

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"N. TESTIMIȚEANU"**

**CATEDRA HEMATOLOGIE ȘI ONCOLOGIE  
INSTITUTUL ONCOLOGIC DIN MOLDOVA**

Ion Mereuță, Ion Corcimar, Nicolae Ghidirim, Dumitru Sofroni

# **Sindroamele paraneoplazice și importanța lor în vigilența oncologică**

**Chișinău, 2000**

## PREFAȚĂ

Cancerul rămîne o problemă actuală în activitatea fiecărui medic. Ocupînd locul 6-12 în structura morbidității generale și locul 2 în structura mortalității, boala canceroasă impune multe probleme clinicienilor.

Tabloul clinic al cancerului este polimorf, iar în stadiile precoce chiar asimptomatic. Depistarea cancerului în stadiile incipiente cere de la medicul generalist, medicul de familie cunoștințe vaste, multilaterale și specifice. Anume medicul de familie, inițiat și familiarizat cu clinica și particularitățile bolii oncologice va pune temelia depistării precoce a cancerului.

Sper că lucrarea de față va oferi un ajutor incontestabil medicului de familie, medicilor interniști și specialiști în munca anevoioasă de zi cu zi, aprofundîndu-le cunoștințele clinice. Relatările autorilor în privința sindroamelor paraneoplazice va aduce aportul în lupta contra cancerului.

GRIGORE BIVOL - *Specialist principal al MS a RM în domeniul  
medicinii de familie, d. ș. m., conferențiar*

## **CUPRINS**

**Prefață**

**Capitolul I.** Sindroamele paraneoplazice.

**Capitolul II.** Patogenia sindroamelor paraneoplazice.  
Mecanismele moleculare și patofiziologice.

**Capitolul III.** Sindroamele paraneoplazice sistemice.  
Particularitățile clinice.

**Capitolul IV.** Importanța sindroamelor paraneoplazice în  
vigilența oncologică.

**Bibliografie**

## Capitolul I

### SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

#### Introducere

Sindroamele paraneoplazice sunt caracterizate ca afecțiuni ce apar în organe și țesuturi la o distanță de sediul primar al tumorii și metastazele acestora. La început aceste afecțiuni au fost descrise drept sindroame neobișnuite cauzate de tumor primare specifice. Apăreau excese sau deficiențe de funcție normală a organelor, în legătură cu tumori specifice. Rezultatul este cel puțin un sindrom pentru fiecare tip de tumoare și fiecare organ țintă afectat de un tip de tumoare. Majoritatea sindroamelor apar în interrelație cu tumori specifice și mediatori specifici. Actualmente se consideră că aceste fenomene sunt urmarea corelării acțiunii triadei - *tumoare - mediator - țesut țintă*.

Din cauza anormalităților clinice la pacientul canceros pot să nu fie legate cauzal de neoplasm, iată de ce ar trebui identificate criteriile ce ar justifica această legătură paraneoplasică. Acestea sunt prezentate mai jos în ordinea importanței:

- Asocierea sindromului cu prezența unei tumori cu creștere activă.
- Identificarea unui exces de factor în circulație, care dispare odată cu înlăturarea tumorii.
- Identificarea unui exces de factor în cadrul celulelor tumorale.
- Un gradient arterio-venos al factorului în cadrul patului vascular al tumorii.
- Producerea factorului de celulele tumorale în vitro ș.a.

Sindroamele paraneoplazice reflectă o comunicare dintre celulele tumorale și celulele gazdei - bolnavului canceros. Acestea constituie un analog patologic al comunicării dintre celule cu intensificarea acestei comunicări rezultate din eșecul diferențierii finale a unui grup de celule. Ontogenia celulelor normale progresează ireversibil prin stadii pînă la treapta apariției unei diferențieri finale a majorității din celulele într-un țesut, menținîndu-se doar un număr mic de celule stem. Aceste celule, cu toate că prediferențiate, sunt totalmente tributare țesutului de origine. În țesuturile tumorale, care sunt parțial dediferențiate diferite nivele, eritroblaștii niciodată nu apar în mijlocul carcinoamelor din colon, precum nu apar neuroblaștii în melanome, cu toate că în ultimă instanță ambele provin din același neuroectoderm. Cu alte cuvinte, celulele stem într-un țesut particular, precum și celulele tumorale, sunt ireversibil

condamnate la o diferențiere de-a lungul aceluiași linii cu celulele mature a unui fenotip tisular particular. Ca urmare, când suprasecreția mediatorilor induce neoplazia, mediatorii sunt cei ai țesutului de origine al tumorii.

A fost estimat că sindroamele paraneoplastice sunt prezente în /10-20% cazuri la pacienți cu neoplasme, dar studii minuțioase în acest aspect Opîină în prezent lipsesc. Însă, dacă e să luăm în considerațiune astfel de manifestări paraneoplastice metabolice sau generalizate, precum anorexia, cașexia, febra sau anemia, atunci din punct de vedere virtual toți pacienții suferind de cancer vor suferi și de pe urma sindroamelor paraneoplastice. În formele clinice ale sindroamelor paraneoplastice, însă, au fost incluse doar următoarele (la general foarte numeroase):

1. Sindroamele paraneoplastice cu manifestări clinice: endocrine și metabolice, neurologice și musculare, osteoarticulare, cutanate, cardiovasculare, hematologice, renale, hepatice, digestive, reacții sarcoide.
2. Manifestări biologice fără expresie clinică: apariția de izoenzime, de substanțe cu caracter embrionar, modificări biochimice și imune.
3. Sindroamele și simptomele care apare în cursul fazei finale de evoluție a tumorilor maligne (pierderea ponderală, atrofii musculare, deshidratare, febră continuă, prurit, etc.)

Simptomatologia sindroamelor paraneoplazice este variată și polimorfă, fiecare sindrom exteriorizîndu-se printr-un tablou clinic și biologic aparte. Aceste tablouri clinice ocupă un spațiu important în patologia medicală, aproape fiecare organ sau sistem putînd reacționa într-un anumit fel la prezența tumorii maligne. Odată cu acest polimorfism, simptomele sindroamelor paraneoplazice au cîteva caracterizări comune:

- lipsa de specificitate. Aceste sindroame pot fi observate nu numai la bolnavi cu neoplazii maligne, ci și în afecțiuni netumorale. Lipsa de specificitate se manifestă și în faptul că același sindrom apare la bolnavii care au tumori în localizări și aspecte histologice foarte variate;
- predominanța simptomelor paraneoplazice față de simptomatologia foarte discretă sau nu se manifestă de loc;
- paralelismul evolutiv dinte tumoare și sindromul paraneoplazic. Înlăturarea tumorii duce de obicei la dispariția semnelor

paraneoplazice, iar apariția unor recidive sau metastaze duce la reinstalarea sindromului.

Importanța practică a Sindroamelor este apreciată de:

- SP pot reprezenta primul semn al bolii, deci permit un diagnostic precoce, cu instituirea promptă a tratamentului;
- la bolnavii neoplazici cunoscuți, pot fi confundate cu evoluția metastatică a bolii și astfel să se renunțe la tratamente curative sau, invers, manifestările metastatică să fie considerate SP și tratate ca atare;
- pot fi utilizate ca markeri tumorali pentru monitorizarea evoluției tumorale;
- SP prezintă o problemă clinică cu afectarea stării generale și confortului bolnavului, uneori chiar un risc vital, al cărui tratament poate oferi ameliorări importante ale calității vieții, sau o pot diminua.
- Definierea unui sindrom paraneoplazic se bazează pe următoarele considerații:
  1. sindromul este asociat unei tumori, asociere cunoscută și din referirile din literatură;
  2. sindromul regresează după îndepărtarea sau regresia tumorii;
  3. dacă factorul circulator responsabil de sindromul paraneoplazic este cunoscut, atunci trebuie să existe:
    - a) în apropierea tumorii un gradient crescut de factor circulant;
    - b) țesutul tumoral trebuie să conțină o concentrație a factorului respectiv mai mare decât țesuturile normale din jur;
    - c) secreție în vitro.

Multitudinea de efecte produse de diverse tipuri de tumori impun găsirea unei clasificări a sindroamelor paraneoplazice, care va fi prezentată ulterior.

În final concluzionăm că sindromul paraneoplazic este o manifestare la distanță a bolii canceroase care nu este legată direct de dezvoltarea tumorii primare sau a metastazelor. Boala canceroasă metastatică se manifestă printr-o simptomatologie polimorfă în funcție de sediul metastazelor. Aceste simptome nu sunt considerate sindroame paraneoplazice, ele constituie simptomologia bolii neoplazice ca atare.

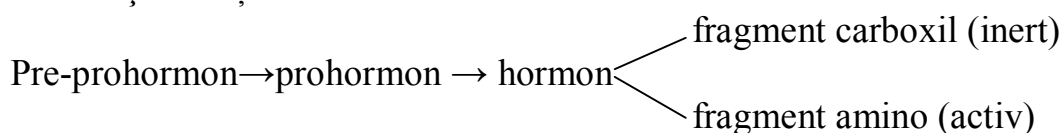
## Capitolul II

### PATOGENIA SINDROAMELOR PARANEOPLAZICE MECANISME MOLECULARE ȘI PATOFIZIOLOGICE

SP sunt produse prin diverse mecanisme, dintre care cel mai important este secreția de factori polipeptidici și leziunile autoimune (fig. - N. Ghilezan, 1992).

Principalul mecanism și cel mai bine cunoscut este secreția de către tumori non-endocrine a unor proteine biologice active sau polipeptidice, care acționează asupra unor organe situate la distanță. Aceste proteine pot fi hormoni peptidici sau precursorii lor, factorii de creștere, interleukine, citokine, prostaglandine, proteine fetale, ca antigenul carcinoembrionar sau alfa-fetoproteina, imunoglobuline, enzime etc. (IHDE DC, 1987).

Mecanismul producerii hormonilor ectopici este similar procesului care se desfășoară în mod normal în glandele endocrine (TAGNON H, 1981). Hormonii polipeptidici se formează dintr-un precursor, care în cursul unui ciclu sau "cascadă peptidică" trece prin fazele de secreție, stocare și secreție:



Primul precursor, cu o greutate moleculară mare (65 000), este inactiv. Din hormonul activ biologic, în urma unor procese enzimatic, se eliberează grupul carboxil, în general inert, și cel amino, activ. Spre deosebire de procesele care se desfășoară normal în glandele endocrine, în tumori degradarea este foarte variabilă și se reflectă în diversitatea produșilor hormonal secretati ectopic, deși precursorul lor este comun.

