

Relato de Caso

Adenocarcinoma pulmonar, dermatomiosite e síndrome miastênica de Lambert-Eaton: uma rara associação*

Lung adenocarcinoma, dermatomyositis, and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a rare combination

Fernanda Manente Milanez¹, Carlos Alberto de Castro Pereira², Pedro Henrique Duccini Mendes Trindade¹, Ricardo Milinavicius², Ester Nei Aparecida Martins Coletta³

Resumo

A incidência das neoplasias pulmonares vem aumentando no Brasil e no mundo, provavelmente como resultado do aumento do tabagismo. Com o maior número de casos, surgem as apresentações atípicas. Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, 66 anos, tabagista e hipertenso, que apresentava quadro de fraqueza muscular proximal progressiva e, em dois meses, evoluiu com disfagia para alimentos sólidos, disфонia e lesões cutâneas em forma de "V" no tórax. O radiograma de tórax mostrou um nódulo pulmonar espiculado no lobo superior direito. A análise bioquímica revelou aumento da creatinoquinase. Após exames complementares e biópsias, o paciente foi submetido à lobectomia superior direita. A histopatologia evidenciou um adenocarcinoma moderadamente diferenciado. A análise global do caso e a revisão de literatura permitem sugerir que o quadro clínico do paciente era resultante da sobreposição de duas síndromes paraneoplásicas, a saber, a dermatomiosite e a síndrome miastênica de Lambert-Eaton, secundárias a um adenocarcinoma pulmonar.

Descritores: Neoplasias pulmonares; Síndromes paraneoplásicas; Dermatomiosite; Síndrome miastênica de Lambert-Eaton; Adenocarcinoma.

Abstract

The incidence of lung neoplasms is increasing in Brazil and in the world, probably as a result of the increase in smoking. Due to the greater number of cases, atypical presentations appear. We report the case of a 66-year-old hypertensive male smoker who presented progressive proximal muscular weakness and, in two months, evolved to dysphagia, dysphonia, and V-shaped skin lesions on the chest. A chest X-ray showed a spiculated pulmonary nodule in the right upper lobe. The biochemical analysis revealed elevated creatine kinase levels. After complementary tests and biopsies, the patient underwent right upper lobectomy. Histopathology showed a moderately differentiated adenocarcinoma. The overall analysis of the case and a review of the literature allow us to suggest that the clinical profile of the patient was a result of an overlap of two paraneoplastic syndromes (dermatomyositis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome) secondary to lung adenocarcinoma.

Keywords: Lung neoplasms; Paraneoplastic syndromes; Dermatomyositis; Lambert-Eaton myasthenic syndrome; Adenocarcinoma.

Introdução

A Organização Mundial de Saúde registrou um total de 6 milhões de pacientes com câncer em todo o mundo no ano de 2000. De acordo com esses dados, o câncer de pulmão foi o mais prevalente, com aproximadamente 1 milhão de casos.⁽¹⁾ Com a maior prevalência da doença, surgem manifestações anteriormente pouco vistas. Descrevemos o caso clínico de um paciente com adenocarcinoma pulmonar que apresentou, concomitantemente, dermatomiosite e síndrome miastênica de Lambert-Eaton (SMLE).

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, 66 anos, iniciou, há dois meses, quadro de disfagia para alimentos sólidos e fraqueza muscular proximal simétrica, com dificuldade para subir escadas e elevar os braços. Há uma semana, apresentou disфонia, piora da disfagia e lesões de pele eritematosas, descamativas, pouco pruriginosas e em forma de "V" distribuídas na região anterior e posterior do tórax. Referia emagrecimento inapropriado de 10 kg nos últimos três meses. O paciente era hipertenso mal controlado há

* Trabalho realizado no Departamento de Doenças do Aparelho Respiratório do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira – HSPE/FMO – São Paulo (SP) Brasil.

1. Médico Residente. Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira – HSPE/FMO – São Paulo (SP) Brasil.

2. Médico do Departamento de Doenças do Aparelho Respiratório. Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira – HSPE/FMO – São Paulo (SP) Brasil.

3. Médica do Departamento de Patologia. Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira – HSPE/FMO – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Fernanda Manente Milanez. Hospital do Servidor Público Estadual, Departamento de Doenças do Aparelho Respiratório, 10º andar, Av. Ibirapuera, 981, Bairro Vila Clementino, CEP 04029-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel 55 11 5088-8292. E-mail: femanente@terra.com.br

Recebido para publicação em 15/5/2007. Aprovado, após revisão, em 31/7/2007.



