

UNIVERSITATEA "LUCIAN BLAGA" SIBIU
FACULTATEA DE MEDICINĂ "VICTOR PAPILIAN"
SIBIU

TEZĂ DE DOCTORAT

SINDROAME PARANEOPLAZICE ÎN CANCERUL
BRONHOPULMONAR

~ CERCETĂRI EPIDEMIOLOGICE ȘI CLINICE~

- REZUMATUL TEZEI -

Conducător științific:

Prof.Univ.Dr. MIRCEA DEAC

Doctorand:

LIVIA MIRELA POPA

SIBIU 2012

CUPRINS

<u>PARTEA GENERALĂ – CONSIDERAȚII TEORETICE</u>	5
Cap.I – <u>Definiție și scurt istoric ale cancerului bronhopulmonar</u>	6
Cap.II – <u>Aspecte morfopatologice ale cancerului bronhopulmonar</u>	7
Cap.III – <u>Manifestări clinice ale cancerului bronhopulmonar</u>	10
1. Manifestări respiratorii.....	11
2. Manifestări metastatice.....	12
3. Manifestări paraneoplazice.....	12
4. Examenul obiectiv.....	13
Cap.IV – <u>Date imagistice</u>	14
1. Examenul radiologic.....	14
2. Evaluarea prin tomografie computerizată.....	15
3. Rezonanța magnetică nucleară.....	16
4. Tomografia prin emisie de pozitroni (PET).....	16
5. Ultrasonografia.....	17
6. Bronhoscopia.....	17
Cap.V – <u>Manifestări paraneoplazice în cancerul bronhopulmonar</u>	18
1. Scurt istoric.....	18
2. Definiție. Generalități.....	18
3. Incidența sindroamelor paraneoplazice.....	19
4. Etiopatogenia sindroamelor paraneoplazice.....	20
5. Simptomatologie și evoluție.....	24
6. Forme clinice.....	25
7. Prognostic.....	26
8. Tratament.....	26
Cap.VI – <u>Manifestări paraneoplazice endocrine și metabolice</u>	27
1. Hipertiroidia paraneoplazică.....	27
2. Secreția ectopică de ACTH – Sindromul Cushing.....	28

3. Sindromul Schwartz – Bartter.....	32
4. Ginecomastia.....	34
5. Hipercalcemia.....	35
Cap.VII – <u>Manifestări paraneoplazice neurologice și musculare</u>.....	38
1. Incidența paraneoplaziilor neurologice.....	39
2. Modificări patologice.....	39
3. Patogeneza.....	39
4. Neuropatiile periferice.....	41
5. Joncțiunea neuro – musculară.....	42
6. Mușchi.....	43
7. Creier, cerebel și măduva spinării.....	44
Cap.VIII – <u>Manifestări paraneoplazice osteo-articulare</u>.....	46
1. Hipocratismul digital.....	46
2. Sindroamele paraneoplazice reumatismale.....	46
3. Osteoartropatia hipertrofică pulmonară.....	47
Cap.IX – <u>Manifestări paraneoplazice cardio-vasculare</u>.....	48
1. Tromboflebitele.....	48
2. Endocardita trombotică abacteriană.....	49
Cap.X – <u>Manifestări paraneoplazice hematologice</u>.....	49
1. Anemiile.....	49
2. Granulocitoza.....	50
3. Trombocitoza.....	50
4. Coagularea intravasculară diseminată.....	51
Cap.XI – <u>Alte manifestări paraneoplazice</u>.....	51
1. Acantosis nigricans.....	51
2. Sindroame paraneoplazice renale.....	52
3. Anorexia și cașexia paraneoplazice.....	52

<u>PARTEA SPECIALĂ – CONTRIBUTIA PERSONALĂ</u>	54
Cap.I – <u>Motivatia subiectului</u>	55
Cap.II – <u>Scopul lucrării</u>	56
Cap.III – <u>Material și metodă</u>	56
Cap.IV – <u>Rezultate</u>	58
Cap.V – <u>Sindroame paraneoplazice</u>	69
1. Sindroame paraneoplazice hematologice.....	69
2. Sindroame paraneoplazice endocrine.....	86
3. Manifestări cutanate – Acantosis nigricans.....	97
4. Sindroame paraneoplazice osteo-articulare.....	99
5. Tromboflebitele.....	110
6. Sindroame paraneoplazice neurologice.....	113
7. Sindromul nefrotic.....	114
8. Febra, cașexia, anorexia.....	115
Cap.VI – <u>Discuții</u>	149
Cap.VII – <u>Concluzii</u>	159
<u>Bibliografia</u>	163

