Edição XIV

Oncologia e Hematologia

Capítulo 1

MANIFESTAÇÕES PARANEOPLÁSICAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO ATUALIZADA

JÚLIA COSTA GUIMARÃES[1]
ANA BEATRIZ LEITE CARVALHO[1]
CLARA GASPARINI DE OLIVEIRA[1]
LUCAS RODRIGUES PAPALAMBROPOULOS[2]
MARIANA ALVES BARROSO PRETTI MORAES[1]

[1]Discentes – Faculdade de Medicina MULTIVIX Vitória
[2]Discente – Faculdade de Medicina MULTIVIX Serra

Palavras-Chave: *Síndrome Paraneoplásica; Diagnóstico Diferencial; Síndromes Paraneoplásicas Endócrinas.*

DOI 10.59290/5108825400

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As síndromes paraneoplásicas correspondem a um grupo de manifestações clínicas sistêmicas associadas ao câncer, que ocorrem independentemente da invasão direta do tecido tumoral ou de metástases. Essas manifestações decorrem, principalmente, da secreção anômala de substâncias bioativas, como hormônios e peptídeos, ou de processos imunomediados, nos quais a resposta antitumoral desencadeia reatividade cruzada contra tecidos normais do organismo. O termo "paraneoplásico" enfatiza que tais alterações são provocadas pelo tumor, mas não envolvem comprometimento estrutural direto do órgão de origem. Estima-se que aproximadamente 10 a 15% dos pacientes oncológicos apresentam alguma forma de síndrome paraneoplásica, sendo esta uma das principais causas de morbidade e mortalidade associadas ao câncer (GONZÁLEZ *et al.*, 2022).

Para compreender melhor essas manifestações, é fundamental explorar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às síndromes paraneoplásicas. Elas podem surgir tanto por processos imunológicos quanto não imunológicos, refletindo a complexa interação entre o tumor e o sistema do hospedeiro. No contexto imunológico, as células tumorais são capazes de ativar intensamente a resposta imune, levando os linfócitos T a reconhecerem antígenos presentes nas células neoplásicas, que, por vezes, compartilham similaridade com antígenos de tecidos saudáveis. Isso pode desencadear uma reação cruzada, na qual estruturas normais são atacadas, resultando em danos teciduais. Além disso, desenvolvem-se autoanticorpos específicos, conhecidos como onconeuronais, que se ligam a alvos do sistema nervoso, como os anticorpos ANNA-1, ANNA-2, CRMP-5 e PCA-1, entre outros, frequentemente associados a manifestações neurológicas (THAPA *et al.*, 2023).

Por outro lado, os mecanismos não imunológicos envolvem a produção ectópica de substâncias bioativas pelas células tumorais, como hormônios ou citocinas, que desregulam processos fisiológicos importantes. É o caso da hiponatremia causada pela secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) ou da hipercalcemia induzida por peptídeos semelhantes ao hormônio paratireoideano. Ademais, algumas neoplasias hematológicas podem produzir imunoglobulinas anormais que afetam o sistema nervoso periférico, resultando em quadros de neuropatia. Essas manifestações podem surgir de forma independente da extensão anatômica do tumor (THAPA *et al.*, 2023), o que reforça a relevância da identificação precoce dessas síndromes para um manejo clínico mais eficaz.

Nesse contexto, é importante destacar que essas manifestações podem ser classificadas conforme o sistema orgânico acometido. A diversidade clínica das síndromes paraneoplásicas reflete seu potencial de afetar múltiplos órgãos e tecidos, abrangendo desde alterações endócrinas e neurológicas até distúrbios hematológicos, dermatológicos, de tecido mole, musculoesqueléticos, gastrointestinal, renal e metabólicos (HENRY, 2019). A seguir, apresenta-se uma tabela (**Figura 1.1**) que sistematiza, com base nos diferentes sistemas orgânicos acometidos, as principais síndromes clínicas, seus respectivos cânceres subjacentes mais frequentemente associados e os mecanismos etiológicos envolvidos.

O presente capítulo abordará as manifestações paraneoplásicas que acometem os sistemas endócrino, neurológico, hematológico e dermatológico, por serem algumas das mais prevalentes e clinicamente relevantes.

Figura 1.1 Síndromes Paraneoplásicas

Síndromes Clínicas	Principais Formas de Câncer Subjacente	Mecanismo Etiológico
Endocrinopatias		
Síndrome de Cushing	Carcinoma de pulmão de pequenas células Carcinoma pancreático Tumores neurais	ACTH ou substâncias semelhantes ao ACTH
Síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético	Carcinoma de pulmão de pequenas células Neoplasias intracranianas	Hormônio antidiurético ou hormônios natriuréticos atriais
Hipercalcemia	Carcinoma de células escamosa do pulmão Carcinoma de mama Carcinoma renal Linfoma/leucemia de células T do adulto	Proteína relacionada com o hormônio da paratireoide (PTHRP), TGF-α, TNF, IL-1
Hipoglicemia	Carcinoma de ovário Fibrossarcoma Outros sarcomas mesenquimais	Insulina ou substância semelhante à insulina
Policitemia	Carcinoma renal Hemangioma cerebelar Carcinoma hepatocelular	Eritropoietina
Síndromes dos Nervos e Músculos		
Miastenia	Carcinoma broncogênico Neoplasmas do timo	Imunológico
Desordens do sistema nervoso central e periférico	Carcinoma de mama	
Desordens Dermatológicas		
Acantose nigricans	Carcinoma gástrico Carcinoma de pulmão Carcinoma do útero	Imunológico; secreção de fator de crescimento epidérmico
Dermatomiosite	Carcinoma broncogênico Carcinoma de mama	Imunológico
Alterações Ósseas, Articulares e de Partes Moles		
Osteoartropatia hipertrófica e baqueteamento dos dedos	Carcinoma broncogênico Neoplasmas do timo	Desconhecido
Alterações Vasculares e Hematológicas		
Trombose venosa (Fenômeno de Trousseau)	Carcinoma pancreático Carcinoma broncogênico Outros tipos de câncer	Produtos tumorais (mucinas que ativam a coagulação)
Coagulação intravascular disseminada Endocardite trombótica não bacteriana	Leucemia promielocítica aguda; carcinoma de próstata Cânceres avançados	Produtos tumorais que ativam a coagulação Hipercoagulabilidade
Aplasia de hemácias	Neoplasmas do timo	Desconhecida
OUTRAS		
Síndrome nefrótica	Diversos tipos de câncer	Antígenos tumorais, complexos imunes

IL, interleucina; *TNF*, fator de necrose tumoral.

