro-endócrino de alto, intermédio e baixo grau[1,123,124].

Muitas síndromes paraneoplásicas neurológicas e endócrinas podem estar associadas ao SCLC[125]. As síndromes neurológicas mais frequentemente associadas são a Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton, Encefalomielite paraneo-

plásica e Neuronopatia Sensorial Subaguda e as síndromes endócrinas mais frequentemente associadas são a Síndrome de Cushing e a SIADH.

O estadiamento clínico completo inicial é de extrema importância. A história clínica e o exame físico devem ser realizados, tal como exames analíticos, imagiológicos e anatomo-patológicos. Em termos imagiológicos devem ser feitas a TAC toraco-abdominal, Ressonância Magnética cerebral e Cintilograma ósseo. A Tomografia de Emissão de Positrões (PET) é opcional e não é adequada para detecção de metástases cerebrais[126]. Se existir derrame pleural deve ser realizada toracocentese com citologia do líquido. Os exames analíticos devem incluir um hemograma com contagem de plaquetas, ionograma, enzimas de função hepática, ureia, creatinina, cálcio e LDH. Se no sangue periférico existirem eritroblastos, neutropenia ou trombocitopenia sem evidências de metastização óssea, deve ser realizado aspirado e biópsia da medula óssea.

Devido à natureza agressiva do SCLC, o seu estadiamento completo não deve atrasar o início do tratamento por mais de uma semana.

A *Veteran's Administration Lung Group* definiu uma classificação em dois estadios que é usada na prática clínica para definir a extensão da doença em doentes com SCLC: estadio limitado e estadio extenso. O estadio limitado define-se por doença confinada ao hemitórax ipsilateral, que pode ser englobada com segurança dentro de um campo de radioterapia tolerável. Neste estadio também se incluem as adenopatias mediastínicas contralaterais e supraclaviculares ipsilaterais. O estadio extenso consiste em doença além do hemitórax e pode incluir derrame pleural ou pericárdico maligno, ou metástases à distância, incluindo adenopatias supra-claviculares contralaterais. Cerca de dois terços dos doentes apresentam-se já com metástases, geralmente no pulmão contralateral, fígado, supra-renais, cérebro, ossos e/ou medula óssea.

Um novo sistema TNM foi desenvolvido pela *International Association of the Study of Lung Cancer* e adoptado pela *American Joint Commission for Cancer*[127]; contudo, ainda é pouco usado na prática clínica.

Em termos de prognóstico, a presença de mau estado de *performance* (ECOG 3-4), doença extensa, perda de peso e grande massa tumoral são factores de prognóstico adverso, enquanto que a presença de doença limitada, bom estado de *performance* (ECOG 0-2), género feminino, idade inferior a 70 anos, LDH normal, doença em estadio I, local único de metastização e níveis normais de antigénio carcino-embrionário (CEA) e de factor de

crescimento do endotélio vascular (VEGF) encerram um prognóstico mais favorável[128,129].

O SCLC é um tumor sensível à quimioterapia e radioterapia, mas a maioria dos doentes sucumbirá devido a recidiva e/ou progressão. O objectivo do tratamento, na doença limitada é a cura, ao passo que na doença extensa é a paliação dos sintomas e prolongar a sobrevivência.

A quimioterapia é um componente essencial do tratamento do SCLC[130], a qual deve ser feita, também, nos raros casos de doentes com doença muito precoce submetidos a cirurgia com intenção curativa. Na doença limitada a quimioterapia e radioterapia concomitante seguida de radioterapia cerebral profilática e na doença extensa a quimioterapia seguida de radioterapia cerebral profilática, nos casos com boa resposta, são os tratamentos *standard*. O esquema de quimioterapia mais usado actualmente é a combinação de Etoposídeo e Cisplatina (EP)[131]. Quando a cisplatina está contra-indicada ou mal tolerada, deve ser substituída pela carboplatina; contudo, esta substituição é mais aceite na doença extensa[132]. Outros esquemas têm sido estudados, principalmente o esquema irinotecan mais cisplatina[133]. Muitas estratégias têm sido avaliadas para melhorar a sobrevivência a longo prazo em doentes com doença extensa, tais como a adição de mais agentes quimioterápicos, como a ifosfamida/paclitaxel mais o EP, o uso de regimes de quimioterapia em dose densa, terapêutica de manutenção e regime de quimioterapia alternante sem resistência cruzada. Todas estas estratégias falharam em mostrar vantagem significativa em relação às abordagens *standard*. Os doentes idosos têm menor tolerância ao tratamento, mas o estado funcional individual é mais útil na decisão clínica. Assim, é recomendado tratar com quimioterapia de combinação e radioterapia se indicado. Por outro lado, é recomendado uma maior antecipação das necessidades de suporte; contudo, estes doentes têm um prognóstico semelhante ao dos mais novos.

