

Síndrome de Compressão Medular Maligna (SCMM)

Saulo Brito Silva¹, Liane Rapatoni², Fernanda Maris Peria²

¹Médico Oncologista Clínico, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

²Professor do Departamento de Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Caso clínico:

Paciente de 62 anos, masculino, apresenta dor torácica posterior há 2 meses, que piora ao deitar, sem melhora após início de paracetamol e codeína. Refere também fadiga progressiva e perda ponderal de 10kg devido perda de apetite. Ao exame encontra-se com mucosas descoradas, paraparesia proximal Grau 4 de membros inferiores e reflexos patetares exacerbados. No abdome palpa-se massa regular supra-púbica. Nega antecedentes patológicos conhecidos e trouxe exames laboratoriais coletados em consulta recente: Hb 8,9; leucócitos 3200 com presença de dacriócitos; plaquetas 95.000; fosfatase alcalina 690; gama-GT 40; TGP 22; bilirrubinas totais 1,1; albumina 3,0; creatinina 1,9; uréia 79; PSA 640.

➤ **Ressonância Magnética de coluna total é o exame de escolha para a confirmação diagnóstica e melhor programação terapêutica.**

➤ **O início precoce de corticoterapia reduz o edema medular vasogênico, produz melhora sintomática e retarda o dano neurológico.**

➤ **Avaliação multidisciplinar e prognóstica é essencial na escolha do melhor tratamento definitivo, que pode envolver cirurgia, radioterapia, tratamento sistêmico e/ou cuidado paliativo exclusivo.**

Introdução:

Emergência oncológica determinada pela compressão da medula espinhal, com potencial em evoluir para quadros que cursam com dor de difícil controle e disfunções neurológicas de alta morbidade, impactando em qualidade de vida e sobrevida. Estima-se que 3 a 5% dos pacientes com câncer possam evoluir com esta complicação¹⁻³, diagnosticada frequentemente quando algum déficit neurológico já está estabelecido, o que reduz as chances de sucesso terapêutico. A alta suspeição diagnóstica em fase precoce, os cuidados clínicos iniciais evitando a propagação do déficit neurológico, e a discussão multidisciplinar para a escolha do tratamento definitivo são essenciais no melhor cuidado dos pacientes com SCMM⁴.

Fisiopatologia

A compressão da medula espinhal ocorre, na maioria das vezes, de maneira extra-dural, ou seja, por compressão extrínseca do espaço epidural, que é formado por tecido conjuntivo, gordura e plexo venoso, e separa as estruturas ósseas da dura-máter, a camada meníngea mais externa do saco dural (*figura 1*).

Células malignas vindas principalmente das artérias vertebrais fixam-se e multiplicam-se na coluna vertebral, formando implantes metastáticos com potencial de invadir o espaço epidural e de comprimir o saco dural⁵. A disseminação metastática também pode ocorrer por drenagem venosa via plexo avalvular vertebral e epidural de Batson, principalmente em neoplasias pélvicas como o câncer de próstata, quando o aumento da pressão abdominal por manobra de Valsalva facilita o refluxo venoso das células malignas⁶.

Qualquer neoplasia com potencial metastático pode evoluir com metástase vertebral cursando com a síndrome, sendo visto mais frequentemente em câncer de mama, próstata e pulmão devido a elevada prevalência na população somado ao elevado potencial de disseminação óssea metastática destas neoplasias². Pode ocorrer também a extensão loco-regional de neoplasia primária não metastática, determinando destruição do complexo ósseo da coluna, como no caso do tumor de Pancoast do ápice pulmonar (tumor do sulco superior). Lesões líticas vertebrais também podem cursar com a complicação caso ocorra fratura patológica com colapso e retropulsão de fragmentos ósseos para o interior do canal, como em casos de mieloma múltiplo^{7,8}.