Figura 1 - Tomografia computadorizada de tórax mostrando nódulo espiculado no lobo pulmonar superior direito.

25 anos e tabagista de 50 anos/maço. Além disso, apresentava hemiparesia esquerda como seqüela de acidente vascular cerebral há 19 anos.

Ao exame físico apresentava disartria e disfonia. A avaliação da força muscular foi a seguinte: força muscular proximal em membro superior direito grau 3 (vence a gravidade sem resistência) e distal grau 5 (normal), força muscular proximal em membro superior esquerdo grau 3 e distal grau 4+ (vence a gravidade contra uma resistência moderada), força muscular proximal em membro inferior direito grau 3 e distal grau 5 e força muscular proximal em membro inferior esquerdo grau 3 e distal grau 4+.⁽²⁾ O paciente também apresentava sinal de Babinski à esquerda e lesões exantemáticas pouco descamativas em "V" no tórax anterior e posterior.

Os exames laboratoriais apresentaram os seguintes resultados: creatinoquinase de 898 U/L (ref. \leq 174 U/L), aspartato aminotransferase de 76 U/L (ref. \leq 35 U/L), fator anti-nuclear (FAN) em células HEP-2 de 1:160 (pontilhado fino) e

anticorpos anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-Sm, anti-RNP e fator reumatóide não reagentes. O radiograma de tórax mostrou um nódulo pulmonar espiculado com 2,0 cm de diâmetro em campo pulmonar superior direito. A tomografia computadorizada de tórax revelou uma imagem nodular espiculada, densa, em ápice pulmonar direito e com estriações em direção à pleura (Figura 1). Os resultados da endoscopia digestiva alta, da broncoscopia e da prova de função pulmonar foram normais. Os resultados dos outros exames de relevância são apresentados no Quadro 1.

Foi feito o diagnóstico provável de neoplasia pulmonar com manifestações clínicas da sobreposição de duas síndromes paraneoplásicas: a dermatomiosite e a SMLE.

O paciente foi submetido à lobectomia superior direita com linfadenectomia mediastinal. A análise histopatológica mostrou adenocarcinoma moderadamente diferenciado com estadiamento patológico T1 N2 Mx (Figura 2).

No pós-operatório, evoluiu com melhora parcial e espontânea das lesões de pele e da disfagia. Após 15 dias, desenvolveu pneumonia hospitalar e, posteriormente, choque séptico, falecendo 60 dias após o procedimento cirúrgico.

Discussão

No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer revelam que o câncer de pulmão é o segundo em incidência entre os homens e o terceiro entre as mulheres, elevando-se no sexo feminino pelo aumento do tabagismo. O câncer de pulmão atingiu 27.170 brasileiros (17.850 homens e 9.320 mulheres) em 2006.⁽³⁾

O câncer de pulmão, em 90% das vezes, é representado por quatro tipos histológicos: o carcinoma

Quadro 1 - Descrição dos exames complementares realizados.

Manometria esofágica	Hipotonia do esfíncter esofágico superior (pressão média de 26,1 mmHg; ref. 29-102 mmHg) e da faringe. Corpo esofágico e esfíncter esofágico inferior com pressão e relaxamento normais.
Biópsia de pele	Edema da derme papilar associado a extensa deposição de mucina e presença de espessamento focal da membrana basal com pesquisa de CD20 negativa.
Biópsia muscular	Miopatia inflamatória leve com infiltrados inflamatórios perivasculares e atrofia focal de fibras.
Eletroneuromiografia e teste de fadiga muscular	Resultados compatíveis com miopatia moderada associada a padrão sugestivo de síndrome miastênica de Lambert-Eaton.

epidermóide, o adenocarcinoma, o carcinoma de grandes células e o carcinoma de células pequenas. Do ponto de vista prático, para o tratamento, os portadores de câncer de pulmão são divididos em dois grupos: os que têm câncer de pulmão pequenas células e os que têm câncer de pulmão não-pequenas células.^(4,5)

As manifestações clínicas podem estar relacionadas à localização do tumor primário, à invasão das estruturas adjacentes, à presença de metástases e às manifestações paraneoplásicas.⁽⁴⁻⁷⁾ O adenocarcinoma é o tipo histológico mais comumente encontrado entre os não-fumantes e entre as mulheres, sendo caracterizado pela localização periférica e pelo aparecimento precoce das metástases.⁽⁵⁾ Além disso, pode se manifestar por meio de síndromes paraneoplásicas, dentre as quais a osteoartropatia hipertrófica é a mais comum.⁽⁴⁾

O paciente em questão difere das descrições habituais encontradas na literatura por ser homem, tabagista e ter desenvolvido um adenocarcinoma pulmonar com manifestações clínicas da sobreposição de duas síndromes paraneoplásicas incomuns.

