

DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL DISORDERS: A LITERATURE REVIEW

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

 <https://doi.org/10.56238/sevened2025.026-020>

Marina Cruz Elias Viana
Luana de Oliveira Pariz
Maria Fernanda do Amaral Mendes
Lívia Ferreira Silva Verzola

RESUMO

Introdução: As síndromes paraneoplásicas são um conjunto de sinais e sintomas associados ao processo cancerígeno que não se relacionam aos efeitos físicos do tumor, isto é, efeitos locais e metastáticos. Estima-se que acometimentos neurológicos paraneoplásicos estejam presentes em 1% dos pacientes com tumores em todo o mundo, abrangendo tanto o sistema nervoso central quanto o periférico. **Objetivo:** Elencar as principais síndromes neurológicas paraneoplásicas, abordando as suas manifestações clínicas e aspectos fisiopatológicos das mesmas. **Método:** Revisão integrativa realizada entre maio e junho de 2024 em publicações de artigos científicos originais encontrados nas bases eletrônicas BVS, LILACS, GOOGLE ACADÊMICO, PUBMED e SciELO, nas línguas espanhola, inglesa e portuguesa, utilizando critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Obteve-se um total de 133 artigos, dos quais 126 foram excluídos após a leitura do título, do resumo e do texto completo, restando 7 artigos para compor esta revisão. Os estudos mostraram que a degeneração cerebelar subaguda é a mais comum das paraneoplasias neurológicas, estando envolvidos nos seus mecanismos fisiopatológicos a produção de hormônios, peptídeos, citocinas ou reações imunológicas cruzadas entres os tecidos sadio e tumoral. **Conclusão:** As manifestações neurológicas na forma de síndromes paraneoplásicas, apesar de raras, assumem particular importância quando ocorrem como primeira manifestação de um tumor desconhecido, permitindo o diagnóstico de uma neoplasia em um estágio precoce.

Palavras-chave: Neoplasia. Sistema Nervoso. Sinais e sintomas. Síndrome Paraneoplásica. Revisão.

ABSTRACT

Introduction: Paraneoplastic syndromes are a set of signs and symptoms associated with the cancerous process that are not related to the physical effects of the tumor, that is, local and metastatic effects. It is estimated that paraneoplastic neurological disorders are present in 1% of patients with tumors worldwide, covering both the central and peripheral nervous systems. **Objective:** List the main paraneoplastic neurological syndromes, addressing their clinical manifestations and pathophysiological aspects. **Method:** Integrative review carried out between May and June 2024 on publications of original scientific articles found in the electronic databases BVS, LILACS, GOOGLE ACADÊMICO, PUBMED and SciELO, in Spanish, English and Portuguese, using inclusion and exclusion criteria. **Results:** A total of 133 articles were obtained, of which 126 were excluded after reading the title, abstract and full text, leaving 7 articles to compose this review. Studies have shown that subacute cerebellar degeneration is the most common of neurological paraneoplasms, with the production of hormones, peptides, cytokines or cross-immunological reactions between healthy and



tumor tissues being involved in its pathophysiological mechanisms. **Conclusion:** Neurological manifestations in the form of paraneoplastic syndromes, although rare, assume particular importance when they occur as the first manifestation of an unknown tumor, allowing the diagnosis of a neoplasm at an early stage.

Keywords: Neoplasm. Nervous system. Signs and symptoms. Paraneoplastic Syndrome. Review.

RESUMEN

Introducción: Los síndromes paraneoplásicos son un conjunto de signos y síntomas asociados al proceso canceroso que no se relacionan con los efectos físicos del tumor, es decir, efectos locales y metastásicos. Se estima que la afectación neurológica paraneoplásica está presente en el 1% de los pacientes con tumores a nivel mundial, abarcando tanto el sistema nervioso central como el periférico.

Objetivo: Enumerar los principales síndromes neurológicos paraneoplásicos, abordando sus manifestaciones clínicas y aspectos fisiopatológicos. **Método:** Revisión integrativa realizada entre mayo y junio de 2024 en publicaciones de artículos científicos originales encontrados en las bases de datos electrónicas BVS, LILACS, GOOGLE ACADEMICO, PUBMED y SciELO, en español, inglés y portugués, utilizando criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Se obtuvieron 133 artículos, de los cuales 126 fueron excluidos después de leer el título, el resumen y el texto completo, dejando 7 artículos para componer esta revisión. Estudios han demostrado que la degeneración cerebelosa subaguda es la paraneoplasia neurológica más común, y sus mecanismos fisiopatológicos involucran la producción de hormonas, péptidos, citocinas o reacciones inmunológicas cruzadas entre tejidos sanos y tumorales. **Conclusión:** Las manifestaciones neurológicas en forma de síndromes paraneoplásicos, aunque poco frecuentes, son particularmente importantes cuando se presentan como la primera manifestación de un tumor desconocido, lo que permite el diagnóstico de una neoplasia en una etapa temprana.