Fonte: MITCHELL *et al*., 2021.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se por uma revisão integrativa elaborada em janeiro de 2025, a qual busca reunir artigos científicos e informações disponíveis em instituições brasileiras. As pesquisas foram realizadas nas plataformas PubMed, SciELO, Google Acadêmico, além de livros de referência na área Oncológica e Hematologia, assim como livros de Patologia. As palavras-chaves incluem: "Síndrome Paraneoplásica", "Diagnóstico Diferencial", "Síndromes paraneoplásicas endócrinas", "Neuropatia Paraneoplásica", "Hematologia Paraneoplásica",

"Síndromes Hormonais Paraneoplásicas". Os critérios de inclusão envolvem artigos científicos completos, escritos em português e inglês publicados entre os anos de 2003 e 2025. Os critérios de exclusão envolvem artigos incompletos e com tangenciamento do tema.

ENDÓCRINO

As síndromes paraneoplásicas endócrinas consistem em manifestações clínicas decorrentes da produção ectópica de hormônios ou peptídeos biologicamente ativos por tumores de origem não endócrina, geralmente malignos. Em casos menos frequentes, neoplasias benignas também podem desencadear essas alterações por meio de efeitos autócrinos. Esse mecanismo leva à mimetização de doenças endócrinas primárias, resultando em um amplo espectro de sinais e sintomas (DELELISS & LING XIA, 2003). As manifestações clínicas podem surgir antes ou após o diagnóstico do tumor, sendo que muitas vezes o tratamento do tumor subjacente é suficiente para a resolução da síndrome paraneoplásica. Ademais, o desenvolvimento dessas síndromes não está associado a um estágio específico do câncer nem à sua gravidade (MONTALVÃO, 2023).

Dentre as manifestações endócrinas paraneoplásicas mais recorrentes, destacam-se a síndrome da secreção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), responsável pelo desenvolvimento da síndrome de Cushing; a síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), que leva à hiponatremia; além de distúrbios metabólicos como hipercalcemia e hipoglicemia (MONTALVÃO, 2023). O conhecimento sobre essas manifestações, bem como seus sinais e desfechos clínicos tornam-se essenciais, uma vez que podem afetar a homeostase do organismo e interferir na resposta do paciente ao tratamento oncológico. Além disso, seu reconhecimento precoce pode auxiliar na modulação das terapias utilizadas, evitando complicações. Portanto, esses quadros serão discutidos com maior detalhamento a seguir.

A síndrome de Cushing paraneoplásica é resultante da secreção ectópica e desregulada do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) por células tumorais, sendo responsável por cerca de 10% dos casos dessa síndrome. O carcinoma pulmonar de células pequenas (CPCP) é o principal responsável por metade dos casos, enquanto os tumores neuroendócrinos, como os de pulmão, pâncreas, fígado, feocromocitomas e carcinoma medular da tireoide, correspondem à maioria dos demais casos. Neoplasias de outras origens, como as de mama, próstata ou hematológicas, também podem, de forma menos frequente, desencadear essa condição. Clinicamente, pacientes com CPCP apresentam níveis de ACTH e cortisol significativamente mais elevados em comparação aos com os tumores neuroendócrinos. O prognóstico depende da histologia tumoral e da intensidade do hipercortisolismo, sendo que sinais e sintomas mais graves de excesso de cortisol estão associados a maiores taxas de morbimortalidade (ONYEMA *et al.*, 2022).

Consequentemente, em pacientes com carcinoma pulmonar de pequenas células, o quadro clínico clássico da síndrome de Cushing costuma ser substituído por manifestações atípicas, como perda de peso e de massa muscular, hiperpigmentação cutânea, miopatia, hipocalemia e osteoporose. Em contrapartida, sinais característicos como obesidade central, estrias violáceas e fácies em lua cheia tornam-se menos frequentes. Essa apresentação clínica está relacionada ao rápido crescimento tumoral e ao estado hipercatabólico induzido pela doença. Uma vez confirmada a hipersecreção de ACTH, a investigação diagnóstica deve incluir ressonância magnética cerebral, tomografia computadoriza-

da ou ultrassonografia das suprarrenais e, em seguida, tomografia de tórax. A cintilografia com receptores de somatostatina pode auxiliar na localização do tumor ectópico produtor de ACTH. O tratamento padrão envolve a ressecção cirúrgica da neoplasia, quando viável; caso contrário, utiliza-se terapia medicamentosa como octreotida intramuscular, quimioterapia direcionada ao tumor de base e medidas de suporte para controle sintomático (FARIA, 2012).

A síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) é uma das manifestações paraneoplásicas mais comuns, sendo responsável por grande parte dos casos de hiponatremia euvolêmica em pacientes internados. Aproximadamente 14% das hiponatremias estão relacionadas à presença de um tumor, e em cerca de 3,7% a 5% dos casos, a hiponatremia pode preceder o diagnóstico da neoplasia. A SIADH ocorre devido à secreção ectópica de ADH por células tumorais, especialmente em carcinomas de pequenas células do pulmão, mas também pode ser observada em outros tumores. O ADH, sintetizado no hipotálamo, atua nos rins promovendo a reabsorção de água, o que, de forma patológica, resulta em retenção hídrica e diluição do sódio plasmático (AHMADIEH & ARABI, 2015). A manifestação clínica mais evidente resulta dos efeitos da hiponatremia no sistema nervoso, como fadiga, cefaleia, desorientação leve, que pode evoluir para delírio, confusão mental, convulsões, coma e até óbito (FARIA, 2012).