SINTEZA PĂRȚII GENERALE

SCURT ISTORIC AL CANCERULUI BRONHO-PULMONAR

Cancerul bronhopulmonar primitiv include cazurile de cancer care se dezvoltă, de regulă din epiteliul glandular bronșic, invadând ulterior și parenchimul pulmonar. Este cea mai importantă și frecventă formă de tumoră pulmonară, reprezentând peste 90% din tumorile primitive maligne și benigne.[5,53]

Unii autori (în special bronhologii) consideră că, denumirea corectă ar fi de cancer *bronhogen* sau *bronhogenetic* (Lemoine). Cei mai mulți folosesc, însă, pe aceea de *cancer pulmonar* sau *bronhopulmonar*, care nu exclude ideea originii predominant bronhogenetică a acestuia, reflectă mai bine coafectarea bronșică și parenchimală și nu este nici incorectă anatomic, deoarece bronșiile fac parte integrantă din plămân. La fel de corectă este și denumirea de *carcinom*. [5, 54]

Rar întâlnit și confundat, în antichitate, cu *ftizia* și cu alte boli pulmonare consumptive, cancerul pulmonar a fost semnalat pentru prima dată, fără a fi bine individualizat, în secolul XVI, de către Paracelsus și de către Agricola ca *male metallorum*, la minierii din Schneeberg (1531) și din St. Joachimstal (1556). Diagnosticul a fost pus retrospectiv, mult mai târziu, de către Hesse și Härting (1879). Între timp Bayle (1810) l-a descris sub numele de *ftizie canceroasă*, considerându-l ca a 6-a formă de ftizie. Meritul de a-l fi individualizat, ca entitate nosologică, sub denumirea de *encefaloidul plămânului*, îi revine, câțiva ani mai târziu, lui Laennec. Stokes (1837) stabilește procedura diagnostică. Walsche (1843) îi dă primul numele de *cancer al plămânului*. Wolf (1895) atrage atenția asupra asociației cu tuberculoza. Waldayer precizează, primul, originea epitelială a tumorii canceroase.[5]

Până la sfârșitul sec. XIX-lea sunt studiate, în detaliu, aspectele sale clinice (Stokes, Jaccoud, Darolles, Marchiafanos) și morfopatologice (Virchow, Ménetrier). În primele decenii ale sec. XX-lea se precizează aspectele radiologice ale bolii în stadiul ei manifest, corelate cu cele morfologice (Letulle, Huguenin, Delarue). Ulterior, prin introducerea noilor metode de investigație bronhosopică, citodiagnostică, biopsică, funcțional respiratorie devine posibilă diagnosticarea bolii într-o fază relativ mai precoce, operabilă (Adler, Lemoine).[5]

MANIFESTĂRI PARANEOPLAZICE ÎN CANCERUL BRONHOPULMONAR

SCURT ISTORIC

Prima raportare, a unui sindrom paraneoplazic, a fost făcută de către Trousseau în 1825, care descria creșterea incidenței trombozei venoase la pacienții cu cancer; de atunci, de fiecare dată, s-a demonstrat, cu frecvență mare, relația existentă între tumori și sindroamele paraneoplazice particulare.[114,162]

În 1928, a fost descris, pentru prima dată, de către Brown, sindromul Cushing, la o pacientă cu hirsutism, diabet, hipertensiune arterială și hiperplazie adrenală, care avea și cancer pulmonar cu celule mici.[20,64,71]

În 1942, Guichard a descris leucemii ce însoțeau unele cancere și le-a denumit paraneoplazii. În 1957 Schwartz și Bartter au descris un sindrom ce consta în hiponatremie de diluție și pierdere renală de sodiu, la doi bolnavi cu cancere bronhopulmonare. Denumirea de sindroame paraneoplazice a fost dată de Bouden în 1962.[79]

Sfera sindroamelor paraneoplazice s-a lărgit mereu, cuprinzând, astăzi, tot mai multe domenii din toate capitolele patologiei medicale.

DEFINIȚIE. GENERALITĂȚI.

Sindroamele paraneoplazice sunt manifestări clinice și biologice nespecifice care apar la bolnavii cu neoplazii maligne. Aceste tulburări nu sunt cauzate de acțiunea directă, locală, mecanică a tumorii asupra organului sau țesutului în care se dezvoltă, după cum, nu se află în raport direct cu acțiunea locală a metastazelor tumorii primitive. Aceste manifestări pot preceda simptomatologia tumorii, pot să apară concomitent cu aceasta sau pot să o urmeze. De obicei, aceste sindroame dispar odată cu îndepărtarea tumorii și reapar în caz de recidivă sau metastaze.[53,78]

Sindroamele paraneoplazice asociate cancerului bronhopulmonar, sunt numeroase și extrem de variate. Ele sunt produse prin secreția de hormoni ectopici de către țesutul tumoral. Producerea de hormoni ectopici sau precursorii lor, care sunt peptide, este caracteristică pentru toate tipurile de cancer dar, în cancerul bronhopulmonar, incidența manifestărilor clinice, corelată cu secreția de

hormoni ectopici, este relativ ridicată. Se pare că, sindroamele clinice pot să apară, numai dacă țesutul neoplazic este capabil să metabolizeze polipeptidele precursorii, în hormoni bioactivi.[53]

Aceste sindroame sunt nespecifice, același tablou clinic putând fi observat în diverse tumori maligne cu aspect histologic și sediu variat, și putând să apară și în tumori benigne sau în afecțiuni netumorale.

