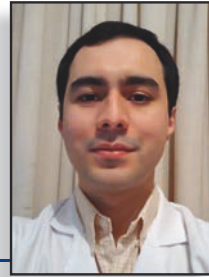


# Síndrome cerebeloso paraneoplásico en carcinoma neuroendócrino de pulmón

Giovanni Marcel Pitta Villasboa, Santiago Báez Cabral, Rossana Elizabeth Llanes Romero, Humberto Ricardo Sánchez Galeano, José Martín Sánchez Insfrán.

Primera Cátedra de Clínica Médica, Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay.

Dr. Giovanni Marcel Pitta Villasboa



**Resumen.** Los tumores neuroendócrinos del pulmón son poco frecuentes, con manifestaciones clínicas variadas que pueden diferir mucho de la sintomatología clásica de un tumor pulmonar, siendo de difícil abordaje diagnóstico.

En el presente artículo se expone el caso clínico de un paciente masculino de 62 años con síndrome cerebeloso asociado a un tumor neuroendócrino de células grandes de pulmón. Se analiza la estrategia diagnóstica, la fisiopatología de la afección cerebelosa asociada a este tumor junto con el esquema terapéutico.

**Abstract.** Neuroendocrine tumors of the lung are a group of rare neoplasms that have not been fully studied at date due to their infrequency. These tumors present various clinical manifestations that can be very different from the classic symptoms of a lung tumor.

We present the case of a 62-year-old male patient with cerebellar syndrome diagnosed with a lung large cell neuroendocrine carcinoma. The diagnostic strategy, the pathophysiology of the cerebellar affection associated with this tumor are discussed together with the therapeutic scheme.

**Palabras clave:** síndromes paraneoplásicos, síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso, carcinoma neuroendócrino de pulmón, carcinoma neuroendócrino de células grandes.  
**Key words:** paraneoplastic syndromes, paraneoplastic syndromes of the nervous system, neuroendocrine lung carcinoma, large cell neuroendocrine carcinoma

## Tumores neuroendócrinos pulmonares

Los tumores neuroendócrinos del pulmón incluyen un conjunto de neoplasias poco frecuentes que se originan en células neuroendócrinas del epitelio pulmonar y bronquial.

Desde su primera aparición en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1981 fueron reclasificados al verse diferencias biológicas y clínicas que diferencian a estas neoplasias entre sí. En función de esto, en la última clasificación de 2015, la OMS divide a los tumores neuroendócrinos en:

- carcinoma de células pequeñas,
- carcinoma de células grandes,
- tumor carcinoide típico y atípico<sup>(1,3)</sup>.

En particular, el **carcinoma neuroendócrino de células grandes (CNCG)** es una entidad patológica que representa alrededor de 1-3% de la población afectada por cáncer de pulmón. Es tan infrecuente que poco