O diagnóstico da SIADH requer a confirmação do estado volêmico normal e a exclusão de outras causas de hiponatremia, como hipotireoidismo, insuficiência renal e doença de Addison (FARIA, 2012). Após essa etapa, o diagnóstico é sustentado pela identificação de hiponatremia hipo-osmolar, com osmolalidade plasmática inferior a 280 mOsm/kg, concentração inadequadamente elevada de sódio urinário e osmolalidade urinária superior a 100 mOsm/kg, em um paciente clinicamente euvolêmico. O tratamento ideal consiste na remoção ou redução do tumor responsável, através de cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. Como medida terapêutica adjuvante, recomenda-se a restrição hídrica e, em casos graves, o uso de furosemida com reposição de sal. Para tratamento prolongado, pode-se utilizar a demeclociclina, que bloqueia os efeitos do ADH nos rins (AHMADIEH & ARABI, 2015).

A hipercalcemia maligna representa a síndrome paraneoplásica mais frequentemente observada em pacientes oncológicos. Essa condição é, em grande parte, causada pela produção tumoral de peptídeos relacionados ao hormônio paratireoideo (PTHrP), que estimulam a reabsorção óssea e elevam os níveis séricos de cálcio. Importante destacar que a hipercalcemia decorrente de metástases ósseas, por induzir diretamente osteólise, não se enquadra como síndrome paraneoplásica, uma vez que sua origem está na invasão mecânica do osso e não na secreção ectópica de substâncias bioativas pelo tumor (MITCHELL *et al*., 2021). Os sintomas clínicos da hipercalcemia incluem náuseas, poliúria, polidipsia, confusão mental, fadiga, dor óssea, perda de apetite e constipação, com sua intensidade geralmente correlacionada à gravidade da condição e podendo se manifestar de forma rápida (ONYEMA *et al.*, 2022).

Nos exames laboratoriais, a hipercalcemia é caracterizada por níveis elevados de cálcio, com PTH suprimido ou normal e PTHrP elevado. A hipercalcemia humoral pode coexistir com o hiperparatireoidismo primário, complicando o diagnóstico e tratamento. No entanto, o diagnóstico clínico é frequentemente claro, tornando desnecessária a dosagem rotineira de PTHrP. Caso não haja a dosagem de cálcio ionizado, o cálcio total deve ser corrigido conforme a concentração de albumina. Além disso, é

crucial investigar possíveis fatores contribuintes, como o uso de diuréticos tiazídicos, lítio, suplementos de cálcio e vitamina D, além de doenças granulomatosas. O tratamento visa, primeiramente, controlar o tumor subjacente, mas também envolve terapias adjuvantes para controlar a hipercalcemia moderada a grave. A abordagem terapêutica deve levar em consideração o grau de hipercalcemia, os sintomas e a causa subjacente, com diretrizes recomendando inicialmente a reposição volêmica com fluidos intravenosos, seguida de tratamentos como bifosfonatos, denosumabe, glicocorticoides, calcimiméticos e calcitonina (ONYEMA *et al.*, 2022).

Por fim, a hipoglicemia recorrente em pacientes oncológicos, quando não explicada por causas comuns, caracteriza uma síndrome paraneoplásica rara. Essa condição está frequentemente associada a tumores primários no fígado, tumores do estroma gastrointestinal, linfomas e tumores mesenquimais, embora seus mecanismos ainda não sejam completamente compreendidos. Entre as possíveis causas, destaca-se a secreção aumentada de IGF-2 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2), uma proteína envolvida no crescimento celular, cuja produção excessiva pode levar à hipoglicemia. Outros mecanismos incluem alterações na expressão do IGF-2 e maior biodisponibilidade. Nos casos graves, a correção imediata da hipoglicemia é essencial, sendo recomendada a administração de glicose, seja por via endovenosa ou oral. A remoção cirúrgica do tumor subjacente continua sendo o tratamento com os melhores resultados (FARIA, 2012).

NEUROLÓGICO

As síndromes paraneoplásicas neurológicas (PNS) englobam um conjunto de distúrbios neurológicos que não são diretamente causados pela presença do tumor, metástases, efeitos adversos da quimioterapia ou radioterapia, deficiências nutricionais, alterações metabólicas ou distúrbios da coagulação. Essas síndromes resultam, na verdade, de uma resposta imune desencadeada pelo câncer, na qual o sistema imunológico passa a atacar, de forma equivocada, componentes do sistema nervoso central ou periférico. As PNS podem comprometer diferentes regiões do neuroeixo simultaneamente ou de forma isolada. Com o avanço no conhecimento sobre autoanticorpos específicos, marcadores sorológicos que indicam tanto o tipo de neoplasia quanto a manifestação neurológica associada, houve um aumento significativo na capacidade de reconhecer e diagnosticar precocemente essas condições. O sucesso terapêutico depende, em grande parte, do diagnóstico rápido, da introdução precoce de imunoterapia e do controle eficaz do tumor subjacente (DEVINE *et al*., 2021).

Embora os distúrbios neurológicos paraneoplásicos possam anteceder o diagnóstico do câncer, é mais comum que surjam em pacientes já previamente diagnosticados com neoplasia. O intervalo até a detecção do tumor varia conforme o tipo de anticorpo associado. Nos casos em que o sintoma neurológico representa a primeira manifestação clínica, cerca de 92% dos tumores são identificados em até cinco anos após o início dos sintomas. No entanto, evidências recentes indicam que, na maioria dos pacientes, o câncer é diagnosticado dentro de dois anos após o aparecimento do quadro neurológico (GILLIGAN *et al.*, 2023). Dentre as PNS mais frequentes, destacam-se a degeneração cerebelar (ataxia cerebelar subaguda), a síndrome miastênica de Lambert-Eaton, a neuropatia sensorial, a encefalite límbica, a dermatomiosite, a síndrome da pessoa rígida e a síndrome de opsoclonia-mioclonia (HONNORAT & ANTOINE, 2007). A seguir, essas manifestações serão caracterizadas.