Trei ipoteze explică fenomenul secreției peptidice de către tumori:

- ipoteza depresiunii genetice:** codul genetic deține informația necesară inițierii secreției peptidice, în mod normal reprimată, dar care în cazuri patologice poate fi activată (depresiune);
- conceptul celulelor APUD,** celule care au aparatul genetic și enzimatic necesar susținerii acestor secreții hormonale. Aceste celule fac parte constitutivă din tumorile non-endocrine, secretante de factori peptidici. De altfel, în tumorile asociate cu o frecvență ridicată de SP (carcinoame bronhopulmonare, intestinale, pancreatice, neuroblastom), ele au fost identificate în proporții foarte mari. (SEIFTEREJ, IHDE DE, 1998)

Sistemul APUD este un sistem difuz înalt organizat de celule deosebit, funcția specifică a căruia este elaborarea aminelor biogene și hormonilor peptidici. Pentru prima dată concepția despre existența în

organism a unui astfel de sistem a fost înaintată în anul 1968 de către A.C.E. Perce, denumindu-l sistemul APUD, abreviere din engleză: Amin precursore uptake and decarboxilation, care definește cele mai semnificative caracteristici ale celulelor acestui sistem: abilitatea de a absorbi precursorii aminelor biogene și de a le decarboxila cu formarea ulterioară a aminelor biogene și hormonilor peptidici. În prezent sunt cunoscute peste 30 tipuri de celule ale sistemului APUD. Spectrul de hormoni secretați de ele este extrem de vast, iar prezența unui număr mare de apudocite practic în toate organele, inclusiv în cele imunocompetente, precum și comunitatea chimică de acțiune a principalelor mecanisme reglatorii permit de a presupune că sistemul APUD este unul din sistemele de reacționare, control și protecție a organismului, căruia i se atribuie un rol esențial în asigurarea homeostaziei.

Problema privind geneza apudocitelor nu este complet soluționată. Ipotetic se presupune existența a câtorva surse de dezvoltare pentru variate grupuri de celule ale sistemului APUD. Astfel, unele anumite tipuri de apudocite pot să se dezvolte dintr-un promordiu definitiv unic cu celulele epiteliale. În calitate de precursori nemijlociți ai acestora se examinează celulele trunchiulare polipotente nediferențiate. Prezintă interes, pentru elucidarea mecanismelor genezei apudocitelor, depistarea într-un șir de organe, atât în condiții de normă, cât și în stări patologice a așa numitelor "**celule-himere**", care îmbină în sine caracterele celulelor majorității vertebratelor și abilitatea lor de secreție amficrină (endocrină+eczocrină).

S-a constatat, că în stările patologice posibilitatea formării "**celulelor himere**" crește. Așa, în tumorile canceroase pulmonare au fost identificate celule cu caractere de pneumocite tipul II și apudocite; în ficat este descris un carcinom hepatocelular cu focare de carcinoid și structuri asociate etc.

Celulele sistemului APUD mai frecvent sunt amplasate difuz sau în grupuri nu prea mari printre celulele oricărui organ, caracteristica distinctivă principală a celulelor sistemului APUD o constituie prezența în citoplasma lor a granulelor secretorii endocrine specifice, care și sunt locul de formare definitivă și depozitare a hormonilor peptidici și aminelor biologice. Exemplele de coexistență într-o singură celulă a hormonilor peptidici și aminelor biogene, precum și formarea a două sau a mai multe peptide reglatorii dezmințesc principiul: "1 celulă - 1 hormon".

Studiul problemei privind participarea celulelor sistemului APUD în mecanismele de proliferare tumorală prezintă un interes deosebit, reieșind din două concepții principale, și anume:

1. Unii hormoni, sintetizați de apudocite, sunt capabili să influențeze asupra nivelului și vitezei de proliferare și diferențiere a celulelor. În plan oncologic, din multitudinea de substanțe, secretate de apudocite, prezintă interes: serotonina, melatonina, catecolaminele, hormonul somatotrop,



insulina, glucagonul, gastrina, adică substanțele care influențează direct asupra proceselor de diviziune și diferențiere celulară. Examinarea rolului hormonilor peptidici și aminelor biogene în oncogeneză este actuală și prin faptul că influența hormonilor asupra proliferării tumorale este studiată unilateral. Marea majoritate a lucrărilor sunt consacrate hormonilor steroizi (sexuali), în timp ce clasa, nu mai puțin activă, de hormoni peptidici, în acest aspect, este studiată insuficient.

2. Extinderea vastă și variabilitatea legăturilor funcționale presupune posibilitatea acțiunii diferitor factori nocivi ai mediului ambiant: chimici, fizici, biologici și, drept rezultat, o diversitate de manifestări ale tulburărilor funcțiilor diverselor regiuni ale sistemului APUD, ceea ce presupune apariția dificultăților atât în procesul diagnosticului, cât și în procesul tratamentului acestor dereglări.

Pentru diagnosticul tumorilor sistemului APUD se utilizează bine cunoscutul **examen ultrasonografic**, diferite **metode radiologice** de investigație, care permit de a stabili localizarea și extinderea procesului tumoral. Însă există anumite dificultăți determinate de dimensiunile reduse ale multor tumori (gastrinomului, insulomului etc.) la o expresivitate marcată a manifestărilor clinice secundare. În acest caz o deosebită semnificație îi revine analizei morfofuncționale, fără de care este imposibilă verificarea produselor eliberate de celulele tumorale. Determinarea spectrului hormonal al apudomului stă în baza selecției tacticii tratamentului în fiecare caz concret de așa gen.

În aceste scopuri se utilizează următoarele metode de analiză morfofuncțională:

- **histochimică**: cu colorarea cu hematoxină-eozină, impregnarea cu săruri de argint, care fac posibilă o identificare suficientă a celulelor endocrine. Deoarece identificarea incluziunilor intracelulare ale aminelor biogene prezintă un interes deosebit, pentru diferențierea lor topochimică se utilizează coloranți fluorescenți, cu proprietate de a se condensa incluzându-se în componența diferitor amine biogene: totodată catecolaminele, dipomina se manifestă prin o luminescență verde, iar serotonina - galbenă.

- **imunochimică**: permite de a primi o localizare precisă selectivă a structurilor moleculare, avînd particularități antigene atât ale țesutului în întregime, cât și ale unor structuri aparte. Metoda este de o specificitate înaltă, însă necesită un control sporit asupra rezultatelor primite și interpretării lor.

- **radioimunografia**: metoda se bazează pe fotodectarea acumulării de izotopi radioactivi în cadrul proceselor metabolice în celule endocrine. Permite de a vizualiza acumularea în celule a hormonilor, analogilor lor și de a localiza aparatul receptor al celulei. În asociere cu metoda imunohistochimică permite de a studia transportul, depozitarea, particularitățile metabolismului intraorganic hormonal; de a face observări asupra proceselor de sinteză intracelulară, depistînd devierile

minime de la normă, care pot indica asupra declanșării unui proces oncologic.

- **microscopia electronică**: permite de a studia în detaliu toate structurile morfologice intracelulare; iar avînd în vedere caracterul argentofil și osmofil al variatelor ultrastructuri, de a determina cu precizie diferite tipuri de celule APUD și în asociere cu alte metode furnizează informație completă despre funcționarea celulei și a proceselor patologice ce se produc în ea.

Apariția în ultimul timp a **analizei computerizate** a datelor obținute permite mai rapid și mai adecvat de a le aprecia și, în măsura posibilităților, de a planifica tactica ulterioară a diagnosticului și tratamentului în fiecare caz concret.

Tulburările funcțiilor sistemului APUD - a pudopatiile se divizează în două grupuri mari:

1. **Primare** - determinate de hipo - și hiperplazia celulelor sistemului APUD, precum și de procesele tumorale (apudoame benigne, apudoblastoame maligne, carcinoid);
2. **Secundare** - determinate de afectarea secundară a sistemului APUD în cadrul oricăror altor stări patologice.

Vom examina primul grup de apudopatii, determinate de tumorile sistemului APUD. (Raihlin A. T., 1993).

Manifestările clinice ale patologiei de acest tip sunt constituite din cele locale (determinate nemijlocit de creșterea tumorii) și generale (determinate de reacția organismului la afectarea neoplazică și producerea excesivă de substanțe hormonale).

În general, manifestările clinice în apudoamele hipofizei, epifizei, glandei tiroide sau paratiroide sunt suficient de tipice. Însă, trebuie de avut în vedere și posibilitatea unei localizări ectopice a procesului neoplazic, în cazul în care tumora ce produce HACT se află nu în hipofiză, ci în pancreas, plămîni, uter sau în oricare alt organ.

Este cunoscut și mai frecvent se depistează:

**Sindromul carcinoid**, determinat de secreția excesivă a serotoninei la apariția apudoamelor celulelor lor Ec (carcinoizilor) ale tractului gastrointestinal și celulelor similare lor argentafine ale traheii, bronhiilor, mai rar ale altor organe. În cazurile tipice, histologic carcinoizii benigni au aspectul unui nodul bine delimitat, situat în membrana mucoasă sau stratul submucos, deseori cu exulcerații pe suprafață. Microscopic tumora este reprezentată de celule omogene mici sau de mărime medie de formă rotundă, ovală, alungită sau poligonală cu nucleu rotund de formă

regulată. Celulele se situează în formă de bandele înguste care instituie anastomoze, formînd complecși nu prea mari solizi, structuri alveolare, rozete. În citoplasma celulelor se detectează granule endocrine. Cu toate că semne morfologice de malignizare lipsesc, aceste tumori nu au capsulă, au abilitate de creștere infiltrativă (invazivă), invadând stratul submucos, muscular; pot să dea metastaze. Se consideră, că pot disemina tumorile diamentrul căroră depășește 1,5 cm.

Tabloul clinic include:

- manifestări ale alterărilor cardiovasculare (afluxuri vasculare, endocardită abacteriană a părților drepte ale cordului, stenoză a arterei pulmonare, insuficiență a valvei atrioventriculare drepte, edeme, uneori ascită);
- tulburări gastro-intestinale (grețuri, vomă, meteorism și alte tulburări motorii, determinate de secretarea excesivă a serotoninei);
- sindromul bronhospastic;
- vertijuri;
- tulburări neuropsihice;
- afectări artritice.

### **Apudoame din celulele endocrine ale pancreasului**

**Gastrinomul** - se dezvoltă din celulele C1 ale pancreasului. Se întâlnește mai frecvent la bărbații tineri. Deseori este multiplu. În 90% din cazuri are evoluție malignă, dimensiunile deseori depășesc 4 cm în diametru. Tabloul clinic se caracterizează prin instituirea sindromului Zollinger-Ellinson, determinat de hipersecreția gastrinei, ceea ce la rîndul său conduce la hiperplazia celulelor parietale gastrice cu hipersecreția sucului gastric cu un conținut înalt de acid clorhidric. Se depistează ulcere gastrice și duodenale. La examenul histologic al tumorii - tabloul adenomului cu structură parenchimotoasă.

**Insulomul** - se dezvoltă din celulele B ale pancreasului. Se localizează preponderent în corpul și coada pancreasului. Dimensiunile rar depășesc 2,0 cm în diametru. Formele maligne se detectează mai rar și au dimensiuni mari. Aceste forme se înregistrează mai frecvent la femeile de o vîrstă tînără. În tabloul clinic predomină sindromul hipoglicemic, determinat de secreția excesivă a insulinei. Este caracteristică triada Vippl: accese comatoase cu reducerea nivelului de zahăr în sînge pînă la 2,7 - 1 mmol/l; tulburări neuropsihice severe; nivel înalt de insulină imunoreactivă. Histologic adenoamele mai frecvent au o structură solidă, parenchimotoasă-fibroasă.

