



SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS

O que significa?

A síndrome paraneoplásica é um conjunto de sintomas que não são causados diretamente por um tumor, mas sim por substâncias produzidas por ele ou por uma reação do sistema imunológico contra o mesmo. Estes sintomas podem afetar diferentes órgãos e sistemas do corpo.

A produção dessas substâncias pode ocorrer antes mesmo da detecção clínica do tumor e não tem relação com tamanho, localização, presença de metástase ou atividade fisiológica do órgão de origem da neoplasia.

E qual a importância de reconhecer a presença dessa síndrome?

- Pode ser o primeiro sinal de malignidade e, dessa maneira, antecipar o diagnóstico e tratamento
- Ajuda a monitorar a resposta ao tratamento
- Auxilia na avaliação de recidiva ou progressão
- Causa maior morbidade e mortalidade do que o tumor em si
- Pior prognóstico
- O tratamento da síndrome paraneoplásica depende do controle do tumor primário.

Quais alterações podemos encontrar?

SÍNDROMES HEMATOLÓGICAS

- Distúrbios da série vermelha
- Distúrbios da série branca
- Distúrbios de plaquetas e da hemostasia



SÍNDROMES QUE AFETAM O METABOLISMO

- Hipercalcemia
- Febre
- Hiperglobulinemia
- Hipoglicemia
- Caquexia

SÍNDROMES CUTÂNEAS

Vamos entender um pouco cada uma delas.

SÍNDROMES HEMATOLÓGICAS – **Distúrbios da série vermelha**

A principal alteração encontrada na série vermelha é a ANEMIA, tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária. As causas podem ser variadas, envolvendo perdas sanguíneas, diminuição na produção de hemácias ou aumento na destruição de hemácias.

São elas:

1. Anemia por inflamação
2. Anemia por hemólise
3. Eritrofagocitose
4. Anemia hemolítica microangiopática (*)
5. Anemia por mieloftise (**) ou hipoplasia medular
6. Anemia por perda sanguínea

(*) A anemia hemolítica microangiopática (MAHA) é um tipo de anemia em que as hemácias são destruídas por **danos mecânicos** enquanto circulam pelos vasos sanguíneos pequenos, como capilares. Essa destruição das hemácias (hemólise) é causada por fatores que as danificam, como a presença de placas de fibrina ou a circulação turbulenta em vasos estreitados ou danificados.



(**) Mielofitose refere-se à destruição ou substituição da medula óssea normal por tecido não hematopoético.

1. Anemia por inflamação ou anemia da doença crônica

Mecanismos que levam a esse tipo de anemia:

- liberação de citocinas inflamatórias que diminuem a meia vida da hemácia (cão: meia vida de 120 dias; gato: meia vida de 80 dias).
- sequestro de ferro pelos macrófagos e assim, impossibilitando o uso do ferro para a produção de hemácias.
- redução da resposta da Medula Óssea à eritropoietina (receptores bloqueados)

A anemia da inflamação é discreta a moderada, com queda gradativa e lenta do hematócrito, normalmente é um quadro não grave. É uma anemia com ausência de sinais regenerativos.

2. Anemia por hemólise

A anemia hemolítica imunomediada não é muito frequente na síndrome paraneoplásica, porém EVENTUALMENTE, a neoplasia pode estimular o sistema imunológico a criar anticorpos contra as hemácias, mas não é comum.

OBS: Lembrando que nem toda anemia hemolítica é imunomediada. A anemia hemolítica não imunomediada tem como causas agentes infecciosos (destruição mecânica), fármacos (destruição por estresse oxidativo das hemácias), toxinas (alho e cebola), hemólise microangiopática (destruição mecânica das hemácias ao passarem por vasos tortuosos ou danificados, como ocorre no hemangiossarcoma), hemólise por fagocitose (fagocitose das hemácias por células neoplásicas, como ocorre no sarcoma histiocítico hemofágico).

3. Anemia por eritrofagocitose

Ocorre no sarcoma histiocítico hemofágico, que é uma neoplasia de origem em macrófagos do baço ou da medula óssea. Causa uma anemia regenerativa moderada a



grave. É uma anemia hemolítica mas não imunomediada, com outras alterações associadas, como trombocitopenia, hipoalbuminemia e redução da produção de colesterol pelo fígado. Outras neoplasias que podem fazer eritrofagocitose são hemangiossarcoma, osteossarcoma, mastocitoma e linfoma de células T.

4. Anemia microangiopática

É uma anemia hemolítica mas não imunomediada. Pode ser observada alterações morfológicas das hemácias no esfregaço sanguíneo chamada poiquilocitose (necessário o patologista clínico avaliar a lâmina). Normalmente esse tipo de anemia é observada no hemangiossarcoma e carcinoma inflamatório.