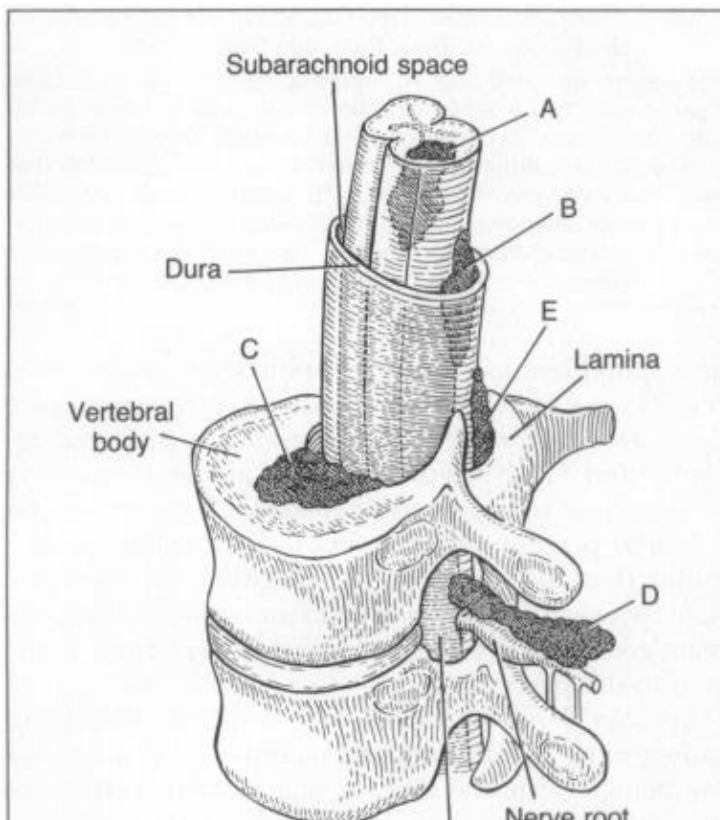


Figura 2: Localizações de lesões associadas com SCMM: A – Metástase ou neoplasia primária intramedular; B – metástase leptomeníngea; C – metástase originada no corpo vertebral (responsável por 80-85% dos casos de SCMM); D – Extensão intraforaminal de neoplasia para-vertebral; E – metástase originada no espaço epidural.

C, D e E: compressão medular maligna epidural
Modificado de: *N Engl J Med* 327(9), 614-619 (1992)

Apesar de menos frequente, neoplasias malignas localizadas próximas a coluna podem ocasionar compressão epidural sem que haja o comprometimento ósseo vertebral. Isto ocorre por extensão tumoral via forame intervertebral, comprometendo inicialmente as raízes neurais, e progredindo para compressão do espaço epidural, visto mais frequentemente em linfomas⁹.

Disfunções compressivas da medula espinhal também podem ocorrer de maneira intra-dural por células metastáticas que atingem o espaço líquido e agrupam-se na leptomenínge formando implantes, assim

como por metástases ou neoplasias primárias intramedulares. Estes casos são mais raros e determinam entidade clínica variável e diferente da síndrome de compressão medular maligna epidural^{10,11} (*figura 1*).

Os mecanismos fisiopatológicos moleculares envolvidos no dano neurológico iniciam com o edema vasogênico decorrente da compressão do plexo venoso epidural. Após o aumento da pressão intersticial, inicia-se a produção local de interleucinas (*IL-1*, *IL-6*), prostaglandina (*PGE2*) e fator de crescimento do endotélio vascular (*VEGF*), que promovem aumento da resposta inflamatória, perpetuação da vasodilatação local, da exudação do plasma, e do aumento do edema. Em estágios tardios, o edema vasogênico ocasiona diminuição da perfusão capilar, sendo substituído por edema citotóxico e lesão neuronal irreversível. Este processo de morte celular é mediado principalmente pelo aumento da concentração extra-neuronal de glutamato em decorrência do aumento de sua liberação pré-sináptica e da diminuição de sua captação, o que gera ativação do receptor transmembrana N-metil-D-aspartato (NDMA) e, conseqüentemente, aumento do influxo celular de cálcio¹²⁻¹⁴.