**Glucagonomul** - reprezintă adenom din celulele A ale pancreasului. La examenul histologic mai frecvent se detectează adenom solid, mai rar - trabecular sau adenomatos. Clinic se înregistrează sindromul Malison cu

tabloul diabetului zaharat, stări hiperglicemice frecvente, anemie, diaree, tulburări psihice.

**Vipomul** - tumoră de celule D1 ale pancreasului (tumora Werner Morisson); secretează un hormon analogic hormonului polipeptid vasoactiv al intestinului subțire. Tabloul clinic este determinat de o diaree apoasă persistentă, care cauzează deshidratare și hipopotasiemie. La bolnavi se înregistrează o pierdere marcată a masei corporale din cauza deshidratării semnificative progresive, cu pierderi de lichid de pînă la 5-10 l/zilnic.

**Somatostatinomul** - adenom din celulele D ale pancreasului. Clinic se manifestă cu: diabet, dureri în abdomen, disfuncția vezicii biliare și colelitiază. Sunt caracteristice hipoinsulinemie, hipogluconemie, steatoree, aclorhidrie.

Mai rar se întâlnește:

- neoplazia endocrină multiplă de primul tip - sindromul Werner. Se caracterizează prin prezența adenoamelor pancreasului, hipofizei, glandelor parotiroide;
- sindromul Sipple, care se instituie la asocierea apudoamelor din celulele C ale glandei tiroide, celulele C ale glandelor paratiroide, feocromocitomului, paraganglioamelor, fibroamelor, uneori melanomului;
- sindromul Gorlin: se înregistrează în evoluția concomitentă a cancerului nodular al glandei tiroide, feocromocitomului bilateral, nevrinoamelor mucoaselor limbii, buzelor, pleoapelor, neurogangliomatozei intestinale.

Tumori secretoare de catecolamine: feocromocitoame, cromafinoame. 90% din tumori se formează în cortexul suprarenalelor, în celelalte cazuri ele se localizează în locurile obișnuite de amplasare a paraganglionilor cromafini: de-a lungul porțiunii abdominale a aortei și a ramificațiilor ei principale, în peretele vezicii urinare sau de-a lungul cordonului spermatic, în inimă sau în pericard. Circa 2% se localizează în regiunea gâtului. Tabloul clinic se caracterizează prin crize simpatoadrenale. În unele cazuri tabloul clinic este șters din cauză că tumorile pot secreta encefaline, serotonină, somatostatină, calcitonină, ocitocină, vasopresină.

Din alte localizări mai frecvent se înregistrează apudoamele apendicelui vermiform. Tumori maligne se depistează rar. Proliferarea tumorii și a metastazelor este mai frecvent lentă, astfel prezența metastazelor nu este o contraindicație pentru extirparea chirurgicală a tumorii.

Tratamentul tumorilor de acest tip se realizează în conformitate cu principiile oncologice generale de tratament al proceselor oncologice, avînd în vedere caracteristicile fiecărui caz concret și posibilitățile,

necesitatea corecției tulburărilor simptomatice secundare. În aceste scopuri, reușit se utilizează metoda chirurgicală de tratament. În cazul unor afectări multiple se administrează chimioterapia cu 5-fluoruracil, diazoxicină, astreptozotocină și alte chimioterapeutice, luând în considerare sensibilitatea la ele. În acest context dificultăți deosebite prezintă grupul de tumori cu dimensiuni mici producătoare de hormoni, din cauza problemelor de diagnostic ale acestora și expresivității tulburărilor secundare. În aceste cazuri, în etapele inițiale de o semnificație deosebită este terapia simptomatică, care permite atât ameliorarea stării generale a bolnavului, cât și de a facilita diagnosticul topic. Perfecționarea rapidă a modalităților de diagnostic a tehnicii chirurgicale, apariția unor noi preparate farmaceutice face posibilă elaborarea unor metode de o eficiență înaltă de tratament al acestui tip de procese neoplazice într-un viitor mai apropiat.

c) **ipoteza hibridizării celulare** acordă o semnificație deosebită aspectului biologic al eliberării factorilor polipeptidici de către tumoră: secreția polipeptidică tumorală servește proliferării și creează un avantaj celulelor neoplazice, constituindu-se într-un mecanism autocrin, de autostimulare. Identificarea recentă în grupul acestor peptide biologic active a unor receptori sau factori de creștere, cum sunt factorii de stimulare a coloniilor (CSF) și TGF  $\alpha$ , răspunzători pentru apariția sindroamelor neoplazice hematologice și respectiv dermatologice (acanthosis nigricans, semnul Leser- Trelat) sunt argumente foarte puternice în acest sens (Jonson R. A., Rodman G.D.1989, Bun P.A: Ridbwad EC, 1989).

Al doilea mecanism de producerea a SP este imunologic, prin leziuni autoimune induse de complexe antigen - anticorp. Acest mecanism este răspunzător preponderent de SP neurologice, oculare sau renale și a fost demonstrat în ultimii ani prin evidențierea de anticorpi cu reactivitate încrucișată față de celule tumorale și normale ale țesutului de proveniență (Thirkillce sicol, 1989)

Mecanisme fiziologice ale sindroamelor paraneoprosice sunt diverse - apoptoza, invazivitatea, ontogeneza moleculară, ontogeneza tisulară, L.W. Ahanson, T.C:Aall, 1997, T.C:Hall, 1997, G.Cherman, 1986.

Apoptoza, la general, constituie o moarte celulară programată, care în mare parte ține de evoluția contactelor intercelulare, urmată de mecanisme excretorii specifice cu excreția unor produse finale cu greutate moleculară mică, care sunt în mod fiziologic inactive. La fel în mod normal contactele celulelor mezenchimale cu celulele epiteliale și neuroectodermale sunt non-active și sunt tratate drept un "contact uitat". La alterarea unor procese fiziologice aceste contacte pot ușor deveni ținta

unor autoanticorpi, inducând sindroamele autoimune ale sistemului nervos central, descrise de Dalmau și Posner.

Tumorile ce invadează și celulele cărora mor într-un mod nonapoptotic pot cauza apariția autoanticorpilor, astfel punând baza afectării celulelor normale din apropierea și apariția sindroamelor paraneoplastice. De altfel acest fenomen poate fi actual atât pentru celulele normale, cât și pentru celulele paraneoplastice, oprite la un anumit nivel de diferențiere. În așa mod invazivitatea cu implicarea proceselor autoimune poate cauza o afectare în lanț cu instituirea unui sindrom paraneoplastic major.

Paraneoplaziile sînt manifestări clinice și biologice nespecifice care apar la bolnavii cu neoplazii maligne. Aceste tulburări nu sînt determinate de acțiunea directă, locală, mecanică a tumorii sau a metastazelor acesteia asupra organelor sau țesuturilor în care se dezvoltă. Aceste manifestări pot să preceadă simptomatologia tumorii, pot să apară concomitent cu aceasta sau pot să o urmeze, dispar o dată cu îndepărtarea tumorii și reapar în caz de recidivă sau metastaze.

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

Din punct de vedere clinic și biologic sindroamele paraneoplastice sînt foarte variate și pot fi descrise trei categorii:

- Sindroame clinice și biologice bine conturate, care apar în cursul oricărei faze de evoluție a unei tumori maligne (faza preclinică, faza clinică) și care sînt de fapt adevăratele paraneoplazii, și de care va fi vorba în continuare.
- Sindroame biologice care nu se manifestă clinic și care se datoresc mai ales prezenței unor substanțe secretate de tumoare.

Mecanismul de producere a paraneoplaziilor nu este încă pe deplin lămurit. Pentru ca să apară, este neapărat nevoie ca în organismul bolnavului să se dezvolte o tumoare malignă. În unele împrejurări apariția acestor sindroame este condiționată de intervenția mai multor factori sinergici, iar alteori aceeași manifestare paraneoplazică poate să ia naștere prin mecanisme diferite. Este foarte probabil să existe și un factor predispozant, individual, care explică raritatea paraneoplaziilor în comparație cu frecvența tumorilor maligne.

Pentru a explica apariția lor s-au emis cîteva ipoteze: teoria toxică, teoria carențială, teoria anoxică, teoria imunologică. Unele din aceste ipoteze sînt verificate, altele nu au decît o valoare istorică.

*Sindroamele paraneoplastice se manifestă ca rezultat a includerii diferitelor sisteme și organe în anumite procese:*

### ***Intestinul primar superior***

Există o balanță între mediatorii produși de tumoare și cei produși în mod normal de primordiu, balanță observată în cazul cancerului pulmonar cu celule non-mici, care secretă corticotropina (ACTH). În mod normal acesta este produsul pungii lui Rathke cu organul țintă la nivel pituitar. Cu toate că tumorile dezvoltate din acest primordiu, precum și tumorile capului și gâtului rareori secretă eritropoetina (EPO), această substanță este des produsă de tumorile cu proveniență din primordiul nefrogen.

### ***Intestinul primar inferior***

În acest areal carcinomul hepatocelular este uzual și se poate asocia cu hipoglicemie. Ultima nu este urmarea unui exces de consumare a glucozei, cum este în cazul sarcoamelor mezenchimale. Aici e vorba despre secreția factorului de creștere asemănător insulinei 2 (insulin-like growth factor II.GF -2). Carcinomul hepatocelular poate de asemenea produce eritropoetina, creșterea secreției căreia induce hiperplazia eritrocitelor și eritrocitoză. Alte afectări pot fi urmarea capacității acestui tip de carcinom de a produce hormoni tiroidieni.

### ***Intestinul posterior***

Multe dintre endocrinopatii găsite se află într-o interrelație cu tumorile provenite nu din ectodermul intestinul posterior, ci din componentele neuroendocrine ale stomacului, pancreasului, vezicii biliare. Acestea produc metaboliți apropiați țesutului lor de origine, iar unele pot da naștere la fel și precursorilor polipeptidici. Iată de ce incidența sindroamelor este joasă în cazurile de cancer ale intestinului subțire și gros. Rare cazuri de hipercalcemie și hipoglicemie au fost descrise în această ordine de idei.

### ***Urogenital***

Tumorile ce provin din primordiul urogenital vor fi așteptate a produce metaboliți caracteristici rinichilor, ovarelor, prostatei, suprarenalelor, endometriului. Această concepție este destul de adevărată pentru rinichi, care au fost identificați în producerea sindroamelor paraneoplastice ca urmare a hipersecreției de prostaglandine, 1,25 - dihidroxo vitamina D, EPO, renină și cocalciferol. Carcinoamele renale pot la fel produce ACTH, glucagonul și IL -1. Malignitățile ginecologice precum mioamele uterine au fost găsite în hiperproducerea de EPO și sindromul "pseudoparaneoplasic" al eritrocitozei. Carcinomul

endometrial cu celule clare este acompaniat cu nivel ridicat al calculului din ser, fosfat normal și o reabsorbție tubulară redusă a fosfatului, sugerînd un sindrom non -neuroendocrin.