A dermatomiosite inclui um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias que afeta a pele e os músculos esqueléticos.⁽⁸⁾ O quadro clínico clássico é definido por comprometimento cutâneo característico e fraqueza proximal progressiva, associados ao aumento das enzimas musculares e a eletromiografia e biópsia muscular sugestivas.⁽⁹⁾

As manifestações cutâneas incluem o helioptropo (*rash* de coloração eritemato-violácea com distribuição simétrica periorbital) e as pápulas de Gottron (pápulas ou máculas violáceas dispostas nas

superfícies extensoras das articulações metacarpo-falangianas e interfalangianas proximais e distais). Outras manifestações, como as mãos de mecânico ou o *rash* cutâneo em “V” na região anterior e posterior do tórax, podem ocorrer.^(7,10,11) A biópsia de pele pode mostrar inflamação crônica perivascular e perianexial, sendo comum o encontro de depósitos de mucina.⁽¹²⁾ Células CD4+ podem ser encontradas na derme.⁽¹¹⁾

Suspeita-se de comprometimento muscular diante do relato de uma fraqueza simétrica, proximal e progressiva, manifestando-se como uma incapacidade de subir escadas ou elevar os braços.^(10,11,13) As enzimas musculares geralmente estão elevadas. A mais específica é a creatinoquinase, a qual guarda relação com a gravidade da doença.⁽¹¹⁾ Com a evolução, é comum a presença de disfagia e disfonia pelo comprometimento da musculatura estriada da faringe e do esôfago proximal, o que denota um pior prognóstico pela maior incidência de complicações broncoaspirativas.^(10,11) À biópsia muscular, encontram-se infiltrado inflamatório perto de vasos e fibras musculares e atrofia das fibras nas periferias dos fascículos.⁽¹¹⁾

A pesquisa de auto-anticorpos mostra um FAN geralmente positivo, porém o resultado não guarda relação com o diagnóstico ou o prognóstico.⁽¹¹⁾ O anti-Mi2 é específico para dermatomiosite, porém pouco sensível (positivo em 25% dos casos).^(8,11)

A associação entre dermatomiosite e neoplasia é conhecida, porém ainda pouco compreendida.⁽¹³⁻¹⁶⁾ A neoplasia pode preceder a miosite, surgir conjuntamente ou ser diagnosticada após sua manifestação clínica, com maior frequência nos três primeiros anos após o diagnóstico.^(7,13,15-17) Em alguns casos, a dermatomiosite segue o curso clínico da neoplasia subjacente, sendo que ambas se manifestam conjuntamente e a primeira melhora com o tratamento da segunda, o que sugere uma associação paraneoplásica entre ambas.^(8,10,13,14,17)

A presença de neoplasia oculta deve fazer parte da investigação de todo paciente com diagnóstico de dermatomiosite.^(13,15) Em uma análise retrospectiva de 618 pacientes com diagnóstico de dermatomiosite, foram relatados 198 cânceres (32% dos pacientes), sendo que em 83 (7%) dos pacientes o diagnóstico das duas doenças foi feito concomitantemente.⁽¹⁷⁾ A investigação de uma possível neoplasia deve ser direcionada segundo a epidemiologia local, os fatores de risco, a idade (maior risco acima dos 50 anos) e o sexo.^(10,13,15,16)

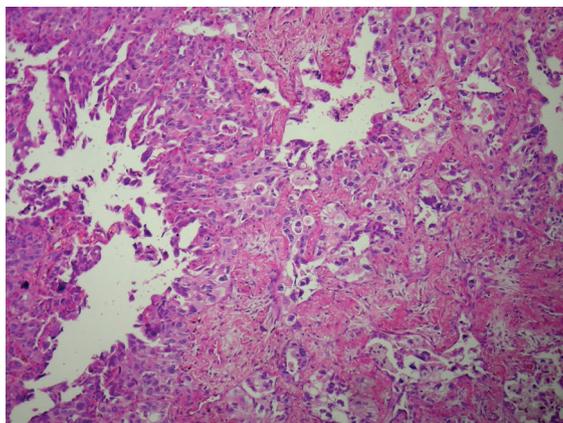


Figura 2 – Adenocarcinoma pulmonar com padrão acinar. H&E, 100x.