Diagnóstico e Quadro Clínico

O diagnóstico é clínico-radiológico, com síndrome clínica agrupando sintomas e sinais que se instalam, em geral, em sequência ordenada. A dor surge como o primeiro sintoma isoladamente e, portanto, dificulta o diagnóstico visto que se trata de queixa frequente em pronto atendimentos¹⁵. Características da anamnese permitem a suspeita diagnóstica e motivam a solicitação de exames de imagem. Na maioria das vezes, a complicação surge em fases tardias de uma neoplasia já conhecida. No entanto, principalmente em casos de biologia tumoral agressiva com potencial de disseminação metastática precoce, pode ser a apresentação diagnóstica inicial de um quadro oncológico¹⁶. Os sinais de alarme para lombalgias potencialmente complicadas, conhecidos como “redflags”, podem ser úteis na suspeita diagnóstica, e incluem perda ponderal, diagnóstico oncológico conhecido, dor persistente e progressiva, piora noturna da dor e déficits neurológicos.

Tipicamente, a dor decorrente de efeito de massa no espaço epidural é exacerbada pela tosse, espirro ou manobra de Valsalva, assim como pela posição supina¹⁷. Além disso, como a coluna torácica é envolvida em cerca de 2/3 dos casos das compressões medulares, dores localizadas na região torácica posterior carregam maior risco de associação com a complicação, enquanto dores cervicais e lombares são mais associadas com alterações degenerativas. Caso haja compressão radicular associada, dores lancinantes localizadas no território da inervação correspondente podem estar presentes, geralmente bilaterais em caso de acometimento torácico, e unilaterais em acometimentos lombares e cervicais. Em caso de radiculopatia compressiva lombar, pode haver piora álgica irradiada com a elevação da perna, conhecida como manobra de Lasegue¹⁸.

Os déficits neurológicos iniciam tipicamente algumas semanas a poucos meses do início do quadro algico, com maior frequência para acometimentos motores, seguido de sensoriais e autonômicos¹⁵. Fraqueza para deambular e manter-se em pé, sensação de “pernas pesadas”, ou perda de funcionalidade de pacientes já frágeis, são situações comumente presenciadas nos casos de perda motora. Ao exame físico, a síndrome do neurônio motor superior predomina, com paraparesia, hiper-reflexia e reflexo cutâneo-plantar em extensão. Em casos de acometimento torácico nota-se, principalmente, paresia de grupos musculares flexores de membros inferiores, podendo associar-se com déficit motor dos membros superiores em casos de acometimento cervical. Lesões no corpo vertebral podem se estender lateralmente determinando compressão do nervo espinhal e associando ao quadro clínico a síndrome do neurônio motor inferior, com alterações sensitivas e motoras assimétricas, além de hiporreflexia¹⁹. Tais alterações também estão presentes em casos de implantes metastáticos leptomeníngeos na cauda equina, que é formada pelas raízes nervosas lombo-sacrais envoltas por líquido cefalo-raquidiano. Nestes casos, sinais e sintomas relacionados a acometimento do sistema nervoso central frequentemente coexistem, como cefaléia, vômitos e paresias de pares cranianos¹¹.

Déficits sensitivos raramente ocorrem antes do surgimento dos motores e, usualmente, iniciam distalmente com ascensão gradual. Ao exame, o início das alterações sensitivas geralmente é dois a três segmentos vertebrais abaixo da lesão metastática²⁰. O sinal de Lhermitte, caracterizado por sensação de “choque” percorrendo a coluna com a flexão cervical, pode estar presente, ainda que seja inespecífico e esteja presente em outras patologias neurológicas. Os déficits autonômicos são tardios, por vezes sendo possível a palpação do globo vesical em alguns pacientes com retenção urinária estabelecida^{20,21}.



