

## Materiale și metode

În studiu au fost incluse 27 minore cu vârsta 8-18 ani, pe parcursul anilor 2012-2013 spitalizate în clinica oncopediatrie cu diagnosticul Fibroadenom al glandelor mamare. Au fost studiate aspecte medico-biologice și maladiile endocrine și metabolice.

## Rezultate

Tumorile sânuului la minore și în special Fibroadenomul au apărut pe un fundal de dereglări endocrine: tiroidite autoimune- 5 bolnave (18,5%), diabet zaharat tip I – 4 bolnave (15%), obezitate – 6 bolnave (22%), menarhe timpurie 8-9ani – 9 bolnave (33%), menarhe tardivă 15-16 ani – 7 bolnave (26%).

S-a determinat Fibroadenom intracanalicular la 12 bolnave (45%) și pericanalicular – la 15 bolnave (56%). Se cere de menționat că unele bolnave prezentau câteva dereglări hormonale concomitent și au fost calculate în diferite grupuri respectiv.

## Discuții și concluzii

În urma studiului sau evidențiat prezența dereglărilor hormonale cu diferit grad de manifestare la toate bolnavele din grupul dat de vârstă, pe fundalul cărora au apărut tumori benigne ale glandelor mamare – fibroadenomul. Se cere un studiu de amploare în grupul dat de vârstă cu țelul de a îmbunătăți algoritmul de examinare a stării sănătății reproductive la minore.

## Bibliografie:

1. A G Canaway and E J Frew on behalf of the WAVES trial investigators Is utility-based quality of life in children aged 6–7 years affected by Body Mass Index (BMI)? Int J Obes advance online publication, December 17, 2013; doi:10.1038/ijo.2013.219;
2. B T House, G E Shearrer, Increased eating frequency linked to decreased obesity and improved metabolic outcomes Int J Obes advance online publication, June 10, 2014; doi:10.1038/ijo.2014.81;
3. Channa N. Jayasena & Stephen Franks The management of patients with polycystic ovary syndrome Published online: J Endocrin. May 2014 | doi:10.1038/nrendo.2014.102
4. Lourdes Ibáñez, Ken K. Ong, Correction: Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls Published online: 29 July 2014 | doi:10.1038/nrendo.2014.132
5. Antje Körner, Roland Pfäffle The Endocrine Society's 95th Annual Meeting and Expo, June 15–18, 2013 - San Francisco,- Profiles of puberty markers in relation to clinical pubertal development in representative cohorts of healthy lean and obese children Presentation Number: SAT-607, Date of Presentation: June, 2013
6. Junghwan Suh<sup>1</sup> and Ho-Seong Kim<sup>2</sup> The Endocrine Society's 95th Annual Meeting and Expo, June 15–18, 2013 - San Franc. Predictive Factors of Positive finding in GnRH Stimulation Test in Patients with Precocious Puberty, Presentation Number: SAT-617,

# PARANEOPLAZII ENDOCRINE: ACTUALITAȚILE CLINICO- DIAGNOSTICE

Șveț Veronica<sup>1</sup>, Monastârscăea Anastasia<sup>1</sup>

1 - Catedra: Oncologie, Hematologie și Radioterapie, USMF „Nicolae Testemițeanu”

## Summary:

Paraneoplastic endocrine: new clinical diagnoses

Research has shown that paraneoplastic syndromes in lung pathology were present in 242 medical records constituting 35.2% of the total. In 68 of the patients that was present paraneoplastic -endocrine which accounts for the highest percentage of Paraneoplastic Endocrine Syndromes. Patients with gastric pathology with paraneoplastic syndromes were encountered in 51 records but were not detected endocrine paraneoplasia. The third group of patients with breast pathology were examined 770 medical records of which in 120 were present paraneoplastic syndromes but endocrine paraneoplasias was present hypercalcemia in 42 patients representing 5.4% of the total.

**Key words:** paraneoplastic, syndromes, tumor, endocrine, hormone.

## Rezumat

Cercetările au aratat că sindroame paraneoplazice în patologia pulmonară au fost prezente în 242 de dosare medicale care constituie 35,2% din total. În 68 de pacienți care a fost prezent sindrom paraneoplasic endocrin, care reprezintă cel mai mare procent de sindroame paraneoplazice endocrine. Pacienții cu patologie gastrică cu sindroame paraneoplazice au fost întâlnite în 51 de înregistrări, dar nu au fost detectate paraneoplazii endocrine. Al treilea grup de pacienți cu patologia cancerului mamar au fost examinate 770 de dosare, în 120 au fost prezente sindroame paraneoplazice din care paraneoplazii endocrine a fost prezentă - hipercalcemia la 42 de pacienți, reprezentând 5,4% din total.

