

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO APÓS QUIMIOTERAPIA COM CISPLATINA, ETOPOSIDE E BLEOMICINA

Relato de caso

Adrialdo José Santos¹, Suzana Maria Fleury Malheiros¹, Lia Raquel Rodrigues Borges¹, Carlos Dzik², Darcio G Nalli³, Alberto Alain Gabbai¹

RESUMO - Relatamos o caso de um homem de 20 anos, com diagnóstico de tumor de células germinativas, que apresentou acidente vascular cerebral isquêmico durante quimioterapia com cisplatina, etoposide e bleomicina. Os casos relatados na literatura foram revisados, bem como os diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados na toxicidade vascular deste esquema quimioterápico.

PALAVRAS-CHAVES: cisplatina, bleomicina, etoposide, quimioterapia, toxicidade, acidente vascular cerebral.

Ischemic stroke after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin: case report

ABSTRACT - A 20-year-old man with a germ cell tumor who experienced an ischemic stroke as a complication of cisplatin/etoposide/bleomycin based chemotherapy is reported. The previously reported cases are reviewed as well as the different physiopathologic mechanisms associated with vascular toxicity of this regimen.

KEY WORDS: cisplatin, etoposide, bleomycin, chemotherapy, toxicity, stroke.

Embora os pacientes com câncer sistêmico apresentem elevado risco de eventos tromboembólicos, estes fenômenos comprometem especialmente o sistema venoso, sendo relativamente incomum o comprometimento da circulação arterial¹. Cerca de 90% dos pacientes com câncer podem apresentar alterações da coagulação, tais como aumento da agregação plaquetária, maior atividade de fatores pró-coagulantes como pró-trombinase e fator X, e, por outro lado, menor atividade dos fatores anticoagulantes¹. Além destes fatores, também o risco de trombose arterial pode aumentar quando é administrada^{1,2} a terapia antiblástica. Os esquemas quimioterápicos que incluem a cisplatina e bleomicina são amplamente utilizados no tratamento de tumores sólidos, especialmente nos tumores de células germinativas¹. Os principais efeitos colaterais relacionados com estes esquemas são náuseas e vômitos, nefrotoxicidade, hipomagnesemia, neuropatia peri-

férica, ototoxicidade e mielossupressão³⁻¹⁰. Há também relatos de toxicidade vascular manifesta clinicamente por insuficiência coronariana (desde angina até infarto miocárdico), fenômeno de Raynaud e de acidente vascular cerebral, demonstrando que, embora pouco descrita, a toxicidade vascular pode ser importante efeito colateral deste tratamento¹⁰⁻¹⁹.

Relatamos o caso de um paciente que apresentou acidente vascular cerebral isquêmico em vigência de esquema quimioterápico com cisplatina, bleomicina e etoposide e revisamos os mecanismos da toxicidade deste esquema quimioterápico.

CASO

Homem de 20 anos, admitido no Serviço de Urologia da Escola Paulista de Medicina em julho/1999 com história de aumento de volume do testículo esquerdo associada a dor local. Posteriormente submeteu-se a orquiectomia inguinal esquerda, com diagnóstico anatomopatológico de tumor de células germinativas misto maligno (carcino-

Disciplinas de ¹Neurologia e ²Urologia, e ³Departamento de Diagnóstico por Imagem, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM) São Paulo SP, Brasil.

Recebido 2 Julho 2002, recebido na forma final 27 Agosto 2002. Aceito 10 Setembro 2002.

