



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

Resumo

Avanços recentes têm melhorado a compreensão, diagnóstico e tratamento das síndromes paraneoplásicas. Estas doenças têm origem em hormonas, peptídeos, ou citocinas 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 morbidade, 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, neuropatia 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 tumor¹. As SP podem afectar cerca de 8% de todos os doentes com cancro² 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 primário¹.

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 tumor². Destas SP destaca-se a hipercalcémia, a SIADH (*Syndrome of Inappropriate 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 prognóstico³. Existem quatro mecanismos responsáveis pela hipercalcémia⁴: 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 hiponatremia hipo-osmolar e afecta cerca de 1-2% dos doentes com cancro⁵. 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 mesotelioma².

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 hipercortisolismo⁶. Os tumores mais frequentemente associados (50-60%) são os tumores neuroendócrinos (SCLC, carcinóide brônquico)^{6,7}. Esta síndrome frequentemente surge antes do diagnóstico do cancro².

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, pêfigo 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 gástrico¹⁰.

O pêfigo paraneoplásico caracteriza-se por lesões vesículo-bolhosas dolorosas

que afectam a pele e mucosas, e um rash polimórfico das palmas das mãos, plantas dos pés e tronco¹¹. Está mais associado ao linfoma não-Hodgkin e à leucemia linfocítica crónica².

A síndrome de Sweet, em 20% dos casos, pode ser causada por um tumor, mais frequentemente por leucemia mielóide aguda, cancro da mama e genitourinário^{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 febre¹².

A síndrome de Bazex (acroqueratose paraneoplásica) é rara e caracteriza-se por lesões cutâneas tipo psoríase¹⁴. 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 sintomáticas². 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 nervoso¹⁶.

As SPN são raras, ocorrendo em menos de 1% dos doentes com cancro. Contudo, algumas neoplasias estão frequentemente associadas às SPN¹⁷. Quase 5% dos doentes com SCLC e 10% dos doentes com linfoma ou mieloma desenvolvem SPN². Outras neoplasias associadas são o timoma, cancro ginecológico (mama e ovário), cancro testicular e neuroblastoma, mas virtualmente qualquer neoplasia pode estar associada¹⁸.

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 periférico¹⁸. 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 SPN¹⁹, 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-específicas²⁰. 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 hematoencefálica. Os anticorpos e as células T citotóxicas podem atravessar a barreira hematoencefálica e atacar os neurónios que expressem os antigénios que são comuns ao tumor, causando inflamação, danos neuronais e, em última instância, morte celular²¹.

Diagnóstico

As manifestações clínicas nunca são diagnósticas e um elevado nível de suspeição é necessário para que o diagnóstico seja feito atempadamente²². 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 hereditárias²³. As SPN devem ser consideradas, no diagnóstico diferencial de síndromes neurológicas, sem causa aparente, com início subagudo e evolução progressiva²³.

Nos doentes com cancro, as alterações neurológicas podem ser devidas a metástases cerebrais, doença leptomeníngea, 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 antígenos 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 antígeno 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 paraneoplásicos.

Uma vez que a maioria dos doentes com SPN não apresentam sinais de neoplasia, está indicado a realização do despiste de neoplasia subjacente². 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 neoplasia². 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 testículo²².

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 SPN²⁸

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 sensorio-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 anos²⁹. 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 questão¹⁸.

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 subjacente²². Outros tumores associados são o linfoma, carcinoma do esófago, mama, ovários, pâncreas, rim, tumores de células germinativas e carcinoma hepatocelular²⁶. 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 depois²⁶.

Os anticorpos mais frequentemente associados, particularmente na presença de neuronopatia sensorial subaguda e SCLC, são os anticorpos anti-Hu³⁰. Outros

