

MULHER DE 45 ANOS VEIO AO HOSPITAL POR DOR ABDOMINAL DIFUSA, DORES NO CORPO, CONSTIPAÇÃO E AUSÊNCIA DE DIURESE HÁ 24 HORAS

Sergio Henrique Prezzi*, Daniela Rosa da Rosa**, Edino Parolo***, Letícia Perondi Luz****, Marcelle R. Cersid*****, Luís Fernando Rivero*****, Tânia Weber Furlanetto*****.

RESUMO

Relato de caso (Dra. Letícia Luz): Uma mulher branca, 45 anos, branca, veio ao HCPA em 16/10/02 com queixa de dor abdominal difusa, dores no corpo, constipação e ausência de diurese há 24 horas. Tinha estado internada recentemente em outro hospital por hemiparesia direita. Tinha história de hipertensão arterial sistêmica e vinha em uso de captopril, AAS, ibuprofeno e óleo mineral. Ao exame: TA= 160/100 mm Hg; FC= 133 bpm; FR= 30 mpm; Sat O₂, 97% ; temperatura axilar= 36,7 °C. Apresentava fácies de dor. O abdômen tinha ruídos hidroaéreos positivos, estava levemente distendido e a paciente referia dor à sua palpação, identificando-se massa palpável na região supra-púbica. O toque retal mostrou fecaloma. Foram drenados 500 mL de urina, por sondagem vesical. Na ecografia abdominal, o fígado estava aumentado, com lesões heterogêneas, a maior com 12,8 X 9,8 cm., sem plano de clivagem entre a lesão hepática e o rim direito; pequena quantidade de líquido livre na pelve. O exame radiológico de tórax (RX) mostrou elevação da hemicúpula diafragmática direita e imagem nodular densa na base pulmonar direita. RX de abdômen agudo mostrou cólon e retossigmóide preenchido por fezes e alguns níveis hidroaéreos em alças de intestino delgado.

No dia 17/10, a paciente apresentou estado confusional. Ao exame, identificou-se, a palpação abdominal, massa pétreia em hipocôndrio D e epigástrico. O exame neurológico mostrou plegia do membro superior direita (MSD) e Babinski bilateral. A tomografia do crânio mostrou aumento de partes moles junto à calvária, que determinava alteração óssea associada, e numerosas áreas de rarefação óssea na alta convexidade. No dia 18/10, foram iniciados hidratação parenteral e pamidronato EV, com melhora parcial da confusão mental.

No dia 19/10, a paciente persistia com plegia do MSD, identificando-se também perda acentuada da força em membro inferior esquerdo e arreflexia em membros inferiores. Foi iniciado dexametasona EV. A tomografia mostrou, ao nível da porção lateral direita do canal modular em C5 e C6, material hiperdenso de formato semilunar, presumivelmente extradural. Mostrou também lesões nas asas laterais direitas de C4 e C6.

No dia 20/02, houve piora do estado confusional. No dia 21/10, foi realizada laminectomia em C5-C6, com a retirada de lesão espessa, sólida, brancacenta, pouco vascularizada à direita do saco dural. Iniciado ampicilina-sulbactam EV.

No dia 22/10, a paciente apresentou oligúria, sendo iniciados hidratação, alopurinol e furosemide. Em 23/10, a paciente evoluiu com insuficiência renal aguda não oligúrica e acidose metabólica, sendo admitida na unidade tratamento intensivo. Permanecia com sinais vitais estáveis. Em 24/10, a paciente evoluiu com piora da acidose, recebendo bicarbonato. Foi iniciada ventilação mecânica. O RX de tórax mostrou extenso derrame pleural à D, o qual foi puncionado. Após, apresentou hipotensão arterial e oligúria, evoluindo a óbito na manhã do dia 25/10.