A maioria dos doentes recidiva ou progride após o tratamento inicial e estes doentes têm uma sobrevida média de 4-5 meses quando tratados com quimioterapia de segunda linha. O intervalo desde que termina a terapêutica até à recidiva vai determinar a resposta à quimioterapia de segunda linha; quanto maior o intervalo, maior a probabilidade de resposta. Os principais agentes usados em segunda linha são o topotecan, paclitaxel, docetaxel, e ifosfamida. Contudo, o topotecan é o mais recomendado no tratamento após recidiva precoce[134]. Na recidiva tardia, com mais de um ano de doença livre de progressão deve-se voltar ao esquema inicial (EP).

O uso da radioterapia torácica melhora a sobrevida dos doentes com doença limitada. A radioterapia deve ser administrada concomitante com a quimioterapia e deve iniciar-se no primeiro ou segundo ciclo de quimioterapia, numa dose total de 60-70Gy em fracções de 1,8-2,0Gy/dia. O volume a irradiar é definido pela TAC no planeamento da radioterapia. A radioterapia sequencial do tórax deve ser considerada nos doentes com doença extensa e com pouca massa tumoral residual ou resposta completa ou quase completa após quimioterapia[135]. Em doentes com sintomatologia localizada, como lesões ósseas dolorosas ou atelectasias obstrutivas, a radioterapia pode fornecer uma excelente paliação.

A radioterapia craniana profilática (RCP) reduz a incidência de metástases cerebrais, as quais estão presentes em 14-24% dos doentes ao diagnóstico[136]. O benefício da RCP é semelhante tanto na doença limitada como na extensa. Um estudo recente demonstrou melhoria da sobrevivência em doentes com doença extensa que fizeram RCP após a quimioterapia[137]. A RCP é recomendada na doença limitada, e na doença extensa se resposta completa ou quase completa. A dose recomendada é de 25 Gy em 10 fracções ou 30Gy em 10-15 fracções[138,139].

A cirurgia só é apropriada, nos poucos casos (2-5%), com doença em estadio I ($T_{1-2}\ N_0\ M_0$)[140] e envolve lobectomia com dissecção ganglionar do mediastino ou amostragem. Os doentes com estadio superior não beneficiam com a cirurgia. Antes da cirurgia, todos os doentes devem fazer o estadiamento mediastínico, para avaliar a presença de doença ganglionar oculta. Todos os doentes devem fazer quimioterapia pós-operatória e aqueles que tiverem metástases ganglionares devem também fazer radioterapia do mediastino. Os doentes operados também devem fazer RCP, após a quimioterapia adjuvante[141].

CASO CLÍNICO

Mulher 33 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes e não fumadora. Em Março de 2005 inicia quadro de cervicalgias esquerdas, com irradiação para o membro superior esquerdo e omoplata homolateral, acompanhada de anorexia e emagrecimento não quantificado. Passados dois meses surgem parestesias, dores nas mãos e pés e dificuldades na locomoção. Progressivamente foi notando também diminuição do equilíbrio e tremor nos membros superiores e face. Por essa altura, surgem também vómitos incoercíveis, sendo observada por médico de Neurologia. Negava alterações de visão, disfagia, disartria e descontrolo de esfíncteres.

O exame neurológico mostrava funções superiores normais, pupilas simétricas, midriáticas, pouco reactivas à luz, boa resposta à acomodação, fundo ocular normal, campos visuais normais e sem oftalmoparésias; tremor da face exuberante com predomínio peri-oral e palpebral direito, tremor da língua em repouso e com os movimentos; tremor dos membros superiores, mais exuberante à esquerda, mioclónico, associado a movimentos atetósico-distónicos dos dedos das mãos; tetraparésia discreta e proporcional, hipotonia dos quatro membros; reflexos osteotendinosos fracos nos membros superiores e abolidos em C8 e nos membros inferiores, reflexo cutâneo-plantar em flexão bilateral; provas dedo-nariz e calcanhar-joelho esquerdo dificultadas pelo tremor e alterações das sensibilidades profundas, sem dismetria, dificuldade nos movimentos alternados; hiperestesia à picada até ao nível do joelho bilateralmente, sensibilidade vibratória diminuída até ao nível da crista ilíaca, erros na sensibilidade postural a nível dos hálux e marcha talonante, possível com apoio bilateral.

