

Caso Clínico

Case Report

João Bento¹
Gabriela Fernandes²
Maria Alice Barbosa³
Adriana Magalhães³
Ana Rosa Santos³
Venceslau Hespagnol⁴

Adenocarcinoma do pulmão em doente com esclerodermia: Um caso clínico

Lung adenocarcinoma associated with systemic sclerosis: A case report

Recebido para publicação/received for publication: 08.04.21
Aceite para publicação/accepted for publication: 08.09.12

Resumo

A esclerodermia é uma doença do tecido conjuntivo de etiologia desconhecida, que tem sido associada a um risco acrescido de malignidade. O cancro do pulmão é a neoplasia mais frequente, nestes doentes.

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher de 42 anos, não fumadora, com esclerodermia, que desenvolveu agravamento progressivo do seu estado geral e derrame pleural com características de exsudado, sem evidência de infecção ou malignidade. A TAC torácica mostrou zonas de fibrose, a broncofibroscopia, os lavados brônquico e broncoalveolar foram normais. Foi excluída neoplasia extrapulmonar. Na pleuroscopia, observaram-se formações nodulares, cujas biópsias revelaram tratar-se de adenocarcinoma pulmonar. Iniciou quimioterapia, desenvolvendo ao 48.º dia neutropenia febril e sépsis, vindo a morrer 12 dias depois.

Abstract

Systemic sclerosis (scleroderma) is a connective tissue disorder of unknown aetiology characterised by immune abnormalities, which has been related to an increased risk of malignancy. Lung cancer is the most prevalent among these patients.

We present a clinical case of a 42 years old non smoker female with systemic sclerosis. She presented progressive general health status worsening and an exudative pleural effusion, with no evidence of infection or malignancy. Chest high resolution computed tomography revealed pulmonary fibrosis. Bronchoscopy, bronchial and bronchoalveolar lavage were normal. Extra-pulmonary malignancies were excluded. Pleural nodularities were found on pleuroscopy and the biopsy was compatible with lung adenocarcinoma. Chemotherapy was then started, which complicated with febrile neutropenia, sepsis and patient death 12 days after.

¹ Interno Complementar de Pneumologia

² Assistente Hospitalar de Pneumologia

³ Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia

⁴ Chefe de Serviço de Pneumologia

Serviço de Pneumologia, Hospital de São João, EPE, Porto

Salientamos este caso pela relação, apesar de rara, entre a esclerodermia e o cancro do pulmão e pela importância de uma vigilância pulmonar cuidadosa, em indivíduos com esta doença reumatológica, pelo risco acrescido de neoplasia.

Rev Port Pneumol 2009; XV (1): 93-99

Palavras-chave: Esclerodermia, cancro, pulmão, fibrose.

The purpose of this case report is to bring attention to the relationship, although rare, between systemic sclerosis and lung cancer, stressing the importance of adequate pulmonary surveillance in these patients.

Rev Port Pneumol 2009; XV (1): 93-99

Key-words: Systemic sclerosis, cancer, lung, fibrosis.

Introdução

A esclerodermia (esclerose sistémica) é uma doença crónica do tecido conjuntivo, caracterizada por fibrose difusa da pele e órgãos internos, que envolve, mais frequentemente o pulmão, o rim e o coração. É uma doença pouco comum, cuja incidência é muito variável, entre 0,6 e 122 casos por milhão de pessoas por ano¹. A prevalência actual varia entre os 7 e os 489 casos por milhão de indivíduos.¹ Em termos epidemiológicos, observa-se uma grande diversidade geográfica, sendo os Estados Unidos e a Austrália os países com mais elevada prevalência¹. É cerca de duas a três vezes mais frequente no sexo feminino, correspondendo, conforme as séries, entre 60 e 90% dos casos². A etiologia é desconhecida, porém têm sido implicados fenómenos de autoimunidade e de desregulação fibroblástica³. Caracteriza-se por anormalidades imunológicas e inflamatórias, acompanhadas de fibrose e de lesão microvascular³. Os sintomas, geralmente, aparecem entre a 3.^a e a 5.^a décadas de vida. No entanto, o reconhecimento do envolvimento do interstício pulmonar por esclerodermia pode ser tardio, uma vez que os sin-

