

SINDROAME PARANEOPLAZICE ASOCIATE CANCERULUI BRONHO-PULMONAR: ETIOPATOGENIE

LIVIA MIRELA POPA¹

Doctorand Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

Cuvinte cheie: etiopatogenie, hormonogeneză ectopică, teorii

Keywords: ethiopathogeny, ectopic hormonogenesis, theories

Rezumat: 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. 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.

Abstract: The paraneoplastic syndromes are clinical and biological nonspecific manifestations that appear at the patients with malignant neoplasia. Those disorders are caused by the direct action, local and mechanical action of the tumor on the organ or tissue where is developed, but it is not in a direct rapport with the local action of the metastasis of the primary tumor. The paraneoplastic tumors associated to the pulmonary cancer are numerous and extremely varied. They are produced through the secretion of the ectopic hormones by the tumoral tissue. The producing of ectopic hormones or their precursors that are peptides is a characteristic for all the types of cancer, but in the pulmonary cancer the incidence of the clinical manifestations correlated with the secretion of ectopic hormones is relatively raised. It seems that the clinical syndromes may appear only if the neoplastic tissue is capable of metabolise the precursors the polypeptides in bioactive hormones.

ARTICOL ȘTIINȚIFIC DE SINTEZĂ BIBLIOGRAFICĂ

Etiopatogenie

Pentru ca sindroamele paraneoplazice să apară este neapărat necesar ca în organismul bolnavului să se dezvolte o tumoră malignă. În unele împrejurări, apariția acestor sindroame este condiționată de intervenția mai multor factori sinergici, iar alții aceiași manifestare paraneoplazică poate fi produsă prin mecanisme diferite. Este foarte probabil să existe și un factor predispozant, individual, care explică raritatea sindroamelor paraneoplazice în comparație cu frecvența tumorilor maligne.

Pentru a explica producerea diverselor paraneoplazii s-au emis o serie de teorii, dintre care unele au fost confirmate în acest scop (7,8), iar altele nu mai au decât valoare istorică.

Teoria toxică, prima teorie emisă, presupunea existența unei substanțe toxice care ar lua naștere în celula canceroasă sau ar putea rezulta din rezorbția necrozelor tumorale sau peritumorale.

Teoria alergică este oarecum o variantă a celei toxice. Antigenul, în aceste cazuri, ar putea fi un produs elaborat de celula canceroasă sau ar rezulta din catabolismul ori distrugerea acesteia.

Teoria endocrină este astăzi dovedită ca fiind valabilă în o serie de manifestări paraneoplazice. A apărut noțiunea de *hormonogeneză ectopică*, prin care se înțelege elaborarea unui hormon, la distanță de glanda endocrină care îl secretă în mod normal, de către un țesut care în mod obișnuit nu produce

hormoni. Cele mai multe sindroame hormonale, la pacienții cu cancer, sunt legate de producția de peptide sau hormoni proteici. Un hormon peptidic este codificat, în general, de ARNm, care este transferat într-o moleculă mai mare de prohormon, ce suferă o serie de modificări posttranslaționale, inclusiv clivaj, glicozilare și altele.(2) Celulele tumorale ale organelor nonendocrine șuntează, frecvent, diverse compartimente ale căii care conduce la activarea unui prohormon, determinând apariția hormonului biologic activ, pentru a secreta diverse substanțe. Ca rezultat al defectelor la nivelul procesului de apariție al proteinelor sau al modificărilor posttranslaționale, în general, celulele tumorale pot produce proteine care sunt asemănătoare structural, dar biologic mai puțin active decât hormonii normali. Deci, un pacient neoplazic poate avea concentrații serice crescute de hormoni imunoreactivi, în absența unor sindroame clinice date de excesul hormonal.(7,8) Cele mai multe sindroame neoplazice endocrine apar doar cu tumori provenite din țesutul neuroendocrin sau al creșterii neurale (cancerul pulmonar cu celule mici, tumorile carcinoide). Mecanismul genetic care intervine în producția unui hormon de către o celulă care în mod normal nu îl produce nu este încă clar.