Unitermos: hipercalemia câncer

* Médico intensivista, HCPA; preceptor, HNSC, mestrando, UFRGS

** Médica oncologista

*** RI, tratamento intensivo, HCPA

**** R3, medicina interna, HCPA

***** Professor, Serviço de Patologia, HCPA-UFRGS

***** Professora, Serviço de Medicina Intema, HCPA-UFRGS

Hipercalcemia

Cálcio sérico acima de 15 mg/dL, corrigido para a albuminemia, é descrito na avaliação inicial da paciente e pode ser a causa da constipação intestinal e alteração do nível de consciência. A melhora do sensorio após a redução da calcemia confirma essa impressão.

As causas de hipercalcemia são as mais diversas e estão listadas na tabela 1. A causa mais comum é o hiperparatireoidismo primário. Neoplasias malignas são a segunda causa de aumento da calcemia e, certamente, esta é a situação de nossa paciente.

Os mecanismos que causam a hipercalcemia da malignidade são basicamente a osteólise e o mecanismo tumoral. A osteólise ocorre pela produção de citocinas pelas células neoplásicas junto ao osso. Fator de necrose tumoral (TNF), eucosanóides e interleucinas (especialmente IL-6) determinam a destruição óssea e a consequente liberação do cálcio para a circulação. Mieloma múltiplo e tumores sólidos, como mama e tumor de pulmão de pequenas células, podem provocar hipercalcemia por esses mecanismos, embora não exclusivamente. O mecanismo tumoral é, pelo conhecimento atual, a causa mais freqüente da hipercalcemia associada à neoplasia. Tanto tumores sólidos como hematológicos produzem substâncias que provocam reabsorção óssea e resultam em hipercalcemia.

Vários tumores secretam uma proteína relacionada ao paratormônio (PTR-rp). Os mais comuns são tumores de pulmão (especialmente os tumores pulmonares não pequenos células), rim e ovário.

Outros tumores, como linfomas, produzem substância semelhante ao calcitriol, também causando hipercalcemia.

A tabela 2 mostra as neoplasias mais freqüentemente associadas a hipercalcemia. Os tumores de pulmão, mama e neoplasias hematológicas são responsáveis por cerca de 75% dos casos.

Tabela 1: Causas de Hipercalcemia

Hiperparatireoidismo primário
Relacionada à vitamina D
Intoxicação por vitamina D
Doença granulomatosa (sarcoideose, tuberculose)
Por aumento do <i>turnover</i> ósseo
Hipertireoidismo
Imobilização
Tiazídicos
Associada à insuficiência renal crônica
Hiperparatireoidismo secundário/terciário
Intoxicação por alumínio
Associada a neoplasias

Tabela 1: Exames Hematológicos

	16/10/02	17/10/02	21/10/02	22/10/02	24/10/02
Hemoglobina (g/dL)	9,9	9,1	10,05	10,4	10,7
Hematócrito (%)	30	27	29	31,2	31,5
Leucócitos/mL	11.500	9.300	10.000	7.000	10.230
Bastonados (%)	12	25	42	27	14
Segmentados (%)	69	44	47	49	55
Eosinófilos (%)	0	0	0	1	0
Monócitos (%)	2	4	4	5	6
Linfócitos (%)	14	24	6	5	17
Metamielócitos (%)	2			3	5
Mielócitos (%)	1	3	1	4	3
Plaquetas/mL	265.000	209.000	127.000	86.000	65.000
INR		1,21	1,4	1,56	1,66
TTPA(s)/controle(s)		27/35	35,1/35	35,5/35	39,9/35