tomas são, frequentemente, discretos e insidiosos³. De um modo geral, são reconhecidas duas formas de esclerodermia. Na forma localizada ou síndrome de CREST (calcinose cutânea, fenómeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia), que corresponde a 80% dos casos, o espessamento cutâneo encontra-se limitado às mãos e face, enquanto na forma difusa as alterações cutâneas também envolvem a parte proximal dos membros e o tronco. O prognóstico é variável e, em vários estudos, está associado a um aumento da mortalidade e do risco de cancro². O envolvimento pulmonar, cardíaco e renal, são as principais causas de morte nos doentes com a forma sistémica^{2,3}. Por outro lado, os doentes com síndrome de CREST raramente desenvolvem doença pulmonar intersticial, doença cardíaca ou insuficiência renal, apresentando, por isso, melhor prognóstico.

Cerca de 70% dos doentes com esclerodermia têm envolvimento pulmonar³. As duas principais manifestações são a fibrose pulmonar e a doença vascular pulmonar, que pode conduzir a hipertensão pulmonar. Ou-

O reconhecimento do envolvimento do interstício pulmonar por esclerodermia pode ser tardio

tras manifestações pulmonares da esclerodermia, menos comuns, incluem doença pleural, bronquiectasias, pneumotórax espontâneo e cancro do pulmão. As alterações imunológicas observadas em doentes com esclerodermia, combinadas com a fibrose pulmonar, podem predispor ao desenvolvimento de cancro ou conferir um elo etiológico comum^{4, 5, 6, 7}.

A respeito da relação entre estas duas entidades, os autores apresentam um caso clínico.

Caso clínico

Mulher de 42 anos, não fumadora, com esclerodermia diagnosticada há 4 anos e fenómeno de Raynaud há 9 anos.

Apresentava astenia, anorexia, emagrecimento e dispneia progressivas, com cerca de dois meses de evolução, tosse não produtiva e dor na região posterior do hemitórax esquerdo, de características pleuríticas. Na telerradiografia de tórax (Fig. 1) detectou-se opacidade à esquerda, sugestiva de derrame pleural de grande volume. Analiticamente, não se observaram alterações (Quadro I). A avaliação funcional respiratória evidenciou



Fig. 1 – Telerradiografia PA do tórax na admissão

uma síndrome ventilatória restritiva moderada (Quadro II). O estudo do líquido pleural revelou tratar-se de um exsudado com ADA e glicose normais (Quadro III), observando-se, na contagem diferencial de células, numerosos linfócitos e grupos de células volumosas, com aumento da relação núcleo-citoplasma, não se detectando células malignas. A pleura encontrava-se espessada e a biópsia demonstrou a presença de

Quadro I – Análises na admissão

Hb	11,8 g/dl
Leucócitos	10,6*10 ⁹ /l
Neutrof / Linf / Basof / Eosinof / Monoc	67,3% / 24,5% / 1,4% / 2% / 4,8%
Plaquetas	350*10 ⁹ /l
VS / PCR	69 / 45,3
Na ⁺ / K ⁺ / Cl ⁻	138 / 4,4 / 97 mEq/l
Ca ²⁺ / PO ₄ ³⁻	4,7mEq/l / 29,8 mEq/l
Ureia / Creatinina	24 mg/dl / 0,8 mg/dl
DHL	244 U/l
Proteínas totais	72,7g/l
TGO / TGP	18 U/l / 9 U/l
γ-GT / FA	10 U/l / 75 U/l

Quadro II – Provas funcionais respiratórias

FVC	1,58 L (55%)
FEV1	1,27 L (51%)
FEV1 / FVC	80
TLC	4,44 L (51%)
VR	1,48 L (46%)
DLCO	13,8 ml /mmHg /min (59%)
DLCO/VA	6,49 ml/mmHg/min/L (105%)

Quadro III – Líquido pleural

DHL	400 U/l
Proteínas totais	50,8 g/l
ADA	42 U/l
Glicose	0,71 g/l
Células	3600
Neutrof / Eosinof / Linf	8% / 1% / 77%
Células mesoteliais	14%

fibrose, com infiltrado inflamatório, sem sinais de vasculite ou malignidade.