5. Anemia por mieloftise ou hipoplasia

Diminuição da produção de hemácias pela medula óssea, que pode ser causada por:

- invasão local da M.O. pelas células tumorais (mieloftise),
- secundária a tumores produtores de estrógeno, o qual causa hipoplasia ou aplasia da M.O. (neoplasias testiculares ou ovarianas) – nesse caso não necessariamente a dosagem sérica de estrógeno estará elevada pois a liberação do estrógeno pelo tumor é de forma pulsátil; recomenda-se dosagem seriada,
- hipoplasia / aplasia secundário à quimioterapia.

6. Anemia por perda sanguínea

Ocorre uma perda crônica de sangue pelo tumor que pode levar a uma anemia microcítica hipocrômica. Os sinais podem ser evidentes ou silenciosos. Alguns exemplos: hemangiossarcoma, neoplasias do trato gastrointestinal, neoplasias hepáticas (ruptura), mastocitoma (quando degranula causa úlceras no trato gastrointestinal), neoplasias cutâneas ulceradas, neoplasias vesicais, neoplasias da cavidade nasal e cavidade oral.

SÍNDROMES HEMATOLÓGICAS – **Distúrbios da série branca**

1. Neutrofilia



Pode chegar a 90 mil leucócitos ou mais, sem desvio à esquerda. Antibiótico não é necessário. O tratamento é a remoção ou o controle do tumor, pois a célula neoplásica libera fator estimulante de colônia de granulócitos. Porém, devemos também lembrar que inflamação, infecção ou necrose são eventos comuns em determinadas neoplasias.

2. Eosinofilia

Hipereosinofilia paraneoplásica não é muito comum na medicina veterinária. Algumas neoplasias que podem causar eosinofilia são: linfoma intestinal de células T, mastocitoma, leucemia de eosinófilo.

Eosinofilia de 3 a 4 mil/uL pode ser secundária a processos alérgicos. Eosinofilia acima de 20 a 40 mil/uL, a causa mais comum é o câncer.

É difícil diferenciar uma síndrome hipereosinofílica causada pela síndrome paraneoplásica de uma leucemia de eosinófilos.

SÍNDROMES HEMATOLÓGICAS – **Distúrbios de plaquetas**

1. Trombocitopenia

36% dos pacientes oncológicos apresentam trombocitopenia e desses, 58% ocorre em cães com neoplasias hematopoiéticas. Existem quatro mecanismos para a ocorrência de trombocitopenia em pacientes oncológicos:

- redução da produção pela medula óssea, secundário a mielofitose ou hipoplasia.
- aumento na destruição das plaquetas no sangue periférico (trombocitopenia imunomediada).
- aumento no consumo plaquetário (hemorragias, vasculite...).
- em casos de esplenomegalia, onde ocorre o sequestro das plaquetas.

Esses quatro mecanismos podem ocorrer isolados ou simultaneamente.

Em casos de trombocitopenias muito acentuadas (<50 mil/uL), considerar aumento na destruição ou redução na produção (difícilmente por sequestro).



Na leucemia, devido a maior produção de células neoplásicas, haverá menor produção de plaquetas. Isso é observado em 80% dos casos de leucemias agudas. Leucemias crônicas levam a trombocitopenias mais discretas.

Lembrar sempre se excluir outras causas de trombocitopenia.

2. Trombocitose

- as neoplasias geram um processo inflamatório, liberação de IL-6, que estimula a produção de trombopoetina pelo fígado, estimulando a medula óssea para a produção de plaquetas.
- uso de corticóides, hiperadrenocorticismos - o cortisol aumenta a liberação de plaquetas.
- após esplenectomia ocorre uma trombocitose rebote.
- alguns fármacos como epinefrina (causa espenocontração e liberação de plaquetas armazenadas no baço) e vincristina (causa trombocitose porém as plaquetas não são funcionais).
- efeito rebote após trombocitopenias importantes.
- efeito rebote após quimioterapia.
- Secundário a anemias regenerativas, pois a eritropoetina apresenta estrutura semelhante a trombopoetina, estimulando também a produção de plaquetas.

CUIDADO: RISCO DE FORMAÇÃO DE TROMBOS com valores de plaquetas acima de 1 milhão/uL. Tratamento: Clopidogrel – inibe a agregação plaquetária.

3. Distúrbios da hemostasia

Em pacientes oncológicos, a **hipercoagulação** é mais comum, tendo maiores chances de formação de trombos. Dependendo do tipo do tumor, a prevalência chega a 30% em humanos.