Ao exame físico apresentava bom estado geral, apirética, hipertensão (170/130 mmHg) e taquicardia (120 bpm). O restante exame objectivo era normal.

A ressonância magnética cerebral e o electroencefalograma eram normais e a electromiografia revelou abolição dos potenciais sensitivos a nível dos tibiais posteriores e diminuição da amplitude a nível dos medianos e cubitais bilateralmente com velocidades de condução motora e sensitiva normais. O LCR apresentava um aspecto límpido com pleocitose (13 células mononucleares e 5 polimorfonucleares), proteínas elevadas (1,66 g/L) e glicose normal (0,59g/L). Os exames microbiológico e virulógico do LCR foram negativos assim como a VDRL. A pesquisa de anticorpos onconeurais revelou a presença de anticorpos anti-Hu.

Apresentava velocidade de sedimentação elevada (63mm na 1ª hora), trombocitose ($818x10^3/\mu L$) e o estudo serológico foi negativo para HIV, HBV, HCV, Sífilis, HSV1 e 2, VZV, EBV, CMV, Brucella, Rickettsia, Borrelia e Mycoplasma. O estudo imunológico revelou ANA positivo (1/320, padrão mosqueado).

Os marcadores tumorais (CA 125, NSE, CA 19.9, CA 15.3, α-fetoproteína e β-HCG) eram normais excepto ligeiro aumento do CA-125 e do NSE.

A TAC tóraco-abdomino-pélvica, mostrou massa no hilo pulmonar esquerdo com 25 mm de diâmetro, sem adenopatias mediastínicas (Figura 2). Na broncoscopia apresentava redução do calibre do lobar inferior esquerdo e dos segmentos B6 e B9 por compressão extrínseca. A biópsia e o lavado bronco-alveolar revelaram células de

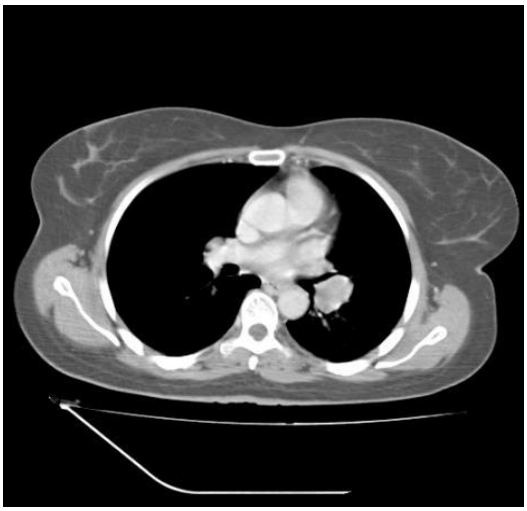


Figura 2 - TAC torácica mostra massa no hilo pulmonar esquerdo

carcinoma pulmonar de pequenas células. O cintilograma ósseo era normal.

Assim, foi concluído tratar-se de um carcinoma de pequenas células do pulmão limitado a um hemitórax, com síndrome paraneoplásica de neuronopatia sensorial subaguda.

Com este diagnóstico iniciou imunoglobulina IV, metilprednisolona 1g IV durante 5 dias, seguida de prednisolona 5 mg/dia, com melhoria ligeira do quadro neurológico.

Em Consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar decidido quimioterapia, com Etoposídeo e Cisplatina (EP) com radioterapia concomitante. A doente fez 6 ciclos de quimioterapia e radioterapia do hemitórax esquerdo na dose total de 60 Gy.

A reavaliação após a quimioterapia e radioterapia revelou resposta completa ao nível do pulmão, fez então RCP com 30 Gy.

Ao fim de 7 anos mantém-se em seguimento, sem evidência de doença oncológica, mas mantém défices neurológicos. Limitada a cadeira de rodas, consegue dar alguns passos com apoio. Mantém alterações da sensibilidade profunda (articulações rádio-cárpica e tíbio-társica) e movimentos atetósicos das mãos e pés.