**Cuvinte cheie:** paraneoplazic, sindrom, tumor, endocrine, hormoni.

## Introducere

Sindroamele paraneoplazice (SPN) reprezintă manifestări clinice de tumori ce apar la o distanță de la leziunea primară apărând în rezultatul dereglărilor biochimice, hormonale, tulburărilor imunologice induse de tumoră încât nu rezultă din germinare sau metastazare (4). Frecvența SPN în clinică este de 7-15% dintre pacienții care au cancer, dar dacă sunt diagnosticate, frecvența ajunge la 30-50% (2). Ele apar fie la examinarea clinică a bolnavului, cum ar fi manifestările paraneoplazice metabolice sau generalizate, precum anorexia, cașexia, febra sau anemia, fie în rezultatele analizelor sanguine (dozări hormonale, numărătoare a formulei sanguine etc.), astfel rezultă că din punct de vedere virtual toți pacienții ce suferă de cancer vor suferi și de sindroame paraneoplazice. În formele clinice ale sindroamelor paraneoplazice, au fost incluse doar următoarele: 1. Sindroamele paraneoplazice 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 immune; 3. Sindroamele și simptomele care apar în cursul fazei finale de evoluție a tumorilor maligne

Sindroamele paraneoplazice pot fi, de multe ori, elementul inițial pentru care pacientul se prezintă la medic, sau poate fi primul semn de recurență la pacienți diagnosticați cu neoplasme și tratați pentru această afecțiune. Aceste sindroame pot mima boala metastatică, și dacă nu sunt depistate, pot conduce la un tratament paliativ în locul unui tratament curativ (7). Cunoașterea lor are importanța în stabilirea unui diagnostic precoce. Simptomele pot să apară odată cu exteriorizarea clinică a tumorii, în cursul evoluției unui cancer deja cunoscut, sau în faza finală a cancerului (10).

Pentru un diagnostic cert de sindroam paraneoplazic, sunt necesare minim 3 din următoarele caracteristici: Scăderea nivelului mediatorului biologic secretat, observată după îndepărtarea sau tratamentul tumorii; demonstrarea existenței unui gradient arterio-venos al concentrației serice de mediator de-a lungul patului tumoral și concentrația crescută a mediatorului în tumoră; demonstrarea sintezei mediatorului sau precursorului său de celule tumorale în cultură; existența unei corelații temporare între mărimea tumorii și nivelele serice. În alte cazuri sindroamele paraneoplazice rezultă prin producerea și eliberarea de substanțe fiziologice active de către tumoră. Tumorile pot produce hormoni, precursori hormonal, o varietate de enzime, citokine (3, 4).

Deci - principalul mecanism și cel mai cunoscut este secreția de către tumorile non-endocrine a unor proteine biologice active sau polipeptide, care acționează asupra unor organe situate la distanță. Aceste proteine pot fi hormoni peptidici sau precursorii lor, factori de creștere, proteine fetale, interleukine, enzime, citokine, prostaglandine, imunoglobuline. Producerea hormonilor ectopici este similară secreției de către glandele endocrine. Hormonii polipeptidici se formează dintr-un precursor, care în cursul unui ciclu sau unei "cascade peptidice" trece prin fazele de secreție și stocare (5,12).

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. Un alt mecanism al apariției SPN este cel imunologic, prin leziuni autoimune induse de complexe antigen-anticorp. Acest mecanism se pare

că este răspunzător în special de SPN neurologice, renale sau oculare și a fost demonstrat prin evidențierea de anticorpi cu reactivitate încrucișată față de celulele tumorale și normale ale țesutului de proveniență (7,11).

Sindroamele paraneoplazice pot avea manifestări clinice diferite, unele dintre ele caracteristice pentru o anumită formațiune tumorală. Paraneoplaziile se pot împărți în: endocrine și metabolice, neurologice și musculare, osteoarticulare, cutanate, cardiovasculare, hematologice, renale, hepatice, digestive și reacții sarcoide (9,13). Cancerele pot determina sindroame endocrine sau sindroame asociate eliberării de hormoni „ectopici” prin sinteza, producția de citokine, proteine, hormoni sau precursori hormonal eliberați de tumoră. Rareori, cancererele pot metaboliza steroizii în forme biologice active care determină SPN. În general, tratamentul neoplaziei existente pot determina rezoluția SPN. Manifestarea determinată de hipersecreția hormonală a anumitor cancerere ale glandelor endocrine (precum hipoglicemie, în cursul insulinoamelor) trebuie excluse conform definiției SPN. Studiile experimentale pe culturile celulare au pus în evidență secreția *in vitro* a mai multor hormoni de către celulele tumorale (6,7,9).