### ***Mezenchimal /Hematopoetic/Imunologic***

Primordiul mezenchimal, cînd devine neoplasic poate fi predispus la cauzarea sindroamelor paraneoplastice prin hiperproducerea sau producerea insuficientă a eritrocitelor, leucocitelor, procoagulanților, anticorpilor și/sau a celulelor T citotoxice. Astfel pot fi explicate sindroamele autoimune ce apar. Mielomul este o tumoare ce provine din limfocite B, care produc o largă varietate de imunoglobuline, rezultînd în cauzarea unui extins spectru de afecțiuni autoimune. Oricum, urmează a fi menționat faptul că nu toate tumorile mezenchimale produc mediatori mezenchimali ce acționează asupra țintelor de natură mezenchimală cu crearea sindroamelor paraneoplastice.

### ***Neural***

Acesta este un caz aparte, așa cum celulele neuroendocrine invadează în cadrul embriogenezei, formînd așa-numitul sistem neuroendocrin difuz. Apudomele se pot forma în localizări diverse, în diferite organe din celulele neuroactive. Odată cu dezvoltarea lor, ele tind să secrete major produsele caracteristice sistemului APUD și celulelor cu funcție de decarboxilare, inclusiv bombesina, calicreinele și derivații serotoninei.

La nivelul molecular au loc reacții în lanț care se petrec incluzînd substanțele:

### ***Polipetidele***

Din această clasă face parte proopiomelanocortina, inclusă în metabolismul ACTH-ului. Fenomenul de mai sus are o largă implicație în procesele paraneoplastice cu substrat imunologic.

### ***Hormonii glicoproteici***

O largă gamă de tumori a fost observată în producerea subunităților alfa și beta a hormonilor glicoproteici, dar majoritatea nu sunt în stare fie să producă în cantități suficiente ambele fracțiuni, fie nu pot forma legătura între aceste două subunități. Acesta este cazul gonadotropinei corionice și cel a TSH-ului, ca urmare într-un caz cînd în mod inevitabil trebuie să apară un sindrom paraneoplasic, ultimul nu apare.



Ontogeneza tisulară își are locul său în dezvoltarea sindroamelor paraneoplazice.

Multe dintre comportamentele de dezvoltare uitate în organismul normal sunt reactualizate în cazul tumorigenezei. Astfel, în ultimul este preferată creșterea radială în locul celei lineare, astfel în multe cazuri afectându-se endoteliul normal. Ca urmare eritrocitele din circulație vin în contract cu suprafața tumorii și secrețiile celulelor tumorale, alterându-se într-un mod aproximativ similar celui a valvelor cardiace artificiale. În rezultat apar anemiile hemolitice de natură paraneoplastică. Mai mult decât atât, suprafața alterată a eritrocitelor poate fi tratată drept antigenică de către imunocitele normale și vor fi produși anticorpi cu țintă eritrocitară.

### Capitolul III

#### SINDROAMELE PARANEOPLAZICE SISTEMICE PARTICULARITĂȚI CLINICE

Clasificarea propusă de DE Wis și Hall o considerăm cea mai bună din punct de vedere oncologic.

Astfel clasificarea sindroamelor paraneoplazice se face în funcție de două criterii complexe: localizarea și tipul tumorii la care se asociază un sindrom paraneoplazic și sistemele organismului gazdă țintă ale afectelor paraneoplazice.

Sindroamele paraneoplazice sunt de o extraordinară diversitate, cu manifestări endocrine, neurologice, cutanate, hematologice, renale, digestive, oosteroarticulare sau generale, cum este cașexia tumorală.

Paraneoplaziile se pot împărți în: endocrine și metabolice, neurologice și musculare, oosteroarticulare, cutanate, cardiovasculare, hematologice, renale, hepatice, digestive și reacții sarcoide.

• *Manifestările endocrine și metabolice* se datoresc de obicei unei secreții ectopice (de către tumoare) de substanțe hormonale identice sau asemănătoare cu secrețiile glandelor endocrine.

*Hipertiroidia* paraneoplazică este relativ rar întâlnită. Poate să apară la bolnavii cu coriocarcionome, tumori maligne ale tubului digestiv și ale glandelor anexe ale acestuia, hemopatii maligne, cancer bronhopulmonar; tumori genitale și de sân. Hipertiroidia paraneoplazică este mai frecventă la bărbați. Tabloul clinic este dominat de tireotoxicoză, semnele diencefalice sînt discrete sau lipsesc. De obicei tumoarea este descoperită ulterior, primele fiind manifestările hipertiroidiei.

*Hipercorticismul* paraneoplazic trebuie diferențiat de manifestările care apar în tumorile suprarenale și hipofizare. De cele mai multe ori se

datorește unor tumori bronhopulmonare, mai rar unor tumori de timus, pancreas, tub digestiv.

Se pot întâlni simptomele clasice ale sindromului Cushing, dar mai adesea tabloul clinic are unele caractere particulare: impresie de obezitate sugerată de distribuția țesutului adipos, intensitatea simptomelor musculare pseudomiastenice, gravitatea diabetului zaharat, edeme ale membrelor inferioare, pigmentare cutanată, tulburări psihice importante, alcaloză hipokaliemică, creșterea marcată a 17-cetosteroidilor și a 17-dihidrocorticosteroidilor, tumorile nu sînt frenabile prin dexametazonă chiar și în doze foarte mari, prezența unei substanțe ACTH-like în tumoare.

*Sindromul Schwartz-Bartter* (sindromul de hiperpresinism sau de secreția nepotrivită de hormon antidiuretic) se observă în cancerul bronhopulmonar anaplastic cu celule mici. Tabloul clinic este următorul: tulburări neuropsihice (confuzie mintală, euforie, agresivitate, convulsii), tulburări digestive (anorexie, greață, vărsături), hiponatremie, hipernatriurie, clearance-ul apei libere este negativ.

*Ginecomastia* nu este prea frecventă. Se întâlnește mai ales în cancerul bronhopulmonar și cel testicular. În cancerurile bronhopulmonare se asociază adesea cu osteoartropatia Pierr Marie-Bamberger. Ginecomastia se manifestă ca o hipertrofie a glandei mamare la bărbați, și poate fi uni- sau bilaterală.

*Pubertatea precoce* a fost descrisă la băieți cu hepatoame. S-a notat la femei cu tumori maligne un sindrom caracterizat prin amenoree, hipertrofie mamară și galactoree.

La bărbați s-a notat o feminizare datorită secreției de gonadotrofină de către tumoare.

*Hipercalcemia* s-a observat destul de des în cursul evoluției tumorilor maligne. Aceste hipercalcemii paraneoplazice apar în lipsa unor leziuni osoase sau unui adenom paratiroidian și se datoresc unei substanțe asemănătoare parathormonului secretată de tumoare. Ele însoțesc o varietate mare de tumori maligne. Simptomatologia lor se caracterizează prin tulburări digestive, manifestări neuro-psihice și musculare, manifestări cardiace, renale și articulare. Confirmarea diagnosticului se face prin punerea în evidență a unui sindrom biologic asemănător cu cel din hiperparatiroidism (hipercalcemie marcată, fosforemie discret scăzută, calciurie și fosfaturie crescute).

Hipercalcemia a fost observată la copii cu leucemie acută și mai rar la alte tumori.

*Hipoglicemia* poate uneori să fie paraneoplazică. Se întâlnește mai ales în tumorile mezenchimatoase, tumorile hepatice și corticosuprarenale. Adesea simptomele de hipoglicemie preced apariția sindromului tumoral. Simptomatologia acestuia este dramatică și persistă de obicei până la exereza tumorii sau moartea bolnavului.

Au fost descrise și alte secreții ectopice de hormoni în neoplazii. Astfel, s-a notat secreția de somatotrofină, hormon placenta lactogen, eritropoietină, gastrină, renină, serotonină etc. Uneori s-a observat o secreție ectopică plurihormonală.

Amiloidoza paraneoplazică este rară. A fost înregistrată în mielomul multiplu, boala Hodgkin, tumori renale și mezoteliome.

*N.Chilezan, 1992*

### Sindroame paraneoplazice endocrine

	<i>Hormon ectopic</i>	<i>Tumora primară</i>
1. Sindrom Cushing	ACT II	cc. pulmonar
2. Antidiurează inadecvată (SIADH)		cc. pulmonar
3. Hipercalcemie	AVP, ANP	cc. pulmonar
4. Ginecomastie	PTH	cc. pulmonar, testicular
5. Hipertiroidism		cc. pulmonar
6. Calcitonina		cc. medular tiroidian, cc.
7. Acromegalie	TSH	Pulmonar carcinoid, cc.
8. Osteomalacie hipofosfatică	GHRH	Pancreas, feocromocitom
9. Hipoglicemie		tumori mezenchimale insulinom, hepatom

- *Simptomele paraneoplazice neurologice și musculare* sînt adesea confundate, diferențiindu-se greu care revin sistemului nervos și sistemului muscular.

Uneori sindromul paraneoplazic neurologic se impune drept o boală primară. În etiologia lor primul loc este ocupat de cancerul bronhopulmonar, mai ales cancerulele cu celule mici. Mai rar se notează în cancerulele digestive, de rinichi, uter, sîn, boala Hodgkin și mielomul multiplu.

*Neuropatia senzitivă Denny-Brown* se manifestă prin senzația de amorțeală și îngreunare a membrelor, uneori și a feței, însoțite de parestezii și dureri fulgurante. Obiectiv se găsesc tulburări de sensibilitate de diverse grade, abolirea reflexelor tendoniene la membre și în coordonarea marcată.

*Polinevritele mixte* de tip sensibil și motor sînt cele mai frecvente manifestări neurologice paraneoplazice. Ele pot să apară la sfîrșitul evoluției unui cancer, în cursul evoluției sau uneori să precedă simptomele neoplaziei. Nu trebuie confundate cu polinevritele provocate de citostatice. Se manifestă prin simptome senzitiv-motorii, de obicei bilaterale și simetrice, predominînd la extremități, cu evoluție ascendentă. Uneori manifestările sînt de tip radicular (dureri radiculare, tulburări de sensibilitate cu topografie radiculară).

*Neuropatiile motorii* oferă tabloul unei poliomielite anterioare cronice.

*Nevrita branhială paralică* poate fi uneori paraneoplazică.

*Mielitele transverse* se întîlnesc mai ales în boala Hodgkin. Se manifestă printr-o paraplegie lască cu anestezie, tulburări sfincteriene și trofice.

*Atrofia cerebeloasă* se asociază destul de frecvent cu un cancer visceral (bronhopulmonar, laringian, pancreatic, genital, mamar). Începe cu tulburări de mers și apoi se instalează tabloul clinic al sindromului cerebelos.

La cancerosi au fost descrise leziuni encefalice sub forma unor focare malacice. Se întîlnesc frecvent în boala Hodgkin.

*Leucoencefalopatia multifocală* progresivă se obsevă în limfoame maligne, leucemii limfatice cronice și în unele carcinoame. De obicei apare la un bolnav al cărui cancer este cunoscut. Se manifestă prin tulburări psihice și neurologice ce pot să ajungă la o stare confuz-demențială.