Alguns mecanismos para a ocorrência de trombo:

- aumento na expressão de moléculas pró-coagulantes pelas células neoplásicas (fator tecidual).



- alteração no fluxo sanguíneo com maior chance de agregação plaquetária (secundário a eritrocitose ou aumento na viscosidade sanguínea, como ocorre nas leucemias).
- formação de trombos secundário a trombocitose paraneoplásica.
- produção de trombina pelas células tumorais.
- inibição do ativador do plasminogênio

Os tumores mais associados com tromboembolismo: Carcinomas.

Exceção: mieloma múltiplo, onde há maior risco de hemorragias. A hiperviscosidade sanguínea que ocorre no mieloma múltiplo inibe a agregação plaquetária.

SÍNDROMES QUE AFETAM O METABOLISMO – **Hipercalcemia**

Cálcio total >12 mg/dL e cálcio ionizado > 1,4mmol/L.

Câncer é a causa mais comum de hipercalcemia. Ocorre em 2/3 dos cães e 1/3 dos gatos com neoplasia. Sinais clínicos da hipercalcemia:

- Renal: poliúria e polidipsia (compensatória), azotemia, diminuição do fluxo sanguíneo renal
- Neuromuscular: fraqueza muscular, letargia, tremores - diminuição da excitabilidade
- Trato gastrointestinal: vômito, inapetência, constipação – diminui contratilidade do músculo liso, calcificação distrófica do TGI
- Cardiovascular: bradicardia, arritmias – calcificação distrófica do coração

Considerar outras causas de hiperclacemia:

- Hiperparatireoidismo primário
- Hipoadrenocorticism
- Doença renal
- Idiopático (gatos)
- Intoxicação por Vitamina D
- Osteólise (osteopatia, osteomielite)
- espúrio: erro laboratorial (hemólise, lipemia)



Neoplasias que causam hipercalcemia: neoplasias hematopoiéticas, timoma, mieloma múltiplo, carcinoma da glândula apócrina do saco anal, neoplasias da paratireoide.

SÍNDROMES QUE AFETAM O METABOLISMO – **Febre**

Ocorre em vários tipos de câncer secundário a produção de citocinas que coordenam componentes autonômicos, endócrinos e de comportamento da resposta à febre. Incidência desconhecida na veterinária; em humanos, 1/3 dos casos de febre de origem desconhecida é causada por câncer.

Avaliar a presença de infecção: pacientes com câncer, neutropênico e com febre: emergência, não é síndrome paraneoplásica. Câncer sem infecção e presença de febre: síndrome paraneoplásica.

Descartar outras causas de febre.

SÍNDROMES QUE AFETAM O METABOLISMO – **Hiperglobulinemia**

Principais neoplasias que causam hiperglobulinemia: mieloma múltiplo (95% dos casos), linfomas de células B, leucemia linfocítica B, plasmocitoma extramedular.

A hiperglobulinemia acarreta hiperviscosidade sanguínea, a qual gera hipóxia tecidual, alterações da coagulação, ataxia, depressão, demência, insuficiência cardíaca congestiva, convulsão, coma, poliúria, polidipsia, susceptibilidade a infecções, hemorragias e desordens oculares.

SÍNDROMES QUE AFETAM O METABOLISMO – **Hipoglicemia**

Mecanismo mais frequente da hipoglicemia no câncer: produção de IGF-2 pelas células neoplásicas. Outros mecanismos envolvem hipermetabolismo da glicose, produção de substâncias que estimulam a liberação de insulina, proliferação de receptos de insulina.

Principais neoplasias: Insulinoma (pode ser visível ou não ao ultrassom), neoplasias hepáticas primárias, neoplasias da musculatura lisa e, menos frequentemente,



hemangiossarcoma, linfoma, leucemia linfocítica, carcinoma mamário, melanoma, plasmocitoma, adenocarcinoma renal e de glândula salivar.

SÍNDROMES QUE AFETAM O METABOLISMO – **Caquexia**

A caquexia é uma síndrome caracterizada pela perda de peso e massa muscular progressiva e involuntária, associada a anorexia e distúrbios do metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos.

A desnutrição está presente na maioria dos pacientes oncológicos humanos. Cerca de 2/3 dos pacientes com câncer morrem por desnutrição, apresentam menor resposta ao tratamento, queda na qualidade de vida, maior morbidade e mortalidade.

69% dos cães e 91% dos gatos apresentam perda de peso no momento do diagnóstico. É um indicador prognóstico negativo, com menor sobrevida do que os pacientes com peso normal.

A presença de tumor gera fatores catabólicos resultando em uma situação de hipermetabolismo com elevação do gasto energético de repouso, somado a anorexia normalmente apresentada pelo paciente.