

# Neoplasias múltiplas síncronas

## Um caso clínico de apresentação pouco comum

Mário Amaro\*, Manassas Neto\*\*, Henrique Santos\*\*\*, José Barata\*\*\*, Marques Ferreira\*\*\*\*, Álvaro de Carvalho\*\*\*\*\*

### Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de neoplasias múltiplas síncronas num homem de 79 anos, ao qual foram diagnosticados um mieloma múltiplo de cadeias leves e um adenocarcinoma gástrico, associação considerada pouco frequente na literatura.

Tecem, por fim, algumas considerações acerca da etiopatogenia das neoplasias primitivas múltiplas.

Palavras chave: neoplasias múltiplas; neoplasias síncronas

### Abstract

The authors report a case of a 79 year old man, who had the diagnosis of multiple myeloma of K light chain and gastric adenocarcinoma, as synchronous neoplasms, which is a unusual association in the reviewed literature.

They also make a review about the etiopathogenic mechanisms of primary multiple neoplasms.

Key words: multiple neoplasms; synchronous neoplasms

### Introdução

Entende-se por Neoplasias Primitivas Múltiplas (NPM), a ocorrência, no mesmo indivíduo, de duas ou mais neoplasias malignas, envolvendo o mesmo órgão ou órgãos diferentes<sup>1</sup>.

Cronologicamente, designam-se por síncronas as neoplasias múltiplas cuja tradução clínica é manifesta num

período de tempo inferior a 6 meses, e metacrónicas quando o intervalo de diagnóstico é superior<sup>2</sup>.

Este interessante tema, abordado pela primeira vez por Billoth há cerca de cem anos<sup>1</sup>, tem sido objecto de numerosos estudos, principalmente na perspectiva epidemiológica e etiopatogénica, constatando-se um aumento progressivo da sua incidência<sup>2,3,6</sup>.

Pelos desafios diagnósticos que muitas vezes levanta e pelas complexas opções terapêuticas que frequentemente exige, a divulgação exaustiva de novos casos de neoplasias múltiplas, quer de forma isolada, quer integrados em estudos casuísticos, contribuirá certamente para o seu melhor conhecimento.

### Caso clínico

MCL, sexo masculino, 79 anos, raça branca, pedreiro reformado, natural de Vila Nova de Paiva, residente em Casal do Marco, internado no Serviço de Medicina II do Hospital Garcia de Orta a 24/12/93, por dores ósseas e lesões osteolíticas difusas nas radiografias do esqueleto.

Dois meses antes do internamento inicia queixas de lombalgias e dor na articulação coxo-femural direita com limitação funcional.

Medicado em ambulatório com anti-inflamatórios não esteróides, sem melhoria.

Na semana que precede o internamento, instala-se astenia, anorexia e agravamento da coxalgia direita, após queda, com claudicação marcada que obriga o doente a permanecer a maior parte do tempo acamado.

Por persistência das queixas dolorosas, recorre ao Serviço de Urgência, onde fez estudo radiológico da bacia, o qual mostrava lesões osteolíticas múltiplas. Ainda na Urgência, fez radiografias do crânio e ossos longos, em que foram detectadas lesões idênticas, tendo sido internado para esclarecimento do quadro.

Negava queixas de outros aparelhos ou sistemas.

Nos antecedentes pessoais referia HTA, hábitos alcoólicos moderados (<80g de álcool /dia) e negava hábitos tabágicos.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame objectivo, o doente apresentava-se vigil, pouco colaborante, prostrado, emagrecido, eupneico e apirético, com pele e mucosas discretamente descoradas.

Ao nível do triângulo cervical posterior esquerdo, estendendo-se à fossa supraclavicular esquerda, palpava-se tumor de dureza pétreia, indolor, de limites mal definidos, aderente aos planos profundos, com maior diâmetro de cerca de 8 cm.

Não se palpava tiroideia aumentada de volume, nem adenopatias cervicais ou noutras cadeias.

No exame dos membros detectava-se dor intensa à palpação e mobilização da articulação coxo - femoral direita, sendo a marcha muito difícil e com claudicação.

\* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\* Interno de Saúde Pública

\*\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

\*\*\*\*\* Director do Departamento de Especialidades Médicas Hospital Garcia de Orta, Almada

O restante exame objectivo, nomeadamente cardiopulmonar e abdominal, o toque rectal não revelavam alterações.