A degeneração cerebelar paraneoplásica, também conhecida como ataxia cerebelar paraneoplásica é uma condição neurológica de evolução geralmente rápida, caracterizada por disfunção cerebelar difusa e grave. Essa síndrome resulta da perda extensa dos neurônios de Purkinje, com relativa preservação das demais células cerebelares (HONNORAT & ANTOINE, 2007). Clinicamente, manifesta-se por alterações importantes na marcha, na fala e na coordenação dos membros, configurando um quadro clássico de comprometimento pancerebelar. A progressão costuma ser acelerada, levando a incapacidades significativas em até 12 semanas, embora também existam formas com evolução mais lenta ou, em alguns casos, ainda mais rápida (GILLIGAN *et al.*, 2023).

Quanto à síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) é um distúrbio da junção neuromuscular que prejudica a comunicação entre os nervos e os músculos. Esse transtorno pode ocorrer como uma síndrome paraneoplásica, frequentemente associada ao câncer de pulmão de pequenas células, ou como um distúrbio autoimune primário (JAYARANGAIAH *et al.*, 2023). Nos casos paraneoplásicos, essa síndrome está relacionado a um mecanismo imunológico em que anticorpos contra os canais de cálcio dependentes de voltagem (VGCC-Ab) interferem na liberação de acetilcolina, resultando em fraqueza muscular (HONNORAT & ANTOINE, 2007). Além desse sintoma, entre os achados mais frequentes estão a fadiga, a disfunção autonômica e a ausência de reflexos tendinosos profundos. O diagnóstico demanda grande atenção e pode levar à detecção precoce do câncer (JITPRAPAIKULSAN *et al*., 2021)

A neuropatia sensorial é um distúrbio neurológico que afeta primariamente os gânglios da raiz dorsal, responsáveis pela condução de estímulos sensoriais. Embora possa ter diversas etiologias, uma de suas causas importantes é a associação paraneoplásica, especialmente com o câncer de pulmão de pequenas células. Os sintomas costumam iniciar de forma assimétrica, com dor e sensação de formigamento predominando nos membros superiores. À medida que a condição evolui, há substituição da dor por dormência, desequilíbrio nos membros e movimentos involuntários das mãos semelhantes à atetose. No exame físico, observa-se perda dos reflexos profundos e comprometimento de múltiplas modalidades sensoriais, especialmente da capacidade de perceber a posição dos membros (HONNORAT & ANTOINE, 2007).

Já a encefalite límbica paraneoplásica é caracterizada pela inflamação das estruturas do sistema límbico, como o hipocampo e a amígdala, que são responsáveis por funções como memória, comportamento emocional e olfação. Essa condição geralmente tem início subagudo e se manifesta com sintomas como amnésia anterógrada, distúrbios comportamentais e, em alguns casos, crises epilépticas. É comum observar o aumento de células inflamatórias na análise do líquor, o que resulta em pleocitose linfocitária. Por sua vez, na ressonância magnética, a principal alteração é o aumento do sinal em T2 nos lobos temporais mediais, afetando principalmente o hipocampo e a amígdala. A detecção de anticorpos onconeurotais pode ajudar a identificar neoplasias subjacentes, sendo que a presença de anticorpos contra o receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5) está associada ao linfoma de Hodgkin. O diagnóstico precoce e o tratamento imediato do tumor, junto à instituição de terapia imunossupressora, são fundamentais para um prognóstico favorável (JITPRAPAIKULSAN *et al*., 2021.

A dermatomiosite é uma miopatia inflamatória de origem idiopática que se manifesta clinicamente por lesões cutâneas características, como eritema violáceo nas pálpebras, placas eritematosas descamativas no dorso das mãos com telangiectasias periungueais e erupções poiquilodérmicas fotossensíveis. A fraqueza

muscular associada costuma ter início insidioso, afetando de forma simétrica os músculos proximais, com progressão ao longo de semanas ou meses. Em aproximadamente 30% dos casos, a doença tem origem paraneoplásica, sendo mais frequentemente relacionada a neoplasias de ovário, pulmão, pâncreas, estômago, cólon e ao linfoma não Hodgkin. Embora diversos autoanticorpos, como os antinucleares e os associados à miopatia, possam estar presentes, nenhum deles apresenta associação exclusiva com neoplasias. O tratamento deve ser voltado principalmente para a neoplasia subjacente, mas o uso de imunossupressores, incluindo corticosteroides, azatioprina e imunoglobulina intravenosa, é frequentemente necessário para controle dos sintomas musculares e cutâneos (HONNORAT & ANTOINE, 2007)

No caso da síndrome da pessoa rígida, apenas uma pequena fração dos casos (entre 1% e 2%) ocorre como manifestação paraneoplásica. Na maioria das vezes, sua origem é autoimune idiopática, frequentemente associada à presença de anticorpos contra a enzima GAD65 (descarboxilase do ácido glutâmico) ou contra receptores de glicina. A síndrome caracteriza-se por rigidez muscular persistente e espasmos dolorosos, que afetam simetricamente o tronco e os membros inferiores proximais, com agravamento diante de estímulos emocionais ou súbitos. Também podem ocorrer apresentações localizadas, com acometimento isolado de um membro ou apenas do tronco. Em situações menos comuns, sobretudo em homens mais velhos, os anticorpos GAD65 podem estar relacionados a neoplasias, como câncer de pulmão, mama ou timoma. Já nos casos em que predominam autoanticorpos contra o receptor de glicina, destaca-se a variante conhecida como encefalomielite progressiva com rigidez e mioclonia, que representa uma forma disseminada da doença. Embora a etiologia seja predominantemente idiopática, há relatos de associação com linfomas e tumores tímicos (GILLIGAN *et al.*, 2023).

Por último, a síndrome opsoclonus-mioclonus é uma condição neurológica rara, que pode representar uma manifestação paraneoplásica. Essa síndrome é clinicamente definida por uma tríade de sinais característicos: movimentos oculares rápidos, involuntários e multidirecionais (opsoclonia), contrações musculares abruptas (mioclonia) e distúrbios da coordenação motora (ataxia). Alterações comportamentais e distúrbios do sono também podem estar presentes. Em adultos, cerca de 39% dos casos têm origem paraneoplásica, sendo mais frequentemente associados ao câncer de pulmão de pequenas células, carcinoma mamário e teratoma ovariano (PASSAGLIA *et al*, 2022).