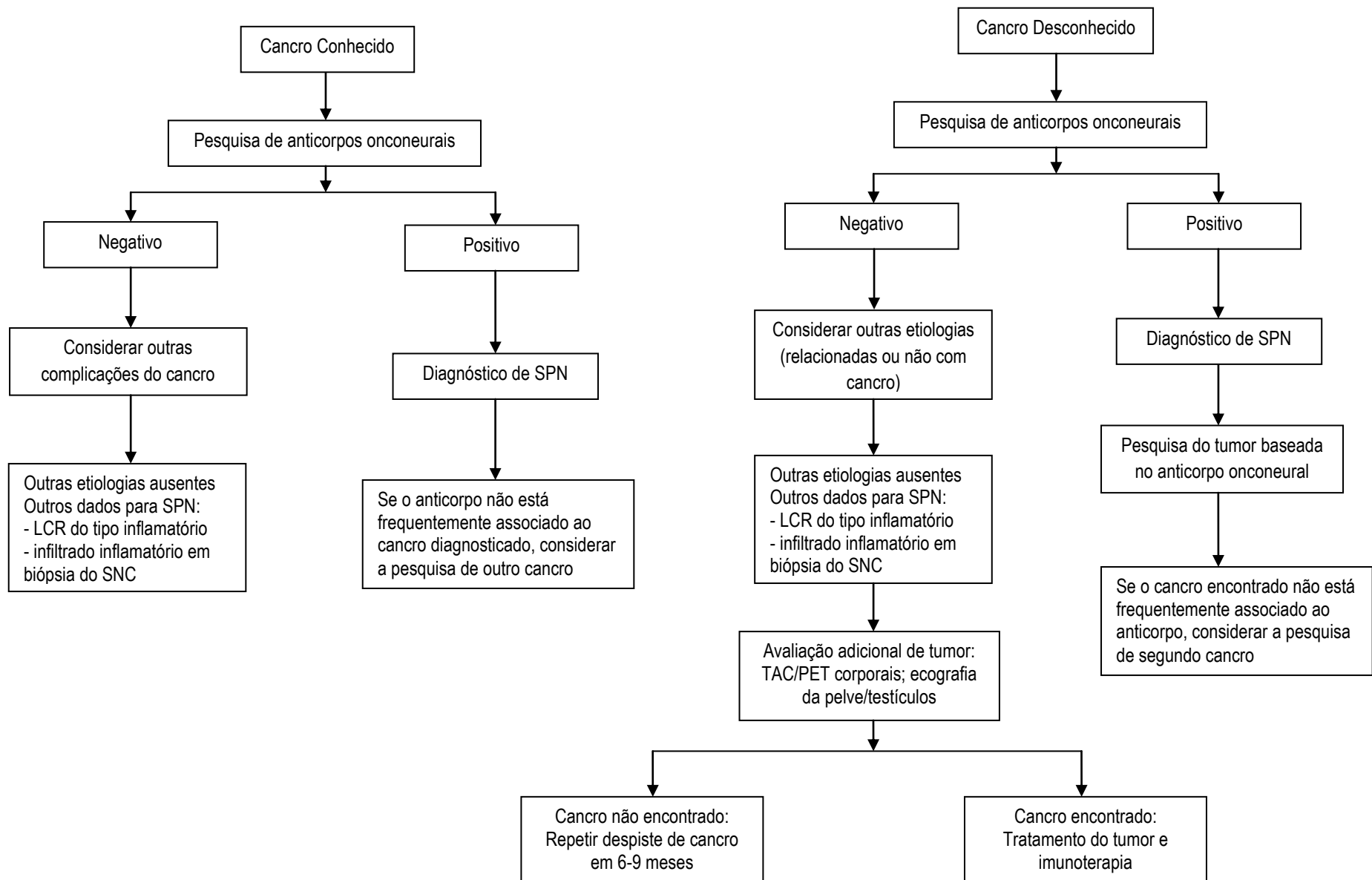


Figura 1 – Abordagem Diagnóstica na suspeita de Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas³⁰.

Tabela 3 – Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas clássicas e não-clássicas³⁰

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-antifisina (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 predominantes²².

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 plasmáfereze, imunoglobulina IV (IGIV) e agentes imunossuppressores (corticóides, ciclofosfamida, tacrólimus, ciclosporina) têm tido resultados

desapontantes³⁷⁻⁴⁰. Apesar disso, alguns doentes podem beneficiar com a terapêutica imunossupressora⁴¹. Em raros casos, a EMP melhora espontaneamente⁴².

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 límbico¹⁷. 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 antígenos alvo: anticorpos contra antígenos intracelulares; anticorpos contra os canais de potássio dependentes da voltagem (VGKC); anticorpos contra os receptores NMDA; anticorpos contra outros antígenos da membrana celular (Tabela 4)⁴³.

Os principais antígenos intracelulares relacionados com a EL são o Hu, Ma2, e menos frequentemente o CV2 e a anifisina. 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 obsessivo-compulsivos e défices cognitivos⁴⁸. Os tumores mais frequentemente associados são o SCLC e o timoma⁴⁹. Nos doentes com SCLC, estes anticorpos podem coexistir com os anti-Hu ou anti-Zic4, e esses doentes normalmente têm défices multifocais ou encefalomielite⁵⁰.

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 cataplexia⁵¹. 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 testículo⁵². 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, respectivamente⁵¹. Em geral, 35% dos doentes com EL e anticorpos anti-Ma2 respondem ao tratamento⁵¹.

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 hiponatremia 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 timoma⁵⁷. A presença destes anticorpos antevê um pior prognóstico⁵⁸. Quase 80% dos doentes respondem aos tratamentos com corticóides, plasmaférese ou IGIV¹⁷.

A encefalite límbica associada a anticorpos anti-NMDAR afecta normalmente as mulheres jovens⁵⁹. Cerca de 65% das doentes tem um tumor subjacente, geralmente um teratoma cístico do ovário¹⁷. 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 recaídas⁶⁰.