Dr. Adrialdo José Santos - Disciplina de Neurologia, UNIFESP-EPM - Rua Botucatu 740 - 04023-900 São Paulo SP - Brasil - FAX: 55 11 50815005. E-mail: ajsnoncology@hotmail.com.br

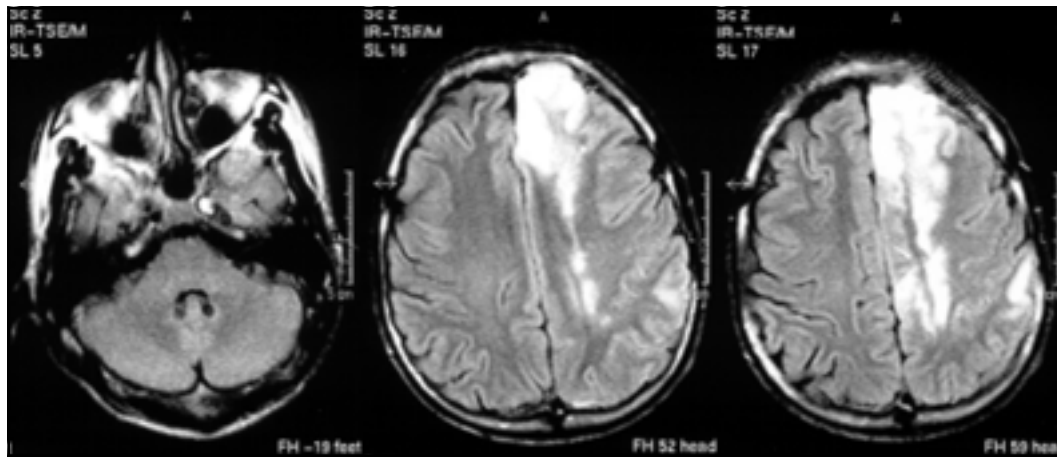


Fig 1. RM de encéfalo (axial FLAIR) mostrando trombo na artéria carótida interna esquerda e infarto envolvendo território das artérias cerebral anterior e média esquerdas e zonas limítrofes.



Fig 2. Angiografia digital mostrando trombo localizado na origem da artéria carótida interna esquerda com oclusão da mesma.

ma embrionário e tumor de seio endodérmico). No pós-operatório, realizou tomografia computadorizada de abdome (agosto/1999) que mostrou adenomegalia retroperitoneal no hilo renal, levando a hidronefrose esquerda. O restante da investigação mostrou nível sérico de alfa-fetoproteína de 5.328 IU/ml e de beta HCG menor que 5,0 m/U/ml; hemograma, eletrólitos, função renal e hepática, assim como a radiografia de tórax eram normais. Após o estadiamento, iniciou tratamento com esquema quimioterápico de 3 agentes: cisplatina (20mg/m²), etoposide (100mg/m²),

por via endovenosa durante 5 dias, a cada 3 semanas e bleomicina (30UI) semanalmente.

Duas semanas após a realização do segundo ciclo de quimioterapia, o paciente apresentou episódios de hipoestesia e déficit transitório de força em dimídio direito, com duração de até 20 minutos e remissão espontânea. Nesta ocasião, fez tomografia de crânio, que foi normal. Uma semana após o terceiro ciclo, evoluiu com quadro súbito de hipoestesia e hemiparesia à direita e foi internado para avaliação. O paciente não apresentava fatores de risco reconhecidos para doença vascular cerebral. Realizou ressonância magnética do encéfalo, que mostrou área hipodensa frontal esquerda correspondente ao território das artérias cerebrais média e anterior, compatível com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) (Fig 1). O paciente encontrava-se normotenso e com ritmo cardíaco regular. Com estes achados, foi feita hipótese de trombose de artéria carótida interna esquerda, a qual foi confirmada por estudo angiográfico (Fig 2). Foi iniciada anticoagulação e, após período de hospitalização de 15 dias, o paciente teve alta hospitalar com recuperação parcial do déficit motor. Continuou o tratamento, realizando o terceiro e último ciclo de quimioterapia em vigência de anticoagulação oral, sem intercorrências. Na última avaliação (32 meses após o AVCI), encontrava-se em remissão, com discreto déficit motor, independente para as suas atividades.

DISCUSSÃO

O tratamento dos tumores de células germinativas dos testículos representou um dos maiores avanços da oncologia no final da década de 70¹⁴. Desde o estudo inicial de Einhorn e colaboradores²⁰, a combinação de cisplatina, vinblastina e bleomicina tem sido usada amplamente no tratamento destes tumores em estágio avançado e aproximadamente 70 a 75% dos pacientes conseguem obter remissão e cura¹⁴. Como toxicidade deste esquema já foram

Tabela 1. Complicações cerebrovasculares relacionadas ao uso de cisplatina.