*Encefalopatia mioclonică* se întîlnește mai ales în neuroblastoame. Clinic se manifestă prin mișcări necoordonate ale membrelor, titubație, contracții musculare și mișcări neregulate rapide ale ochilor.

*Encefalomielita paraneoplazică* apare mai ales în cancerul bronhopulmonar. Se manifestă prin simptome variate: tulburări mintale, paralizii sau pareze.

- *Manifestările musculare* paraneoplazice sînt destul de frecvente și pot îmbrăca mai multe aspecte.

*Polimiozita sau dermatomiozita* se asociază foarte des cancerelor. Semnele cutanate și musculare sînt precoce și precedă pe cele date de cancer. Manifestările cutanate sînt eritemul și edemul localizate mai ales la față, putînd da aspectul de fluture. Edemul se localizează mai ales periorbitar. Manifestările musculare constau în dureri, modificări de consistența și tulburări motorii. În unele cazuri tabloul clinic se completează și cu tulburări neurologice: parestezii, tulburări de sensibilitate, abolirea reflexelor osteotendinoase.

În cursul evoluției unor cancere se pot observa și sindroame miopatie, caracterizate prin atrofii musculare cu debut rizomic, bilaterale, simetrice, hipotonie, diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase. Uneori la debut se poate nota o pseudohipertofie musculară.

În cancerele bronhopulmonare au fost descrise și sindroame pseudomiastenice. Mai ales în cancerele bronșice s-a descris miastenia paraneoplazică, manifestată prin semnele bine cunoscute ale acestei afecțiuni.

- *Manifestările osteoarticulare* sînt cel mai frecvente paraneoplazii. Nu sînt specifice pentru cancer, deoarece se observă și în afecțiuni netumorale. Se întîlnesc aproape exclusiv în tumorile intratoracice, metastaze pulmonare plecate mai ales de la rinofaringe. Se manifestă sub trei categorii de simptome: hipocratismul digital, manifestări articulare și reacții periostice, care pot evolua izolat sau se asociază.

*Hipocratismul digital* se manifestă prin incubarea longitudinală, transversală sau mixtă a unghiilor și hipertrofia pulpei ultimei falange.

*Manifestările articulare* apar sub aspectul unui reumatism poliarticular cronic subacut sau cronic, în linii mari simetric, interesînd cu predilecție articulațiile mari distale ale membrilor.

Sunt niște schimbări nespecifice osteo-articulare care se întîlnesc la bolnavii cu diferite cancere și nu sunt legate local de tumoare. Poliartritele sunt cronice și subacute de geneza toxică sau alergică, proliferativă cu perioadele de acutizare și remisie, dar specific pentru ele se formează deformații și anchiloze.

În decursul a mai mulți ani, artropațiile paraneoplazice pot fi unicul element clinic al cancerului.

În decursul tratamentului radioterapeutic, cînd are loc sporirea concentrației de acid uric în sînge se poate dezvolta gută cronică secundară.

Schimbările periostale și osteortrozei cu deformații.

Medicii generaliști trebuie să rețină că în cazurile unor poliartrate, înainte de a începe tratamentul specific antiinflamator trebuie exclus cancerul.

*Leziunile periostale* se caracterizează printr-o proliferare perioastală bilaterală diafizară la oasele lungi, ce îmbracă aspectul unui manșon subțire separat de corpul osului printr-un lizereu îngust clar, mai rar sub forma unor dîre neregulate anarhice.

Aceste trei forme pot să se manifeste izolat sau se asociază cîte două sau trei, dînd aspectul de osteoartropatie hipertrofiantă pneumatică Pierre Marie-Bamberger.

Simptomele osteoartropatice pot să preceadă simptomele pulmonare, pot să apară concomitent cu acestea sau pot să le urmeze. Evoluția lor este variabilă, continuă, sau în pusee intermitente.

A fost descrisă o osteoză paracanceroasă decalcifiantă, caracterizată prin mialgii accentuate de mișcări precum și de o decalcifiere și osteoliză scheletică, fără a avea vreo legătură cu invadarea metastatică a oaselor.

Au fost publicate cazuri de rahitism și osteomalacie curabile prin înlăturarea unei tumori osoase sau de părți moi.

## Sindroame paraneoplazice neurologice

*N. Ghilezan, 1992*

1. Cerebrale	
- Degenerescentă cerebrală subacută	cc. pulmonar, prostată, colorecta, ovar, col uterin
- Demență	cc. pulmonar
- Encefalită	cc. pulmonar, limfom Hodgkin
- neurită optică/retionopatie	cc. pulmonar, mamar leucemii, limfoame lifoame
- leucoencefalopatie multifocală progresivă	
- angionedotelioză	
2. Spinale:	
- Sclerză laterală amiotrofică	cc. pulmonar, ORL
- Mielopatie necrotică subacută	cc. pulmonar, rinichi lifoame
- Neuropatie motorie subacută	
3. Nervi periferici:	
- Neuropatie senzorială	cc. pulmonar
- Neuropatie senzitivo-motorie periferică	cc. poumonar, sîn, gastrointestinal limfoame
- polineuropatie ascendentă acută / (Guillain - Barre)	cc. pulmonar
- neuropatie gastrointestinală și autonomă (sindrom Ogilvie)	
4. Musculatură și joncțiune neuromusculară:	
- Poliomiозite și dermatomiозite	cc. pulmonar, stomac, ovar
- sindrom iastenic (Eaton-Lambert)	cc. pulmonar, stomac, ovar, timom, limfoame, cc. sîn
- miastenia gravis	

- *Manifestările cutanate* sînt frecvente în cancer și unele din ele sînt paraneoplazice. În diagnosticul tumorilor maligne cunoașterea acestor manifestări paraneoplazice este foarte importantă, căci ele precedă uneori simptomele tumorale sau domină scena, iar necunoașterea lor duce la ignorarea existenței cancerului. Unele din leziunile dermatologice observate în cursul evoluției cancerelor sînt indiscutabil paraneoplazice, iar altele se observă cu o frecvență anormală la canceroși și deci se poate discuta etiologia paraneoplazică. Din prima categorie fac parte: acantosis nigricans, stările ihtiozice dobîndite, dermatomiozitele, boala Duhring-Brocq etc., iar din a doua categorie: sclerodermia, amiloidozele cutane, sindromul Weber-Christian, boala Bowen, Discheratozele, zona etc.

*Acantosis nigricans* se asociază frecvent cu adenocarcinoame (gastrice, colice, pancreatice, dar uneori și mamare, renale, uterine, pulmonare) și limfoame maligne. Apariția acantozei nigricans la persoane avînd peste 40 de ani, mai ales dacă este și pruriginoasă și progresivă, impune suspectarea unui cancer, care are de obicei o evoluție rapidă, metastazantă. Leziunile se întîlnesc cu predilecție în axile, regiunea anogenitală, ceafă, coate, fața internă a coapselor, mameloane, spate și față. Leziunile sînt simetrice, de culoare neagră murdară, pielea este rugoasă. Limba este vilooasă. Părul este uscat și cade ușor. Unghiile sînt friabile, opace și îngroșate.

*Acrocheratoza paraneoplazică* se întîlnește mai ales în cancerele situate la încrucișarea aero-digestivă superioară (esofag, bronșii).

*Ihtioza dobîndită*, caracterizată prin pielea uscată, aspră, scuamoasă, se întîlnește mai frecvent în limfoamele Hodgkiniene.

*Dermatoza buloasă Duhring-Brocq* este uneori paraneoplazică. Se manifestă prin apariția de bule mici sau mari grupate în buchete, avînd un conținut sero-citrin și apoi purulent. După uscarea lor și detașarea crustelor rămîne o maculă ușor pigmentată. În aceeași regiune se găsesc leziuni în diverse faze de evoluție.

*Erupții buloase de tip pemfigus* pot însoți unele tumori maligne. În aceste cazuri se observă apariția de bule ce pot fi mari, sînt flaște cu conținut clar, ce poate deveni hemoragic sau purulent. După ruperea bulelor se formează cruste, după eliminarea cărora regiunea rămîne depigmentată sau hiperpigmentată. În formele vegetante, după ruperea bulelor apar formațiuni papilomatoase din care se elimină un lichid sero-purulent fetid. Mai rar se întîlnește pemfigusul foliceu sau eritematos. Asocierea tumorilor maligne-pemfigus este frecventă.

*Eritemul gyratum repens* (sindromul Gammel) este rar întîlnit. Se asociază mai ales cu cancerul bronșic. Apare sub aspectul unui eritem circinat descuamativ generalizat, cu apariția în valuri.

*Hiperticosis lanuginosa universalis* este o boală de origine genetică. Are și o formă dobîndită asociată cu o tumoră malignă.



*Lupusul eritematos diseminat* poate avea uneori o origine paraneoplazică.

*Sclerodermia* se asociază uneori cu cancere, mai ales alveolare.

*Porfiria cutanată tardivă* se asociază mai ales cu cancere digestive, mai rareori cu cele de ovar, sân, boala Waldenstrom, splenomegalie mieloidă și foarte rar cu un cancer hepatic primitiv.

S-au descris și forme de psoriazis care au apărut la bolnavi cu tumori maligne.

Pe lângă sindroamele dermatologice indiscutabil paraneoplazice, se pot întâlni sindroame dermatologice ce apar cu o frecvență anormală la canceroși, precum: sclerodermie, pe care am amintit-o, sindromul Weber-Christian, boala Bowen, discheratoze, boala Paget, zona Zoster, xeroderma pigmentosum.

*Amiloidoza cutanată* poate însoți mielomul și alte neoplazii maligne. În mielom s-a mai descris și apariția de xantoame.

În boala Hodgkin manifestările cutanate sînt foarte frecvente și poliforme, și cu semnificație variată. S-a descris astfel: prurit, prurigo, zona Zoster, ihtioză dobîndită etc.

Paniculita febrila Weber-Christian se poate asocia cu un neoplasm, dar poate avea și alte cauze (infecții).

*Zona Zoster* apare cu o frecvență mare la bolnavii cu tumori maligne și lifoame maligne. În legătură cu ea mai pot fi amintite și esofagitele herpetice ce pot să apară în boala Hodgkin sau alte neoplazii maligne.

### Sindroame paraneoplazice dermatologice

<p>1. Leziuni pigmentare - diskeratoze: <i>Acanthosis nigricans</i></p> <p>Semnul Leser - Trelat (keratoză seboreică) Boala Bazex Sindromul Sweet</p> <p>2. Leziuni eritematoase: <i>Erythema gyratum repens</i> Dermatita exfoliativă Eritemul migrator necrotic</p> <p>3. Leziuni endocrine și metabolice: Paniculita nodulară sistemică Porfiriea cutanată Hirsutismul</p> <p>4. Alte leziuni: Hipertricoza Ihtioza</p>	<p><i>Tumora primară</i> Stomac, ORL, tumori abdominale diverse limfoame, tumori digestive ORL, plămîn, tub digestiv, limfoame</p> <p>Sîn, plămîn Limfoame Pancreas</p> <p>Pancreas Ficat Ovare, suprarenale</p> <p>Plămîn, colon, limfoame</p>
--	---

- *Manifestările hematologice* paraneoplazice sînt foarte greu de delimitat din mai multe motive: incertitudinile etiologice ale diverselor sindroame nosologice din hematologie, dificultatea de a infirma prezența de metastaze celulare izolate în măduva oaselor, aspecte clinice identice cu mecanisme de producere diferite, intervenția tratamentelor îndreptate împotriva cancerului etc.