Palabras clave: Neoplasia. Sistema nervioso. Signos y síntomas. Síndrome paraneoplásico. Revisión.

1 INTRODUÇÃO

As síndromes paraneoplásicas formam um grupo de eventos clínicos associados a tumores malignos, não diretamente relacionados a um efeito físico do tumor primário ou de lesões metastáticas, infecções, isquemia, déficit metabólico ou nutricional, cirurgia ou outras formas de tratamento. Estima-se que a ocorrência de síndromes paraneoplásicas seja de até 8% dos pacientes com câncer, embora esses números venham crescendo com o aumento da incidência de câncer na população¹. As síndromes paraneoplásicas neurológicas podem envolver qualquer nível do sistema nervoso, seja ele central ou periférico, podendo ser classificadas de acordo com a localização da manifestação predominante. A sua incidência é de cerca de 1% em pacientes portadores de câncer sistêmico e estão associadas ao carcinoma de pequenas células de pulmão em cerca de 50% dos casos. Outros tumores associados a essas síndromes são os que expressam proteínas neuroendócrinas ou órgãos os quais desempenham funções imunoreguladoras².

Por conseguinte, essas síndromes estão associadas a uma enorme variedade de sintomas, os quais, na maioria dos casos, apresentam início subagudo, evoluindo ao longo de semanas ou meses. Depois de os sintomas iniciarem-se, o câncer pode ser demasiado pequeno para que seja detectado, podendo passar despercebido durante anos. Nos casos típicos, há uma predominância das manifestações clínicas como ataxia cerebelar, disfagia, disfunções autonômicas, neuropatias sensoriais e até mesmo alterações progressivas de personalidade e humor. Tal exuberância de sinais e sintomas torna o diagnóstico diferencial das síndromes paraneoplásicas neurológicas extremamente complexo, exigindo um alto índice de suspeição por parte do profissional da saúde³.

Paralelamente, entre as apresentações mais comuns das síndromes paraneoplásicas neurológicas, encontra-se a degeneração cerebelar subaguda, a qual pode se manifestar mais frequentemente em tumores como carcinoma de pequenas células de pulmão, tumores ginecológicos incluindo mama e linfoma de Hodgkin. Os sintomas quase sempre são precedidos por pródomos como tontura, náuseas e vômitos, evoluindo posteriormente com alterações de marcha, dislalia, diplopia, nistagmo, entre outros menos comuns^{1,4}. Ademais, a degeneração cerebelar paraneoplásica está associada a vários anticorpos antineuronais, tais como o anti-Yo (também conhecido como PCA-1), anti-Tr (PCA-Tr) e anti-mGluR1 (receptor 1 metabotrópico do glutamato), os quais atacam proteínas expressas pelas células de Purkinge cerebelares^{1,5}.

Além do mais, outra importante paraneoplasia neurológica é a encefalite/mielite, a qual pode comprometer áreas como o sistema límbico (cursando com encefalite límbica), tronco encefálico (causando sintomas bulbares) e medula espinhal. Quando houver acometimento de mais de uma área em presença de uma neoplasia maligna provável, a condição será conhecida como encefalomielite paraneoplásica³. Como manifestações clínicas da encefalite límbica, espera-se encontrar delirium e demência com déficit grave de memória, facilmente confundidos com distúrbios psiquiátricos, além

de crises epilépticas ocasionais. Concomitantemente, a encefalite do tronco encefálico cursa mais frequentemente com disfunções de nervos cranianos, provocando distúrbios oculomotores (nistagmo, paralisia do olhar vertical supranuclear), anormalidades respiratórias, entre outros sintomas. Os anticorpos mais envolvidos com o desenvolvimento da patologia em questão são o anti-Hu, anti-CV2/CRPm5 (anticorpo da proteína mediadora de resposta a colapsina) e antianfifisina⁶.