Teoria carențială poate explica numeroase manifestări paraneoplazice. În fazele ultime de evoluție ale cancerelor, probabil că, o carență nutrițională globală accentuează sau facilitează apariția alterațiilor unor parenchime. Astfel se explică producerea encefalopatiilor carențiale și a altor leziuni nervoase.

¹Autor Corespondent: Livia Mirela Popa, B-dul Corneliu Coposu, nr.10, bl.5, sc. C, ap. 28, Sibiu, România; e-mail: liviamirelapopa@yahoo.com; tel +40-0723609030

Articol intrat în redacție în 28.05.2011 și acceptat spre publicare în 24.10.2011
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2011; 2(4)142-143

REFERATE

Carența într-un factor esențial al metabolismului substanței nervoase (vitamină, enzimă) ar putea cauza sindroame paraneoplazice neurologice. Carența în tiamină, riboflavină, acid nicotinic și acid pantotenic ar putea cauza leziunile neuropatiei senzitive și ale polinevritelor mixte. O carență în vitamina E, ar putea avea un rol în apariția sindroamelor paraneoplazice musculare.(10)

Teoria anoxică se invocă pentru a explica apariția manifestărilor osteo-articulare paraneoplazice și a unor poliglobulii paraneoplazice. Punctul de plecare, al acestei teorii, se leagă de constatarea că, aceste sindroame sunt foarte frecvente în tumorile intratoracice, de analogia lor cu hipocratismul digital din cardiopatiile cianogene congenitale și de poliglobuliile din diverse afecțiuni pulmonare cronice. În aceste cazuri s-ar forma șunturi arterio-venoase intrapulmonare care ar produce o desaturare în oxigen a sângelui și ar duce la o anoxie a extremităților digitale, care, la rândul ei, ar avea drept rezultat apariția modificărilor caracteristice sindromului.

Teoria nervoasă a fost emisă pentru a explica producerea manifestărilor osteo-articulare paraneoplazice. Ea se bazează pe constatări clinice: secționarea nervului vag duce la dispariția sindromului osteo-articular. Același rezultat se poate obține și prin secționarea nervilor intercostali de partea tumorii.(10) Uneori, simpla secțiune a vagului duce la retrocedarea ginecomastiei paraneoplazice. În sindromul Schwartz-Bartter s-a arătat că, variațiile volemice produse prin intermediul voloreceptorilor și a influxului vagal, influențează secreția de hormon antidiuretic. Invazia vagilor, prin tumoră, ar distruge fibrele inhibitorii și ar duce la o defrenare permanentă a secreției hormonului antidiuretic.

Teoria virală nu s-a dovedit a fi valabilă decât pentru a explica apariția zonei zoster în cursul cancerelor. După unii autori și unele sindroame neurologice ar avea aceeași etiologie. În leziunile cerebeloase paraneoplazice, s-a putut pune în evidență o componentă morfologică inflamatorie, iar în celulele nervoase afectate, uneori, corpi de incluziune. Sediul leziunilor, tipul lor, cât și propagarea lor, sugerează intervenția unui virus.(2,10)

Teoria genetică susține că, la originea sindroamelor paraneoplazice ar sta o predispoziție, o fragilitate ereditară a sistemului interesat de manifestările paraneoplazice. Factorii carentiali sau alți factori ar acționa pe acest teren. Deci, ar exista leziuni sau deficiențe metabolice cauzate genetic, asupra cărora pot acționa diverși factori. Așa s-ar explica producerea unor leziuni nervoase, porfiria cutanată tardivă. Depresia unor gene ar explica diverse secreții patologice a celulei canceroase (hormoni, antigeni fetalii, izoenzime).(10)

Teoria originii comune rezultă din necunoașterea cauzelor cancerului și din faptul că adesea sindroamele paraneoplazice premerg apariția simptomelor datorate tumorii propriu-zise. În același sens, pledează și analogia sindroamelor neurologice cu sindromul neuro-anemic din anemia pernicioasă. Simptomele și leziunile nervoase, în această anemie, nu sunt complicații ale bolii, ci fac parte din simptomatologia acesteia, având la bază același mecanism de producere.