*Anemiile* sînt frecvente în cancer. Uneori sînt revelatoare pentru o neoplazie. Unele din anemii sînt paraneoplazice. Pentru a stabili acest diagnostic este necesar să se elimine: anemiile posthemoragice, anemiile prin carențe nutriționale și cele aplastice, determinate de tratament.

*Anemiile aplastice* paraneoplazice se datoresc unei fibroze medulare și unei eritromieloze extramedulare. Tot în acest cadru trebuie amintite aplaziile medulare ce însoțesc tumorile timusului. Unele anemii mielocitoblastice, la care se menține încă o măduvă bogată, pot fi considerate ca paraneoplazice.

*Anemiile hemolitice* se pot întîlni la bolnavii cu hemopatii maligne și cu tumori solide. Ele sînt autoimune și pot fi cu anticorpi la cald și mai rar la rece. Anemiile hemolitice autoimune cu anticorpi la cald sînt frecvente în leucemia cronică și limfosarcom. Uneori leucemiile acute și reticulosarcomele debutează cu semne de anemie hemolitică.

Anemii hemolitice se observă și în tumori solide de ovar, pancreas, stomac etc. Se caracterizează prin deglobulinizări importante, sferocitoză marcată, fragilitate globulară, lipsa splenomegaliei și dispariția spectaculară la ablația tumorii.

*Anemia hemolitică microangiopatică* se caracterizează prin prezența în frotiul de sînge de hematii fragmentate și de semne de hemoliză intravasculară. Frecvent se asociază cu tulburări de coagulare și semne de trombocitopenie. Se observă în cancerele diseminate mai ales mamar și organice, precum și în cancere de colon, veziculă biliară, pancreas, plîmîni, prostată, hemanogioendotelioame maligne.

S-au semnalat *poliglobulii* la bolnavii canceroși, după cum s-a notat și prezența de cancer la bolnavii cu boala Vaquez. Poliglobuliile paraneoplazice se observă mai ales în cancerul renal, hepatomul primitiv și hemangioblastomul creierului mic, mai rar s-au semnalat în cancerul pulmonar și cel al veziculei biliare. Acest poliglobulii evoluează fără reacție melodică, fără hiperplachetoză și fără splenomegalie, lipsa celulelor tumorale în punctatul medular.

Rar au fost semnalate anomalii de formă ale hematiilor în ganglioneuroblastomul simpaticului toracic.

În ceea ce privește manifestările paraneoplazice care interesează seria albă intră în discuție reacțiile leucemoide, leucemiile, eozinofilia și anomaliile leucocitelor. Prezența unei hiperleucocitoze cu polinucleoză este un fapt relativ banal în tumorile maligne.

*Reacțiile leucemoide* care pot însoți tumorile maligne, sînt de obicei mieloide, mai rar limfoide. Se consideră drept reacție leucemoidă cazurile

la care se găsesc celule mai tinere decât melociții în sângele periferic, și aceea în care numărul leucocitelor depășește 50 000/mm<sup>3</sup> în sângele periferic. Diferențierea unei leucemii adevărate de o reacție leucemoidă este foarte grea. În clinică se pot întâlni toate formele de trecere de la simpla mielocitoză reacțională și până la leucemia adevărată, primele aparținând reacțiilor perineoplazice, iar leucemia fiind o reacție paraneoplazică.

Orice cancer se poate asocia cu o leucemie, dar acest lucru se întâmplă mai ales în cancerele cutanate, gastrice, recto-colice, mamare, bronșice, uterine. Mai frecvent apare asocierea cu leucemia limfatică cronică, urmează leucemia mieloidă cronică și rareori leucemia acută. Nu toate asocierile cancer-leucemie sînt paraneoplazice, dar sînt cazuri incontestabile, în care tratamentul cancerului duce la apariția leucemiei. Am observat o asociere între cancer mamar și leucemie limfatică cronică, în care tratamentul cancerului (ablația chirurgicală, radioterapie) a dus la dispariția leucemiei, care a reapărut o dată cu apariția metastazelor cancerului.

Au fost notate la canceroși anomalii ale leucocitelor, care însă pot să apară și în îmbolnăviri netumorale.

Apariția unei *eozinofilii* în cancer este relativ frecventă. Atunci cînd este importantă, se asociază și cu o hiperleucocitoză. Mai frecvent se observă în tumorile epiteliale, dar poate să apară în sarcoame. Eozinofilia importantă însoțesc de obicei cancerele voluminoase cu metastaze numeroase și un prognostic defavorabil.

*Trombocitopeniile* pot fi izolate sau însoțesc alte modificări ale elementelor figurate ale sîngelui. Se prezintă sub aspectul purperei trombocitopenice idiopatice, al sindromului de coagulare intravasculară diseminată.

Trombocitopenii au fost notate în tumori vasculare.

*Purpura trombocitopenică* idiopatică poate să apară în cursul evoluției tumorilor maligne, mai ales a limfoamelor. Clinic se caracterizează prin trombocitopenii persistente sub 100 000/mm<sup>3</sup>, măduva hematogenă normală cu megacariociți abundenți, sp lină nepalpabilă.

Concomitent, în acest sindrom poate să apară și o anemie hemolitică autoimună.

*Trombocitozele* se pot observa în limfoame (mai ales Hodgkin), carcinoame și retinoblastoame. Majoritatea trombocitozelor care apar în cursul tumorilor maligne sînt moderate și se pot însoți de o anemie cu megacariociți mai mulți, fără splenomegalie și fără simptome hemoragice.

Trombocitoze de obicei moderate se întâlnesc în cancerul pulmonar. Orice trombocitoză inexplicabilă trebuie să ducă la căutarea unui cancer.

*Tulburări de coagulare.* Principial canceroșii au un sistem de coagulare identic cu cel al persoanelor sănătoase. În unele cazuri însă pot

să apară tulburări de hemostază. La canceroși se găsesc două tendințe: *tendința trombotică* și *tendința hemoragică*, care se găsesc într-un echilibru ce poate fi ușor deranjat într-un sens sau în altul de stimuli relativ minori.

Frecvent, în cursul unui cancer se observă complicații tromboembolice, despre care am vorbit. Alteori se observă o diateză hemoragică sau uneori combinarea ambelor tulburări de coagulare.

Coagularea intravasculară diseminată se observă în leucemia acută promielocitară, dar și în alte neoplazii maligne.

Studiile sistematice ale homeostazei la bolnavii cu tumori maligne pus în evidență anomalii la aproximativ 95% din ei, exteriorizate sau nu din punct de vedere clinic. Se manifestă clinic fie printr-o tendință trombotică, fie printr-o tendință hemoragică.

În cursul evoluției tumorilor maligne pot să apară sindroame datorate tulburărilor de coagulare, fără să fie patognomonice pentru existența unui cancer; ele atrag totuși atenția asupra posibilității existenței unei tumori maligne.

În afară de tendința la tromboze și embolii de care s-a amintit, pot să apară și alte sindroame, în care se asociază tendința de coagulare intravasculară cu cea de sîngerare. Sindromul cel mai bine conturat este sindromul de coagulare intravasculară diseminată, care se datorește unei coagulopatii de consum. Acest sindrom se observă mai ales în cancerul diseminat mucos secretant (carcinoame pulmonare, pancreatice, de prostată și stomac) și leucemii acute, mai ales promielocitice. Acest sindrom poate îmbrăca o formă acută, mai rar subacută sau cronică; ultima adesea nu se manifestă clinic și se decelează numai biologic.

*M.Chilezan, 1992*

### **Sindroame paraneoplazice hematologice**

1. Eritrocitoză
2. Anemie
3. Neutrofile-neutorpenie
4. Eozinofilie-bazofilie
5. Trombocitoză-trombocitopenie
6. Hipercoagulabilitate: tromboflebită migratorie, coagulare intravasculară, endocardită trombotică nebacteriană

*Disproteinemii* pot însoți unele cancere. Hiperglobulinemia se poate observa în boala Kahler. Macroglobulinemia și crioglobulinemia se pot observa în hemopatii maligne, dar și în alte neoplazii. Macroglobulinemia foarte apropiată de cea Waldenstrom pot fi observate

în diverse cancere viscerale. Aceste disproteinemii pot duce la complicații neurologice periferice.

Am dori mai jos să ne oprim pe scurt la hemoblastozele paraproteinemice.

Hemoblastozele paraproteinemice sunt tumori substrat morfologic al căror sunt B-limf. Care își păstrează capacitatea de a secreta Ig monoclonală Ig G, Ig A, IgD, IgE sunt secretate preponderent de C. plasmatice, IgM de clonofide. Studiarea structurii Ig D a dovedite că ele respectiv se aseamănă cu cele normale însă se deosebesc prin oncogenitate strictă al lanțurilor grele și ușoare în masa tumorală.

Se deservim trei forme clasice în cadrul HBPPE:

- plasmocitoma (mielom multiplu)
- macroglobulinemia Waldenström
- boala lanțurilor grele

Mielom multiplu (maladia Rustizky-Kahler) termenul pentru prima dată a fost folosit în 1873. Formele locale cu situarea extramedulară al focarului se numesc "plasmocitom". Morbilitatea la această maladie este 1:100.000 de populație, mai frecvent se îmbolnăvesc la vârsta de 40-70 ani.

Mutația are loc la nivelul C B- predecesoare, care își păstrează capacitatea de diferențiere pînă la plasmocitom. Se poate maligniza o celulă din măduva osoasă sau extramedular: rădăcina limbii, stomac, intestin, trahee, g/l bronșii.

În caz de malignizare intramedulară a celulei, ca înmulțindu-se treptat înjietrează măduva osoasă - suferă hemopoeza normală cu dezvoltarea anemiei, trombocitopeniei, leucopeniei. Celulele mielomice produc Ig ca urmare în sânge crește proteine (hiperparaproteinemie) care cauzează un vis de semne clinice: hipervizeozitate, hemoragii, neuropatia senzorială, insuficiență renală, insuficiență de Ac care se include în sindrom paraproteinemie. Celulele mielomice produc un factor stimulator al osteoclaștilor - care distrug osul cu eliminarea  $Ca^{++}$ ; distrucția oaselor, hipercalcemia + ajectarea măduvei osoase cu dezvoltare anemiei formează sindromul osteomedular. Acestea două sindroame și formează tabloul clinic al mielomului multiplu.