Existem outros anticorpos contra antígenos da superfície da célula que ainda não foram bem caracterizados, tal como os anti-GAD, e que também causam EL⁴⁶. Os tumores mais associados a estes tipos de

anticorpos são o timoma, SCLC e linfoma de Hodgkin¹⁷.

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 vômitos, que são atribuídos a distúrbio vestibular periférico⁶¹. 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 presente⁶³.

A RMN é normal nas fases iniciais e, mais tardiamente, revela atrofia cerebelar⁶⁴. Por vezes, a RMN mostra edema cerebelar¹⁷. 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 Hodgkin⁶³. 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 tratamento⁴³

	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
Hiponatremia	Não, excepto se SCLC	Frequente	Não	Não
Achados iniciais 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; ressecção tumoral, corticóides, plasmaférese, IGIV	Frequente; ressecção tumoral, corticóides, plasmaférese ou IGIV

anticorpo mais frequente na DCP⁶⁷.

Os anticorpos anti-Hu e anti-Tr, associados ao SCLC e ao linfoma de Hodgkin, respectivamente, também podem estar relacionados com a DCP⁶⁸. Por vezes, a DCP ocorre no SCLC com Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton e títulos elevados de anticorpo anti-VGCC⁶⁹.

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 tentadas⁷⁰. 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 conseguida²⁶.

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 oscilopsia e visão turva¹⁸. O OM

está frequentemente associado a ataxia cerebelar, principalmente em crianças, tremor e encefalopatia⁷³. 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 neuroblastoma⁷⁶; contudo, somente 2-3% dos doentes com neuroblastoma desenvolve OM⁷⁷. A idade média de apresentação nas crianças é de 18 meses²⁶. 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 ovário¹⁷. 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 onconeurais¹⁷. 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 anticorpo¹⁸. Nas crianças com OM paraneoplásico, a imunoterapia usada consiste em corticóides, ACTH, IGIV, plasmaférese, ciclofosfamida ou rituximab⁸². Apesar do OM geralmente responder ao tratamento, a elevada frequência de alterações residuais motoras, da fala, do comportamento e do sono, é um problema⁸³. A Trazodona melhora os problemas de sono e de comportamento em alguns doentes⁸⁴.

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 associado⁸⁵. A imunoterapia parece ser útil, mas só com o tratamento do tumor⁸⁶.

Neuronopatia Sensorial

Subaguda

A neuronopatia sensorial subaguda (NSS) é a neuropatia periférica clássica, frequentemente associada ao SCLC com anticorpos anti-Hu⁸⁷. 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 mãos⁸⁸. Todas as modalidades sensitivas estão diminuídas, principalmente a sensibilidade vibratória e os reflexos osteotendinosos estão diminuídos ou ausentes²². Nesta síndrome também podem estar presentes as pupilas de Adie⁸⁹. Os doentes com NSS e anticorpos anti-Hu podem também desenvolver encefalomielite ou encefalite límbica⁴¹.

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 proteínas⁹¹. 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 neurológicos⁹⁰. Apesar de alguns doentes tratados com IGIV poderem demonstrar estabilização dos sintomas ou

ligeira melhoria, o papel deste tratamento e da plasmaférese não está comprovado⁹⁴. Noutros doentes o tratamento com corticóides pode melhorar parcialmente os défices sensitivos⁹⁵.

Pseudo-obstrução

Gastrointestinal Crónica

A pseudo-obstrução gastrointestinal crónica pode começar com obstipação severa e isolada²⁴. Subsequentemente, a sintomatologia evolui para disfagia e vômitos 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 acalásia²⁴.

O tumor mais frequentemente associado é o SCLC e os anticorpos mais frequentes são o anti-Hu e anti-CV2¹⁶. As opções terapêuticas são desapontantes⁹⁸.

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 fotossensível¹⁶. A miopatia é geralmente simétrica e lentamente progressiva durante um período de semanas a meses, afectando principalmente os músculos proximais. Outras manifestações são as artralguas, 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-Hodgkin⁹⁹. Os anticorpos anti-Mi-2 são específicos da dermatomiosite e estão presentes com títulos elevados em 35% dos casos¹⁰¹.

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 inflamatórios¹⁰².

O tratamento da dermatomiosite paraneoplásica geralmente é igual à dos doentes sem tumor, mas deve ser prioritário o tratamento do tumor subjacente¹⁶. 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 sucesso¹⁰³.

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 raro¹⁰⁶; 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 SMLE¹⁰⁵.

Os doentes com SMLE apresentam um tumor subjacente em 60% dos casos, mais frequentemente o SCLC¹⁰⁷. Sendo uma das SPN mais comuns, a SMLE está presente em 3% dos casos de SCLC¹⁰⁸. A SMLE geralmente precede o diagnóstico do tumor subjacente¹⁰⁷.