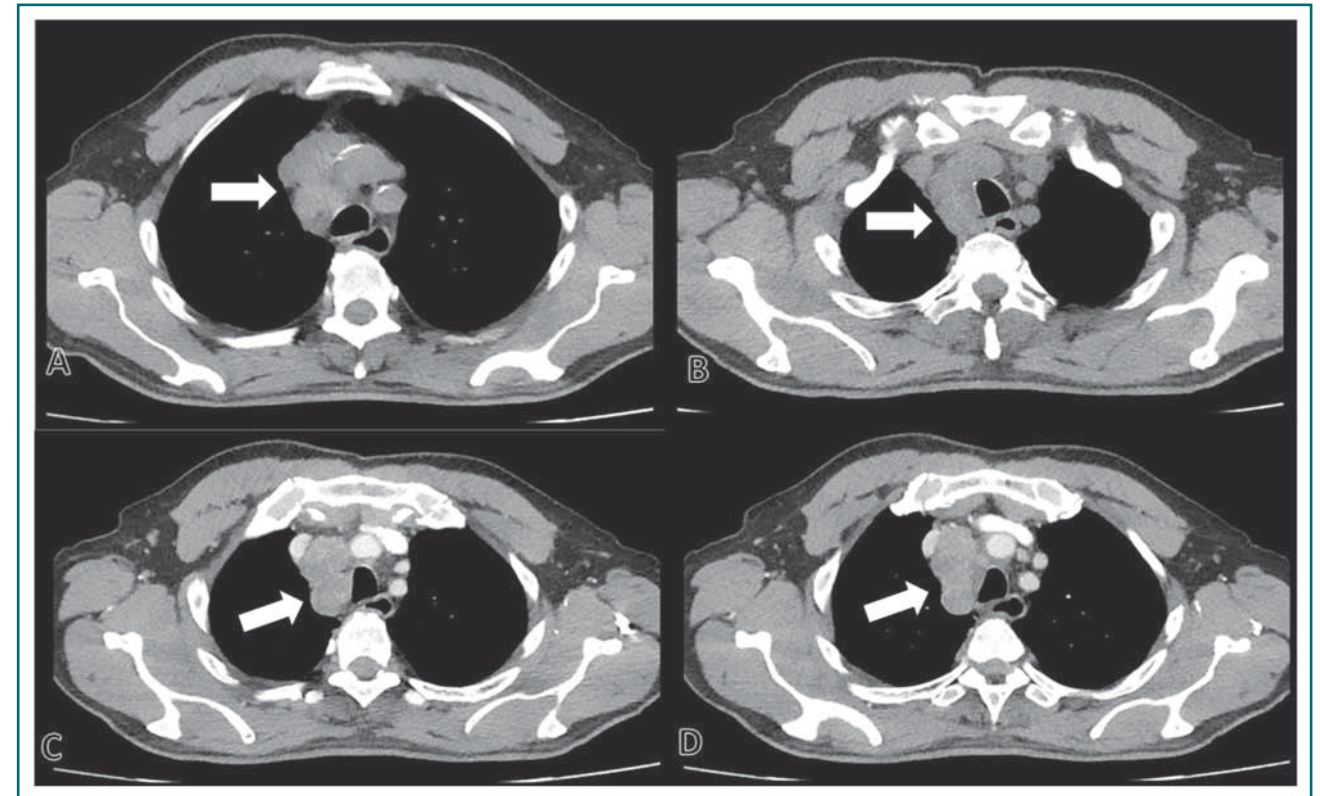
se conoce de su comportamiento clínico y no existe consenso actual sobre la línea de tratamiento más apropiada<sup>(4,5)</sup>.

En los reportes de casos de este carcinoma se mencionan presentaciones clínicas muy variadas que van desde síntomas respiratorios crónicos como tos, dolor y disnea hasta manifestaciones extra pulmonares como síndromes paraneoplásicos neurológicos<sup>(1)</sup>.

## Síndromes paraneoplásicos

Los síndromes paraneoplásicos son entidades nosológicas cuyas manifestaciones son producto de la expresión de un tumor maligno o de sus metástasis. Alrededor de 8% de los pacientes oncológicos en el mundo los presentan y 1 de cada 10.000 pacientes oncológicos presentan alteraciones neurológicas paraneoplásicas<sup>(6)</sup>.

Se cree que estos síndromes se producen mediante mecanismos inmunológicos estimulados por productos tumorales que desencadenan una respuesta humoral o celular contra antígenos expresados en el sistema nervioso central y en el tumor.



**Figura 1** Barrido tomográfico que muestra adenomegalias mediastinales conglomeradas (flecha) en fase no contrastada (A-B) y en fase contrastada arterial (C-D).

Estos síndromes se clasifican según el nivel de afectación: sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y unión neuromuscular y según si son clásicos o de procesos relacionados con cánceres o no clásicos. Entre las formas clásicas del SNC se encuentra la **encefalitis límbica**, **encefalomielitis**, **opsoclon-mioclono** y **la degeneración cerebelosa subaguda**<sup>(7)</sup>.