Adicionalmente, para complementar o escopo das síndromes paraneoplásicas neurológicas que ocorrem mais raramente, tem-se as neuronopatias sensitivas, as quais causam perda progressiva de todas as modalidades sensitivas como consequência da destruição inflamatória ou autoimune dos gânglios das raízes dorsais. O primeiro sintoma a aparecer geralmente é a neuropatia dolorosa, podendo vir acompanhada de ataxia sensitiva grave, além de um possível acometimento dos nervos cranianos, sendo tais acometimentos assimétricos na maior parte dos casos. O anticorpo mais frequentemente associado é o anti-Hu. O anticorpo anti-CRMP5/CV2 também pode ser encontrado. Nesses pacientes, entretanto, o quadro clínico está mais associado a ataxia cerebelar^{3,7}.

Quanto as manifestações oftalmológicas, pode-se citar a opsoclonia-mioclonia, caracterizada por movimentos caóticos dos olhos (arrítmicos, irregulares quanto a direção e com movimentos musculares miotônicos associados). Importante enfatizar que a opsoclonia-mioclonia é raramente causada por um processo paraneoplásico, fazendo-se mister a investigação de demais etiologias. Outras formas de acometimento visual são a retinopatia associada ao câncer, cuja etiologia mais comum é um anticorpo dirigido contra a recoverina (uma proteína fotorreceptora que se liga ao cálcio) e a neuropatia óptica a qual causa perda visual subaguda, indolor e bilateral^{1,8}.

Por fim, pode-se citar os distúrbios neuromusculares como, por exemplo a miastenia gravis, comprovadamente associada ao timoma, além de sua variante, a Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton (SMLE), associada ao carcinoma de pulmão de pequenas células. Esta é causada por anticorpos dirigidos contra o canal de cálcio regulado por voltagem (VGCC), sendo o anticorpo anti-Sox1 também um marcador de SMLE paraneoplásica. Além disso, cerca de 20% dos pacientes com dermatomiosite iniciada depois dos 40 anos de idade têm algum tumor associado e estudos atuais também indicam a paraneoplasia como uma possível etiologia para a Síndrome de Guillain-Barré^{7,9}.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho em questão trata-se de uma revisão de literatura, apresentando como perguntas norteadoras: Quais as principais síndromes neurológicas paraneoplásicas? Quais são os dados epidemiológicos referentes a essas doenças? Quais são as suas principais manifestações clínicas? Quais são os seus principais aspectos fisiopatológicos?

O mesmo foi desenvolvido por meio de pesquisas nas seguintes bases eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS),

Scientific Eletronic Library Online – Biblioteca Científica Online (SciELO), Público/Editora Medline (PUBMED) e GOOGLE ACADÊMICO. Os descritores para a pesquisa foram obtidos através de uma consulta prévia nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) Finder, sendo eles: “Síndromes paraneoplásicas”, “Síndromes paraneoplásicas do sistema nervoso” e “sinais e Sintomas”.

Para tal, os critérios de inclusão adotados foram publicações dos tipos artigos científicos contendo textos completos disponíveis nos idiomas inglês, português e espanhol e que contemplassem os objetivos da presente revisão. Não obstante, os critérios de exclusão adotados foram textos incompletos, publicações que não atendiam as perguntas norteadoras da pesquisa, bem como trabalhos os quais não preenchiam os critérios de inclusão. Os resultados obtidos foram dispostos em ordem de publicação na Tabela 1.

Tabela 1 – Estudos incluídos na revisão e suas informações básicas

Título da publicação	ANO	Base de dados	Autor
Degeneração cerebelar subaguda paraneoplásica	2000	GOOGLE ACADÊMICO	Bardy et al., 2000
Progressive encephalomyelitis with rigidity	2004	SCIELO	Spitz et al., 2004
Ataxia e coreia como manifestações de síndrome paraneoplásica	2014	GOOGLE ACADÊMICO	Oliveira et al., 2014
Síndrome de Guillain-Barré: ¿Paraneoplásico?	2019	LILACS	Santori et al., 2019
Mielite transversa como síndrome paraneoplásica em neoplasia pulmonar	2020	GOOGLE ACADÊMICO	Martins et al., 2020
Síndrome de Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia secundária à Síndrome Paraneoplásica	2022	GOOGLE ACADÊMICO	Passaglia et al., 2022
Encefalitis autoimune y síndrome paraneoplásico por teratoma maduro ovárico	2023	LILACS	Trejo et al., 2023

Fonte: Elaboradora pela autora (2024)

3 RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e a utilização das bases de dados citadas durante a metodologia do estudo, foram obtidos 133 artigos, dos quais 7 foram selecionados visto que atendiam aos requisitos propostos para a elaboração do trabalho em questão, sendo que 126 foram descartados por tangenciarem os objetivos almejados.