A relação entre câncer de pulmão e doenças do tecido conectivo já foi descrita anteriormente, sendo que as incidências de artrite reumatóide, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico e dermatomiosite são variáveis.^(15,16) Em um trabalho que estudou 153 casos de câncer de pulmão associado à doença do tecido conectivo, 21 (13%) tinham dermatomiosite e 3 (2%), polimiosite. Na análise epidemiológica do grupo em questão, viu-se um predomínio de homens (19/24; 79%) com idade média de 57 anos. Quanto ao tipo histológico, houve uma maior prevalência de carcinoma de pequenas células (7/24; 29%) e carcinoma epidermóide (5/24; 20%), sendo que somente 8,3% (2/24) dos cânceres relatados eram adenocarcinoma.^(15,16) Na maioria dos pacientes a dermatomiosite ou a polimiosite foi diagnosticada um pouco antes ou conjuntamente com o câncer de pulmão.⁽¹⁶⁾

A SMLE é caracterizada por um defeito na liberação da acetilcolina no sistema nervoso autônomo e nos terminais pré-sinápticos da junção neuromuscular.^(7,18) A fadigabilidade muscular proximal de instalação insidiosa é a manifestação mais freqüente.^(7,18) Podem-se encontrar atrofia, hiporreflexia e um transitório acometimento de pares cranianos, manifestando-se como diplopia, ptose ou disfagia.⁽¹⁸⁾

O diagnóstico deve ser confirmado por meio da eletroneuromiografia, a qual demonstra alterações características da SMLE.^(7,18) No caso da SMLE paraneoplásica, a ressecção do tumor, aliada à quimioterapia ou à radioterapia, resulta, em grande parte, na normalização dos achados eletroneuromiográficos e na regressão das manifestações clínicas.^(7,18,19)

A SMLE tem associação com o câncer de pulmão pequenas células em 50 a 70% dos casos, enquanto outras malignidades, como o câncer de pulmão não-pequenas células e a neoplasia de cérvix uterina, próstata e linfoma, são menos freqüentes.^(7,19)

As lesões cutâneas apresentadas pelo paciente, a manometria esofágica evidenciando hipotonia do esfíncter esofágico superior, a biópsia muscular mostrando alterações compatíveis com miopatia associada ao aumento das enzimas musculares e a positividade do FAN corroboram o diagnóstico de dermatomiosite. Da mesma forma, os achados da eletroneuromiografia são característicos da SMLE.

Diante do exposto, é possível correlacionar o quadro clínico de astenia, fraqueza muscular proximal e disfagia apresentado pelo paciente como sendo resultante da sobreposição das duas síndromes relatadas, ambas de natureza paraneoplásica, secundárias a um adenocarcinoma pulmonar.

Referências

1. GLOBOCAN 2000. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Version 1.0. Lyon: IARC Press; 2001.
2. Miller DW, Hahn JF. General methods of clinical examination. In: Youmans JR, editor. Neurological Surgery: A Comprehensive Reference Guide to the Diagnosis and Management of Neurosurgical Problems. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1996. p. 31-32.
3. Estimativas para o ano de 2006 de números de casos novos por câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária (Brasil). In: Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2005. p. 39-40.
4. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;75(1):56-63.
5. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet*. 2000;355(9202):479-85.
6. Koler RA, Montemarano A. Dermatomyositis. *Am Fam Physician*. 2001;64(9):1565-72.
7. Lin JT, Lachmann E. Lambert-eaton myasthenic syndrome: a case report and review of the literature. *J Womens Health (Larchmt)*. 2002;11(10):849-55.
8. Dourmishev LA, Dourmishev AL, Schwartz RA. Dermatomyositis: cutaneous manifestations of its variants. *Int J Dermatol*. 2002;41(10):625-30.
9. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-7.
10. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet*. 2000;355(9197):53-7.
11. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971-82.
12. del Pozo J, Almagro M, Martínez W, Yebra-Pimentel MT, García-Silva J, Peña-Penabad C, et al. Dermatomyositis and mucinosis. *Int J Dermatol*. 2001;40(2):120-4.
13. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14(3):515-33.
14. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol*. 2005;23(3):301-6.
15. Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Lung cancer associated with several connective tissue diseases: with a review of literature. *Rheumatol Int*. 2001;21(3):106-11.
16. Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Yang Y, Fukunaga Y, Hojo S, et al. Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int*. 2001;20(2):81-4.
17. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001;357(9250):96-100.
18. Stojic AS, Mekhail T, Tsao BE. Leg weakness in a 66-year-old woman: a common presentation of an uncommon disease. *Cleve Clin J Med*. 2007;74(1):23-6, 29-34.
19. de Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist*. 2006;11(3):292-305.