A TAC torácica (Fig. 2) mostrou volumoso derrame pleural à esquerda, condicionando atelectasia do pulmão adjacente e, bilateralmente, zonas com padrão de vidro despolido e zonas em “favo de mel”, traduzindo fibrose pulmonar, sem adenomegalias mediastínicas ou hilares.

Na broncofibroscopia não se observaram alterações endoluminais e os lavados brônquico e broncoalveolar apresentavam contagem

celular total normal com neutrofilia e eosinofilia relativas discretas, sendo negativos para malignidade.

A prova de Mantoux e o estudo microbiológico (lavados brônquico e broncoalveolar e líquido pleural) foram negativos. Foi excluída neoplasia extrapulmonar, através da realização de endoscopia digestiva alta, ecografia abdominal e pélvica, ecografia tiroideia, mamografia e electroforese de proteínas.

Foi, então, submetida a pleuroscopia (Fig. 3), onde se observou pulmão encarcerado, coberto por fibrina, líquido pleural sero-hemático e várias pequenas formações nodulares dispersas ao longo da pleura parietal anterior, posterior e diafragmática, cuja histologia revelou adenocarcinoma PAS e PAS-D positivos, calcitonina negativa e TTF1 positivo. Por persistência do derrame, iniciou quimioterapia (QT) com gencitabina (1500 mg, D1 e D8) e carboplatino (500 mg, D1) e efectuou pleurodese com talco (5g em 50 cc de SF). Ao 18.º dia pós-QT, desenvolveu neutropenia febril, sépsis e disfunção multiorgânica, acabando por morrer doze dias depois.

Discussão

Vários autores têm encontrado relação entre a patologia oncológica e as doenças reumá-

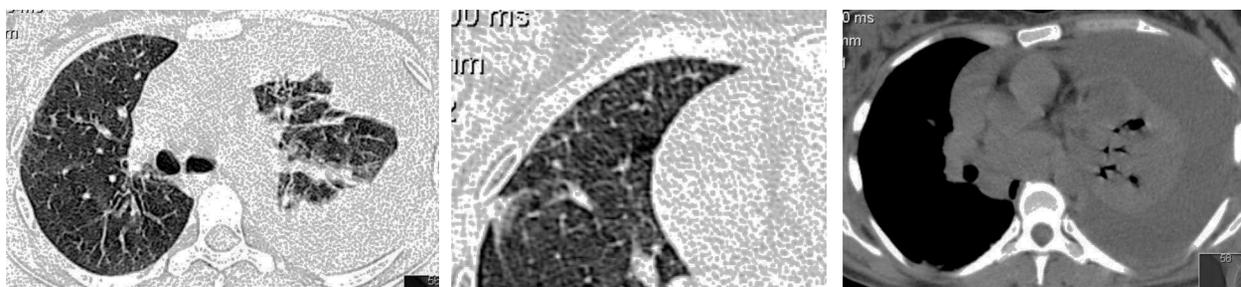


Fig. 2 – TAC torácica (cortes)

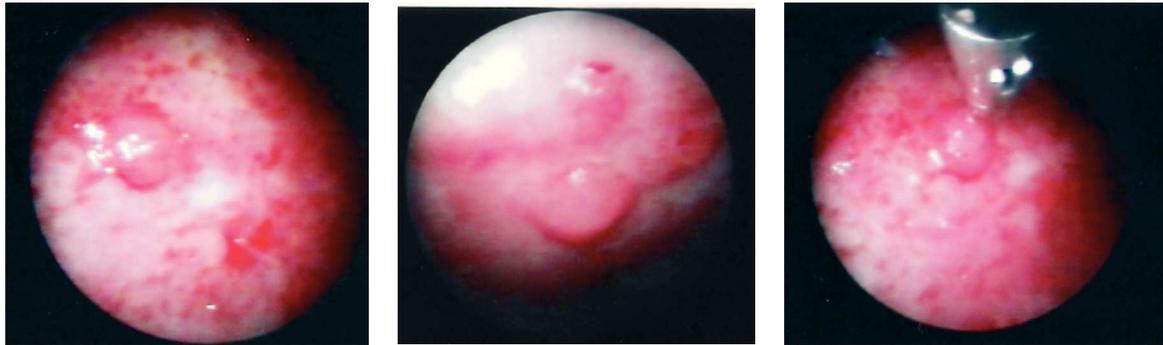


Fig. 3 – Pleuroscopia (imagens)