Bardy et al., em seu trabalho, relataram que cerca de 50% dos pacientes portadores de neoplasias sistêmicas apresentam complicações neurológicas durante o curso da doença. Segundo o

estudo, as neoplasias originadas fora do sistema nervoso podem afetar suas porções central e periférica de duas maneiras, sendo elas: mecanismos diretos (invasão direta ou metástases) e mecanismos indiretos (obstrução vascular, déficit nutricional ou metabólico, efeitos tóxicos do tratamento, síndromes paraneoplásicas). As paraneoplasias podem afetar qualquer nível do sistema nervoso e suas manifestações frequentemente antecedem a detecção do tumor. Seu diagnóstico correto depende de alto grau de suspeição por parte do médico e, por anteceder o diagnóstico da neoplasia, apresenta elevada importância por identificar e tratar precocemente o tumor, que muitas vezes é pequeno e escapa à detecção mesmo após investigações repetidas¹⁰.

Ainda sobre o panorama evidenciado por Bardy et al., pode-se estabelecer a relação entre adenocarcinoma de ovário e degeneração cerebelar paraneoplásica subaguda (DCPS). A DCPS caracteriza-se pela presença de sintomas de disfunção cerebelar tais como alterações visuais, disartria e ataxia, apresentando início subagudo e curso rapidamente progressivo, resultando em incapacidade do paciente por uma síndrome pancerebelar. As neoplasias mais comumente associadas à DCPS são o carcinoma de ovário, de mama, de pulmão (tipo pequenas células), e linfoma. Histopatologicamente, verifica-se destruição quase completa das células de Purkinje e astrogliose, podendo também haver alterações desmielinizantes nas colunas posteriores da medula espinhal. Com o intuito de descartar diagnósticos alternativos, faz-se mister a detecção de anticorpos “específicos” tais como anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-TR, e anti-NM no soro e/ou líquido, bem como demais exames de imagem¹⁰.

De acordo com Spitz et al., a encefalomielite progressiva com rigidez e mioclonia (PEWR) é uma doença rara, caracterizada por rigidez muscular, espasmos dolorosos, mioclonia e evidência de envolvimento de tronco cerebral e medula espinhal, cuja etiologia é ainda desconhecida, porém estudos atuais corroboram sua possível origem paraneoplásica, associada principalmente aos carcinomas de pequenas células de pulmão e linfoma Hodgkin. Ressalta-se o péssimo prognóstico da patologia em questão, causando a morte do paciente acometido em poucas semanas ou anos. Como aspectos fisiopatológicos, evidencia-se a elevada prevalência de anticorpos anti-GAD (descarboxilase do ácido glutâmico), além de intensa infiltração linfocítica perivascular, aumento da atividade microglial, astrogliose e perda neuronal, afetando tanto o encéfalo quanto a medula espinhal, principalmente a região cervical. Postula-se que a PEWR é uma grave doença cujo diagnóstico diferencial deve ser levantado em todos os pacientes os quais cursam com encefalomielite aguda associada a espasmos musculares e mioclonia, tornando-se essencial o rastreio para carcinoma de pequenas células de pulmão^{11,12}.

Sob o ponto de vista de Oliveira et al., estima-se que o acometimento neurológico relacionado às paraneoplasias esteja presente em cerca de 1% dos pacientes portadores de tumores, com exceção da síndrome miastênica de Eaton-Lambert, presente em 3% do câncer pulmonar de pequenas células e a síndrome miastênica, presente em 15% dos timomas. Ademais, a base fisiopatológica das

manifestações são a produção de hormônios, peptídeos, citocinas ou reações imunológicas cruzadas entre os tecidos sadio e tumoral. As principais neoplasias relacionadas a quadros neurológicos são: pulmonar (pequenas células), timoma, do aparelho ginecológico (mama e ovário) e hematológicas (linfoma). Em relação ao prognóstico das mesmas, postula-se ser ligeiramente melhor em comparação aos pacientes que não apresentam tal sintomatologia, uma vez que permite o diagnóstico mais precoce da neoplasia¹³.

Segundo os autores, a ataxia é o distúrbio de movimento mais comumente relacionado às síndromes paraneoplásicas, compondo o escopo de manifestações clínicas da DCPS. No entanto, a apresentação de coreia é incomum e, quando associada a ataxia de início subagudo, deve ser considerada no diagnóstico diferencial das neoplasias. A coreia está associada a anticorpos como CV2/CRMP5, presentes nas neoplasias pulmonares de pequenas células e timoma. Já o diagnóstico diferencial das ataxias esporádicas é extenso e abrange uma série de doenças como degeneração cerebelar alcoólica, deficiência de vitamina B1 e E, medicamentos (valproato, fenitoína, amiodarona etc.), síndrome de Miller-Fisher, ataxia associada ao GAD (descarboxilase do ácido glutâmico), doença celíaca e síndromes paraneoplásicas, sendo a história, o exame físico e exames complementares fundamentais na orientação do diagnóstico etiológico¹³.