Figura 2: Ressonância magnética em plano sagital e sequência em T2 demonstrando compressão epidural torácica em paciente com melanoma.

Após a suspeita clínica, o exame de escolha para a confirmação diagnóstica é a ressonância magnética da coluna total - cervical, torácica e lombo-sacral - pois, ainda que a dor esteja localizada em determinada área anatômica, a solicitação sistemática de todos os segmentos detecta envolvimento sincrônico em até 1/3 dos casos, potencialmente modificando a conduta terapêutica²². Sequências em T1 contrastada com gadolínio facilitam a identificação das metástases ósseas e em T2 com supressão de gordura facilitam a identificação de contatos menores com o saco dural devido a melhor delimitação do líquido e da medula espinhal²³

A tomografia computadorizada contrastada da coluna total não permite a visualização adequada da medula espinhal, e sugere compressão medular quando

existe invasão óssea além dos limites do espaço epidural. A mielografia envolve a administração de contraste intratecal, aumentando a acurácia tomográfica, porém com riscos de herniação nos pacientes com compressão medular submetidos a punção líquórica²⁴.

Tratamento

A presença de déficit neurológico é o maior preditor para falha do tratamento definitivo, ressaltando a importância do diagnóstico precoce⁴. O paciente do caso clínico descrito no início do capítulo tem quadro sugestivo de síndrome de compressão medular maligna, necessitando confirmação diagnóstica e planejamento terapêutico com ressonância magnética de coluna total. Existe sugestão de acometimento ósseo difuso pelo PSA muito elevado e pelas alterações hematológicas sugestivas de infiltração da medula óssea (citopenias com dacriócitos no sangue periférico). Porém, como trata-se de paciente sem antecedente oncológico conhecido com câncer de próstata virgem de tratamento, a terapia de deprivação androgênica obtida com orquiectomia bilateral, por exemplo, produziria altas taxas de resposta. Ainda assim, mesmo em casos de regressão tumoral rápida e provável, os tratamentos sistêmicos não desempenham a mesma eficácia na descompressão quanto a cirurgia e a radioterapia, que devem fazer parte do arsenal terapêutico ideal²⁵.

As medidas iniciais, após a suspeita diagnóstica, objetivam analgesia adequada, frequentemente necessitando-se de opióides²⁶; avaliação da necessidade de sondagem vesical de demora em casos de retenção urinária clínica; e repouso no leito até que se exclua a existência de lesão instável na coluna vertebral por meio do exame de imagem.

O tratamento com glicocorticóides reduz o edema vasogênico por estabilizar as membranas endoteliais e inibir a resposta inflamatória mediada principalmente por VEGF e *PGE2*. Deve ser iniciado na presença de dor ou déficit neurológico associado com compressão medular epidural, aliviando a dor e, temporariamente, o déficit neurológico⁵. Metástases vertebrais ou pequenas lesões epidurais assintomáticas não requerem, necessariamente, o início de corticosteróides. O esquema mais utilizado é com dexametasona 10mg inicialmente, seguido de 16mg divididos a cada 24 horas, por via endovenosa ou oral, por 3 dias, seguidos de desmame progressivo. Regimes com doses muito altas, com 96mg inicialmente seguidos de 96mg em 24 horas, são utilizados em alguns serviços, porém sem superioridade comprovada, e com maiores riscos de complicações como doenças pépticas e alterações psiquiátricas²⁷.

A ausência de diagnóstico oncológico conhecido motiva a busca do sítio primário da doença por meio de exame físico, tomografias de tórax e abdome total, mamografia, e, se necessário, marcadores séricos tumorais úteis na identificação, como PSA, alfafetoproteína e beta-HCG. Nestes casos, a biópsia é indicada antes da decisão terapêutica, exceto em casos de instabilidade da coluna, quando a cirurgia já está indicada e fornece material anátomo-patológico para o diagnóstico definitivo²⁸.