Din punct de vedere clinic și biologic, sindroamele sunt foarte variate și se pot descrie trei categorii:

1. Sindroame clinice și biologice bine conturate, care apar în cursul oricărei faze de evoluție a unei tumori maligne (faza preclinică, faza clinică) și care reprezintă, de fapt, adevărate sindroame paraneoplazice.
2. Sindroame biologice care nu se manifestă clinic și care se datoresc, mai ales, prezenței unor substanțe secretate de către tumoră.
3. Sindroame și simptome care apar mai ales în faza finală a bolii (pierdere ponderală, stări febrile prelungite, prurit). Ele au fost denumite parapatii și pot fi observate și în alte boli, nu numai în tumorile maligne.[56]

Categoria a doua a modificărilor biologice, fără expresie clinică, are importanță mai ales în stabilirea diagnosticului și în urmărirea evoluției bolii.

Manifestările paraneoplazice apar mai frecvent în cancerul bronhopulmonar cu celule mici și mai rar în carcinomul epidermoid și adenocarcinom, dar nu există o secreție de hormoni ectopici strict specifică pentru un anumit tip histologic.[53]

INCIDENȚA

În general, sindroamele paraneoplazice au mare importanță, deoarece sunt prezente în până la 15% dintre pacienții cu diagnosticul de cancer, și până la 70% dintre bolnavii pacienții cu cancer bronhopulmonar pot prezenta unul dintre aceste sindroame pe parcursul evoluției bolii.[71,114]

Incidența lor este diferită în funcție de formele clinice prezente, cele mai frecvente au fost descrise în sindroamele endocrinometabolice (aprox 12% din bolnavi).[53]

SINTEZA PĂRȚII SPECIALE

MOTIVAȚIA SUBIECTULUI

Dată fiind prevalența, în creștere, a cancerului bronhopulmonar, care reprezintă prima cauză de deces prin cancer în Europa și SUA, este posibilă și creșterea implicită a sindroamelor paraneoplazice.

În literatura de specialitate există, puține studii consistente publicate, vizând aceste sindroame, iar în țara noastră nu există, deocamdată, niciun studiu larg care să evedențieze, cel puțin, incidența lor în rândul pacienților cu neoplazii pulmonare.

Sindroamele paraneoplazice pot fi, de multe ori, elementul inițial pentru care pacientul se prezintă la medic, sau pot fi primul semn de recurență la pacienții diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar și tratați pentru această afecțiune. În plus, aceste sindroame pot mima boala metastatică, și, dacă nu sunt detectate, pot conduce la un tratament paliativ în locul unui tratament curativ.

Cunoașterea lor are importanță în stabilirea unui diagnostic precoce. Simptomele pot să apară odată cu exteriorizarea clinică a tumorii sau în oricare alt moment al evoluției ei. În aceste condiții, sindromul paraneoplazic poate domina scena clinică și neoplasmul poate fi ignorat, de unde și greșeli de diagnostic și de tratament. Când sindromul apare în cursul evoluției unui cancer deja cunoscut, poate fi interpretat eronat ca fiind în legătură cu o metastază, ceea ce poate duce la erori grave. Sindroamele paraneoplazice pot să apară și în faza finală a cancerelor, când reprezintă adesea cauza directă a morții bolnavului și când, recunoașterea lor, ar permite aplicarea unui tratament simptomatic corect, care ar putea prelungi supraviețuirea bolnavului sau cel puțin ar putea atenua suferințele bolnavului, ceea ce reprezintă, în cazurile incurabile, un câștig important.

De aceea, consider că, teza poate aduce date importante privind caracteristicile acestor sindroame și poate constitui un punct de plecare în organizarea unor studii mai largi în scopul diagnosticării precoce și a evaluării incidenței lor la pacienții cu această patologie neoplazică.

SCOPUL LUCRĂRII

Lucrarea și-a propus să evalueze incidența sindroamelor paraneoplazice la pacienții diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar în zona noastră geografică, atât la momentul stabilirii diagnosticului, cât și pe parcursul evoluției bolii.