Santori et al. ressaltam uma possível associação patogênica entre câncer e a Síndrome de Guillain-Barré (SGB), principalmente associada a linfomas. A SGB é uma polirradiculoneuropatia inflamatória aguda, caracterizada por paralisia motora, sintomas sensitivos e autonômicos mínimos, associada ao acometimento dos nervos cranianos. Na grande maioria dos casos, é precedida em cerca de 1 a 4 semana por alguma infecção respiratória ou digestiva, tanto de etiologia viral (citomegalovírus, E.Barr, entre outros) quanto bacteriana (*Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, entre outros). Os sintomas são possivelmente causados por uma desmielinização inflamatória, degeneração axonal ou ambos, além da ação de anticorpos anti-Hu, os quais podem provocar uma lesão direta imunomediada contra o corpo neuronal, explicando a possível natureza etiológica da SGB paraneoplásica, visto que tais anticorpos são comumente encontrados em portadores de carcinoma de pequenas células de pulmão, mama e próstata. Assim sendo, os autores também ressaltam a importância de se iniciar uma ampla investigação a fim de se detectar algum tipo de neoplasia oculta em pacientes com SGB atípica, principalmente quando associada a hiperproteinoorraquia (aumento dos níveis de concentração proteica no LCR)^{9,14}.

Paralelamente, Martins et al., afirmam que, para o diagnóstico das síndromes paraneoplásicas, faz-se imprescindível a comprovação de que os sintomas não provêm de efeitos diretos do tumor, tais como: metástases, infecções ou ainda da terapia medicamentosa ou radioterápica. Segundo os mesmos, existem uma grande variedade de síndromes paraneoplásicas neurológicas como, por exemplo, encefalite límbica, degeneração cerebelar, neuronopatias sensitiva e motora, neuropatias axonais,

neuropatias desmielinizantes e mielopatias necrosantes, entre outras. Os autores ressaltam que, dentre todas essas apresentações, a mielite transversa se configura como um processo incomum, cursando geralmente com paraparesia flácida e distúrbios esfínterianos ou comprometimento medular. Na maior parte dos casos, o acometimento é progressivo e ascendente, sendo o prognóstico reservado. Com o intuito de facilitar o diagnóstico da patologia em questão, pode ser realizada a dosagem de anticorpos, sendo o anticorpo anti-Hu (antineuronal nuclear) o mais frequentemente detectado. No entanto, nem todos os pacientes têm um anticorpo paraneoplásico, portanto, os resultados negativos para anticorpos não excluem o diagnóstico. Demais exames complementares, como RM e celularidade do líquido, podem contribuir para o diagnóstico diferencial, porém, na maioria dos casos, revelam apenas alterações inespecíficas, tais como edema e acometimento das estruturas de substância branca e cinzenta, além de hiperproteinorraquia¹⁵.

Em seu artigo, Passaglia et al., relatam que a Síndrome Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia (SOMA), também chamada de síndrome de Kinsbourne, também pode se apresentar como uma manifestação de paraneoplasia neurológica. A mesma é uma doença rara que cursa com opsoclonia (movimentos oculares rápidos, involuntários e multidirecionais), mioclonia (contração súbita de grupamentos musculares de membro e tronco) e ataxia, além de alterações comportamentais e distúrbios do sono. A SOMA em adultos abrange uma gama de etiologias, estando em 61% dos casos relacionada a causas infecciosas, metabólicas ou tóxicas e 39% associada a causas paraneoplásicas, principalmente relacionadas aos cânceres de pulmão, mama e gônadas. Outras entidades com as quais a SOMA pode estar associada são neuroblastomas e ganglioneuromas, podendo ser precedida por diferentes infecções virais, como vírus Coxsackie B3, vírus Epstein Barr e meningite asséptica, além de intoxicações farmacológicas, doenças desmielinizantes e trauma crânio encefálico. Em relação aos diagnósticos diferenciais, outras síndromes que podem cursar com manifestações clínicas semelhantes são a Síndrome Guillain Barré e sua variante, a Síndrome de Miller Fisher, devendo-se ser diferenciadas pela coleta líquórica, excluindo-se a dissociação proteína citológica¹⁶.