ticas, particularmente a artrite reumatóide, a síndrome de Sjögren, o lúpus eritematoso sistémico e a esclerodermia. A primeira associação entre cancro e esclerodermia foi relatada por Zatuchni em 1953^{4, 8}. Desde então, várias publicações têm apoiado esta associação, sendo o pulmão, a mama e a pele os órgãos mais frequentemente implicados^{4, 5, 6, 9}. Um número crescente de estudos indica um risco particularmente aumentado de cancro do pulmão em doentes com esclerodermia, predisposição que se verifica mesmo em indivíduos não fumadores^{4, 5, 6, 9}.

Num estudo retrospectivo¹⁰ efectuado em 248 doentes com esclerodermia, 18 (7,3%) desenvolveram cancro, sendo mais frequentes os cancros do pulmão (38,9%) e mama (27,8%). O cancro do pulmão, em particular, associou-se sempre à fibrose pulmonar, que precedeu o seu desenvolvimento, em média, 9 anos.

Um estudo de *follow-up*¹¹ de 233 doentes com esclerodermia, entre 1955 e 1984, revelou um risco relativo aumentado de cancro em geral (2,4 vezes) e, em particular, de cancro do pulmão (7,8 vezes).

Uma análise retrospectiva¹² de 917 doentes com esclerose sistémica documentou um

aumento de 1,5 vezes do risco relativo de cancro, comparativamente com a população geral. Formas específicas de cancro apresentaram maior risco relativo, nomeadamente de 4,9 vezes para o pulmão e 4,2 vezes para a pele.

Em 1998, Hesselstrand *et al*² analisaram a taxa de sobrevivência, a mortalidade e a ocorrência de neoplasias malignas em 249 doentes com esclerodermia, seguidos por um período de 13 anos. Verificou-se um risco de mortalidade 4,6 vezes superior ao da população geral. Cerca de 49% das mortes foram atribuídas a complicações pulmonares, como fibrose, hipertensão pulmonar, pneumonia ou malignidade. Por outro lado, 14,3% dos doentes com esclerodermia morreram por cancro, dos quais 58,3% tinham neoplasia primária do pulmão. O tratamento com ciclofosfamida oral não aumentou o risco de morte por cancro.

Em 2003, Hill *et al*⁵ efectuaram um estudo de coorte em doentes com esclerodermia, identificados a partir do *South Australian Scleroderma Registry*, que foram correlacionados com o *South Australian Cancer Registry*. Nos 441 doentes analisados, foram identificados 90 casos de cancro. Observou-se um aumento de 2 vezes o risco relativo

A primeira associação entre cancro e esclerodermia foi relatada por Zatuchni em 1953

de malignidade em geral, sendo o aumento mais significativo para o cancro do pulmão (5,9 vezes).

A esclerodermia tem sido referida como um factor preditivo independente de cancro, não se encontrando, nestes doentes, diferenças significativas no que respeita ao sexo e hábitos tabágicos^{10, 12}. Já em 1988, Winkelmann¹³ apresentou uma série de 14 doentes com cancro do pulmão e esclerodermia, dos quais 9 não referiam história tabágica.

A associação entre a esclerodermia e o cancro do pulmão é apenas inferencial e largamente baseada em dados epidemiológicos, tendo sido propostas várias hipóteses para explicar a maior incidência de cancro nestes doentes. Assim, tem sido sugerido que o cancro do pulmão, na esclerodermia, surge num pulmão previamente lesado ou fibrótico, ocorrendo numa fase mais avançada da doença, geralmente ao fim de uma década ou mais. No entanto, o curso da fibrose pulmonar associada à esclerodermia pode variar consideravelmente³. Em alguns doentes, a função pulmonar pode permanecer estável durante anos, mesmo em estádios avançados, enquanto outros podem desenvolver fibrose pulmonar rapidamente progressiva e fatal. Por outro lado, a relação entre a fibrose e o desenvolvimento do cancro não está completamente explicada e o mecanismo subjacente a esta predisposição é desconhecido. Uma possibilidade é a cicatriz fibrótica provocar obstrução linfática, resultando na acumulação local de material potencialmente carcinogénico⁷. A disfunção das células mediadoras da inflamação é outra hipótese considerada: têm sido detectadas diferenças nos fenótipos dos linfócitos T e alteração da actividade dos macrófagos no líquido de lavado broncoalveolar de doentes com esclerodermia.