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 associados¹⁰⁹. Estes anticorpos interferem na libertação da acetilcolina, resultando em falha da transmissão neuromuscular³⁰. A SMLE pode aparecer associada à EMP e, neste caso, os doentes apresentam, frequentemente, anticorpos anti-Hu¹¹⁰.

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 5Hz¹⁸. As latências sensoriais e motoras e a velocidade de condução são normais¹⁸. 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 acetilcolina¹⁰⁴.

O tratamento da SMLE paraneoplásica com imunoterapia sem tratamento do tumor subjacente demonstra resultados desafortunados¹⁰⁵. 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 terapêutica³⁰. 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 escotomas¹⁸. Clinicamente, o electro-retinograma demonstra alterações mediadas pelos cones e bastonetes e, apesar da fundoscopia inicial ser normal, pode demonstrar estreitamento arteriolar¹¹³. Vários anticorpos anti-retina estão associados à RAC e o anticorpo mais comum é o anti-recoverina, geralmente associado ao SCLC¹¹⁴. 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 paraneoplásicas¹¹⁷.

A RAM, ao contrário da RAC, tem início abrupto e caracteriza-se por cegueira nocturna, ligeira perda do campo visual periférico e fopsias oscilantes, com acuidade visual normal^{16,113}. A RAM geralmente ocorre algum tempo após o diagnóstico de melanoma, normalmente na fase de metastização¹⁸. 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 atrofia¹¹⁸. Em alguns casos, anticorpos anti-CV2 foram relatados, em associação com o SCLC¹¹⁹.

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 subjacente²¹.

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 outros¹⁸.

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 SMLE¹¹¹.

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 mulher¹²¹. 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 anos¹²².

O SCLC caracteriza-se por um crescimento tumoral rápido e por desenvolvimento precoce de metastização, por isso é raro o diagnóstico num estadio precoce¹.

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 SCLC¹²⁵. 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 cerebrais¹²⁶. 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 supraclaviculares 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 palição dos sintomas e prolongar a sobrevivência.

A quimioterapia é um componente essencial do tratamento do SCLC¹³⁰, 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 extensa¹³². Outros esquemas têm sido estudados, principalmente o esquema irinotecan mais cisplatina¹³³. 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 precoce¹³⁴. 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 quimioterapia¹³⁵. Em doentes com sintomatologia localizada, como lesões ósseas dolorosas ou atelectasias obstrutivas, a radioterapia pode fornecer uma excelente palição.

A radioterapia craniana profilática (RCP) reduz a incidência de metástases cerebrais, as quais estão presentes em 14-24% dos doentes ao diagnóstico¹³⁶. 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 quimioterapia¹³⁷. 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 dissecação 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 adjuvante¹⁴¹.

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 vômitos 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 virológico 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 ($818 \times 10^3/\mu\text{L}$) 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

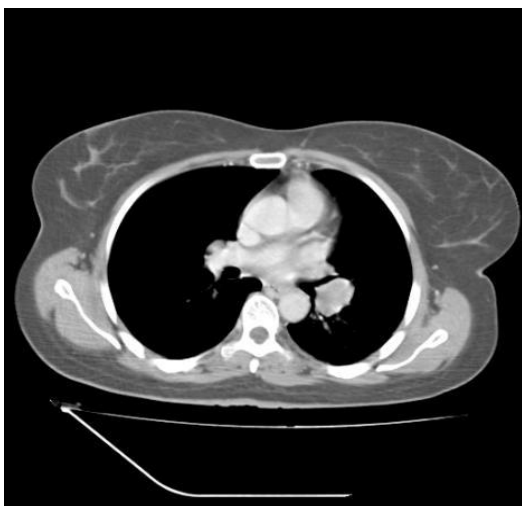


Figura 2 - TAC torácica mostra massa no hilo pulmonar esquerdo

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 neuropatia 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 tibio-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 leptomeningea, 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 (palição 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 dissecação ganglionar do mediastino ou amostragem) só é apropriada nos poucos casos com doença em estadio I (T₁₋₂N₀M₀).

No caso clínico, a doente apresentava um quadro neurológico de início 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 polimorfonucleares).

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 gastrointestinais¹⁴².

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 neuropatia 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 neuropatia 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, plasmáfereze 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 adrenocorticotrophic 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 asociado 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, Sillevs 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. Anti-amphiphysin 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, Kimmell 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, Reñe 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. Subacute 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: oculo-graphic, 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, Eil JJ, Dalmau J. Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. *J Neurol* 2002;249(11):1597–8.
 81. Pittcock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Antineuronal 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, Nijhuis 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. Sundström 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 Pécoux 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 Pécoux 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.