Pacientes com coluna instável costumam apresentar dor exacerbada com a movimentação, e lesões com componente lítico gerando colapso ósseo em mais de 50% do corpo vertebral. O modelo de três colunas de Denis subdivide a vértebra e estruturas ligamentares em pilares anterior e mediano, e as estruturas espinhais após o ligamento longitudinal posterior em pilar posterior²⁹. O colapso de duas destas colunas ocasiona instabilidade e associa-se com dor persistente apesar do tratamento com radioterapia, motivo pelo qual o tratamento cirúrgico está indicado, a não ser em casos com indicação de cuidados paliativos exclusivos³⁰. A estabilização cirúrgica poderá ser realizada com descompressão seguida de fixação em casos de compressão medular associada, ou apenas com injeção percutânea de poli-metil-metacrilato (PMMA) em caso de instabilidade sem compressão, procedimento conhecido como cimentação³¹.

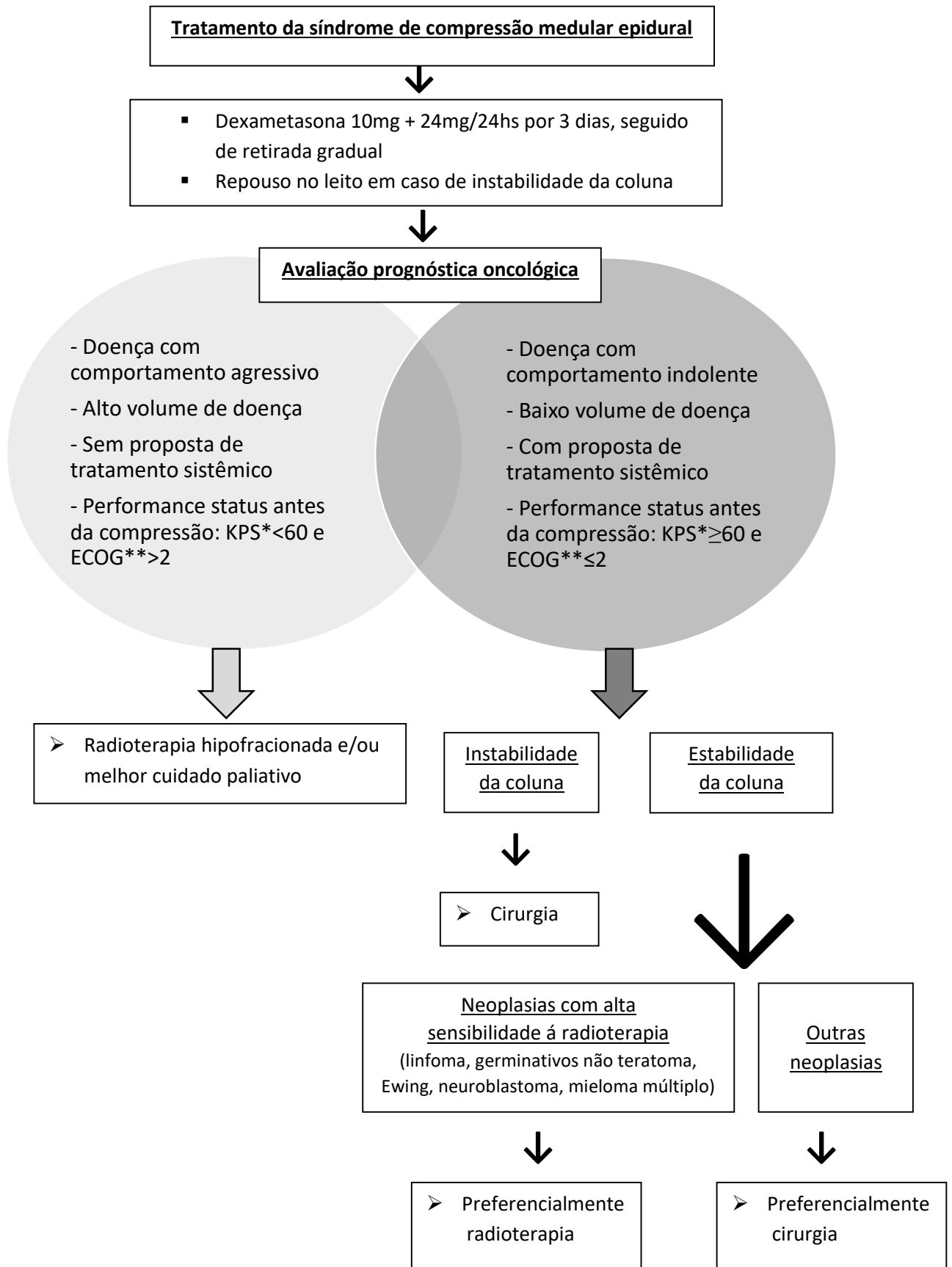
Em caso de compressão medular exclusivamente posterior, situada nas lâminas e no processo espinhoso, a laminectomia é indicada. Como na maioria das vezes existe acometimento do corpo vertebral, é necessário descompressão circunferencial da medula espinhal utilizando abordagem anterior ou postero-lateral, permitindo ressecção tumoral máxima seguida de reconstrução e estabilização com prótese³².