La afección cerebelosa paraneoplásica es una presentación infrecuente, por no decir rara, de los carcinomas neuroendócrinos, pero la presencia de esta hace obligatorio el descarte de una neoplasia subyacente que ocasione este cuadro<sup>(8)</sup>.

A continuación, se presenta el reporte de un caso clínico correspondiente a un paciente diagnosticado con carcinoma neuroendócrino de células grandes de pulmón, cuyas manifestaciones fueron la ataxia y el vértigo de origen cerebeloso.

## Caso clínico

Paciente masculino de 62 años de edad, casado, constructor, hipertenso conocido en tratamiento con losartán 50 mg/día, portador de clavo endomedular por fractura en tibia izquierda de hace 10 años, tabaquista por alrededor de 40 años, no especifica cantidad y refiere abandono de hábito 5 meses previos a la consulta.

Acude a consultorio externo por cuadro de 3 meses de evolución de vértigo objetivo acompañado de inestabilidad para la marcha, con dificultad para mantener la sedestación y la bipedestación que cede con el reposo en decúbito.

Refiere además cuadro de 5 meses de anorexia, ciclos de constipación, diarrea, saciedad precoz, pérdida de aproximadamente 20 Kg de peso. Niega sensación febril, tos, expectoración y síntomas urinarios.

Acudió primeramente a facultativo que indica una **endoscopia digestiva alta** que no muestra datos patológicos. Luego acude por vértigo a la unidad de urgencia donde se le realiza una **resonancia magnética contrastada** que informa hallazgo compatible con microangiopatía crónica sin afección del cerebelo y del SNC, por lo que es tratado con betahistina 16 mg/día sin mejoría. Ante no resolución del cuadro acude nuevamente a consulta.

Al examen físico el paciente presentaba una presión arterial de 160/80 mm Hg, una frecuencia cardíaca de 66 pm, una frecuencia respiratoria de 24 pm, una temperatura axilar de 36° C y una saturación de oxígeno al aire ambiente de 97%.

A la exploración neurológica presentaba aumento de la base de sustentación, disimetría y prueba de Romberg positiva hacia el lado izquierdo, nistagmo

bilateral (horizontal y vertical) y diplopía. El resto del examen no mostró particularidades.

El laboratorio de ingreso presenta:

- leucocitos 7620/mm<sup>3</sup> (63 % neutrófilos),
- hemoglobina 12,5g/dL,
- hematocrito 36,7%,
- plaquetas 244000/mm<sup>3</sup>,
- glicemia 94 mg/dL,
- urea 25 mg/dL,
- creatinina 0,75 mg/dL,
- sodio 131 mEq/L,
- potasio 3,6 mEq/L,
- calcio 9,7mg/dL,
- albúmina 4,4g/L,
- bilirrubina total 0,79mg/dL,
- bilirrubina directa 0,25 mg/dL,
- bilirrubina indirecta 0,54 mg/dL,
- AST 13 UI/L,
- ALT 18 UI/L,
- fosfatasa alcalina 58 UI/L y
- orina simple no patológica (*leucocitos 0-2/c*).

Se realiza una **punción lumbar** que presenta glucorraquia 63 mg/dL (glicemia 99 mg/dL), una proteorraquia aumentada (54mg/dL), 58 leucocitos/mm<sup>3</sup> a predominio de mononucleares (95%) y 10 eritrocitos/mm<sup>3</sup> frescos.

Se solicitó además **marcadores oncológicos, hormonales y serologías infecciosas** (ver tabla 1).

Es evaluado por el Departamento de Neurología que sugiere diagnóstico de degeneración espinocerebelosa paraneoplásica a descartar por lo que se realiza una **colonosopia** (dado los síntomas gastrointestinales) que informa hallazgos normales.