Ainda segundo Passaglia et al., o mecanismo fisiopatológico exato da SOMA não foi totalmente esclarecido, porém postula-se que seja causada por mecanismos imunológicos (humoral e celular), assim como a presença de autoanticorpos associados à SOMA paraneoplásica. A evidência do processo autoimune se deve a presença do fator de ativação de células B (BAFF) no soro e líquido cefalorraquidiano. No que se refere ao tratamento, o mesmo baseia-se em imunoterapia e, principalmente, na ressecção tumoral. O tratamento com imunossupressores tem como objetivo reduzir a formação de anticorpos, possivelmente envolvidos na fisiopatogenia, reduzindo resposta linfocitária, fagocitária e a produção de interleucinas. Nos casos refratários, a plasmaférese também pode ser utilizada como opção terapêutica¹⁶.

Trejo et al., em seus estudos, referem que cerca de 25-40% dos casos de encefalite por anticorpos contra o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAr) sejam de etiologia paraneoplásica, sendo 90% dos casos associados a teratoma de ovário. Como principais etiologias da encefalite em questão, tem -se os episódios pós virais e as encefalites autoimunes. Em relação as manifestações clínicas, os pacientes podem cursar com sintomas psiquiátricos muito semelhantes com a esquizofrenia, a saber: alucinações auditivas e visuais, delírios de perseguição, pensamento desorganizado, disfunção cognitiva, abulia, anedonia, entre outros. Além desses, quadros como convulsão, alterações de memória, instabilidade autonômica e hipoventilação central, também podem estar presentes. Os aspectos fisiopatológicos consistem na geração de anticorpos cujo alvo são a subunidade N1 de glutamato do receptor de NMDA, diminuindo a expressão de superfície do mesmo, acometendo principalmente as regiões hipocâmpais e o córtex pré-frontal. O diagnóstico definitivo consiste na detecção de IgG contra a subunidade GluN1 do NMDAr tanto no sangue quanto no LCR, sendo mais sensíveis as amostras líquóricas. Em comparação com outras encefalites autoimunes, a encefalite anti-NMDAr apresenta um melhor prognóstico. O tratamento inclui, além da ressecção tumoral, imunoterapia (esteroides, imunoglobulina intravenosa, plasmaferese)¹⁷.

4 DISCUSSÃO

O termo síndrome paraneoplásica neurológica (SPN) pode ser aplicado a qualquer disfunção neurológica em portadores de neoplasias, desde que essas disfunções não sejam causadas por efeitos diretos do tumor primário, metástases, efeitos secundários de radioterapia e/ou quimioterapia, nem como resultados de infecções ou quadros carenciais. Destas, a degeneração cerebelar subaguda, neuropatia sensitiva, dermatomiosite/polimiosite, síndrome miastênica de Eaton-Lambert, neuropatia motora subaguda e encefalite autoimune, tornam obrigatória uma investigação exaustiva em busca de um tumor primário, haja vista sua forte correlação com neoplasia oculta, antecipando e favorecendo o prognóstico de tais pacientes².

As síndromes paraneoplásicas são extremamente raras, afetando menos de 0,1% de todos os pacientes com neoplasia. As mesmas são caracterizadas por uma enorme gama de sinais e sintomas os quais, tipicamente, apresentam início subagudo, evoluindo no decorrer de semanas a meses, dificultando ainda mais o amplo leque de diagnósticos diferenciais. Paralelamente, a maior parte dos pacientes apresentam os sintomas neurológicos antes mesmo que o câncer primário seja diagnosticado, abrindo uma janela de oportunidade para que o mesmo seja detectado precocemente. Não obstante, o mesmo pode ser demasiado pequeno para ser diagnosticado, passando despercebido durante meses e, em alguns casos, sendo diagnosticado apenas à necropsia³.

Merrit et al. reafirmam que qualquer câncer pode estar associado a uma síndrome paraneoplásica, porém algumas síndromes estão associadas a tipos específicos de neoplasia, como

exemplo a íntima correlação de encefalite autoimune por anticorpos contra NMDAr e o teratoma ovariano^{3,17}. O câncer de células pulmonares pequenas (CCPP) é um dos tumores associados mais comumente às síndromes paraneoplásicas, sendo outros tumores comuns aqueles que expressam proteínas neuroendócrinas, os que afetam órgãos que desempenham funções imunorreguladoras ou os que possuem a sua origem em células produtoras de imunoglobinas³.