Paciente	Referência	Tipo de tumor	Idade/ Sexo	Quimioterapia (n° de ciclos)	Complicação vascular	Fatores de risco	Investigação	Evolução
1	El Amrani et al. ¹⁹	Carcinoma Epidermóide de Orofaringe	59/M	Cis/5FU 3	AVCI hemisfério E	Tabagismo	DTC + ecocardiograma + bioquímica sanguínea	Óbito
2	El Amrani et al. ¹⁹	Carcinoma Epidermóide de Orofaringe	61/M	Cis/5FU 2	AVCI hemisfério E	Tabagismo	DTC + ecocardiograma + bioquímica sanguínea	Não referido
3	El Amrani et al. ¹⁹	Carcinoma Epidermóide de Orofaringe	59/M	Cis/5FU 3	AVCI hemisfério D	Tabagismo	DTC + ecocardiograma + bioquímica sanguínea	Não referido
4	El Amrani et al. ¹⁹	Carcinoma Epidermóide de Orofaringe	64/F	Cis/5FU/Eto 2	AVCI hemisfério D	Tabagismo	DTC + ecocardiograma + bioquímica sanguínea	Não referido
5	El Amrani et al. ¹⁹	Carcinoma Epidermóide de Orofaringe	72/F	Cis/5FU 2	AVCI hemisfério E	Nenhum	DTC + ecocardiograma + bioquímica sanguínea	Não referido
6	Içli et al. ¹⁰	Teratoma Maligno Testicular	19/M	CEB 2	AVCI Cerebelar	Nenhum	Ecocardiograma + bioquímica sanguínea	Não referido
7	Golhirsch et al. ¹⁸	Carcinoma de Ovário	53/F	Cis/Bleo/Vin 4	AVCH Frontal D	Não referido	Não referido	Não referido
8	Gerl et al. ⁷	Carcinoma de Embrionário Testicular	42/M	CEB 2	AVCI hemisfério E	Tabagismo	Não referido	Óbito
9	Samuels et al. ⁶	Coriocarcinoma Metastático Pulmonar	58/M	VBP 1	AVCI bilateral	Não referido	Não referido	Óbito
10	Gerl et al. ⁵	Teratoma Maligno Testicular	26/M	CEB 3	AVCI hemisfério D	Não referido	Ecocardiograma + bioquímica sanguínea	Óbito
11	Caso Reportado	Tumor de Células Germinativas	20/M	CEB 2	AVCI hemisfério E	Nenhum	Tomografia e Ressonância do encéfalo + Angiografia	Recupe- ração Parcial do Déficit

CEB, cisplatina + etoposide + bleomicina; VBP, vinblastina+bleomicina+cisplatina; Cis/5FU, cisplatina+5-fluoracil; Cis/Bleo/Vin, cisplatina + bleomicina + vincristina; DTC, Doppler transcraniano.

descritos: supressão de medula óssea, náuseas e vômitos, lesão tubular renal, fibrose pulmonar, mialgia, disfunção gonadal, neuropatia periférica e ototoxicidade^{5-9,14,20,21}. Embora menos comuns que os efeitos anteriormente descritos, também há relatos de toxicidade

vascular manifesta como insuficiência coronariana, fenômeno de Raynaud e acidentes vasculares cerebrais^{1,3,4,7,14}.

As complicações arteriais oclusivas observadas em pacientes com câncer podem decorrer de vários

mecanismos, incluindo embolização do tumor, estados de hipercoagulabilidade (com a consequente coagulopatia de consumo), endocardite trombótica não-bacteriana, estimulação do sistema nervoso simpático decorrente da infiltração de plexos nervosos pelo tumor (levando a consequente vasoespasmo), precipitação intra-arterial de crioglobulinas e outras proteínas ou diretamente relacionadas com a terapia antineoplásica^{1,14,22,23}.