HEMATOLÓGICO

As síndromes hematológicas paraneoplásicas apresentam uma manifestação clínica incomum, sendo que na maioria dos casos os pacientes não apresentam sintomas evidentes. Geralmente, essas condições são identificadas somente após o diagnóstico do câncer, especialmente em fases mais avançadas da doença, quando o comprometimento sistêmico já é significativo. Na maior parte das situações, não demandam tratamento específico, uma vez que a resolução ou melhora dos sintomas está diretamente relacionada ao controle efetivo da neoplasia primária (PELOSOF & GERBER, 2010). Nesse cenário, torna-se importante reconhecer as manifestações precocemente, pois pode prevenir complicações potencialmente graves, indicar recidivas tumorais e, nos casos em que o tratamento oncológico em curso não leva à resolução do quadro, considerar abordagens terapêuticas adicionais.

Embora alguns pacientes possam não apresentar sintomas evidentes, é comum que desenvolvam sinais como palidez, cansaço, dificul-

dade para respirar e até complicações tromboembólicas. Entre as alterações hematológicas que podem surgir estão o aumento anormal das plaquetas (trombocitose), e dos granulócitos (granulocitose) e dos eosinófilos (eosinofilia), além de condições mais graves como aplasia pura dos eritrócitos, coagulação intravascular disseminada e reações leucemoides, caracterizadas por uma elevação intensa de leucócitos. Também pode ocorrer a policitemia, que é caracterizada pelo aumento de glóbulos vermelhos, devido à produção excessiva de eritropoietina (THAPA *et al.*, 2023). Algumas condições serão abordadas em maior detalhe, com o objetivo de elucidar melhor a relação hematológica.

No que diz respeito à trombocitose, ela está presente em uma parcela significativa dos casos relacionada a neoplasias. No entanto, esse achado também pode ocorrer em situações não malignas, como infecções, após retirada do baço, perdas sanguíneas agudas e deficiência de ferro. Quando associada ao câncer, a trombocitose é geralmente provocada pela liberação de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), uma proteína envolvida na regulação do sistema imunológico e na produção de células sanguíneas. A dosagem dos níveis de IL-6 no sangue tem sido útil para diferenciar a trombocitose paraneoplásica de outras formas reativas ou de origem clonal, como a trombocitemia essencial, policitemia vera, mielodisplasias e leucemias. Nesse âmbito, a trombocitose costuma indicar doença avançada e está associada a pior prognóstico (PELOSOF & GERBER, 2010).

Dessa forma, em diferentes tipos de cânceres sólidos, além de indicar um pior desfecho clínico, a trombocitose tem sido associada à maior agressividade da doença, incluindo invasão tumoral e metástase. Apesar dos avanços no entendimento dessa relação, o mecanismo patológico completo ainda não é totalmente esclarecido. Diversas teorias vêm sendo discutidas, entre elas uma que propõe, no câncer de ovário, que a elevada secreção de IL-6 pelo tumor estimula a produção hepática de trombopoetina. Essa, por sua vez, intensifica a megacariopoiese, processo pelo qual megacariócitos são formados na medula óssea e posteriormente liberam plaquetas na circulação, resultando em trombocitose (BARANYAI *et al*., 2017). Esse conjunto de alterações, desencadeado pela atividade tumoral à distância e sem relação direta com metástases, caracteriza a trombocitose como uma manifestação paraneoplásica.

Frequentemente associadas a processos paraneoplásicos, as diáteses trombóticas são distúrbios caracterizados por uma predisposição aumentada à formação de trombo. Nesses casos, as células tumorais podem produzir e liberar substâncias tromboplásticas que ativam o sistema de coagulação de forma anormal. Como resultado, o paciente pode desenvolver manifestações clínicas diversas, como a coagulação intravascular disseminada, que compromete a microcirculação; a tromboflebite migratória, um quadro recorrente de inflamação venosa com formação de coágulos em diferentes locais, conhecida como síndrome de Trousseau; e ainda a endocardite trombótica não bacteriana, caracterizada pela presença de vegetações estéreis nas válvulas cardíacas (MITCHELL *et al*., 20 21).

Já a eosinofilia paraneoplásica é uma forma de eosinofilia secundária que surge pela produção tumoral de fatores de crescimento específicos dos eosinófilos, como as interleucinas IL-3, IL-5 e o GM-CSF. Diferente da eosinofilia primária, que está ligada a processos clonais hematológicos, a eosinofilia paraneoplásica está relacionada à resposta do organismo a tumores sólidos, sendo mais frequentemente associada a linfomas, leucemias e alguns cânceres de pulmão, trato gastrointestinal e órgãos ginecológicos. Embora geralmente assintomática, pode em alguns casos provocar sintomas respirató-

rios, como sibilos e falta de ar, que tendem a melhorar com o uso de corticosteroides. O seu tratamento está ligado ao controle da neoplasia subjacente, e seu reaparecimento após a remissão do tumor pode indicar recidiva (PELOSOF & GERBER, 2010).

Adicionalmente, a granulocitose paraneoplásica ocorre em cerca de 15% dos pacientes com tumores sólidos, sendo frequentemente associada ao câncer de pulmão, especialmente o de células grandes, além de estar presente em casos de cânceres gastrointestinal, cerebral, de mama, renal e ginecológico. Embora seu mecanismo exato ainda não seja amplamente compreendido, sabe-se que alguns desses tumores podem produzir substâncias que estimulam a formação de colônias celulares, que induzem a proliferação de granulócitos. Uma vez descartadas outras causas, a granulocitose paraneoplásica geralmente não exige tratamento específico (PELOSOF & GERBER, 2010).

Também pode ocorrer a Reação Leucemóide Paraneoplásica, que é uma forma grave de leucocitose muito elevada, que ocorre sem a presença de malignidade hematológica e pode ser confundida com infecção devido a sintomas como febre, perda de peso e fadiga. Diferente da leucocitose comum, essa condição resulta da secreção excessiva de citocinas produzidas pelo tumor, principalmente o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e IL-6, que estimulam a proliferação de neutrófilos e promovem um ambiente inflamatório que favorece a progressão tumoral e a evasão imunológica. Essa reação é mais comum em neoplasias agressivas com alta carga tumoral, como cânceres de pulmão, rim, trato gastrointestinal e, menos frequentemente, câncer de vesícula biliar. O tratamento é basicamente de suporte, incluindo o uso de leucaférese em casos graves e medicamentos para alívio dos sintomas, mas a terapia definitiva deve ser direcionada ao tumor, o que costuma reduzir a leucocitose (LAU *et al*., 2025).