Teoria imunologică (relațiile tumoră-gazdă). Plecând de la constatarea că, uneori, tumora apare la un interval foarte lung de la instalarea sindromului paraneoplazic, unii îl consideră drept o stare precanceroasă. Discuția are loc, mai ales pentru unele colagenoze, sclerodermie și dermatomiozită. Anemiile hemolitice ce însoțesc unele cancere pot fi cauzate de anticorpi, ca expresie a organismului față de tumoră, dar ar putea să reprezinte și o producție patologică a celulelor tumorale.(10) Intervenția unui mecanism autoimun intră în discuție pentru o serie de manifestări paraneoplazice: cutanate, colagenoze, afecțiuni neurologice, endocardita trombotică paraneoplazică.

Tabelul nr. 1. Sindroame endocrine paraneoplazice obișnuite(7)

Sindrom	Proteine	Tumori care se asociază în mod obișnuit cu aceste sindroame
Hipercalcemia din neoplazie	Peptidul asemănător hormonului paratiroidian (PAHP) Hormonul paratiroidian (PTH)	Cancerul pulmonar fără celule mici; Cancerul de sân; Carcinomul celular renal, al vezicii urinare; Cancerul de cap și gât; Mielomul
Sindromul secreției inadecvate de vasopresină (SSIADH)	Arginin vasopresina (AVP) Peptidul natriuretic atrial	Cancerul pulmonar cu celule mici; Cancerul de cap și gât; Cancerul pulmonar fără celule mici
Sindromul Cushing	Hormonul adrenocorticotropic (ACTH) Hormonul eliberator de corticotropină (CRH)	Cancerul pulmonar cu celule mici; Tumori carcinoide
Acromegalie	Hormonul eliberator al hormonului de creștere (CRH) Hormonul de creștere (GH)	Carcinoid; Cancerul pulmonar cu celule mici; Tumori ale celulelor insulare pancreatice
Ginecomastie	Gonadotropina corionică umană (hCG)	Cancer testicular Cancer pulmonar Tumori carcinoide ale plămânului și tractului gastrointestinal
Hipoglicemia celulelor tumorale non-insulare	Factorul de creștere 2 asemănător insulinei (IGF-2)	Sarcoame

BIBLIOGRAFIE

- Bataller L., Dalmau J.O. Paraneoplastic disorders of the central nervous system: update on diagnostic criteria and treatment. *Semin Neurol.* 2004; 24(4): 461-471;
- Brown R.H. Sindroame neurologice paraneoplazice. În *Principiile Medicinii Interne. Harrison. Vol. I. 14th edition.* Ed. Teora. București 2001. 680-685;
- Collichio FA, Woolf PD, Brower M. Management of patients with small cell lung carcinoma and the syndrome of ectopic corticotropin secretion. *Cancer* 1994;73:1361-1367;
- http://www.boloncol.com/index2.php?option=com_content&task=view&id=20&pop=1&pa;
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/suportivecare/hypercalcemia;>
- <http://www.emedicine.com/med/topic1747.htm;>
- Johnson B.E. Sindroamele paraneoplazice. În *Principiile Medicinii Interne. Harrison. Vol. I. 14th edition.* Ed. Teora. București 2001. 675-680;
- Gherasim L. Tumorile bronho-pulmonare. În *Medicina Internă. Ed. a II-a. Editura Medicală. București 2002. 433-479;*
- Guillermo P. Pautas y procedimientos en Medicina Interna. *Sindromes paraneoplasicos. Medicina Interna, ian. 2008;*
- Gherman G. Paraneoplaziile-Dificultăți de diagnostic în cancer. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1986.