Estas alterações podem diminuir a capacidade de manter uma função de vigilância imunológica normal⁷.

Hill *et al*⁵ verificaram uma diferença, estatisticamente significativa, entre o tipo de esclerodermia e o risco de cancro. Os doentes com forma difusa têm maior risco relativo de cancro em relação à população geral (2,73 vezes) do que os que apresentam doença localizada (1,85 vezes)⁵. Noutro estudo¹², o risco de cancro na doença localizada foi idêntico ao da população em geral. Esta diferença foi atribuída, em parte, à gravidade das lesões orgânicas e das alterações imunológicas.

Pensa-se que os doentes com esclerodermia apresentem alguns danos genéticos, designadamente fragilidade cromossómica e deleções, que predisponham tanto ao aparecimento de esclerodermia como de neoplasias⁷. O aumento da incidência de cancro entre familiares de primeiro grau de doentes com esclerodermia favorece esta hipótese².

A terapêutica imunossupressora utilizada no tratamento desta doença é outro factor de risco considerado para a malignidade. No entanto, num estudo efectuado por Hessstrand *et al*, o uso de ciclofosfamida não se associou ao aumento de neoplasias malignas fatais².

Salientamos, neste caso clínico, a relação entre a esclerodermia e o cancro do pulmão. De referir a presença de fibrose pulmonar como provável factor de risco oncológico em doentes com esclerodermia. Foi feita a exclusão de outras eventuais neoplasias descritas em associação com a esclerodermia, designadamente mama, digestiva, tiróide e útero. O aparecimento de cancro na ausência de factores de risco, nomeadamente ta-

O curso da fibrose pulmonar associada à esclerodermia pode variar consideravelmente

bagismo, é igualmente referida na esclerodermia.

Conclusão

A esclerodermia está associada a um aumento do risco de cancro, sendo o pulmonar o mais frequente. Esta associação é válida mesmo para indivíduos não fumadores. O diagnóstico de cancro do pulmão é geralmente efectuado 5 a 9 anos após o de esclerodermia. Há já vários estudos publicados que referem um aumento da incidência de neoplasia do pulmão, em doentes com esclerodermia, complicada de fibrose extensa do pulmão alegadamente considerada como uma doença pré-neoplásica. Para justificar esta predisposição, há dados de várias fontes que sugerem a possibilidade da coexistência de uma resposta imunológica alterada, associada a alterações fibróticas no pulmão e a danos genéticos que possam contribuir para o desenvolvimento de neoplasias.

Salientamos, a respeito deste caso clínico, a importância da vigilância pulmonar cuidadosa em doentes com esclerodermia, quer pelo impacto funcional resultante da fibrose quer pelo risco acrescido de neoplasia.

Bibliografia

1. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37(4): 223-35.

2. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:682-6.

3. Witt Christian, Borges Adrian C, John Mathias, Fietze Ingo, Baumann Gert, Krause Andreas. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 635-40.

4. Pearson J E, Silman A J. Risk of cancer in patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:697-9.

5. Hill CL, Nguyen A-M, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:728-31.

6. Kanaji N, Fujita J, Bandoh S, Fukumoto T, Ishikawa M, Haba R, Ishii T, Kubo A, Ishida T. Small cell lung cancer associated with systemic sclerosis. *Internal Medicine* 2005; 44:315-8.

7. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002; 121:1278-89.

8. Zatuchni J, Campbell WN, Zarafonitis CJD. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar ("alveolar-cell") carcinoma in scleroderma. *Cancer* 1953; 6:1147-58.

9. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(2):129-34.

10. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:460-4.

11. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, Persson I. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:531-3.

12. Rosenthal A K, McLaughlin J K, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76:910-4.

13. Winkelmann RK, Flach DB, Unni KK. Lung cancer and scleroderma. *Arch Dermatol Res* 1988; 280 (Supl): S15-18.

A esclerodermia está associada a um aumento do risco de cancro, sendo o pulmonar o mais frequente