No caso da aplasia pura de células vermelhas (APCV), sua associação a neoplasias ocorre com maior frequência em pacientes com timoma. Esse quadro resulta, principalmente, da falha do timo tumoral em eliminar adequadamente células T que acabam atacando, de forma autoimune, os precursores das hemácias. Embora o timoma seja a neoplasia mais frequentemente relacionada, casos de APCV também são observados em outros tipos de câncer hematológico, como linfomas e leucemias, onde há um aumento de linfócitos T de grandes grânulos que prejudicam a produção normal de eritrócitos. Também podem igualmente desencadear esse quadro efeitos primários na célula-tronco hematopoiética, como os presentes em síndromes mielodisplásicas. Não se limitando apenas às neoplasias, diversas infecções virais, como HIV, hepatites, herpesvírus e parvovírus B19, também podem causar uma aplasia eritroide isolada (PELOSOF & GERBER, 2010).

Para o diagnóstico, é fundamental a avaliação da medula óssea, que usualmente evidencia uma ausência quase completa dos precursores eritroides, mas com preservação das demais linhagens hematopoiéticas. O tratamento envolve principalmente o controle da neoplasia subjacente, associado a terapias imunossupressoras, que podem incluir corticoides, globulina antitimócito, ciclosporina A, azatioprina ou ciclofosfamida. Em determinados casos, imunobiológicos como rituximabe e alemtuzumabe são alternativas viáveis. Técnicas como plasmaférese ou uso de hormônios androgênicos também podem ser empregadas. Contudo, quando a APCV está associada a síndromes mielodisplásicas, o uso de imunossupressores requer cautela, visto que podem acelerar a evolução para quadros malignos mais agressivos. No contexto de timoma, a cirurgia raramente é suficiente para reverter a aplasia, sendo necessária

a manutenção de imunossupressão após a timectomia. Além disso, medicamentos que estimulam a produção de hemácias, como eritropoetina, devem ser evitados, pois há relatos de sua associação ao surgimento ou agravamento da APCV (PELOSOF & GERBER, 2010).

Entre as manifestações hematológicas associadas ao carcinoma de células renais, destaca-se, em casos menos frequentes, a produção excessiva de eritropoetina (EPO) pelo tumor, que pode levar ao desenvolvimento de policitemia paraneoplásica. Estima-se que essa alteração ocorra em 5% ou menos dos pacientes acometidos. Além dessa neoplasia, observou-se também a produção excessiva de EPO em outros tipos de tumores, como carcinoma hepatocelular, hemangioblastoma cerebelar, além de cistos renais produtores de EPO, adenoma metanéfrico, hemangioma renal e hidronefrose induzida por policitemia (UEDA *et al*., 2012).

DERMATOLÓGICO

As dermatoses paraneoplásicas são definidas como um grupo de doenças cutâneas diretamente associadas à presença de uma malignidade em algum órgão ou tecido interno. Podem preceder, acompanhar ou surgir tardiamente em relação ao diagnóstico da neoplasia, caracterizando-se pela ausência de células tumorais na pele (SOUZA *et al.*, 2023). No entanto, nem sempre é simples estabelecer a relação entre um sinal dermatológico e a existência de um tumor oculto, e também é difícil determinar com precisão a frequência com que essa associação ocorre na população geral. Por isso, reconhecer precocemente essas alterações cutâneas é fundamental, pois pode resultar em um diagnóstico inicial do tumor e, consequentemente, estabelecer um prognóstico mais favorável (SILVA *et al*., 2013).

Entende-se, portanto, que reconhecer os sinais cutâneos é essencial não apenas para a identificação de possíveis manifestações paraneoplásicas, mas também para a detecção precoce de neoplasias internas, muitas vezes ainda silenciosas do ponto de vista sistêmico. Nesse contexto, o presente capítulo abordará as principais dermatoses paraneoplásicas de relevância clínica, incluindo Acantose Nigricans, Dermatomiosite, Síndrome de Leser-Trélat, Eritema Necrolítico Migratório e Hipertricose Lanuginosa Adquirida, pontuando suas características e associações dermatológica dentro do contexto paraneoplásico.

A Acantose Nigricans pode apresentar-se em duas formas distintas: a benigna e a maligna. A forma benigna está frequentemente associada a condições como obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus e uso de determinados medicamentos. Já a forma maligna, embora rara, caracteriza-se por uma instalação súbita, de evolução rápida e severa, com lesões extensas e progressivas. Essa variante não apresenta predileção por sexo, etnia ou histórico familiar. Clinicamente, a manifestação inicia-se com hiperpigmentação difusa em regiões de dobras, como axilas, fossas cubitais, áreas submamárias, inguinais e região cervical posterior. As lesões apresentam espessamento da epiderme, conferindo à pele uma textura aveludada, com presença de papilomatose fibroepitelial. Em casos mais graves, pode haver prurido generalizado e acometimento de mucosas, que adquirem um aspecto verrucoso, indicando maior gravidade e potencial associação com neoplasias internas, especialmente adenocarcinomas gastrintestinais (SILVA *et al.*, 2013).

Dermatomiosite, já citada anteriormente no tópico das manifestações neurológicas, se trata de uma forma rara de doença autoimune que se manifesta principalmente por alterações cutâneas características que costumam surgir em conjunto com fraqueza muscular simétrica em regiões próximas. Quando paraneoplásica, a dermatomiosite está associada a diversos tipos

de neoplasias, abrangendo tanto tumores sólidos quanto malignidades hematológicas (DIDONA *et al*., 2023). Entre os achados mais específicos estão as pápulas de Gottron, lesões elevadas de coloração rosa-violácea localizadas sobre as articulações interfalângicas e metacarpofalângicas, o sinal de Gottron, com eritema semelhante envolvendo outras articulações como cotovelos e joelhos, e a erupção heliotrópica, uma coloração arroxeada que acomete a região periorbital, com ou sem edema. Além desses, é comum a presença de áreas de eritema violáceo confluente e intensamente pruriginoso no couro cabeludo, face, parte superior do tronco e extremidades superiores, sendo o prurido frequentemente incapacitante (CARVALHO ALEIXO *et al*., 2024).