Sindromul osteomedular se manifestă clinic prin:

- anemie de diferit grad
- simptome de distrucția oaselor: osalgii, fracturi patologice, mai frecvent se afectează oasele plate (craniu, coloana vertebrală, oasele bazinului, clavicula, mai rar partea proximală a femurului, osului numeral.
- hipercalcemia la 20-40% la bolnavi depresie psihică, grețuri, vomă, somnolență pierdere de orientare pînă la comă.

Sindromul paraproteinemie se manifestă prin:

- hypervizeozitate: dereglări de microcirculație periferică la bolnavi apar dureri de tipul sindromul Reino; dereglările pot să evolueze pînă la gangrena părților distale ale extremităților, retinopatie.
- 1/3 de bolnavi decedează de IR - se afectează rinichii - proteinele astupă canalele nefronului - retenția urinei - hidronefroză intrarenală - treptate destrucția nefronilor, se afectează și tubii renali; proteinele se absorb și prin vasele limfatice - stază și-n rinichi-țesut conjunctiv între nefroni care se contractă.
- rinichi ratatinat - nefropatie mielomică
- la 15% bolnavi se dezvoltă paramiloidoză, cu afectarea organelor bogate în collagen : mușchii, derma, tendoane, articulații, vasele; clinic se manifestă prin tahicardie, macroglosie, artralgi, sindromul hemoragic, dereglări IGI;
- Insuficiența de Ac prin 2 mecanisme:  
metaplazic  
celule mielomică secretă o substanță care inhibă răspunsul imun normal.

Din această cauză la bolnavi cu MM se dezvoltă descomplicații infecțioase:

- Neuropatia senzorială se dezvoltă la 5% din bolnavi ca rezultat al acțiunii Ig asupra fibrelor nervoase;
- Dereglarea coagulabilității sangvine paraproteinele împiedică interacțiunea factorilor de coagulare trombocitii pierd funcția de adevizitate, agregabilitate deoarece proteinele se depun pe trombocite.

La 5-13% la bolnavi se observă hepatosplenomegalie ca rezultat al infiltrării splinei cu celulele plasmocitare, sau proliferare cu celule mielomice și mieloide sau numai mieloid. În așa cazuri în sângele periferic se depistează eritrocariocite, celule mieloide.

Pentru a confirma diagnosticul se efectuează:

- analiza sîngelui - anemie, leucopenie, trombocitopenie moderat, VSH 70-50mm/oră; nivelul Ca<sup>++</sup> 1; proteina generală 1; se determină clasele Ig
- urea, creatinina
- examenele radiologice al scheletului este necesar de menționat, că schimbările Rn nu sunt caracteristice pentru mielom, ele permit numai o suspexie și nu se deosebesc de cele metastatice - deci examenul Rn nu constituie la confirmarea diagnosticului (în 10% la stabilirea diagnosticului destrucția oaselor lipsește)

- În 98% diagnosticul stabilim pe baza punctuatului sternal - în măduva osoasă se depistează celule mielomice în cantitate mai mare 15-20; dacă nu reușește puncția sternală, sau este normală, dar suspiciul rămîne se efectuează trepanobiopsia din crista iliacă sau din focarul de osteodistrucție. O importanță mare are și determinarea IgD, care la bolnavi depășesc 30g/l.

Dacă diagnosticul e stabilit se determină stadiul după Duril și Salmon:

I Hb 100g/l ↑

CA<sup>++</sup> cu concentrație norma

Rn - focar solitar sau structura N

Igell la nivelul jos; Ig G → 50 g/l; Ig A → 30g/l;

Uroproteina Benz-Ions ← 4 g/24 oră

II Cifrele nu corespund nici st I nici st III

III Hb ↓ 85 g/l

Ca<sup>++</sup> ↑ 12 mg/l 100 ml proces osteodistrucții pronunțat

Fiecare stadiu în dependență de Ir se împarte în A și B.

Pentru deferențierea IR mielomice de cele de altă geneză se atrage atenția că în MM este numai proteinurie (globulinurie) fără cilindri celule epiteliale.

E necesar de efectuat diagnostic deferențiat cu: plazmocitoză reactivă gamaglobulinemia nu depășește limita de 30 g/l care se observă în cameer, hypernefrom, hepabite; ne ajută lipsa osteolizei, paraproteinemia și restul simptomatice; diferă și morfologic.

Tratamentul MM formă generalizată:

- Melfalan fără IR - Ciclofosfan cu IR un component necesar este prednisolon 15-20 mg/zi (↓ osteoliza prin inhibarea factorului activat al osteoclastilor), scade hiper calciemia; steroizi anabolici pentru intensificarea regenerației osoase)

Plazmofereza. Radioterapia 40 Gr la focar paralel chimioterapie.

Forma locală extramedulară se tratează după principiul de tratament al limfoamelor maligne: 3 cure PChT + radioterapie la focar + 3 cure de PChT.

*Boala Waldenstrom*, (macroglobulinemia). A fost descrisă prima dată în 1944 de Waldenstrom. Este o hiperplazie a măduvei osoase celule limfoprolimfocitare a splinei și ficatului, este o leucocemie cronică, morfologie prezentată prin limfocite mari cu citoplazma plazmatizată, cu vacuole în care se pot depista IgP.

Patogeneza seamănă cu cea a MM însă dinamică clinică și durată vieții al bolnavului ne permite să considerăm că viteza de proliferare este mai lentă.



Se întâlnește de 10 ori mai rar de cât MM, la o vîrstă mai înaintată preponderent la bărbați.

Tabloul clinic este determinat de proliferarea elementilor limfoide în măduva osoasă, ficat, splină, ganglioni limfatici și acumulare în ser a Ig P; M.

*Hepatosplenamegalie, limfadenopatie* sunt caracteristice, însă neobligatorie și se manifestă respectiv 50% și 30%. În 13% din cazuri se dezvoltă osteopozoză difuză sau în focar; ea se dezvoltă în faze tardive a bolii.

Din manifestă zile clinice a bolii pe prim plan este sindromul hemoragic determinat de: - hiperviscositate sîngelui; staze, tromboze, insuficiență funcțională al trombocitelor; inhib. T/e; sindromul de macroglobulinemie este mai pronunțat de cât la M.M. și se dezvoltă pînă la comă, retinopatia de dezvoltă în 82%.

Sindromul insuficienței la Ac este asemănător cu M.M.

Nefroza paraproteinemică rar complică evoluția M.g.W deoarece paraproteinemia prot. Benz-Jons se termină la 15-20% de bolnavi.

În analiza sangvină: anemie, leucopenie cu neutropenie, rar leucocite N sau ↑, în formulă predomină limfocite, celulele limfoide, monocitoză absolută, trombocitopenie, VSH↑.

Diagnosticul: confirmarea morfologică al procesului limfoproliferativ, + hypergamaglobulinemia monoclonală de tip IgM nu mai puțin de 10-15%.

Tratamentul: Citostatice: clorbutina - 10mg/zi (DS 300 mg)

Ciclofosfan: în caz de sarcomatizare 400 mg peste o zi

Patogenetic - asemănător cu MM

La obținerea remisiuni doza de susținere cu leuceran.

Boala lanțurilor grele (boala Franchin)

*L,J,M*; În moleculă se pierde un fragment din cauza unei mutației somatice, în gena răspunzătoare de sinteza H-lanțurilor al Ig și proteinelor sintetizate, este prezentate cu 1/2 - 3/4 din lanț greu N.

*B.L.G.M* descrisă de Franchin - bărbații mai frecvent în vîrsta de 14-74 ani. Limfadenopatie, hepatosplenamegalie, edem, citem palatului, febră, anemie progresantă. 1/2 trombocitopenie, neutropenie, limfocitoză, forme atipice, celule plazmatice, cozinofilie.

Schimbări osteodestructive un sunt M-component, Ig P nu este înaltă, VSH - N; proteinuria.

*BLG L* - Siligman 1968 descrisă, frecvent la copii și tineri. Se caracterizează prin infiltrarea intestinul subțire g/l abdominale de celule limfatic, plazmacite, reticulare, sindroame de mal-absorbție, diaree cronică, steatoree, edeme, scădere în pondere, dereglări de metabolism. Nu se afectează măduva osoasă, proteinemie, lipsește. Evoluție este malignă. *BLGM* descrisă de Forte în 1910. Evoluează cu

splenohepatomegalie fără limfaadenopatie, hyperleucocitoză, frecvent proteinurie "BG".

Diagnosticul pe baza analizei imunochimice a proteinelor scrise nu este specifică.

De bază - imunoelectroforeza serului cu antiser monospecific către lanțuri ușoare, și grele.

- *Manifestările cardiovasculare* paraneoplazice sînt condiționate în unele cazuri de tulburări ale coagulării sangvine, mai frecvent fiind tendința trombotică.

Se întîlnesc miocardiodistrofii și mai ales miocardiopatii oncologice (I. Camîșov, I. Mereuță, 1992; I. Mereuță, A. Testimițeanu, 1996; V. Cojocaru și autorii, 1999).

Endocardita canceroșilor este adesea o simplă descoperire de autopsie, care apare sub aspectul unor vegetații situate pe valvulele mitrale, o traducere clinică. Aceste endocardite se manifestă prin embolii între 48% și 73% din cazuri. Migrările embolice sînt de obicei multiple, interesează în mod deosebit splina, rinichii, coronarele, creierul și pot să rămîină latente sau să nu aibă decît o expresie clinică atenuantă. Uneori, mai ales cele cerebrale, se manifestă printr-un tablou clinic net. Adesea obstrucția arterială se asociază cu o tromboză venoasă, ceea ce reprezintă un argument puternic de prezumție în favoarea unui cancer.

În cursul evoluției tumorilor carcinoide se pot observa endocardite ale inimii drepte, care se exteriorizează prin stenoze tricuspidiene sau pulmonare. La acești bolnavi pot fi observate crize vasomotrii paroxistice ale feței de tip fluxionar, asociate cu dispnee. Manifestările cardiace apar de obicei mai tîrziu sub formă de dispnee, cianoză și semne stetacustice de leziuni valvulare pulmonare și tricuspidiene. Afecțiunea evoluează spre insuficiență ventriculară dreaptă cu trugescenta jugularelor, hepatomegalie, reflux hepato-jugular, edeme ale membrelor inferioare.

Aceste leziuni ale inimii drepte se întîlnesc în carcinoidele ileonului, dar și în alte localizări ale tumorilor carcinoide: bronșică, ovariană.

În cancerul bronhopulmonar au fost descrise *hipotensiuni posturale* care pot să preceadă cu cîteva luni descoperirea cancerului și care se asociază adesea cu o neuropatie senzitivă.

*Tromboflebitele* canceroșilor sînt de mult cunoscute. Cele paraneoplazice au anumite aspecte particulare: prezența unei tromboflebite migrante sugerează existența unui cancer viscera. Ineficacitatea tratamentului este un simptom care sugerează etiologia paraneoplazică. Se întîlnesc mai ales în cancerul pancreatic, dar și în cancere gastrice, de căi biliare, pulmonare, ovariene, de tiroidă.

Uneori în cancere se observă și tromboze arteriale ale extremităților sau embolii pulmonare. Ca o consecință a acestor embolii pulmonare se poate instala simptomatologia cordului pulmonar acut.