Discussão

As SP são distúrbios que acompanham tumores malignos, não estando directamente ligadas aos efeitos do tumor primário ou das suas metástases. Estas síndromes podem afectar até 8% dos doentes com cancro. As SP podem ser divididas em endócrinas, hematológicas, reumatológicas, cutâneas, neurológicas, entre outras. As SP podem preceder o diagnóstico do tumor primário e, consoante o seu mecanismo, desaparecer ou não com o tratamento do tumor.

As SPN podem afectar qualquer parte do sistema nervoso. Estas síndromes são raras e estão frequentemente associadas ao SCLC, linfoma, timoma, entre outras neoplasias. Em 80% dos casos as SPN antecedem o diagnóstico de cancro em meses a anos. As manifestações clínicas não são diagnósticas, sendo necessário um alto nível de suspeição para que o diagnóstico seja feito atempadamente. Nos

doentes com cancro as manifestações neurológicas podem ter origem em metástases cerebrais, doença lepto-meníngea, compressão nervosa ou da espinal medula, ou efeitos adversos da terapêutica.

Os anticorpos onconeurais associados às SPN são encontrados em mais de metade dos casos. Um subgrupo bem-caracterizado de anticorpos onconeurais (anti-Hu, Anti-Yo, entre outros), está frequentemente associado a cancro. Uma vez que na maioria dos doentes a SPN precede o diagnóstico da neoplasia subjacente, esta deve ser despistada com uma história clínica completa, exame físico e exames de imagem. A SPN e os anticorpos onconeurais encontrados podem sugerir um tipo particular de neoplasia, podendo dirigir a investigação.

O SCLC é uma das neoplasias mais frequentemente associadas às SPN. Este geralmente apresenta-se com grandes massas pulmonares centrais e adenopatias mediastínicas. O diagnóstico pode ser feito com biópsias por broncoscopia, CBA transtorácica, *core* biópsia ou citologia. Para o estadiamento completo devem ser feitos TAC tóraco-abdominal, RMN cerebral e cintilograma ósseo. O SCLC é classificado em dois estadios (limitado ou extenso) conforme o envolvimento dos hemitóraxes, a localização das adenopatias e a metastização à distância.

O SCLC é um tumor sensível à quimioterapia e à radioterapia. O objectivo do tratamento depende se está num estadio limitado (cura) ou extenso (paliação dos sintomas e prolongar a sobrevivência). O tratamento no estadio limitado consiste em quimioterapia e radioterapia concomitante seguida de RCP, ao passo que no estadio extenso consiste em quimioterapia seguida de RCP nos casos com boa resposta. A cirurgia (lobectomia com dissecção ganglionar do mediastino ou amostragem) só é apropriada nos poucos casos com doença em estadio I ($T_{1-2}N_0M_0$).

No caso clínico, a doente apresentava um quadro neurológico de inicio subagudo e de evolução progressiva, com sintomatologia sensitiva com predomínio de síndrome cordonal posterior, arreflexia osteo-tendinosa, tremor neuropático e pupilas de Adie. As etiologias mais prováveis seriam a imunológica, para-neoplásica ou infecciosa.

A RMN cerebral e o electroencefalograma eram normais. O LCR apresentava características inflamatórias, com proteínas elevadas e pleocitose (13 células mononucleares e 5 polimorfo-nucleares).

O estudo imunológico revelou aumento do título dos ANA (1:320, com padrão mosqueado), que podem surgir em algumas doenças auto-imunes, como nas Doenças do Tecido Conjuntivo Misto, Lúpus

Eritematoso Sistémico e Esclerose Sistémica Progressiva. Contudo, a doente não apresentava sintomatologia compatível com nenhuma destas doenças auto-imunes.

A trombocitose poderia ter origem paraneoplásica. Esta pode estar presente em 40% dos doentes com tumores pulmonares e gastrointestinais[142].

Os estudos serológicos para possíveis etiologias infecciosas foram negativos.

A pesquisa de anticorpos onconeurais mostrou a presença de anticorpos anti-Hu, a qual, juntamente com o quadro clínico, levantou a hipótese de uma neuronopatia sensorial subaguda paraneoplásica. O resultado da electromiografia é compatível com este diagnóstico. Os marcadores tumorais CA-125 e NSE ligeiramente aumentados, levaram ao despiste de carcinoma do pulmão e do ovário. A TAC tóraco-abdomino-pélvica mostrou uma massa no hilo pulmonar esquerdo com 25mm sem adenopatias mediastínicas, sendo o resto do exame normal. A broncoscopia mostrava redução do calibre do lobar inferior esquerdo e dos segmentos B6 e B9 por compressão extrínseca e a biópsia e o lavado bronco-alveolar revelaram células de carcinoma pulmonar de pequenas células. O cintilograma ósseo foi negativo.