O sinal de Leser-Trélat é marcado pelo surgimento súbito e em grande quantidade de ceratoses seborréicas, frequentemente vinculadas à presença de uma neoplasia maligna oculta. Esse sinal costuma estar relacionado principalmente a adenocarcinomas, especialmente os localizados no cólon, mama ou estômago, embora também possa ocorrer em casos de câncer no pulmão, rim, fígado e pâncreas (PONTI *et al.*, 2010). As lesões ceratóticas apresentam formato arredondado e coloração que varia do marrom ao preto, decorrente do acúmulo de queratina. Têm aparência verrucosa, tamanhos variados e podem surgir no tórax, costas, membros, face, abdômen, pescoço e axilas. Em alguns casos, estão associadas a prurido e acantose nigricans. O surgimento abrupto dessas lesões, com crescimento rápido em número e tamanho, está provavelmente ligado à liberação do fator de crescimento tumoral alfa (TONON *et al.*, 2024).

O eritema necrolítico migratório (ENM) é uma manifestação cutânea rara que possui uma relação direta com tumores malignos, configurando-se como uma síndrome paraneoplásica obrigatória. Está fortemente associado aos tumores neuroendócrinos do pâncreas, especialmente ao glucagonoma, uma neoplasia que desencadeia um conjunto característico de alterações metabólicas e sistêmicas, como diabetes mellitus, glossite, anemia, perda de peso e as lesões cutâneas típicas do ENM. Essas lesões apresentam-se como áreas eritematosas e descamativas com crescimento centrífugo, podendo evoluir para erosões, bolhas ou crostas, geralmente acometendo o períneo, as extremidades distais, o abdome inferior e a face (WU *et al*., 2014).

Por último, a Hipertricose é o crescimento exagerado de pelos no corpo. Assim, a Hipertricose Lanuginosa Adquirida é vista como um sinal paraneoplásico e, em alguns casos, pode surgir antes mesmo do diagnóstico de um câncer. Os tipos de câncer mais frequentemente relacionados a essa condição incluem os de pulmão, cólon e mama. Em certas situações, ela pode aparecer junto com outras doenças de pele associadas a neoplasias, como a acantose nigricans, ceratodermia palmoplantar, sinal de Leser-Trélat e ictiose adquirida. Ela se manifesta por ocorrência de um crescimento rápido e generalizado de pelos finos e suaves do tipo lanugem em diversas áreas do corpo (SALEH *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

As síndromes paraneoplásicas configuram-se como manifestações clínicas relevantes no contexto oncológico, uma vez que decorrem de efeitos sistêmicos induzidos pelo tumor, sem relação direta com sua localização anatômica ou com a presença de metástases. Por não resultarem da invasão tumoral local nem da disseminação neoplásica, esses quadros frequentemente se apresentam de forma não óbvia, exigindo alto grau de suspeição clínica. Como um exemplo visto neste capítulo, é o câncer de pulmão de pequenas células que pode cursar com

manifestações neurológicas, como a síndrome miastênica de Lambert-Eaton, e endócrinas, como síndrome de Cushing paraneoplásica. Essas manifestações não derivam diretamente da presença ou extensão do tumor primário, mas sim da produção ectópica de substâncias bioativas ou da ativação de respostas imunes cruzadas. Tais apresentações clínicas atípicas reforçam a importância de se considerar essas síndromes no diagnóstico diferencial, sobretudo em pacientes com sintomas sistêmicos ou inexplicados.

No campo da endocrinologia, as síndromes paraneoplásicas podem mimetizar doenças endócrinas primárias e se manifestar de forma não óbvia. Como ilustrado, condições como a secreção ectópica de ACTH, a produção inapropriada de ADH, a hipercalcemia humoral e a hipoglicemia associada ao IGF-2 demonstram que essas alterações podem ocorrer independentemente do sítio tumoral, do estágio ou da agressividade da neoplasia. Por impactarem diretamente a homeostase do organismo e influenciarem a resposta ao tratamento, é fundamental compreendê-las adequadamente, para garantir uma abordagem terapêutica eficaz e favorável ao prognóstico do paciente. No âmbito neurológico, as síndromes paraneoplásicas podem afetar diversas áreas do neuroeixo, exemplos como a degeneração cerebelar paraneoplásica, a neuropatia sensorial e a encefalite límbica demonstram como essas manifestações podem surgir de forma insidiosa. A identificação precoce dessas condições, especialmente por meio da detecção de autoanticorpos específicos, é essencial para antecipar o diagnóstico.

No caso das síndromes hematológicas paraneoplásicas, muitas vezes assintomáticas ou com sintomas discretos, podem se manifestar em estágios avançados de tumores e, na maioria das vezes, são resolvidas com o controle da neoplasia primária. No entanto, em casos como a aplasia pura de células vermelhas, frequentemente associada ao timoma, o tratamento específico, como a timectomia, nem sempre é suficiente. Nesses casos, o controle da neoplasia e o ajuste cuidadoso das terapias imunossupressoras se tornam fundamentais, pois o uso inadequado dessas terapias pode agravar a progressão da doença. Por outro lado, as dermatoses paraneoplásicas são doenças cutâneas associadas a malignidades internas e podem surgir antes, durante ou após o diagnóstico do câncer. Exemplos incluem a Acantose Nigricans, relacionada a adenocarcinomas gastrointestinais, a Dermatomiosite, que pode indicar neoplasias sólidas e hematológicas, o Sinal de Leser-Trélat, frequentemente ligado a adenocarcinomas, e outras condições que também podem ser sinais de tumores subjacentes.