O fenômeno de Raynaud tem sido observado após administração de bleomicina, da associação de bleomicina e alcalóides da vinca e de esquemas combinados de bleomicina, alcalóides da vinca e cisplatina¹⁴. Vogelzang e colaboradores¹⁶ relataram a ocorrência deste fenômeno em 21% dos pacientes com tumores testiculares tratados com bleomicina e vinblastina e em até 38% dos casos em que se utilizou o mesmo esquema acrescido de cisplatina^{14,16}.

Também já foram relatados quadros de insuficiência coronariana (cl clinicamente manifesta como angina instável e até mesmo infarto miocárdico) após o tratamento com alcalóides da vinca, etoposide, combinações de vinblastina e bleomicina e da associação de cisplatina com um desses agentes^{4,6,9-12,14,15}.

Já as complicações vasculares cerebrais decorrentes dos esquemas quimioterápicos com cisplatina são eventos raros^{5-7,10,14,18,19} (Tabela 1). Nos casos relatados na literatura, a forte associação temporal entre a administração do agente antineoplásico e o evento vascular sugere uma relação causal na maioria dos casos. Além disto, o fato de alguns pacientes serem jovens e sem fatores de risco reconhecidos, como no presente caso, reforça ainda mais este fato⁵, diminuindo a probabilidade de que esta associação possa ser mera coincidência. A investigação complementar durante a fase aguda do evento vascular é muitas vezes limitada, sobretudo com relação às coagulopatias, especialmente quando se utiliza anticoagulação. No presente caso, assim como na maioria dos casos da literatura, não foi encontrada doença metastática cerebral nem outros fatores de risco, e, portanto, o evento cerebrovascular foi atribuído a efeito colateral da terapia antineoplásica.

O mecanismo exato da toxicidade vascular nos esquemas em que se utiliza cisplatina, bleomicina e alcalóides da vinca, ainda não foi totalmente esclarecido¹⁰. Embora existam controvérsias²³, é estabelecida relação com alguns fatores como hipomagnesemia, alteração da agregação plaquetária, hipercolesterolemia e elevação dos níveis séricos do fator de von Willebrand, assim como a lesão endotelial^{5,10,12,14,17,18}. Disfunção autonômica tem sido des-

crita após o tratamento com cisplatina ou alcalóides da vinca¹⁴. Deste modo, o aumento do tônus alfa-adrenérgico, bem como a hipomagnesemia (frequentemente observada durante a utilização da cisplatina) poderiam potencializar o espasmo arterial. O magnésio parece ter papel importante na manutenção do tônus da camada muscular dos vasos e já se demonstrou experimentalmente que a deficiência de magnésio pode desencadear espasmo coronariano. O fator de von Willebrand (FvW) é sintetizado e secretado pelas células endoteliais, e os níveis plasmáticos do antígeno do FvW encontram-se normalmente elevados em algumas doenças associadas com lesão endotelial¹⁷. De acordo com Licciardello¹⁷, a presença de níveis plasmáticos elevados dos antígenos do FvW poderia identificar os pacientes com especial risco de complicações arteriais oclusivas; este autor recomenda a determinação dos níveis do antígeno de FvW antes e durante a quimioterapia com esquemas de cisplatina. Um aspecto que deve ter importância neste mecanismo é o da lesão endotelial. Já foi demonstrado que a administração cumulativa de bleomicina causa alterações endoteliais em capilares e arteríolas, tais como vacuolização, necrose e oclusão luminal, conforme demonstrado por estudos com microscopia óptica e eletrônica de amostras de tecido tumoral obtidas após tratamento com bleomicina¹⁴. Com base nestes achados, mais recentemente, o endotélio dos vasos tumorais tem sido o alvo potencial da terapia antineoplásica⁵; como a toxicidade não fica restrita a este tipo de endotélio afetando também o normal, pode ocorrer lesão subclínica. Deste modo, o dano vascular atribuído à administração sequencial da quimioterapia pode adquirir importância, o que é reforçado pelo fato de que, na maioria dos casos relatados, os pacientes receberam mais de um ciclo de terapia antineoplásica antes do evento vascular^{5,6,7,19}.