Dos exames laboratoriais efectuados, destacamos:

Hb 11,5 g/ml; leucócitos 11 800 mm<sup>3</sup> - (N 70%); plaquetas 246.000 mm<sup>3</sup>; VS 130mm /1<sup>a</sup> h; ureia 127mg/dl; creatinina 1,7 mg/dl; cálcio 14,9 mg/dl; fosfatase alcalina 120 U/l; ácido úrico 10,4 mg/dl; TP 72%; APTT 31,1 s; CEA 22; β2 microglobulina 8,8mg/dl; proteínas totais 6,5mg/dl, com aumento das fracções α2 e na electroforese.

Doseamento de imunoglobulinas(IgA,IgD,IgG,IgM) - normal. Proteinúria de Bence Jones-positiva.

A imunofixação das proteínas séricas revelou presença de cadeias leves livres K e ausência de cadeias pesadas de IgA, IgG e IgM. Foi igualmente excluída, por imunofixação, a presença no soro de cadeias pesadas de IgD. Na urina, a imunofixação mostrou cadeias leves K.

A radiografia do esqueleto (Figs.1A e 1B) apresentava lesões osteolíticas difusas, dispersas pela calote craniana, úmero direito, grelha costal bilateral, bacia, fémur direito e tibia direita.

Mielograma: inconclusivo por deficiente colheita.

Endoscopia digestiva alta: "úlceras com bordos de aspecto polipóide e com sinais de hemorragia não activa, localizada no fundo gástrico, que se biopsou", sendo a biópsia gástrica compatível com "adenocarcinoma pouco diferenciado".

Biópsia óssea: "biópsia osteomedular hiperclular à custa de uma infiltração difusa constituída por 92% de plasmocitos com núcleos excêntricos e cromatina grumosa, aspectos compatíveis com mieloma".

Biópsia da lesão supraclavicular: "infiltração plasmocitária com características idênticas às descritas na biópsia óssea".

A TAC cervical mostrou "volumosa lesão expansiva envolvendo a região supraclavicular esquerda, estendendo-

se superiormente até ao plano do hióide, condicionando destruição do elemento somático dorsal (D2-D3), com compromisso do muro posterior do saco tecal; múltiplas lesões osteolíticas no esqueleto axial cervical" (Fig. 2).

A cintigrafia óssea revelou lesões hipocaptantes compatíveis com mieloma múltiplo, não sendo evidente metastização da neoplasia gástrica. A ecografia abdominal não apresentava metastização hepática.

Concluiu-se pelo diagnóstico definitivo de neoplasias primitivas múltiplas síncronas, associando um mieloma múltiplo de cadeias leves K no estágio III B de Durie e Salmon, e um adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado.

Instituiu-se terapêutica da hipercalcemia com hidratação, clodronato dissódico e furosemido. Iniciou-se ainda terapêutica com melfalan (10 mg/dia) e prednisona (1mg/kg durante 4 dias), associando-se ranitidina e sucralfate como medidas profiláticas da hemorragia digestiva. O aparecimento de hematemeses obrigou à suspensão dos corticóides, tendo-se procedido a suporte transfusional e esclerose da lesão gástrica ulcerada com polidocanol, sem resultado. A abordagem cirúrgica da neoplasia gástrica, equacionada de início e durante o episódio hemorrágico, foi inviabilizada pelo mau estado geral do doente, o qual viria a falecer ao 28º dia de internamento, na sequência de hemorragia digestiva recorrente.

A necrópsia mostrou lesões osteolíticas múltiplas, nomeadamente na grelha costal, compatíveis com mieloma múltiplo; estômago com lesão ulcerada no fundo gástrico, compatível com adenocarcinoma; rins com dimensões aumentadas, com má definição corticomedular, sugestivos de insuficiência renal aguda.