Conclui-se que as síndromes paraneoplásicas representam um espectro clínico amplo e complexo, podendo acometer múltiplos sistemas do organismo. Após serem exploradas neste capítulo as manifestações que afetam os sistemas endócrino, neurológico, hematológico e dermatológico, entende-se que essas síndromes variam desde alterações neurológicas graves e progressivas, e distúrbios hematológicos frequentemente silenciosos, sinais cutâneos específicos, até desequilíbrios hormonais marcantes. Algumas dessas condições podem até anteceder o diagnóstico do tumor, outras surgem concomitantemente ou tardiamente, refletindo a evolução do câncer e indicando a necessidade de monitoramento constante, já que sua presença pode ser um sinal de recidiva ou progressão tumoral. Assim, a identificação precoce das manifestações paraneoplásicas é fundamental não apenas para otimizar o diagnóstico e o tratamento das neoplasias subjacentes, mas também para prevenir maiores complicações, melhorar o prognóstico e proporcionar maior bem-estar aos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMADIEH, H.; ARABI, A. Endocrine paraneoplastic syndromes: a review. Endocrinology & Metabolism International Journal, v. 1, n. 1, p. 15-25, 2015. DOI: 10.15406/emij.2015.01.00004.

BARANYAI, Z. *et al*. Paraneoplastic thrombocytosis in gastrointestinal cancer. Platelets, v. 28, n. 4, p. 339-345, 2017. doi:10.3109/09537104.2016.1170112.

CARVALHO ALEIXO, M. *et al*. Dermatomiosite cutânea em adultos: visão geral e tratamento inicial. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, [S. l.], v. 6, n. 12, p. 2659–2670, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n12p2659-2670.

DELELLIS, R. A.; XIA, L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. Endocrine Pathology, v. 14, n. 4, p. 303-311, 2003. DOI: 10.1385/ep:14:4:303.

DIDONA, D. *et al*. Dermatomyositis: a comprehensive review of clinical manifestations, serological features, and therapeutic approaches. Italian Journal of Dermatology and Venereology, v. 158, n. 2, p. 84-98, abr. 2023. DOI: 10.23736/S2784-8671.23.07458-3.

DEVINE *et al*.Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, v. 14, 2021. DOI: 10.1177/1756286420985323.

FARIA, A. Síndromes paraneoplásicas. Trabalho realizado no contexto do estágio de Cuidados Intensivos do Internato Médico Complementar, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, 2012. Disponível em: https://repositorio.hff.min-saude.pt/server/api/core/bitstreams/b1ed02fd-cd99-46c9-80cd-9edecc9474dc/content. Acesso em: 10 maio 2025

GILLIGAN, *et al*. Paraneoplastic neurologic disorders. Current Neurology and Neuroscience Reports, v. 23, p. 67–82, 2023. DOI: 10.1007/s11910-023-01250-w.

GONZÁLEZ, C. S.; VIVERO, C. M.; CASTRO, J. L. Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones. Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 174, p. 103676, 2022. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103676

HONNORAT, J. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 2, p. 22, 2007. DOI: 10.1186/1750-1172-2-22.

JAYARANGAIAH, A. *et al*. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

JITPRAPAIKULSAN, J. *et al*.Paraneoplastic neurological syndrome: an evolving story. Neuro-Oncology Practice, v. 8, n. 4, p. 362–374, ago. 2021. DOI: 10.1093/nop/npab002.

LAU, B. S. R. *et al*. Paraneoplastic syndromes in gallbladder cancer: a systematic review. Medicina (Kaunas), v. 61, n. 3, p. 417, 2025. DOI: 10.3390/medicina61030417.

MITCHELL, R. *et al.* Robbins & Cotran: fundamentos de patologia. 9. ed. [reimpr.]. Rio de Janeiro: GEN | Grupo Editorial Nacional: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2021.

MONTALVÃO, *et al*. (org.). As bases do diagnóstico sindrômico. Guarujá-SP: Científica Digital, 2023. Cap. 6, p. 55-64. DOI: 10.37885/230312405.

ONYEMA, M. C. *et al*. Endocrine abnormality in paraneoplastic syndrome. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 36, n. 3, p. 101621, 2022. ISSN 1521-690X. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101621

PASSAGLIA, A. P. *et al*. de. Síndrome de Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia secundária à Síndrome Paraneoplásica. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 15, n. 12, p. e11290, 2022. DOI: doi.org/10.25248/reas.e11290.2022

PELOSOF, L. C.; GERBER, D. E. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings, v. 85, n. 9, p. 838-854, 2010. DOI: 10.4065/mcp.2010.0099.

PONTI, G. *et al.* Leser-Trélat syndrome in patients affected by six multiple metachronous primitive cancers. Journal of Hematology & Oncology, v. 3, n. 1, 11 jan. 2010. https://doi.org/10.1186/1756-8722-3-2.

SALEH, D.; YARRARAPU, S. N. S.; COOK, C. Hypertrichosis. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

SILVA, J.A. *et al*. Iphis Tenfuss. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 88, n. 1, 2013. DOI: 10.1590/S0365-05962013000100001.

SOUZA, P. K. *et al*. Dermatological manifestations of hematologic neoplasms. Part II: nonspecific skin lesions/paraneoplastic diseases. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 98, n. 2, p. 141-158, 2023. doi.org/10.1016/j.abd.2022.08.005.

THAPA, B. *et al*. Paraneoplastic Syndromes. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

TONON *et al*. Sinal de Leser-Trèlat e Adenocarcinoma Gástrico: Relato de Caso e Revisão de Literatura. BioSCIENCE, v. 82, e, p. e008, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.55684/2024.82.e008. Acesso em: 14 maio 2025

UEDA, K. *et al*. Successful treatment of erythropoietin-producing advanced renal cell carcinoma after targeted therapy using sunitinib: Case report and review of the literature. Molecular and Clinical Oncology, v. 1, n. 1, p. 112-116, 03 ago. 2012. DOI: 10.3892/mco.2012.5.

WU, S. *et al*. Necrolytic migratory erythema as the first manifestation of pancreatic neuroendocrine tumor. World Journal of Surgical Oncology, v. 12, p. 220, 2014. DOI: 10.1186/1477-7819-12-220.