Embora as complicações cerebrovasculares dos esquemas quimioterápicos para tratamento dos tumores de células germinativas sejam pouco frequentes, elas são de especial interesse clínico porque ocorrem em pacientes jovens, com altas chances de cura. Também são igualmente importantes a identificação e o tratamento precoce já que, além das sequelas, estas complicações podem ser fatais, como descrito por alguns autores^{5,7}. Ainda não há consenso em relação ao tratamento a ser adotado e alguns autores recomendam o uso profilático da heparina nestes pacientes¹. No presente caso optamos por anticoagulação e o paciente teve evolução clínica satisfatória.

REFERÊNCIAS

1. Longo F, Mansueto G, Poggi A, et al. Acute arterial thrombosis in a patient with small cell lung cancer after a cycle of chemotherapy with cisplatin and etoposide. *Tumori* 1999;85:214-215.
2. Ruiz MA, Marugan I, Estellés A, et al. The influence of chemotherapy on plasma coagulation and fibrinolytic systems in lung cancer patients. *Cancer* 1989;63:643-648.
3. Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 1999;25:47-58.
4. Meinardi MT, Gietema JA, van Veldhuisen DJ, van der Graaf WTA, de Vries EGE, Sleijfer DT. Long-term chemotherapy-related cardiovascular morbidity. *Cancer Treat Rev* 2000;26:429-447.
5. Gerl A, Clemm C, Schelleuning M, Wilmanns W. Fatal cerebrovascular accident associated with chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1993;29:1220-1221.
6. Samuels BL, Vogelzang NJ, Kennedy BJ. Severe vascular toxicity associated with vinblastine, bleomycin and cisplatin chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;19:253-256.
7. Gerl A, Clemm C, Wilmanns W. Acute cerebrovascular event after cisplatin based chemotherapy for testicular cancer. *Lancet* 1991;338:385-386.
8. Rosenfeld CS, Broder LE. Cisplatin-induced autonomic neuropathy. *Cancer Treat Rep* 1984;68:659-660.
9. Vogelzang NJ, Torkelson JL, Kennedy BJ. Hypomagnesemia, renal dysfunction and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Cancer* 1985;56:2765-2770.
10. Içli F, Karaoguz H, Dinçol D, et al. Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1993;72:587-593.
11. Doll DC, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1992;19:580-596.
12. Stefanelli T, Kuzmits R, Ulrich W, Glogar D. Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine and bleomycin for testicular cancer. *Eur Heart J* 1988;9:552-556.
13. Kukla LJ, McGuire WP, Lad T, Saltiel M. Acute vascular episodes associated with therapy for carcinomas of the upper aerodigestive tract with bleomycin, vincristine and cisplatin. *Cancer Treat Rep* 1982;66:369-370.
14. Doll DC, List AF, Greco A, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann Intern Med* 1986;105:48-51.
15. Doll DC, Ringenber QS, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *J Clin Oncol* 1986;4:1405-1417.
16. Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson KN, Kennedy BJ. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981;95:288-292.
17. Licciardello JTW, Moake JL, Rudy CK, Karp DD, Hong WK. Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncology* 1985;42:296-300.
18. Goldhirsch A, Joss R, Markwalder TM, Studer H, Brunner K. Acute cerebrovascular accident after treatment with cis-platinum and methylprednisolone. *Oncology* 1983;40:344-345.
19. El Amrani M, Heinzlef O, Debroucker T, Rouillet É, Bousser MG, Amarencu P. Brain infarction following 5-fluoracil and cisplatin therapy. *Neurology* 1998;51: 899-901.
20. Einhorn LH, Donohue JD. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977;87:293-298.
21. Hainsworth JD, Greco FA. Testicular germ cell neoplasms. *Am J Med* 1983;75: 817-832.
22. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985;64:16-35.
23. Illarramendi JJ, Gallego J. Cisplatin-based chemotherapy and acute cerebrovascular events. *Lancet* 1991;338:705.