Radioterapia com fração única de 8 Gy pode ser utilizada em pacientes com prognóstico reservado e necessidade de palição da dor. Tratamentos com cursos mais longos (10 a 20 frações totalizando 30 a 40 Gy) associam-se com controles locais mais satisfatórios, sendo melhores indicados em pacientes com prognósticos favoráveis³³. A radioterapia estereotáxica da coluna possibilita a administração de maiores doses de tratamento devido a utilização de tecnologia que delimita com maior acurácia a oferta de irradiação em determinada área anatômica, poupando a medula espinhal de toxicidades limitantes das altas doses. Embora também envolvam uma ou poucas frações, em geral 3 a 5, alguns trabalhos demonstram elevadas taxas de controle local com esta modalidade terapêutica³⁴. No entanto, trata-se de tratamento reservado para casos de acometimento vertebral sem compressão do saco dural devido a necessidade de margem de segurança que limite as altas doses de irradiação na medula espinhal³⁵.

Conclusão

Após confirmação diagnóstica e medidas iniciais, a avaliação prognóstica oncológica é necessária para a definição do melhor tratamento definitivo. Fatores inerentes à doença de base como comportamento agressivo, alto volume e ausência de tratamento sistêmico efetivo apontam para baixa expectativa de sobrevida global e indicam que o melhor cuidado deverá ser a palição dos sintomas de desconforto. Pacientes com funcionalidade comprometida, apontada pelas escalas de *performance status* ECOG (*Eastern cooperative oncology group scale*) e *KPS* (*Karnofsky performance scale*), também apresentam baixa expectativa de sobrevida e devem ser conduzidos com melhores cuidados paliativos³⁶. Nesses casos, radioterapia antiálgica

hipofracionada (idealmente em fração única) pode contribuir na palição da dor associada com a SCMM.



*KPS: Karnofsky performance scale

**ECOG: Eastern cooperative oncology group scale

Referências bibliográficas:

1. Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metástases. *N Engl J Med* 1992;327:614–9.
2. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15: 211–7
3. Mak KS, Lee LK, Mak RH, et al: Incidence and treatment patterns in hospitalizations for malignant spinal cord compression in the United States, 1998- 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:824-831, 2011
4. Levack P, Graham J, Collie D, et al: Don't wait for a sensory level--listen to the symptoms: A prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 14: 472-480, 2002
5. Prasad D, Schiff D: Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 6:15-24, 2005
6. Arguello F, Baggs RB, Duerst RE, et al. Pathogenesis of vertebral metastasis and epidural spinal cord compression. *Cancer* 1990; 65: 98–106.
7. Molloy S, Lai M, Pratt G, et al: Optimizing the management of patients with spinal myeloma disease. *Br J Haematol* 171:332-343, 2015
8. Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnostic approach. *Neurology* 1997; 49: 452–56.
9. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978;3:40–51
10. Schiff D, O'Neill BP. Intramedullary spinal cord metastases: clinical features and treatment outcome. *Neurology*. 1996;47(4):906.
11. Bleyer WA, Byrne TN. Leptomeningeal cancer in leukemia and solid tumors. *Curr Probl Cancer*. 1988;12(4):181
12. Siegal T. Spinal cord compression: from laboratory to clinic. *Eur J Cancer*. 1995;31A(11):1748.
13. Arguello F, Baggs RB, Duerst RE, et al. Pathogenesis of vertebral metastasis and epidural spinal cord compression. *Cancer* 1990;65:98–106
14. Albers GW, Goldberg MP, Choi DW. N-methyl-D-aspartate antagonists: ready for clinical trial in brain ischemia? *Ann Neurol* 1989; 25: 398–403
15. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, et al: Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 23: 2028-2037, 2005
16. Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ: Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: Clinical features and diagnostic approach. *Neurology* 49:452-456, 1997
17. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 3:40-51, 1978
18. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol*. 2008;7(5):459.
19. Coleman RE: Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27:165-176, 2001
20. Helweg-Larsen S, Sorensen PS. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. *Eur J Cancer* 1994;30A:396–8
21. Martenson JA Jr, Evans RG, Lie MR, et al. Treatment outcome and complications in patients treated for malignant epidural spinal cord compression (SCC). *J Neurooncol* 1985;3:77–84

22. Venkitaraman R, Sohaib SA, Barbachano Y, et al: Detection of occult spinal cord compression with magnetic resonance imaging of the spine. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 19:528-531, 2007
23. Husband DJ, Grant KA, Romaniuk CS: MRI in the diagnosis and treatment of suspected malignant spinal cord compression. *Br J Radiol* 74:15-23, 2001
24. Hagenau C, Grosh W, Currie M, et al: Comparison of spinal magnetic resonance imaging and myelography in cancer patients. *J Clin Oncol* 5: 1663-1669, 1987
25. Barzilai O, Laufer I, Yamada Y, et al: Integrating evidence-based medicine for treatment of spinal metastases into a decision framework: Neurologic, oncologic, mechanical stability, and systemic disease. *J Clin Oncol* 35:2419-2427, 2017
26. Abraham JL: *A Physician's Guide to Pain and Symptom Management in Cancer Patients* (ed 3). Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 2014
27. Graham PH, Capp A, Delaney G, et al: A pilot randomised comparison of dexamethasone 96 mg vs 16 mg per day for malignant spinal-cord compression treated by radiotherapy: TROG 01.05 Superdex study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18:70-76, 2006
28. Patchell RA: Metastatic epidural spinal cord compression. *Eur J Cancer Suppl* 5:35-40, 2007
29. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine* 1983;8:817-31.
30. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, et al: A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: An evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine* 35:E1221-E1229, 2010
31. Sadeghi-Naini M, Aarabi S, Shokraneh F, et al: Vertebroplasty and kyphoplasty for metastatic spinal lesions: A systematic review. *Clin Spine Surg*, 31: 203-210, 2018
32. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised. *Lancet* 2005;366:643-8
33. Rades D, Lange M, Veninga T, et al: Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:524-530, 2011
34. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 2007; 7: 151-160.
35. Ryu S, Jin JJ, Jin RY, Rock J, Ajlouni M, Movsas B, et al. Partial volume tolerance of spinal cord and complication of single dose radiosurgery. *Cancer* 2007; 109: 628-636
36. Chow E, et al. How Accurate are Physicians' Clinical Predictions of Survival and the Available Prognostic Tools in Estimating Survival Times in Terminally Ill Cancer Patients? A Systematic Review. *Clinical Oncology* 2001; 13: 209-18