## Comentários

Os critérios de diagnóstico de NPM, definidos pela primeira vez por Billoth nos finais do século passado, foram



Fig. 1 A



Fig. 1 B

revisitos por Warren and Gates em 1932 e reequacionados por Moertel em 1961, o qual sugere a seguinte classificação<sup>1</sup>:

- I- Neoplasias primitivas múltiplas de origem multicêntrica
  - A - do mesmo tecido e órgão
  - B - de tecido comum contíguo
  - C - do mesmo tecido em órgãos pares
- II- Neoplasias primitivas múltiplas de diferentes tecidos
- III- Associação de neoplasias do grupo I e II

Apesar das múltiplas casuísticas até hoje publicadas, não dispomos actualmente de dados seguros quanto à incidência das NPM. As diferentes séries apresentam valores que oscilam entre 1,7% e 7,4%,<sup>2,3,4</sup> considerando-se, contudo, que os valores médios não ultrapassarão os 5%<sup>2,5</sup>. Há, porém, unanimidade quanto à incidência crescente, nos últimos anos, deste tipo de neoplasias, de modo estatisticamente significativo<sup>2,3,6</sup>, aumento que não poderá apenas ser imputado à maior sofisticação dos meios de diagnóstico, pois é comprovado, principalmente, em séries de necrópsias.

Sob o ponto de vista etiopatogénico, as NPM suscitam questões particularmente interessantes, sendo consideradas por alguns autores excelente modelo de estudo da oncogénese humana<sup>7,9</sup>.

É facto assente que 5 a 10% dos portadores de uma neoplasia maligna apresentam um risco aumentado de vir a sofrer de um novo cancro, incidência superior à esperada numa população da mesma idade e sexo<sup>1,2,4,6,9</sup>.

No estado actual dos conhecimentos sobre oncogénese, é aceite que 80-90% das neoplasias malignas resultam da exposição a agentes de origem ambiental<sup>8,9</sup>. A capacidade oncogénica destes agentes está dependente da intensidade e duração da exposição, de particularidades do seu metabolismo, sendo, sem dúvida, modulada por

factores predisponentes de ordem genética, familiar ou imunológica<sup>2,5,7,8,9</sup>.

Muitos destes agentes físico-químicos possuem reconhecida capacidade oncogénica politópica, comportando-se, assim, como potenciais indutores de neoplasias em diferentes órgãos e tecidos<sup>9,10</sup>. Nesta perspectiva, terão um papel provavelmente significativo na génese de NPM, substâncias como o tabaco, factor de risco simultâneo para o cancro do pulmão, orofaringe, rim, bexiga e pâncreas, ou como os asbestos, relacionados com neoplasias da pleura e do pulmão.

A etiologia iatrogénica tem um papel não desprezível na ocorrência de neoplasias metacrónicas. Os indivíduos submetidos a quimioterapia com agentes alquilantes ou radioterapia, por doença neoplásica, apresentam o risco documentadamente aumentado de segunda neoplasia<sup>1,3,8,10,11,12</sup>. Alterações da estrutura do DNA induzidas por radiações ou fármacos citostáticos parecem ser o factor desencadeante da mutagenicidade celular<sup>10</sup>.

A susceptibilidade heredo-familiar às NPM tem sido intensamente estudada, estando descritas numerosas doenças que predisõem elementos da mesma família a neoplasias síncronas e metacrónicas<sup>7,8,13,14,15,16</sup>. Quer porque o quadro de algumas dessas doenças integra lesões pré-neoplásicas, como a polipose cólica familiar, a doença de Peutz-Jegers, a neurofibromatose de Recklinghausen, quer por razões menos claras, como acontece no retinoblastoma, na síndrome de Lynch ou na síndrome de Fanconi.

A longevidade do indivíduo e o prognóstico da primeira neoplasia são factores determinantes em relação ao aparecimento de uma segunda neoplasia, principalmente se metacrónica<sup>2,17</sup>.

Se bem que a exposição a agentes ambientais como pesticidas, asbestos, derivados do petróleo e radiações ionizantes esteja conotada com risco aumentado de incidência de mieloma múltiplo<sup>18</sup>, e apesar de alguns compostos químicos, como as nitrosaminas, apresentarem uma estreita relação etiológica com a neoplasia gástrica<sup>19</sup>, no caso clínico relatado não há correlação evidente entre os dois tipos de neoplasia, à luz dos factores etiopatogénicos discutidos, associação que consideramos fortuita.

Este caso clínico colocou durante a fase inicial do seu estudo alguns problemas de diagnóstico.