Alt obiectiv a fost studiul caracteristicilor acestor sindroame paraneoplazice în funcție de tipul histologic și evolutiv al neoplaziei pulmonare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu prospectiv, cuprinzând pacienți diagnosticați cu cancer bronhopulmonar, aflați sau nu în tratament, și pacienți care s-au prezentat cu simptomatologia unui sindrom paraneoplazic și diagnosticați ulterior cu această afecțiune.

Lotul a fost selectat din rândul pacienților consecutiv internați în Clinicile Oncologie, Medicală I, Medicală II, Neurologie, Nefrologie, Hematologie ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu și pacienți diagnosticați la Spitalul de Pneumoftiziologie Sibiu și îndrumați spre Clinica Oncologie pentru tratament de specialitate.

Datele au fost culese atât din foile de observație cât și din anamneza și examenul obiectiv al pacienților.

S-au efectuat următoarele examinări:

- Examenul obiectiv amănunțit, insistându-se asupra unor modificări caracteristice sindroamelor paraneoplazice (degete hipocratice, osteoartropatie hipertrofică, facies „în lună plină”, evaluarea scorului de nutriție, etc);
- Examinări de laborator:
 1. Hemoleucograma completă, formulă leucocitară și morfologie eritrocitară în caz de modificări ale hemoleucogramei, sideremie;
 2. Na, K, Ca, Mg, P;
 3. Astrup;
 4. Fosfataza alcalină serică, creatin fosfokinaza, LDH, TGO, TGP, glicemie;
 5. CIC, C3, IgA, IgM, IgG, crioglobuline, Factor reumatoid, Anticorpi antinucleari;
 6. Probe inflamatorii: VSH, Fibrinogen, PCR;
 7. Ureea serică, creatinina serică, acid uric, proteinurie, examen sumar de urină, sediment urinar, calciurie, fosfaturie, Na urinar.

8. Lipidograma completă;
 9. Determinarea cortizolului plasmatic și a 17-cetosteroidilor urinari;
 10. Determinarea parthormonului (PTH);
- Radiografii osoase în caz de dureri sau modificări ale sistemului osteoarticular;
 - Ecografii abdominale pentru a evidenția eventualele metastaze hepatice, tumoră de glandă suprarenală; ecografii ale regiunii cervicale la cazurile diagnosticate cu hipercalcemie, ecografii ale altor regiuni în funcție de simptomatologie;
 - Electroencefalograme, electromiografii la pacienții cu simptomatologie neurologică;
- Datele au fost centralizate, prelucrate și analizate, urmate de formularea concluziilor studiului.

REZULTATE

În prezenta lucrare au fost luați în discuție toți pacienții diagnosticați cu Cancer bronhopulmonar sau tratați pentru această afecțiune, în perioada 1 ianuarie 2007 – 31 decembrie 2009, din rândul acestora fiind selectați pacienții la care s-a evidențiat, într-un moment sau altul, o formă de paraneoplazie.

Pe parcursul celor 3 ani au fost diagnosticați cu Cancer bronhopulmonar un număr de 242 de pacienți: 80 (33,05%) în anul 2007, 72 (29,75%) în anul 2008 și 90 (37,19%) în anul 2009.

Tabel nr.1 – Repartiția pe ani de studiu a pacienților cu cancer bronhopulmonar

Anul de studiu	2007	2008	2009
Număr pacienți	80 (33,05%)	72 (29,75%)	90 (37,19%)
Total pacienți	242		

Din totalul de 242 de pacienți 207 (85,53%) au fost bărbați și doar 35 (14,47%) au fost femei.

Tabel nr.2 - Repartiția pe sexe a pacienților cu cancer bronhopulmonar

Total pacienți	242
Bărbați	207 (85,53%)
Femei	35 (14,47%)

Analizând pacienții selectați se constată că, cei mai mulți provin din mediul urban, 124 (51,23%) de pacienți, în timp ce 118 (48,77%) pacienți au provenit din mediul rural, femeile fiind reprezentate într-un procent de 98,2% ca provenind din mediul urban.

Într-o proporție covârșitoare de cazuri, adică 204 (84,29%) pacienți, s-a stabilit că, diagnosticul de cancer bronhopulmonar are o legătură directă cu fumatul, aceștia fiind foști sau actuali fumători. 38 (15,71%) dintre pacienții diagnosticați cu această afecțiune au fost nefumători. Media numărului de țigarete fumate pe zi a fost de 20, pe parcursul a 20-40 de ani.

Cea mai bine reprezentată grupă de vârstă a fost cea cuprinsă între 50-59 de ani, diagnosticul fiind stabilit la 93 de pacienți, urmată de grupa de vârstă cuprinsă între 60-69 de ani, diagnosticul fiind stabilit la 89 de pacienți. Cel mai tânăr pacient a avut 38 de ani, iar cel mai vârstnic 85 de ani, media vârstei fiind de 60,83 ani.