Tabela 2: Exames Bioquímicos

	16/10/02	17/10/02	21/10/02	22/10/02	24/10/02
Uréia (mg/dL)		137	211	209	155
Creatinina (mg/dL)		2,3	2,9	2,7	1,7
Glicose (mg/dL)				150	81
Albumina (g/dL)		3,1	2,9		2,6
Sódio (mEq/L)		130	140	147	145
Potássio (mEq/L)		3,9	4,6	4,8	4,2
Cálcio/Fósforo (mg/dL)		14,8	11,5/ 4,1	10,3	9,1
Bicarbonato (mEq/L)		29,7	15,5	13,4	12,4
Bilirrubina total (mg/dL)		0,7	0,9		1,1
Fosfatase. alcalina (U/L)/GGT (U/L)		888/ 392	1.068/ 809		1.163/ 1.004
AST/ ALT (U/L)	258/ 79	253/ 79	474/ 141		1.810/ 800
Amilase (U/L)	195				
Ácido Úrico (mg/dL)			20,4		15
LDH (U/L)		11.127	15.529		14.406
Gasometria arterial					
pH				7,3	6,9
pCO2 (mmHg)				21,7	67
HCO3 (mEq/L)				10,5	15,9
paO2 (mmHg)				137	57
saturação da hemoglobina (%)				98	72

Discussão do caso

Dr. Sergio H. Prezzi (médico do HCPA- preceptor do HNSC-mestrando UFRGS): O primeiro passo para o exercício diagnóstico é identificar, na história e no exame físico descritos, dados diagnósticos. A partir das informações acima, elaborei cinco eixos de discussão para tentar chegar ao diagnóstico da doença causal. Esses eixos são:

- Hipercalcemia

- Hiperuricemia /lise tumoral
- Lesões osteolíticas
- Compressão medular neoplásica (metastática)
- Massa hepática

Uma neoplasia maligna é certamente a doença responsável pelos problemas acima. Minha elaboração diagnóstica terá como objetivo determinar qual a neoplasia presente.

Tabela 2: Doenças malignas associadas a hipercalcemia

Câncer de pulmão
Câncer de mama
Tumor hematológico
Mieloma múltiplo
Linfoma
Tumor de cabeça e pescoço
Tumor de rim
Tumor de próstata
Sítio primário desconhecido

Hiperuricemia/ Síndrome de lise tumoral:

A elevação significativa dos níveis de ácido úrico foi encontrada na avaliação laboratorial inicial desta paciente, chegando a um valor acima de 20 mg/dL. Oligúria e evidências laboratoriais de disfunção renal acompanharam o aumento do urato sérico. Entretanto, é pouco provável que a explicação da hiperuricemia seja a insuficiência renal, já que nesses casos, os níveis raramente estão acima de 12 mg/dL. Podem ocorrer excepcionalmente com o uso de diuréticos tiazídicos, lisinopril ou por uropatia obstrutiva, que não foi descrita na ecografia abdominal desta paciente.

É mais provável que a hiperuricemia tivesse a mes-

ma etiologia da hipercalcemia, ou seja, neoplasia. As neoplasias são causas de elevação de ácido úrico, provavelmente por alto “turnover” celular e grande produção de purinas, precursoras do ácido úrico. A abordagem pode ser feita por dois eixos: quanto à linhagem, tumor sólido ou hematológico, ou quanto à manifestação, lise tumoral espontânea ou provocada por quimioterapia.

Avaliação da hiperuricemia quanto à linhagem celular

Os tumores hematológicos são as principais causas de elevação do ácido úrico em pacientes com neoplasias.

Leucemias, especialmente as linfóides, e linfomas non-Hodgkin de alto grau, como linfoma de Burkitt ou linfoma linfoblástico apresenta significativa produção/destruição celular. Mieloma múltiplo raramente tem atividade biológica tão intensa para produzir hiperuricemia. As neoplasias sólidas provocam hiperuricemia menos frequentemente. Para ter este comportamento, os tumores devem apresentar grande atividade biológica. Numa série de 25 casos descrita por Kalemkerian, neoplasia pulmonar de pequenas células foi responsável por sete casos, câncer de mama por cinco casos e neuroblastoma por quatro casos. Os fatores de risco pré-quimioterapia descritos para lise tumoral foram insuficiência renal, hiperuricemia e DHL elevada.