O diagnóstico final foi cancro do pulmão de pequenas células limitado a um hemitórax, associado a neuronopatia sensorial subaguda paraneoplásica. Esta SPN está frequentemente associada ao SCLC com anticorpos anti-Hu. O tratamento do tumor raramente melhora o quadro neurológico. Alguns doentes demonstram estabilização e até ligeira melhoria quando tratados com IGIV, plasmaférese ou corticóides. A doente, para além do tratamento do tumor, fez IGIV e corticóides, apresentando ligeira melhoria do quadro neurológico.

O SCLC foi tratado com 6 ciclos de quimioterapia (Etoposídeo e Cisplatina) com radioterapia concomitante (dose total 60Gy), seguida de RCP (30Gy).

Actualmente, a doente apresenta-se sem evidência de doença oncológica, mas mantém défices neurológicos. As SPN, por serem síndromes imuno-mediadas, raramente desaparecem por completo, apesar do tratamento do tumor primário.

CONCLUSÃO

O número de doentes com cancro continua a aumentar, e como estes vivem mais tempo, a incidência das síndromes paraneoplásicas provavelmente irá aumentar. Estas síndromes afectam a apresentação, o quadro clínico e o tratamento do doente.

Como resultado dos recentes avanços diagnósticos e terapêuticos, muitas

síndromes paraneoplásicas estão agora bem caracterizadas em termos clínicos e fisiopatológicos, e têm opções de tratamento efectivas. A capacidade de reconhecer e tratar as síndromes paraneoplásicas tem um efeito substancial no resultado clínico através do diagnóstico precoce do cancro, melhorando a qualidade de vida.

As investigações em curso sobre as Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas poderão melhorar o conhecimento acerca dos mecanismos do desenvolvimento e proliferação tumorais e do aparecimento destas síndromes e a forma como tratá-las de forma efectiva.

Os clínicos devem estar atentos a estas síndromes raras e ao seu tratamento, mas também à rápida detecção e tratamento do tumor subjacente, que oferece a melhor hipótese de recuperação ou prevenção do agravamento do quadro neurológico.

As Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas constituem um desafio para o seu diagnóstico e tratamento e afiguram-se como um grande obstáculo à qualidade de vida dos doentes.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Franklim Marques, o meu mais profundo agradecimento pela valorosa orientação e pela atenção e disponibilidade incondicionais.

BIBLIOGRAFIA

1. DeVita V. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : Principles & Practice of Oncology. 8th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2010;85(9):838–54.
3. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcemia. Curr Med Chem 2008;15(4):415–21.
4. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352(4):373–9.
5. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Support Care Cancer 2007;15(12):1341–7.
6. Barbosa SL-S, Rodien P, Leboulleux S, et al. Ectopic adrenocorticotropic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. Thyroid 2005;15(6):618–23.
7. Morandi U, Casali C, Rossi G. Bronchial typical carcinoid tumors. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2006;18(3):191–8.
8. Nayar MK, Lombard MG, Furlong NJ, McNulty SJ, Hardy KJ, Vora J. Diagnosis and Management of Nonislet Cell Tumor Hypoglycemia. The Endocrinologist 2006;16(4):227–30.
9. Teale JD, Marks V. Glucocorticoid therapy suppresses abnormal secretion of big IGF-II by non-islet cell tumours inducing hypoglycaemia (NICTH). Clin Endocrinol (Oxf) 1998;49(4):491–8.
10. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. CA Cancer J Clin 2009;59(2):73–98.