Perante as lesões osteolíticas difusas, admitiu-se a hipótese diagnóstica de mieloma múltiplo ou de neoplasia oculta com metastização óssea. Esta segunda hipótese era reforçada pela presença do tumor supraclavicular esquerdo, que poderia corresponder a metástase de Troisier, característica de secundarização de neoplasia gástrica.

Surpreendentemente, os estudos subseqüentes confirmaram a existência das duas patologias associadas, com a particularidade de o tumor supraclavicular ser um plasmocitoma e não metástase de neoplasia gástrica, como seria mais lógico de prever.



Fig. 2

Salienta-se, finalmente, quer a raridade do tipo de mieloma, quer a raridade da associação das neoplasias detectadas no caso descrito. Na revisão efectuada, tanto de casos isolados de NPM como de casuísticas, apenas encontramos 3 referências à coexistência de mieloma múltiplo com neoplasia sólida, e só num coincidiam estes dois tipos de tumor.

### Agradecimentos

Aos Drs. Paula Borrallho e Fernando Cunha, do Serviço de Anatomia Patológica, e à Dr<sup>a</sup> Piedade Ramos do Serviço de Patologia Clínica do HGO, pelo apoio prestado no estudo deste caso.

### Bibliografia

1. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms. Historical perspectives. *Cancer* 1977; 40(suppl.):1786-1792.
2. Giron CG, Redondo E. Neoplasias múltiples. Estudio de 36 casos de serie autopsica (1966-1985) *Rev Clin Esp* 1988; 182(3):137-142.
3. Watanabe S, Kodama T et al. Multiple primary cancers in 5456 autopsy cases in the National Cancer Center of Japan. *JNCI* 1984; 72:1021-1027.
4. Bordin GM, Key CR, McQuad CE et al. Multiple primary cancers. Relative risk in New Mexico's triethnic population. *Cancer* 1977; 40(supl.):1793-1800.
5. Swaroop VS, Winawer SJ, Lightdale CJ et al. Six primary cancers in individuals. Report of four cases. *Cancer* 1988; 61(6):1253-1254.
6. Cahan WG. International workshop on multiple primary cancers. Introductory remarks. *Cancer* 1977; 40(supl.):1785.
7. Mulvihill JJ, McKeen EA. Genetic of multiple primary tumors. A clinical etiologic approach illustrated by three patients. *Cancer* 1977; 40(supl.):1867-1971.
8. Strong LC. Genetic environmental interactions. *Cancer* 1977; 40(supl.):1861-1866.
9. Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 1977; 40(supl.):1872-1878.
10. Ogden GR. Second Malignant tumors in head and neck cancer. Commoner then elsewhere. *Br Med J* 1991; 302:193-194.
11. Caldwell GG. Second Malignancies as delayed result of therapy. *Cancer* 1977; 40(supl.):1952-1953.
12. Cabrita M, Santos C, Jerónimo J, Malhado JA. Neoplasias Metacrónicas. Três tumores primários malignos no mesmo doente. *Geriatrics* 1993; 51(VI):5-7.
13. Love R R. Small Bowel Cancers, B-Cell Lymphatic Leukemia, and six primary cancers with metastases and prolonged survival in the cancer family syndrome of Lynch. *Cancer* 1985; 55:499-502.
14. Helton KJ, Fletcher B, Kun LE et al. Bone tumors than osteosarcoma after retinoblastoma. *Cancer* 1993; 71:2847-2853.
15. Dias JLR, Pereira JP, Nunes JL. Carcinomas síncronos do cólon e recto. *Boletim do Hospital Pulido Valente* 1992; 3:187-190.
16. Tripp MR, Morgan TR, Sampliner RE et al. Synchronous neoplasms in patients with diminutive colorectal adenomas. *Cancer* 1987; 60:1599-1603.
17. Mitsudomi T, Watanabe A, Matsusaka T et al. A clinicopathological study of syncronal multiple gastric cancer. *Br J Surg* 1988; 76:237-240.
18. Salmon SN, Cassady JR. Plasma cell neoplasms. In: *Cancer: Principals & practice of oncology*, 4th Edition, J.B. Lippincot Co, Philadelphia 1993.
19. Winaver SJ. Neoplasms of Stomach. In: *Cecil-Textbook of Medicine*, 19th Edition, Sauders, Philadelphia 1992.