Aceste observații susțin ipoteza unei diferențieri celulare ale clonei tumorale maligne.

**Tabelul 1.**

Sindrom	Secreția hormonală	Neoplazii (frecvență)
Sindromul Schwartz –Bartter	ADH	Cancere bronho-pulmonar: 70% (carcinom cu celule mici)
Sindrom Cushing (evoluție rapidă, melanodermie)	ACTH	Cancere bronho-pulmonar: 50% (carcinoame cu celule mici)
Hipoglicemie	Insulin-like = NSILA	Tumori mezenchimale: 40-60% - intra-abdominale (65%) - intra-toracice (35%)
Pubertate precoce (numai la băieți)	HCG	Hepatoblastom
Ginecomastie (moderată uni- sau bilaterală)	HCG și/sau HCS	Cancere bronho-pulmonare
Galactoree	Prolactină	Cancere bronho-pulmonare Carcinom renal

## Materiale și metode

Unitatea de studiu a constituit analiza retrospectivă a documentației primare 1980 (fișe de observație clinică a bolnavilor oncologici cu patologii oncologice: gastrice, pulmonare, mamare).

Studiul a cuprins câteva nivele: 1.Strategia efectuării cercetării care a constat din conștientizarea problemei a sindroamelor paraneoplazice în practica oncologică; 2.Acumularea materialului (elaborarea registrelor, extragerea informației din documentație); 3.Preluarea informației; 4.Analizarea și evaluarea rezultatelor obținute.

Studiul a fost realizat în IMPS Institutul Oncologic formată pe loturi din următoarele grupe de pacienți: patologia pulmonară, patologia gastrică, patologia mamară. Datele au fost culese at t din foile de observație incluzând următoarele date: examenul obiectiv, examinări de laborator: analiza singelui, biochimia sângelui, dozări hormonale, investigații paraclinice (radiografii, USG, ECG, TC). Au fost cercetate: patologia pul-

monară- 680 de fișe medicale; patologia gastrică- 440 de fișe medicale; patologia mamară -770 de fișe medicale.

### Rezultate

Din patologia pulmonară oncologică au fost prezente sindroame paraneoplazice în 242 de fișe constituind 35.2% din total. Din care la 68 de pacienți au fost prezente sindroame paraneoplazice endocrine: Hipercalcemia la 29 de pacienți – ce alcătuiește 26.3% cazuri; Sdr. Schwartz–Barter la 5 pacienții – 4.5% cazuri; Sdr. Cushing la 27 cazuri – 24.4% din total; Ginecomastia la 7 pacienți – 6.36% din total.

**Tabelul 2**

Sindrom paraneoplazic	Nr. de bolnavi	% de SPN
Hipercalcemia	29	26,36%
Sdr/Schwartz-barter	5	4,54%
Secretia ectopică de ACTH-sdr. Cushing	27	24,54%
Ginecomaastia	7	6,36%

Deci cel mai frecvent este prezentă hipercalcemia și sindromul Cushing. În al doilea lot de pacienți cu patologii oncologice mamare sindroame paraneoplazice au fost frecvente la 51 de pacienți însă paraneoplazii endocrine nu au fost depistate. Al treilea lot de pacienți la cu patologie oncologică mamară au fost examinate 770 de fișe medicale din care în 120 de fișe au fost prezente sindroame paraneoplazice însă din paraneoplazii endocrine erau prezente - hipercalcemia la 42 de pacienți ce constituie 5,4% din total.

### Concluzii și discuții

Pentru apariția sindroamelor paraneoplazice în organism e necesar să se dezvolte o tumoare malignă. În unele cazuri, apariția acestor sindroame este condiționată de intervenția mai multor factori sinergici, iar alteori aceeași manifestare paraneoplazică poate fi produsă prin mecanisme diferite. Când se dezvoltă o tumoră corpul poate produce anticorpi pentru a lupta împotriva acesteia distrugând celulele tumorale.

Principalul mecanism și cel mai cunoscut este secreția de către tumori non-endocrine a unor proteine biologice active

sau polipeptide, care acționează asupra unor organe situate la distanță.

Un alt mecanism al apariției SPN este cel imunologic, prin leziuni autoimune induse de complexe antigen-anticorp. Paraneoplaziile se pot împărți în: endocrine și metabolice, neurologice și musculare, osteoarticulare, cutanate, cardiovasculare, hematologice, renale, hepatice, digestive și reacții sarcoide.

Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (sindromul Schwartz Bartter) se traduce clinic prin tabloul intoxicației cu apă, asociind tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături) cu manifestări neuropsihice (euforie, agresivitate, confuzie mentală). Crizele comițiale pot completa tabloul clinic atunci când sodiul plasmatic scade drastic (< 120mEq/l). Simptomele severe pot culmina prin comă, datorită edemului cerebral.

Sindromul Cushing paraneoplazic frecvența sa este subestimată apare la bărbați și la femei, cu frecvență egală la vârste de 40 –60 ani.

Hipercalcemia paraneoplazică cu sau fără metastaze osoase au devenit cauza principală a hipercalcemiilor maligne atingând, după unii autori, 80-90% din totalitatea cazurilor. Hipoglicemia- insulinoamele determină hipoglicemia, iar hipoglicemia neasociată tumorilor insulare pancreatice este neobișnuită ca sindrom paraneoplazic.

Osteomalacia- se datorează factorilor osteolitici tumorali circulanți și se caracterizează prin hipofosfatemie, hipocalcemie asimptomatică, nivele scăzute de 1,25 - (OH)<sup>2</sup> vitamina D3.

Cercetarea a demonstrat că sindroamele paraneoplazice în patologia pulmonară au fost prezente în 242 de fișe constituind 35,2% din total. Din care la 68 de pacienți au fost prezente sindroame paraneoplazice endocrine ceea ce constituie cel mai înalt procentaj din sindroamele paraneoplazice endocrine. Pacienții cu patologia oncologică gastrică - sindroame paraneoplazice erau întâlnite la 51 de pacienți însă paraneoplazii endocrine nu au fost depistate. Al treilea lot de pacienți cu patologie oncologică mamară au fost examinate 770 de fișe medicale din care în 120 de fișe erau prezente sindroame paraneoplazice din ele au fost depistate - hipercalcemia la 42 de pacienți ce constituie 5,4% din total.

#### Bibliografia:

1. Brown R.H. Sindroame neurologice paraneoplazice. în Principiile Medicinii Interne. Harrison. Voi. I. 14th edition. Ed. Teora. București 2001. 680-685
2. BUNN PA, MINNA JD - Paraneoplastic syndromes, in Cancer: Principles and practice of oncology, De Vita VT, Hellman 40 S.Rosenberg SA (red.), ed. a II-a, JB Lippincott Comp., Philadelphia, 1985
3. Căinap C. Sindroamele paraneoplazice. In Nagy V (ed): Principii de cancerologie generală, ediția a doua, Ed Medicală Universitară „Iuliu Hașeganu” Cluj-Napoca 2007: 89-97.
4. Chiricuță Cancerologie. Voi.II Cancerologie clinică, Editura
5. Galușca B Sindroamele endocrine paraneoplazice. In Zbranca E (ed. Endocrinologie Ghid de diagnostic si tratament. Editura Polirom, Colecția Bios Iasi 2007: 433 -438.
6. G.Gherman „Paraneoplaziile”: dificultăți de didagnostic în cancer, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1986.
7. GEHRMAN G - Clinica paraneoplazilor, în Cancerologie, Chiricuță I (red.), vol.XXI, p.631-642. Edit. Medicală, 1980.
8. Gherasim L. Tumorile bronho-pulmonare. în Medicina Internă. Ed. a II-a. Editura Medicală. București 2002. 433-479;
9. IHDE DC - Paraneoplastic syndromes, Hosp. Pract, 1987,15, 105-124.
10. Mereuță I.E. Sindroame paraneoplazice și importanța lor în vigența oncologică.
11. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, Prather CM - Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. Am J Gastroenterol, 2001 Feb; 96 (2):373-9.
12. Johnson B.E. Sindroamele paraneoplazice. In Principiile Medicinii Interne. Harrison. Vol.I. 14th edition. Ed. Teora. Bucurerști 2001.675-680.
13. [http://www.boloncol.com/index2.php?option=com\\_content&task=view](http://www.boloncol.com/index2.php?option=com_content&task=view)
14. [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/suportivecare/hypercalcemia;](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/suportivecare/hypercalcemia)
15. <http://www.emedicine.com/med/topic1747.htm>

**Șveț Veronica** - doctorand

USMF „Nicolae Testemițeanu”

Catedra – Oncologie, Hematologie și Radioterapie

Tel. 060194441

Adresa str.Independetei 10/4, ap.87. E-mail. veronicashvet@gmail.com