11. .Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2007;48(5):855–65.
12. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet J Rare Dis 2007;2:34.
13. Franco M, Giusti C, Malieni D, et al. Síndrome de Sweet associado a neoplasias. An Bras Dermatol 2006;81(5):473–82.
14. Chapireau D, Adlam D, Cameron M, Thompson M. Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers: a systematic review. Br J Oral Maxillofac Surg 2010;48(5):338–44.
15. Mauricio O, Francis L, Athar U, Shah C, Chaudhary M, Gajra A. Hypertrophic osteoarthropathy masquerading as lower extremity cellulitis and response to bisphosphonates. J Thorac Oncol 2009;4(2):260–2.
16. Honnorat J, Antoine J-C. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis 2007;2:22.
17. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2008;7(4):327–40.
18. Toothaker TB, Rubin M. Paraneoplastic neurological syndromes: a review. Neurologist 2009;15(1):21–33.
19. Roberts WK, Darnell RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations. Curr Opin Immunol 2004;16(5):616–22.
20. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med 2003;349(16):1543–54.
21. Storstein A, Vedeler CA. Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects. Adv Clin Chem 2007;44:143–85.
22. de Beukelaar JW, Sillevis Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. Oncologist 2006;11(3):292–305.
23. Sadeghian H, Vernino S. Progress in the management of paraneoplastic neurological disorders. Ther Adv Neurol Disord 2010;3(1):43–52.
24. Didelot A, Honnorat J. Update on paraneoplastic neurological syndromes. Curr Opin Oncol 2009;21(6):566–72.
25. Didelot A, Honnorat J. Les syndromes neurologiques paranéoplasiques. La Revue de Médecine Interne 2010.
26. Braik T, Evans AT, Telfer M, McDunn S. Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review. Am J Med Sci 2010;340(4):301–8.
27. McKeon A, Apiwattanakul M, Lachance DH, et al. Positron emission tomography-computed tomography in paraneoplastic neurologic disorders: systematic analysis and review. Arch Neurol 2010;67(3):322–9.
28. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2004;75(8):1135–40.
29. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2006;13(7):682–90.
30. Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on paraneoplastic neurologic disorders. Oncologist 2010;15(6):603–17.
31. Dropcho EJ. Antiamphiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. Ann Neurol 1996;39(5):659–67.
32. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2009;80(4):412–6.
33. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. N Engl J Med 1999;340(23):1788–95.
34. Tojo K, Tokuda T, Yazaki M, et al. Paraneoplastic sensorimotor neuropathy and encephalopathy associated with anti-alpha-enolase antibody in a case of gastric adenocarcinoma. Eur Neurol 2004;51(4):231–3.
35. Kort DH, Vallerie AM, DeMarco EF, Lobo RA. Paraneoplastic anti-N-methyl-d-aspartate-receptor encephalitis from mature cystic teratoma. Obstet Gynecol 2009;114:373–6.
36. Hernández-Echebarría L, Saiz A, Arés A, et al. Paraneoplastic encephalomyelitis associated with pancreatic tumor and anti-GAD antibodies. Neurology 2006;66(3):450–1.
37. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. Medicine (Baltimore) 1992;71(2):59–72.

38. 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 Psychiatr 2000;68(4):479–82.
39. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. Neurology 1998;50(3):652–7.
40. Graus F, Vega F, Delattre JY, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. Neurology 1992;42:536–40.
41. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001;124:1138–48.
42. Byrne T, Mason WP, Posner JB, Dalmau J. Spontaneous neurological improvement in anti-Hu associated encephalomyelitis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1997;62(3):276–8.
43. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. Curr Opin Neurol 2007;20(6):732–7.
44. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. Mayo Clin Proc 2003;78(11):1363–8.
45. Scheid R, Lincke T, Voltz R, von Cramon DY, Sabri O. Serial 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging of paraneoplastic limbic encephalitis. Arch Neurol 2004;61(11):1785–9.
46. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. Brain 2005;128:1764–77.
47. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. Brain 1997;120:923–8.
48. Muehlschlegel S, Okun MS, Foote KD, Coco D, Yachnis AT, Fernandez HH. Paraneoplastic chorea with leukoencephalopathy presenting with obsessive-compulsive and behavioral disorder. Mov Disord 2005;20(11):1523–7.
49. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. Ann Neurol 2001;49(2):146–54.
50. Bataller L, Wade DF, Graus F, Stacey HD, Rosenfeld MR, Dalmau J. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. Neurology 2004;62(5):778–82.
51. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain 2004;127:1831–44.
52. Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A, et al. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. Neurology 2007;68(12):900–5.
53. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 2004;127:701–12.
54. Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. Neurology 2004;62(7):1177–82.
55. Iranzo A, Graus F, Clover L, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. Ann Neurol 2006;59(1):178–81.
56. Jacob S, Irani SR, Rajabally YA, et al. Hypothermia in VGKC antibody-associated limbic encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2008;79(2):202–4.
57. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. Neurologist 2007;13(5):261–71.
58. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, Vincent A, Graus F. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. Ann Neurol 2003;54(4):530–3.
59. Dalmau J, Tüzün E, Wu H-yan, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007;61(1):25–36.
60. Seki M, Suzuki S, Iizuka T, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2008;79(3):324–6.
61. Dalmau J, Gonzalez RG, Lerwill MF. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 4-2007. A 56-year-old woman with rapidly progressive vertigo and ataxia. N Engl J Med 2007;356(6):612–20.
62. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar

degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurology 1992;42(10):1931–7.
63. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. Brain 2003;126:1409–18.
64. de Andrés C, Esquivel A, de Villoria JG, Graus F, Sánchez-Ramón S. Unusual magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid findings in paraneoplastic cerebellar degeneration: a sequential study. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2006;77(4):562–3.
65. Giometto B, Marchiori GC, Nicolao P, et al. Sub-acute cerebellar degeneration with anti-Yo autoantibodies: immunohistochemical analysis of the immune reaction in the central nervous system. Neuropathol Appl Neurobiol 1997;23(6):468–74.
66. Verschuuren J, Chuang L, Rosenblum MK, et al. Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. Acta Neuropathol 1996;91(5):519–25.
67. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. Neurology 2000;55(5):713–5.
68. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. Neurology 2003;60(2):230–4.
69. Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 1992;42(10):1944–50.
70. Esposito M, Penza P, Orefice G, et al. Successful treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration with Rituximab. J Neurooncol 2008;86(3):363–4.
71. Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S, Stevens GH. Response to intravenous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of the literature. J Neurooncol 2003;63(2):187–90.
72. Phuphanich S, Brock C. Neurologic improvement after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-Purkinje cell antibody. J Neurooncol 2007;81(1):67–9.
73. Wong AM, Musallam S, Tomlinson RD, Shannon P, Sharpe JA. Opsoclonus in three dimensions: oculographic, neuropathologic and modelling correlates. J Neurol Sci 2001;189(1-2):71–81.
74. Hormigo A, Dalmau J, Rosenblum MK, River ME, Posner JB. Immunological and pathological study of anti-Ri-associated encephalopathy. Ann Neurol 1994;36(6):896–902.
75. Wong A. An update on opsoclonus. Curr Opin Neurol 2007;20(1):25–31.
76. Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. J Pediatr Oncol Nurs 2005;22(1):8–19.
77. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. Med Pediatr Oncol 2001;36(6):612–22.
78. Pranzatelli MR, Travelstead AL, Tate ED, et al. B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome: immunophenotyping of CSF lymphocytes. Neurology 2004;62(9):1526–32.
79. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. Ann Neurol 1991;29(3):241–51.
80. Sutton IJ, Barnett MH, Watson JDG, Ell JJ, Dalmau J. Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. J Neurol 2002;249(11):1597–8.
81. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol 2003;53(5):580–7.
82. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28(9):585–93.
83. Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. Pediatrics 2002;109(1):86–98.
84. Pranzatelli MR, Tate ED, Dukart WS, Flint MJ, Hoffman MT, Oksa AE. Sleep disturbance and rage attacks in opsoclonus-myoclonus syndrome: response to trazodone. J Pediatr 2005;147(3):372–8.

85. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. Brain 2001;124:437–43.
86. Erlich R, Morrison C, Kim B, Gilbert MR, Alrajab S. ANNA-2: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus in a patient with large-cell carcinoma of the lung with neuroendocrine features--correlation of clinical improvement with tumor response. Cancer Invest 2004;22(2):257–61.
87. Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, Reñe R, Guerrero A, Illa I. Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. Ann Neurol 1998;44(6):976–80.
88. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. Curr Opin Neurol 2005;18(5):598–603.
89. Campellone JV, Hageboutros A. Adie's pupils in paraneoplastic ganglionopathy with ANNA-1. Clin Neurol Neurosurg 2006;108(7):712–4.
90. Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. Neurology 2004;63(2):282–6.
91. Antoine J-C, Camdessanché J-P. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. Lancet Neurol 2007;6(1):75–86.
92. Camdessanché J-P, Antoine J-C, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. Brain 2002;125:166–75.
93. Oh SJ, Gürtekin Y, Dropcho EJ, King P, Claussen GC. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. Clin Neurophysiol 2005;116(1):28–34.
94. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol Clin 2003;21(1):221–47.
95. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, O'Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. Neuro-oncology 2004;6(1):55–62.
96. De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. Gut 2004;53(11):1549–52.
97. Lorusso L, Hart IK, Ferrari D, Ngonga GK, Gasparetto C, Ricevuti G. Autonomic paraneoplastic neurological syndromes. Autoimmun Rev 2007;6(3):162–8.
98. Cogliandro RF, De Giorgio R, Barbara G, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(4):657–69.
99. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001;357(9250):96–100.
100. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. N Engl J Med 1992;326(6):363–7.
101. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. Curr Opin Rheumatol 2000;12(6):475–81.
102. Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Muscle Nerve 2003;27(4):407–25.
103. Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, Dalakas MC. Update on idiopathic inflammatory myopathies. Autoimmunity 2006;39(3):161–70.
104. Mareska M, Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Semin Neurol 2004;24(2):149–53.
105. Sanders DB. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. Ann N Y Acad Sci 2003;998:500–8.
106. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijnuis M, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2002;73(6):766–8.
107. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. Clin Neurol Neurosurg 2002;104(4):359–63.
108. Seute T, Leffers P, ten Velde GPM, Twijnstra A. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. Cancer 2004;100(4):801–6.
109. Lennon VA. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 1997;48(Suppl 5):23S -27S.
110. Voltz R, Carpentier AF, Rosenfeld MR, Posner JB, Dalmau J. P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies in paraneoplastic disorders of the central nervous system. Muscle Nerve 1999;22(1):119–22.
111. Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-

Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Clin Pharmacol Ther 2009;86(1):44–8.
112. Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic neurologic disorders. Curr Treat Options Neurol 2010;12(3):212–30.
113. Damek DM. Paraneoplastic Retinopathy/Optic Neuropathy. Curr Treat Options Neurol 2005;7(1):57–67.
114. Bataller L, Dalmau J. Neuro-ophthalmology and paraneoplastic syndromes. Curr Opin Neurol 2004;17(1):3–8.
115. Shiraga S, Adamus G. Mechanism of CAR syndrome: anti-recoverin antibodies are the inducers of retinal cell apoptotic death via the caspase 9- and caspase 3-dependent pathway. J Neuroimmunol 2002;132(1-2):72–82.
116. Ohguro H, Maruyama I, Nakazawa M, Oohira A. Antirecoverin antibody in the aqueous humor of a patient with cancer-associated retinopathy. Am J Ophthalmol 2002;134(4):605–7.
117. Adamus G, Ren G, Weleber RG. Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. BMC Ophthalmol 2004;4:5.
118. Moss HE, Liu GT, Dalmau J. Glazed (vision) and confused. Surv Ophthalmol 2010;55(2):169–73.
119. Vernino S, Tuite P, Adler CH, et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. Ann Neurol 2002;51(5):625–30.
120. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. J Neurol 2010;257(4):509–17.
121. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010
122. Hermes A, Waschki B, Gatzemeier U, Reck M. Characteristics, treatment patterns and outcomes of patients with small cell lung cancer--a retrospective single institution analysis. Lung Cancer 2011;71(3):363–6.
123. Sørensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v120–5.
124. Renshaw AA, Haja J, Lozano RL, Wilbur DC. Distinguishing carcinoid tumor from small cell carcinoma of the lung: correlating cytologic features and performance in the College of American Pathologists Non-Gynecologic Cytology Program. Arch Pathol Lab Med 2005;129(5):614–8.
125. Marchioli CC, Graziano SL. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. Chest Surg Clin N Am 1997;7(1):65–80.
126. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, et al. NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. J Natl Compr Canc Netw 2009;7 Suppl 2:S1–26.
127. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
128. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. Cancer 2009;115(12):2721–31.
129. Li J, Dai C-H, Chen P, et al. Survival and prognostic factors in small cell lung cancer. Med Oncol 2010;27(1):73–81.
130. Johnson BE, Jänne PA. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small cell lung cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2004;18(2):309–22.
131. Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. J Clin Oncol 2002;20(24):4665–72.
132. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. Br J Cancer 2007;97(2):162–9.
133. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006;24(13):2038–43.
134. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2007;2(4):348–54.
135. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol 1999;17(7):2092–9.

136. Paumier A, Le Péchoux C. Radiotherapy in small-cell lung cancer: where should it go? Lung Cancer 2010;69(2):133–40.
137. Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. Cancer 2009;115(4):842–50.
138. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2007;357(7):664–72.
139. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. Lancet Oncol 2009;10(5):467–74.
140. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. Chest 1994;106(6 Suppl):320S-323S.
141. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med 1999;341(7):476–84.
142. Jameson JL, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes: endocrinologic/hematologic. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th ed. New York, NY: McGraw Hill Medical; 2008:617-622.