În cancerele de ovar, renale, pancreatice, colice, boala Hodgkin a fost notată instalarea unor ischemii digitale, ce pot evolua de la o cianoză persistentă pînă la un sindrom Raynaud.

- *Manifestări renale.* Alterări ale funcției renale sînt frecvente în cancer, și unele din ele sînt de origine paraneoplazică. În mielomul multiplu insuficiența renală cronică este frecventă. Insuficiența renală acută este rară și poate să fie paraneoplazică. În rare cazuri se observă sindroame nefrotice care uneori pot fi paraneoplazice, la originea lor sînd depunerile de autoanticorpi pe membrana bazală glomerulară.

- *Manifestări hepatice.* Relativ recent, s-a atras atenția asupra asocierii adenocarcinoamelor renale cu hepatomegalii și disfuncție hepatică în lipsa metastazelor în acest organ. Adesea se asociază și cu o trombocitoză. În tumorile renale s-a notat un sindrom paraneoplazic caracterizat prin hepato-splenomegalie, modificări ale proteinelor sangvine, creșterea alfa-2-globulinelor, fosfatazelor alcaline, retenției de BSP, protrombină scăzută.

Am studiat comportarea probelor de disproteinemie și aspectul punctuațiilor biopsihice hepatice la bolnavii cu tumori și hemopatii malinge și am constatat cu o frecvență mare apariția de tulburări funcționale și morfologice hepatice. Unele din aceste modificări trebuie considerate ca paraneoplazice.

- *Manifestări digestive.* În cursul evoluției tumorilor malinge, indiferent de forma lor histologică și localizare, simptomele digestive sînt frecvente: inapetență, anorexie, anorexie selectivă, grețuri, vărsături etc., fără ca aceste simptome să fie considerate ca paraneoplazice, deși în unele împrejurări și pentru unele simptome, acest lucru s-ar putea discuta.

În anumite condiții diareea poate fi considerată ca fiind paraneoplazică. S-a descris o diaree motorie în cancerele medulare ale tiroidei. S-a mai notat o diaree cronică în tumori ale crestei neurale. Tumorile pancreatice neinsulinosecretante (nesidioblastoame) producătoare de gastrină pot să ducă la instalarea unui sindrom Zollinger-Ellison.

Tumorile pancreatice pot să dea și alte aspecte clinice, ca de exemplu sindromul Verner-Morrison și sindromul WDHA.

- *Reacțiile sarcoide* paraneoplazice sînt foarte puțin cunoscute, practic necunoscute. În ultimele decenii se studiază intens sarcoidoza (boala Besnier-Boeck-Schaumann), boală generală a sistemului reticulo-endotelial, o granulomatoză sistemică de etiologie și patogenie necunoscute, avînd anumite caractere clinice, o expresie

anatomopatologică unică și același substrat biologic și imunologic care o deosebesc de alte afecțiuni. De cele mai multe ori sînt interesați ganglionii limfatici ai mediastinului și periferiei, plămîinii, ficatul, splina, pielea, ochii, falangele și glandele parotide. Histologic se găsesc tuberculi epitelioidi cu necroză puțin marcată sau nulă. Reacția Kveim este adesea pozitivă, iar sensibilitatea de tip tuberculinic este adesea deprimată. Evoluția în general este favorabilă, spre vindecarea spontană sau sub influența tratamentului.

Există și reacții sarcoide localizate, care histologic se caracterizează tot prin tuberculi epitelioidi și care înseamnă răspunsul față de anumite boli generale (tuberculoză, lepră, bruceloză etc.), tumori și limfoame maligne. În aceste cazuri se găsesc simptomele bolii ce a indus reacția sarcoidă, care este localizată.

În tumori și limfoame maligne această reacție sarcoidă este paraneoplazică.

**Paraneoplaziile oftalmologice** pot avea o geneză directă proporțională cu dispozițiile, cu intoxicații a spectro tumorală, dar și aprecierile de diferite anemii, ca concret a diferitor patologii hemobolice și canceroase. Paraneoplazmele oftalmologice se pot întâlni la bolnavi cu anemia (hemolitică microgferocitură sau boala lui Leincovschi-Sofar, anemia pernicioasă sau maladia Adison-Birmek și altele), leucemii, boala lui Hodjchin, limfoame, macroglobulinemie (boala lui Valdenstrem), plasmocitomă ((boala lui Rusitchi-Celek), Sarcaidoză (boala lui Bea, Benie- Sauman), boala lui Veregof, eritemia (boala lui Vechez-Osler).

Paraneoplaziile oftalmologice se întâlnesc și în potagus rinichiului (cancer, însoțit cu insuficiență renală), tractului gastrointestinal (ca esofagului, stomacului, intestinului gros, rectului), în patologia pancreasului (insulinomul, conon pancreatic, patologie oncologice ai glandei tiroide (Gusa Rtașnot, Ridel, Ca tiriadeon cu bipatisietaliza hipatirioiaden)

În tumorile hipofizei, aeromegalia, în feobranacitomă, etc.

Multe tumori sunt converizate prin dereglări metabolismului vitaminelor, care ne evidului și cu patologia oftalmologice - hipovitominoză A, B1, B2, C, Dd, P.P.

## Capitolul IV

### IMPORTANȚA SP ÎN VIGILENȚA ONCOLOGICĂ

În activitatea sa medicul se întâlnește cu diferite patologii. Desigur ele trebuie sistematizate, folosind cunoștințele de bază internistice și chirurgicale. Oncologia ca disciplină sinestătătoare s-a impus în secolul trecut, iar în cursul universității de pregătire a medicilor a intrat abia în anul 1976. Serviciul oncologic specializat a fost fondat în 1960, când a fost fondat Institutul Oncologic pe baza Dispanserului Oncologic Republican. Desigur ca cunoștințele medicilor s-au îmbunătățit pe parcursul anilor. Informația, cunoștințele medicilor în domeniul oncologiei clinice sunt foarte importante în depistare precoce a cancerului. Impunerea oncologiei este apreciată și de menținerea morbidității și morbidității prin cancer la indici destul de înalți. Pe de altă parte depistarea precoce a cancerului alcătuiește 27%. Cauzele depistării tardive sunt diferite – evoluția asimptomatică a bolii, solicitarea medicului cu întârziere, examinarea incompletă, erori în diagnostic, etc.

Menționam la început că sindroamele paraneoplazice în clinică se întâlnesc în 7-10%, dar dacă clinicianul cunoaște sindroamele paraneoplazice, ele pot fi evidențiate în circa 50% cazuri. Este semnificativ că aceste sindroame pot fi primele simptome ale cancerului, atunci când tumoarea primară nu se depistează. În acest caz clinicianul, medicul poate deduce că la bolnav trebuie exclus un cancer, în așa fel va crește vigilența oncologică, vor crește și indicii depistării precoce a cancerului. O importanță destul de mare o are și problema diagnosticului diferențiat. Medicul practician în aceste cazuri trebuie să excludă leziunile directe (ivazia, compresiunea, produși de tumora primară), diferite anomalii, infecții virotice sau microbiene, dereglările hidroelectrolitice (exemplu hipo-Na, K-emia etc.), reacțiile adverse și toxice în tratamentul diferitor maladii etc. Sperăm că aceste informații vor ridica precauția medicilor în activitatea lor la combaterea maladii secolului - cancerul. Dacă aceasta se va întâmpla colectivul de autori va fi răsplătit pe deplin.

## Bibliografie

1. L Nathanson, T.C.Hall "Introduction: Paraneoplastic syndromes", Seminars in Oncology, Vol.24, av.3 (turce), 1997 p. 265 - 268.
2. T.C:Holl "Paraneoplatie sindromes: mecanismes", Seminars in Oncology, Vol. 24, N 3(teme), 1997, P. 269-276.
3. G.Gherman "Paraneoplasiiile: dificultăți de diagnostic în cancer", Ed. Dacis, Cjul-Napoca, 1986.
4. I.Chiricuță Cancerologie. Vol.II Cancerologie clinică, Editura medicală
5. Gh. Gherman. Clinica paraneoplaziilor p.631-641.
6. V.Păcurar Elemente practice de oncologie. Sindroamele paraneoplazice, p.7
7. I.Mereuță Sindroame paraneoplazice și importanța lor în vigilența oncologică.
8. GEHRMAN G - Clinica paraneoplazilor, în Cancerologie, Chiricuță I (red.), vol.XXI, p.631-642. Edit. Medicală, 1980.
9. NASCHIZITS JE, ABRAHAMSON J, YESHURUN D - Clinical significance of paraneoplastic syndrom, Oncology, 1989, 46, 40-44.
10. IHDE DC - Paraneoplastic syndromes, Hosp. Pract., 1987, 15, 105-124.
11. TAGNON HJ, HILDEBRAND J - Paraneoplastic syndromes, in Cancer: Principles and practice of oncology, De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.)ed. a III-a, JB Lippincott Comp., Philadelphia, 1989.
12. THIRKILL CE, FITZGERALD P. SERGOTT RC și colab. - Cancer - associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal optic nerve and cancer cells, New Engl.J.Med., 1989, 325, 1589 - 1594.
13. CHAD DA, RECHT LD - Neurological paraneoplastic syndromes, Cancer Invest., 1988, 6, 67-82.
14. MANDEL S - Paraneoplastic syndromes: how to recognise the remote neurologic effects of cancer, Postgrad. Med., 1989, 85, 141 - 152.
15. SCHUBERT C, KROGER A, CRISTOPHERS E - Kutane paraneoplastische Syndrome, Med. Welt, 1988, 39, 391-396.
16. APPEL ML, WARD WO, TYRING SK - Erythema gyratum repens: a cutaneous marker of malignancy, Cancer, 1988, 62, 584-550.
17. DREIZEN S, MCREIDIE KB, BODEY GP, KEATINS MJ - External expressions of internal malignancy, Postgrad. Med., 1987, 82, 91-98.
18. BUNN PA, MINNA JD - Paraneoplastic syndromes, in Cancer: Principles and practice of oncology, De Vita VT, Hellman

- S.Rosenberg SA (red.), ed. a II-a, JB Lippincott Comp., Philadelphia, 1985.
19. Микроскопический анализ. 1997.
  20. APUD система - новые стратегии морфофункционального анализа.
  21. Райхлин Н.Т. APUD - система - общепатологические онкологические аспекты, 1993.
  22. Хирургическая онкология, 1990.
  23. Опухолевые поражения и APUD – система.
  24. Краевский Н.А., Шальников А.В., Сакрисов Р.С. Руководство . патологоанатомическая диагностика опухолей человека, 1991.
  25. L.Tathanson, T.C: Hall "Introduction: Paraneoplastic syndromes", Seminars in Oncology, vol. 24, N 3 (June), 1997, p. 265 - 268.
  26. T.C: Hall "Paraneoplastic syndromes: mechanisms", Seminars in Oncology, vol. 24, N 3 (June), 1997, p. 269-276.
  27. G.Gherman "Paraneoplaziile": dificultăți de didagnostic în cancer, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1986.