Tabel nr. 3 - Repartiția pacienților cu cancer bronhopulmonar în funcție de grupa de vârstă

Categoria de vârstă	35-39 ani	40-49 ani	50-59 ani	60-69 ani	70-79 ani	80-89 ani
Număr pacienți	2 (0,82%)	15 (6,19%)	93 (38,42%)	89 (36,77%)	39 (16,11%)	4 (1,65%)

Diagnosticul histopatologic s-a stabilit la 181 de pacienți după cum urmează:

- Carcinom epidermoid – 80 de pacienți (33,05%);
- Carcinom cu celule mici – 43 de pacienți (17,76%);
- Adenocarcinom – 49 de pacienți (20,24%);
- Carcinom cu celule mari – 8 pacienți (3,3%);
- Pericitom – 1 pacient (0,41%).

Din diverse motive 61 dintre pacienți nu au avut diagnostic histopatologic al cancerului bronhopulmonar (vârsta înaintată, afecțiuni cardiace concomite, diagnosticul neoplaziei s-a făcut într-o fază avansată, etc.).

Am încercat să facem o corelație între tipul histopatologic și consumul de țigări. Aceasta a putut fi făcută astfel: în cazul carcinomului epidermoid 79 de pacienți s-au declarat a fi foști sau actuali fumători, 41 dintre pacienții diagnosticați cu carcinom cu celule mici s-au declarat foști sau actuali fumători, în cazul adenocarcinomului 33 de pacienți nu au fumat niciodată, 21 dintre aceștia fiind femei, iar în cazul carcinomului cu celule mari toți fiind foști sau actuali fumători. Dintre pacienții la care nu s-a putut determina tipul histopatologic, doar 2 au fost nefumători.

Tabel nr. 4 – Repartiția pacienților fumători în funcție de tipul histopatologic al cancerului bronhopulmonar

Tipul histopatologic	Pacienți fumători
Carcinom epidermoid	79
Carcinom cu celule mici	41
Adenocarcinom	16
Carcinom cu celule mari	8
Tip histopatologic nedeterminat	59

SINDROAME PARANEOPLAZICE

O proporție importantă dintre pacienți 110 (45,45% din totalul cancerului bronhopulmonar), au prezentat anterior, în momentul diagnosticării sau pe parcursul evoluției bolii, un anumit tip de sindrom paraneoplazic. De multe ori au fost evidențiate, la același pacient, două sau mai multe tipuri de sindroame paraneoplazice (hipocratism digital asociat cu osteoartropatie hipertrofică pulmonară, cu hipercalcemie sau cu sindroame paraneoplazice reumatismale, tromboflebita migratorie asociată cu sindroame reumatismale; majoritatea sindroamelor paraneoplazice având asociat un tip sau mai multe tipuri de sindroame paraneoplazice hematologice, etc).

MANIFESTĂRI HEMATOLOGICE

Au fost urmăriți principalii parametrii clinici și biologici, caracteristici sindroamelor paraneoplazice. Paraneoplaziile hematologice ocupă un loc important, pe parcursul studiului evidențiindu-se mai multe astfel de paraneoplazii.

Tabel nr.5 - Principalele sindroame hematologice evidențiate în momentul diagnosticării cancerului bronhopulmonar

Sindroame hematologice	Număr pacienți
Sindroame anemice	21 (19,09%)
Poliglobulii	6 (5,45%)
Trombocitoze	23 (20,9%)
Monocitoze	21 (19,09%)
Granulocitoze	19 (17,27%)
Eozinofilii	2 (1,81%)

HIPERCALCEMIA

La 29 dintre bolnavii cu cancer bronhopulmonar (11,98% din totalul cancerului bronhopulmonar și 26,36% din totalul paraneoplaziilor), într-un moment al bolii, s-a evidențiat un anumit grad de hipercalcemie. În cazul acestui sindrom s-a putut face o corelație cu tipul histopatologic al cancerului bronhopulmonar. Astfel, 23 (79,31%) de pacienți diagnosticați cu hipercalcemie au fost diagnosticați și cu carcinom epidermoid, un pacient (3,44%) a avut carcinom cu celule mari, unul adenocarcinom (3,44%), iar ceilalți 4 (13,79%) nu au avut diagnostic histopatologic al neoplaziei pulmonare.