Avaliação da hiperuricemia quanto à manifestação:

A síndrome de lise tumoral é classicamente relacionada à quimioterapia. A destruição rápida de células provocada pela medicação acarreta uma avassaladora produção de ácido úrico, frequentemente ultrapassando a capacidade renal de excreção. Dependendo da neoplasia, a hiperuricemia é acompanhada de hiperfosfatemia e hipercalcemia (especialmente os tumores hematológicos). Hipocalcemia, e não hipercalcemia, também é descrita. Não é relatada intervenção quimioterápica nesta paciente; dexametasona foi usada na abordagem da compressão medular, intervenção insuficiente para causar tamanha destruição celular.

Lise tumoral espontânea: Elevação de urato pode aparecer espontaneamente, ocorrendo quando o "turnover" celular é muito elevado. Ao contrário da lise tumoral provocada, o fenômeno espontâneo não vem acompanhado de hiperfosfatemia ou hipocalcemia. Nossa paciente apresentava este padrão laboratorial (fósforo baixo e cálcio elevado). As neoplasias hematológicas anteriormente citadas são as principais causas desta síndrome; nesses casos, elevação de ácido úrico pode ser marcador diagnóstico e de agressividade do tumor. Neoplasias sólidas raramente desenvolvem lise tumoral espontânea. Ocorrem, exclusivamente, em situações de tumores de grande agressividade biológica.

Novamente tumores de pulmão (pequenas células), mama, seminomas e meduloblastomas são os exemplos maiores.

Metástases ósseas

A tomografia computadorizada do crânio revelou lesões osteolíticas no calvário, que, em conjunto com a hipercalcemia, permite o diagnóstico de metástases ósseas. O envolvimento ósseo metastático pode se apresentar de maneira isolada ou com lesões múltiplas.

Lesão isolada é observada na presença de neoplasia renal e de tireóide. Já a investigação de metástases múlti-

plas costuma descobrir tumores de mama, próstata e pulmão, especialmente epidermóide.

A procura dos tumores primários deve ser feita através de exames imagem de tórax (RX ou TC), além de tomografia de pelve e abdômen. Essa abordagem alcança conclusão diagnóstica em 85% dos casos.

Compressão modular neoplásica

Envolvimento de medula nervosa por metástases é comum. Lesões da altura da coluna torácica são responsáveis por mais da metade dos casos. Lesão da medula cervical, como ocorreu na paciente, ocorre em apenas 4-15% dos casos de lesão modular. Os sintomas descritos são compatíveis com lesão metastática cervical. A hemiparesia desproporcional é derivada do comprometimento da face lateral da medula. O acometimento medular pode ocorrer por três diferentes mecanismos: 1. Metástases ósseas: São responsáveis por apenas 25% das síndromes compressivas nervosas. Como consequência, nesses casos, exame radiológico da coluna é investigação insuficiente; 2. Metástases intramedulares; 3. Metástases epidurais podem se manifestar precocemente ou tardiamente ao tumor. Quando este tipo de metástase é o quadro de apresentação do tumor, os tumores primários responsáveis mais comuns são as neoplasias pulmonares, mieloma múltiplo e linfomas. Por outro lado, as neoplasias prostáticas e mamárias costumam determinar metástases epidurais tardiamente, isto é, após o diagnóstico dos tumores primários.

Massas hepáticas

O envolvimento hepático no caso descrito é evidente. Múltiplas lesões hepáticas, a maior medindo 13x10 cm, com possível envolvimento renal, sugerem fortemente uma causa neoplásica. Os tumores hepáticos podem ser primários ou metastáticos. O principal representante dos tumores primários de fígado é o hepatocarcinoma. Pode se manifestar com lesão única ou lesões múltiplas e está fortemente associado a infecções virais por hepatite B ou C, presença de cirrose ou exposição a toxinas. Os dados da história não descrevem estes fatores predisponentes. As neoplasias metastáticas costumam envolver o fígado de maneira difusa, frequentemente com lesões múltiplas. Os principais responsáveis são os tumores gastrointestinais, mama, pulmão e melanoma.