Em relação à patogenia das síndromes paraneoplásicas, apesar de não ser totalmente elucidada, postula-se que seja desencadeada por mecanismos imunes. Acredita-se que as neoplasias, no geral, expressem proteínas as quais normalmente são restritas ao sistema nervoso, desencadeando uma reação antigênica cruzada na qual os anticorpos dirigidos contra os antígenos neoplásicos atacam antígenos nervosos. Assim sendo, a detecção de alguns anticorpos dirigidos contra tais antígenos, tanto no sangue quanto no líquido, tornou-se um importante recurso diagnóstico das SPN. No entanto, a patogenia desses anticorpos ainda não está totalmente esclarecida e existem muitos pacientes portadores de supostas síndromes neurológicas de origem paraneoplásica que não apresentam nenhum anticorpo detectado laboratorialmente¹³.

Os mecanismos imunopatológicos atualmente propostos a fim de se compreender os danos neurológicos causados são a expressão de uma proteína neuronal (antígeno onconeural) por um tumor não envolvendo o sistema nervoso que é reconhecido pelo sistema imune como não própria. Posteriormente, tais antígenos são fagocitados por células dendríticas, as quais migram para os órgãos linfáticos locais, ativando células T CD4+, CD8+ e B antígeno-específicas, resultando em uma resposta imune cruzada. Por conseguinte, as células B ativadas diferenciam-se em plasmócitos produtores de anticorpos contra os antígenos onconeurais. Não obstante o fato de os anticorpos e as células T citotóxicas prejudicarem o crescimento tumoral, também podem atravessar a barreira hematoencefálica e atacar estruturas as quais expressam antígenos comuns ao tumor, causando inflamação, danos neuronais e morte celular¹⁸.

O diagnóstico exige um elevado nível de suspeição, uma vez que inúmeras patologias podem gerar sintomatologia bastante semelhante, tais como distúrbios autoimunes não relacionados a neoplasias, doenças cerebrovasculares, infecções do sistema nervoso, alterações tóxico-metabólicas ou doenças hereditárias. Além disso, pacientes oncológicos por si só podem apresentar acometimento neurológico por uma série de mecanismos complementares à paraneoplasia, como metástases cerebrais, doença leptomeníngea, compressão nervosa ou da medula espinhal e efeitos adversos de tratamentos como radioterapia e quimioterapia (cisplatina, taxanos, entre outros).

Paralelamente, o diagnóstico de SPN e da neoplasia primária pode se dar através de métodos de imagem, estudos sorológicos, eletroencefalograma e análise do LCR. Faz-se mister a realização de exames complementares como tomografia computadorizada (TC) torácica, abdominal e pélvica, além de ressonância magnética (RM) complementar. Caso tais métodos não sejam suficientes para a



elucidação diagnóstica, pode-se aprofundar a investigação através da realização de PET-CT e marcadores tumorais (CEA, CA 19-9, CA 125, entre outros). Em relação à análise líquórica, na maioria das vezes apresenta resultados inespecíficos sugestivos de um processo inflamatório, tais como pleocitose linfocítica moderada, alta concentração proteica, bandas oligoclonais e síntese intratecal de IgG.

No que se refere ao tratamento das síndromes paraneoplásicas neurológicas, este consiste em retirada do tumor e imunoterapia a fim de reduzir a produção de anticorpos onconeurais, diminuindo a resposta linfocitária, fagocitária e a produção de interleucinas, tendo como opções: corticosteroides, ACTH, imunoglobulinas, Rituximab, ciclofosfamida, ciclosporina A e azatioprina. Caso os sintomas sejam refratários à terapêutica proposta, a plasmaférese também pode ser realizada¹⁶.

5 CONCLUSÃO

As síndromes paraneoplásicas possuem uma gama de apresentações, cujo envolvimento do sistema nervoso central e periférico é justificado pelo mecanismo de reconhecimento antigênico cruzado, sendo a produção de autoanticorpos a sua base fisiopatológica. As manifestações neurológicas na forma de síndromes paraneoplásicas, apesar de raras, assumem particular importância quando ocorrem como primeira manifestação de um tumor desconhecido, permitindo o diagnóstico de uma neoplasia em um estágio precoce. Por conseguinte, a capacidade dos profissionais da saúde em reconhecê-las e tratá-las tem um efeito substancial no prognóstico, a despeito do amplo diagnóstico diferencial que as manifestações clínicas e os exames complementares inespecíficos suscitam.