SINDROMUL SCHWARTZ-BARTTER

5 pacienți (4,54% din totalul paraneoplaziilor, 2,06% din totalul cancerelor bronhopulmonare) au prezentat, într-un moment sau altul al evoluției neoplaziei pulmonare, valori ale Na seric < 130 mmol/l, dar nu mai mic de 115 mmol/l, fapt care a determinat continuarea investigațiilor în acest sens. S-a determinat osmolaritatea plasmatică care a fost scăzută (< 280 mOsm/l), s-a determinat natriureza și osmolaritatea urinară care au fost crescute (natriureza > 20 mEq/l, osmolaritatea urinară > 500 mmol/l), toate aceste constante fiind crescute în toate cele 5 cazuri.

Aceste modificări însoțite de un tablou clinic constând în anorexie, grețuri, vărsături, astenie fizică asociate cu funcțiile renale, hepatice, suprarenale și tiroidiene care au fost normale, au dus la concluzia că ne aflăm în fața unui sindrom Schwartz-Bartter asociat neoplaziei pulmonare.

Toate cazurile au fost asociate cancerului pulmonar cu celule mici (11,62%).

SECREȚIA ECTOPICĂ DE ACTH – SINDROMUL CUSHING

Acest sindrom a fost pus în evidență la 27 de pacienți, reprezentând 11,15% din totalitatea cancerului bronhopulmonar și 24,54% din totalitatea paraneoplaziilor.

GINECOMASTIA

7 pacienți (2,89% din totalul cancerului bronhopulmonar și 6,36% din totalul paraneoplaziilor), au fost diagnosticați cu ginecomastie uni sau bilaterală, 3 dintre ei având această modificare încă de la diagnosticarea afecțiunii maligne, la restul ea a apărut pe parcursul evoluției bolii.

La 5 pacienți acest semn a fost însoțit de hipocratism digital, în acest caz putându-se vorbi despre sindromul disacromielie-ginecomastie (2,06% din totalul cancerului bronhopulmonar și 4,54% din totalul paraneoplaziilor).

ACANTOSIS NIGRICANS

O singură pacientă (reprezentând 0,41% din totalul cancerului bronhopulmonar și 0,9% din totalul paraneoplaziilor) a fost diagnosticată cu *Acantosis Nigricans*. La această paraneoplazie pacienta asociază și degetele hipocratice.

Fig. nr.1 – Pacienta S.E. (Arhiva personală)



MANIFESTĂRI OSTEO-ARTICULARE

1. Hipocratismul digital

A avut o incidență crescută în rândul populației studiate, 68 (28,09% în rândul pacienților cu cancer bronhopulmonar și 61,81% în rândul paraneoplaziilor) dintre pacienți având acest semn. 3 (1,23%) pacienți au prezentat hipocratism digital în momentul diagnosticării cancerului bronhopulmonar, la restul pacienților (26,85%) acest semn apărând pe parcursul evoluției bolii. Acest tip de sindrom paraneoplazic a apărut concomitent cu alte tipuri de sindroame paraneoplazice, prezența sa singulară fiind rară.

2. Osteoartropatia hipertrofică pulmonară

Osteoartropatia hipertrofică pulmonară, în forma sa completă, a fost prezentă la 11 pacienți (4,54% din totalul cancerului bronhopulmonar și 10% din totalul paraneoplaziilor), 2 dintre pacienți pacienții prezentându-se la medic, pentru sindromul reumatoid manifestat prin dureri și tumefacții articulare, simetrice la articulațiile radiocarpene, genunchilor sau gleznelor. La 9 pacienți această manifestare a apărut într-un moment sau altul al evoluției neoplaziei pulmonare.

3. Sindroame paraneoplazice reumatismale

22 de pacienți, reprezentând 9,09% din totalul cancerului pulmonar și 20% din totalul paraneoplaziilor, au fost diagnosticați cu sindrom reumatoid paraneoplazic.

9 pacienți (3,71% din totalul cancerului bronhopulmonar și 8,18% din totalul paraneoplaziilor) s-au prezentat la medic cu sindrom poliartralgiic, iar probele biologice efectuate au evidențiat un sindrom inflamator important, la 5 pacienți fiind prezent și factorul reumatoid, dar cu anticorpi antinucleari absenți.

13 pacienți (5,37% din totalul cancerului pulmonar, 11,8% din totalul paraneoplaziilor) au avut poliartralgiile pe parcursul evoluției bolii, la un moment mai mult sau mai puțin îndepărtat de la diagnosticarea neoplaziei.

MANIFESTĂRI NEUROLOGICE

5 tipuri de sindroame neurologice au fost evidențiate la 14 pacienți, reprezentând 5,78% din totalul cancerului pulmonar și 12,72% din totalul paraneoplaziilor.