A partir dos dados descritos acima, concluo que a paciente apresentava um processo neoplásico maligno, de grande atividade biológica, com metástases hepáticas, ósseas e epidurais, acompanhado de hipercalcemia e hiperuricemia. Inicialmente discutirei os tumores hematológicos: Diante de um paciente que apresenta hipercalcemia, lesões osteolíticas, anemia e insuficiência renal, seria inadequado não citar mieloma múltiplo (MM) como hipótese diagnóstica. Além da síndrome acima, o

MM pode ser causa de compressão epidural. Entretanto, há vários dados contra esse diagnóstico. Não há descrição de proteínas anômalas. A hiperuricemia é infrequente; mesmo linhagens mais agressivas só determinam lise tumoral diante de quimioterapia, e o envolvimento hepático metastático é raro. As leucemias são causas reconhecidas de hiperuricemia (lise tumoral), hipercalcemia e de lesões osteolíticas. No entanto, não há descrição de hemograma compatível com leucemia e esses tumores não causam metástases hepáticas e não determinam síndromes compressivas medulares, embora algumas leucemias possam causar envolvimento leptomeníngeo.

Os linfomas, especialmente os mais agressivos, como linfoma de Burkitt e linfoma linfoblástico, poderiam explicar a presença de lise tumoral, hipercalcemia, lesões osteolíticas e a compressão medular. Contudo, os linfomas pouco provavelmente comprometeriam o fígado de modo acentuado, sem a presença de esplenomegalia e aumento de gânglios linfáticos.

Tumores sólidos também poderiam justificar o quadro clínico da paciente. Dentre esses, a neoplasia pulmonar é a melhor explicação para o caso descrito, pois, no RX de tórax há a descrição de nódulo no pulmão direito; a neoplasia pulmonar é a principal causa neoplásica de hipercalcemia; as lesões osteolíticas são freqüentes; é o tumor primário mais freqüente na presença de metástases epidurais, especialmente na coluna torácica; freqüentemente determina metástases hepáticas; os tumores mais agressivos, de linhagem de pequenas células podem causar hiperuricemia. O diagnóstico pode ser contestado pela ausência de descrição de adenomegalias mediastinais. O derrame pleural poderia favorecer a hipótese de neoplasia, porém o resultado da análise do líquido pleural foi compatível com transudato. Outros tumores sólidos devem ser listados como diagnóstico diferencial. Em todos os casos, as linhagens mais agressivas, com grande atividade biológica, podem explicar o caso proposto, como neoplasia mama/ovário, tumores neuroendócrinos, neoplasia pancreática, melanoma, sarcomas e tumores primários do fígado.

Concluindo, minhas principais hipótese diagnósticas são neoplasia pulmonar de pequenas células e linfoma de alto grau.

Achados anatomopatológicos (Prof. Luís Fernando Rivero- Serviço de Patologia, HCPA/ UFRGS)

A cavidade torácica apresentava derrame pleural bilateral, de aspecto sanguinolento, 600 mL à direita e 300 mL à esquerda. O pulmão mostrava aderências pleurais à esquerda e parênquima com atelectasias. O coração tinha aspecto habitual. A cavidade abdominal apresentava ascite de 1400ml, líquido sanguinolento. Os intestinos tinham aspecto habitual. O fígado media 9,0 cm no rebordo costa direito e pesava 4.400 g (peso normal 1.500-1.800g) e me-

dia 30,0 x 25,0 x 10,0 cm, apresentando nódulo tumoral com centro necrótico medindo 16,0 x 14,0 cm, com diversos nódulos menores adjacentes medindo entre 2,5 cm e 0,5 cm (Figura 1).