REFERÊNCIAS

Leal AIC. Tratado de Oncologia. 1st ed. São Paulo: Atheneu; 2013. 2893 p. ISBN: 978-85-388-0312-6

Morganho AN, Aguiar TC, Boné MJ, Pedrosa RM. Neurologic paraneoplastic syndromes. *Acta Médica Portuguesa* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jul 23];8(2):107-112. DOI <https://doi.org/10.20344/amp.2671>. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/2671>

Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. Merrit - Tratado de Neurologia. 13th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. 2098 p. ISBN: 978-85-277-3389-2

Aguzzoli CS, Monteiro RT, Schilling LP. SÍNDROME ATÁXICA CEREBELAR: RELATO DE CASO E BREVE REVISÃO DA LITERATURA. *Revista Científica do Hospital de Aeronáutica de Canoas* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 26];1:32-35. Available from: <https://www2.fab.mil.br/haco/index.php/revista-cientifica-do-hospital-de-aeronautica-de-canoas>

Pedroso JL, Vale TC, Braga-Neto P, Dutra LA, França MC, Teive HAG, Barsottini OGP. Acute cerebellar ataxia: differential diagnosis and clinical approach. *Arq Neuropsiquiatria* [Internet]. 2024 Jul 23 [cited 2024 May 15]; 77:184-193. DOI 10.1590/0004-282X20190020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30970132/>

Cefalli CZ, Amorim EG, Silva FRV, Junior JMA, Anhesini MR, Bernardo M. ENCEFALITE AUTOIMUNE. *Associação Médica Brasileira*. 2020;1-14

Oliveira JPG. Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas: relação anticorpo, síndrome clínica e neoplasia [Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina on the Internet]. Covilhã, Portugal: Universidade da Beira Interior; 2015 [cited 2024 Jun 27]. 64 p. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.6/5202>

Cyrino FVR, Chaves LJ, Ribeiro DS. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS [Internet]. [place unknown]; 2020 [cited 2024 May 9]. Available from: <https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/sindromes-paraneoplasticas>

Sartori A, Pazos M, Sanchez A, Lucero M. Síndrome de Guillan-Barré: ¿ Paraneoplásico? / Guillan-Barré syndrome: Paraneoplastic?. *Ludovica Pediátrica* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 20];22(1):4-7. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1005281>

Bardy FB, Cagy M, Filho FP, Lamarca JE, Rabinovitz M, Godoy JM. Degeneração cerebelar subaguda paraneoplásica: relato de caso. *Arquivos de Neuropsiquiatria* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jun 5];58(3A):764-768. DOI <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000400029>. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/ThgfWwnxMwZwZNQ3cDRVTmz/?lang=pt>

Spitz M, Ferraz HB, Barsottini OGP, Gabbai AA. Progressive encephalomyelitis with rigidity: a paraneoplastic presentation of oat cell carcinoma of the lung. Case report. *Arq Neuropsiquiatria* [Internet]. 2004 [cited 2024 May 28];62(2b):547-549. DOI <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2004000300033>. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/CRKHKGPjDKBLS4jNLSfhfD/?lang=en>

Trujillo FG, Cortes KP, Arrazola GB, Jaramillo JGZ. Síndrome de persona rígida, presentación de un caso clínico y actualidad en el tratamiento. *Revista Colombiana de Reumatología* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 10];27(2):130-134. DOI <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.02.006>. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232020000200130



Oliveira N, Acchar M, Prado M, Vasconcellos LF, Py MO. Ataxia e coreia como manifestações de síndrome paraneoplásica. *Rev Brasileira de Neurologia* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 20];50(2):44-47. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-718728>

Sánchez SP, Noguera RP, Sánchez VS, Domínguez JMI. Anti-Hu associated paraneoplastic neuropathy simulating an axonal variant of Guillain-Barré syndrome. *Neurología* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 24];35(5):346-347. DOI <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.006>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485317303225?via%3Dihub>

Martins EHS, Apresentação LLS. Mielite transversa como síndrome paraneoplásica em neoplasia pulmonar. *Revista da AMRIGS* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 11];64(3):499-502. Available from: [1616523805.pdf \(amrigrs.org.br\)](https://www.amrigrs.org.br/revista/1616523805.pdf)

Passaglia AP, Morais AFP de, Mattos TMV de. Síndrome de Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia secundária à Síndrome Paraneoplásica. *REAS* [Internet]. 10dez.2022 [citado 29jul.2024];15(12):e11290. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11290>

Trejo A, Blanco A, López R. Encefalitis autoimune y síndrome paraneoplásico por teratoma maduro ovárico. *Rev. méd. hondur* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 18];91(2):85-164. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1551978>

Figueiredo EMMCS. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS NA NEOPLASIA DO PULMÃO [Artigo de revisão on the Internet]. Coimbra, Portugal: Universidade de Coimbra; 2012 [cited 2024 Jun 30]. 53 p. Available from: <https://hdl.handle.net/10316/79657>