Diagnosticul s-a stabilit astfel: un caz cu encefalită limbică (0,41%), un caz cu degenerare cerebeloasă subacută (0,41%) la care a fost prezentă și o polineuropatie senzitivo-motorie, un caz cu mononeuropatie femurală stângă (0,41%), 2 cazuri cu sindrom miastenic (0,82%), la 9 pacienți fiind diagnosticată o polineuropatie senzitivo-motorie (3,71%).

TROMBOFLEBITELE

La 3 (1,23% din totalul cancerului bronhopulmonar, 2,72% din totalul paraneoplaziilor) dintre pacienții diagnosticați cu cancer bronhopulmonar s-a decelat prezența unei tromboflebite.

Doi pacienți s-au prezentat, la medic, cu suspiciunea unei *tromboflebite*, demonstrată, ulterior, clinic și ecografic. Un pacient a fost diagnosticat cu tromboflebită de venă axilară și brahială stângă, celălalt cu tromboflebită de venă poplitee dreaptă. Pe parcursul spitalizării pentru această afecțiune, examinarea radiologică a decelat cancerul bronhopulmonar, investigațiile continuând în direcția acestei afecțiuni. Al treilea pacient a fost diagnosticat cu tromboflebită ulterior diagnosticării neoplaziei pulmonare.

POLIMIOZITA - DERMATOMIOZITA

A fost prezentă, ca formă de debut a cancerului bronhopulmonar, într-un singur caz (0,41% din totalul cancerului bronhopulmonar și 0,9% din totalul paraneoplaziilor).

SINDROMUL NEFROTIC

Sindromul nefrotic, ca și sindrom paraneoplazic asociat cancerului bronhopulmonar, a fost prezent la un singur pacient (0,41% din totalul cancerului pulmonar și 0,9% din totalul paraneoplaziilor).

FEBRA

Dintre cei 242 de pacienți, asociat simptomelor respiratorii sau după caz altor simptome, 27 au avut ca simptom de debut subfebrilitatea, cu temperaturi cuprinse între 37,2-37,5 °C, în timp ce 8 dintre ei au avut febră, cu temperaturi cuprinse între 37,6-38,9°C. Au fost excluse cauze infecțioase, inflamatorii ale procesului febril, această simptomatologie fiind interpretată ca o paraneoplazie. Pe parcursul evoluției bolii alți 102 pacienți au prezentat creșteri ale temperaturii corporale, aceștia din urmă nefiind contabilizați, neputându-se afirma cu certitudine etiologia paraneoplazică.

ANOREXIA ca simptom de debut s-a pus în evidență la 24 dintre pacienți, aceștia acuzând, în primul moment al prezentării la medic, și lipsa poftei de mâncare, unul dintre simptomele pentru care s-au prezentat la medic fiind și acesta. Ulterior, pe parcursul evoluției bolii, alți 38 de pacienți au relatat apariția anorexiei, la o distanță variabilă de administrarea tratamentului chimioterapeutic.

CAȘEXIA. În momentul consultului inițial tuturor pacienților li s-a calculat indicele de masă corporală după formula: $IMC = G/\hat{I}^2$; unde G = greutatea corporală în kilograme, \hat{I} = înălțimea în metri. Din cei 242 de pacienți 28 au avut $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$, aceștia încadrându-se în diverse grade de obezitate sau suprapondere, 185 au avut $IMC = 20-24,9 \text{ kg/m}^2$, 7 au avut IMC între 18,6-19,9 kg/m^2 , iar 22 dintre ei au avut $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$.

Tabel nr.6 – Repartiția pacienților în funcție de starea de nutriție

Starea de nutriție	Număr pacienți
IMC > 25 kg/m²	28
IMC = 20-24,9 kg/m²	185
IMC = 18,6-19,9 kg/m²	7
IMC < 18,5 kg/m²	22