Foi identificada discreta linfonomegalia em hilo hepático e antracose em linfonodos mediastinais. Havia destruição parcial de vértebras cervicais C4-C6 por lesões tumorais de tecido elástico e pardacento. A calota craniana mostrava lesões tumorais nodulares de tecido pardo e elástico. A hipófise não apresentava particularidades. O cérebro pesava 1200 g e tinha edema e congestão. No exame microscópico o pulmão mostrava enfisema, atelectasias, hemorragia intra-alveolar, fibrose e calcificação septal. O coração tinha sinais de sofrimento em fibras miocárdicas. No fígado, no linfonodo do hilo hepático, na medula óssea e nas vértebras observava-se neoplasia maligna indiferenciada de pequenas células redondas. O diagnóstico diferencial de neoplasia maligna indiferenciada de pequenas células redondas inclui o carcinoma indiferenciado de pequenas células, o linfoma nao-

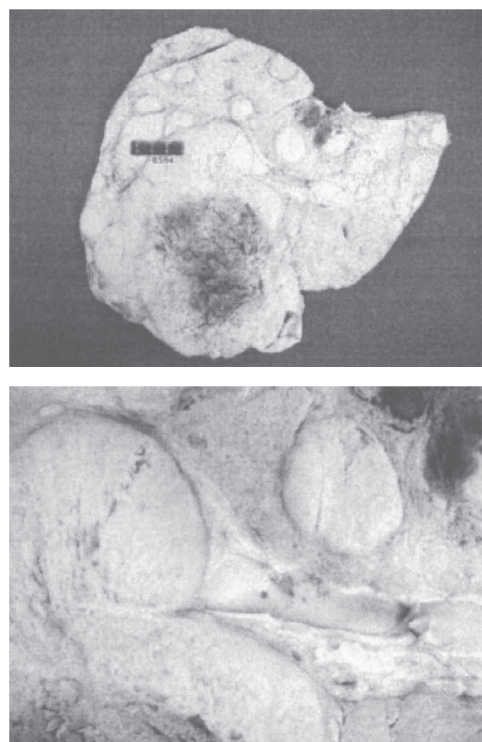


Figura 1: Cortes macroscópicos do fígado mostrando grande massa tumoral dominante, pardacenta, de limites imprecisos, área central necrótica e diversos nódulos tumorais satélites em parênquima hepático adjacente.

hodgkiniano e o sarcoma de células pequenas, primários do fígado. Foi realizado um painel imunohistoquímico para diagnóstico histogenético de neoplasias malignas morfológicamente indiferenciadas, baseado na persistência de antígenos de uma determinada linhagem celular,

mesmo sem evidências morfológicas de diferenciação, o que permite uma adequada classificação da neoplasia. Foi observada positividade unicamente para vimentina (marcador de linhagem mesenquimal) e negatividade para diversos marcadores de linhagem epitelial e linfóide ou mesmo outros de linhagem mesenquimal, compatível com o diagnóstico de sarcoma indiferenciado de pequenas células primário do fígado.

Diagnóstico Dr. Sérgio H. Prezzi: Neoplasia pulmonar de pequenas células ou linfoma de alto grau

Diagnóstico anatomopatológico: Sarcoma indiferenciado de pequenas células primário do fígado.

BIBLIOGRAFIA

1. Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997; 103(2):134-45.
2. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 1997; 103(5):363-7.
3. Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA. Skeletal metastases of unknown origin. A prospective study of a diagnostic strategy. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75(9):1276-81
4. Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnostic approach. *Neurology* 1997; 49(2):452-6.
5. Solimando DA. Overview of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58 Suppl 3:S4-7.
6. Feld J, Mehta H, Burkes RL. Acute spontaneous tumor lysis syndrome in adenocarcinoma of the lung: a case report. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(5):491-3.
7. Fassas AB, Desikan KR, Siegel D, Golper TA, Munshi NC, Bariogio B, Tricot G. Tumour lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 105(4):938-41.
8. Weber KL, Gebhardt MC. What's new in musculoskeletal oncology. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85A(4):761-7.
9. Coleman RE. Future directions in the treatment and prevention of bone metastases. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(6 Suppl 1):S32-8.
10. Goltzman D. Osteolysis and cancer. *J Clin Invest* 2001; 107(10):1219-20.