CONCLUZII

1. Cancerul bronhopulmonar rămâne, încă, apanajul sexului masculin, cu un raport bărbați/femei de 5,9/1.
2. Apariția mult mai frecventă a cancerului bronhopulmonar la fumători decât la nefumători, cu un raport fumători/nefumători de 5,3/1.
3. Incidența neoplaziei pulmonare este ușor mai crescută în mediul urban (51,23%).
4. Se constată incidență crescută, a cancerului bronhopulmonar, la vârste relativ tinere, categoria de vârstă cea mai afectată fiind cea cuprinsă între 50-59 de ani (38,42%).
5. Carcinomul epidermoid, dependent de tutun, este cel mai frecvent tip histopatologic în 33,05% din cazuri (n=80).
6. Localizare predominantă, a cancerului bronhopulmonar, în lotul studiat a fost la nivelul plămânului drept, în 64,04% din cazuri (n=155).
7. A fost evidențiată o incidență crescută, 45,45% (n=110), a sindroamelor paraneoplazice. Sindroamele paraneoplazice au fost diagnosticate anterior, în momentul diagnosticării cancerului, sau pe parcursul evoluției neoplaziei pulmonare.
8. Incidența sindroamelor paraneoplazice care au precedat diagnosticarea cancerului bronhopulmonar a fost de 12,8% (n=31).
9. Cel mai frecvent sindrom paraneoplazic hematologic a fost monocitoza, în 16,1% (n=39) din cazuri.
10. Prezența monocitozei la un număr important de cazuri diagnosticate cu cancer bronhopulmonar, pledează pentru caracterul paraneoplazic al acesteia.
11. Nu s-au înregistrat sindroame anemice severe, decât după inițierea terapiei specifice oncologice, dar acestea nu au fost catalogate drept paraneoplazice.
12. Trombocitoza a fost diagnosticată la un număr important de cazuri, 12,8% (n=31), valorile trombocitelor nedeșind 1.000.000/mm³.
13. Alături de sindroamele hematologice, sindroamele endocrine paraneoplazice, sunt evidențiate la un număr important de cazuri (69 de pacienți), reprezentând 28,51% din totalul cancerului bronhopulmonar.

14. Hipercalcemia este cel mai important sindrom endocrin paraneoplazic, fiind diagnosticată la 11,98% dintre pacienți (n=29).
15. 23 de pacienți, reprezentând 79,31% din totalul hipercalcemiilor, au fost diagnosticați cu carcinom epidermoid.
16. Au fost diagnosticate și patologii paraneoplazice mai rare, descrise în literatura de specialitate: hipertiroidia, acantosis nigricans, sindromul nefrotic, fiecare reprezentat de către un caz (0,41% din totalul cancerului bronhopulmonar).
17. Tipul histopatologic predominant asociat cu secreția ectopică de ACTH, este carcinomul cu celule mici, acesta găsindu-se la 24 de pacienți (82,75% din totalul acestui sindrom paraneoplazic).
18. La 2,06% dintre pacienți (n=5) a fost diagnosticat sindromul disacromielie-ginecomastie, sindrom constând în asocierea dintre hipocratismul digital și ginecomastie.
19. Cea mai frecventă manifestare paraneoplazică este reprezentată de către hipocratismul digital, acesta observându-se la 68 dintre pacienți (28,09%).
20. Tipul histopatologic predominant, în cazul osteoartopatiei hipertrofice pulmonare și a sindroamelor reumatoide, este reprezentat de către carcinomul epidermoid, 8 pacienți respectiv 14 pacienți fiind diagnosticați cu acest tip histopatologic.
21. Prezența trombozelor venoase cu localizare atipică, rezistente la anticoagulante, este evidențiată la 3 pacienți (1,23%).
22. Sindroamele neurologice paraneoplazice preced, în majoritatea cazurilor, descoperirea tumorii pulmonare, la 10 din cei 14 pacienți diagnosticați cu o manifestare neurologică, diagnosticul cancerului bronhopulmonar fiind stabilit ulterior.
23. Cea mai frecventă manifestare neurologică este reprezentată de polineuropatia senzitivo-motorie, aceasta fiind evidențiată la 9 pacienți (3,71%).
24. Tipul histopatologic predominant, în cadrul manifestărilor neurologice, este carcinomul cu celule mici (n=8).
25. Sindroamele paraneoplazice sunt importante numeric încă de la diagnosticarea cancerului bronhopulmonar.
26. Se constată asocierea unuia sau mai multor sindroame paraneoplazice la același pacient.

27. Apariția unor manifestări clinico-biologice sugestive pentru un sindrom paraneoplazic, mai ales la pacienți cu factori de risc pentru cancer bronhopulmonar, trebuie să conducă la inițierea de investigații în acest sens.
28. Rezultatele acestui studiu confirmă datele existente în literatură, conform cărora sindroamele paraneoplazice apar cu o incidență crescută în rândul pacienților diagnosticați cu cancer bronhopulmonar.

CE ADUCE NOU ACEST STUDIU

Studiul efectuat este prima lucrare publicată care cercetează această patologie în zona geografică a sudului Transilvaniei.

S-au obținut date interesante privind corelațiile între diversele tipuri histopatologice ale cancerului bronhopulmonar și prezența sindroamelor paraneoplazice.

A fost evaluată relația sindroamelor paraneoplazice cu momentul evolutiv al neoplaziei pulmonare.

S-a demonstrat importanța cunoașterii sindroamelor paraneoplazice asociate cancerelor în general și cancerului bronhopulmonar în special.

Sunt aduse **contribuții originale** prin diagnosticarea unui nou tip de sindrom paraneoplazic, evidențierea **monocitozei** la un procent important dintre pacienți pledând pentru încadrarea ei în categoria sindroamelor paraneoplazice hematologice.