Luego, se decide realizar un **barrido tomográfico contrastado** que informa presencia de adenomegalias conglomeradas a nivel mediastinal (ver figura 1).

Para estudiar características de las adenopatías, se solicita al servicio de Neumología una **fibrobroncoscopia** para toma de biopsia de los ganglios mediastinales, pero debido a poca sospecha de afección bronquial no se realiza el procedimiento. Entonces es presentado al servicio de Cirugía Torácica que realiza una **mediastinoscopia con toma de biopsia** y se envía a laboratorio de anatomía patológica.

En el primer informe anatomopatológico se describe una neoplasia de células epiteliales con citoplasma claro, núcleos ovoides con cromatina homogénea y extensas áreas de necrosis compatibles con **carcinoma neuroendócrino o con carcinoide atípico cuya confirmación requiere inmunohistoquímica**.

Ante sospecha de **degeneración cerebelosa paraneoplásica** se plantea tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, que no llega a realizarse. Ante leve mejoría espontánea del cuadro cerebeloso y por pedido del paciente, se da de alta condicionada

**Tabla 1. Mediciones oncológicas, hormonales y serología infecciosa**

Marcadores tumorales	Valor	Rango
Alfafetoproteína	1.6 UI/mL	<5.5 UI/mL
CA 19-9	< 2.5 U/mL	Hasta 33 U/mL
CA 125	3.05 U/mL	Hasta 21 U/mL
CEA	3.51 ng/mL	Hasta 9 ng/mL (fumadores)
PAS	0.8 ng/mL	Hasta 4.1 ng/mL (60-69 años).
Niveles hormonales y nutricionales		
TSH	1.700 uUI/mL	0.270 - 4.200 uU/mL
T4 libre	1.25 ng/dL	0.93-1.7 ng/dL
Ácido fólico	20 ng/mL	4.6-18.7 ng/mL
Vitamina B12	>2000 pg/mL	197-771 pg/mL
Serología infecciosa		
Ag superficie Hepatitis B	No reactivo	
Ac Anti Hepatitis C	No reactivo	
VIH	No reactivo	
VDRL	No reactivo	

por seguimiento ambulatorio al mes con resultado de inmunohistoquímica y evaluación por oncología.

Se pierde contacto con el paciente por 7 meses, es reingresado a nuestro servicio por cuadro de astenia y alteración del estado de consciencia. Para entonces ya era conocido paciente de oncología y presenta informe de inmunohistoquímica que describe células fusiformes con citoplasma claro y núcleos ovoides de cromatina finamente homogénea que se disponen en nidos sólidos, índice mitótico alto y extensas áreas de necrosis. Con positividad para marcadores Ck7, CD56, cromogranina (en forma focal) y TTF1. Negativas para p40. Con diagnóstico de **carcinoma neuroendócrino de células grandes de probable origen pulmonar**.

Al momento de su reingreso ya se encuentra en tratamiento oncológico con quimioterapia de cisplatino y etopósido.

Al examen físico del reingreso presentó empeoramiento del síndrome cerebeloso, incapacidad para la marcha y somnolencia excesiva.

Presentaba al reingreso una hemoglobina de 9.3 g/dL, hematocrito de 30.3%, 20170 leucocitos con 88% de neutrófilos, 417 000 plaquetas, urea de 20 mg/dL, creatinina de 5.2mg/dL, sodio de 158 mEq/L, potasio

de 5.7mEq/L, cloro de 128 mEq/L, bilirrubina total de 1.38 mg/dL, GOT de 16 UI/L, GPT de 13 UI/L, fosfatasa alcalina de 194 UI/L y GGT 122 UI/L. Orina simple con estereasa leucocitaria, piuria y bacteriuria.

Radiografía de tórax sin infiltrados patológicos. **Barrido tomográfico de 1 mes previo al ingreso que informaba conglomerados ganglionares mediastinales de tamaño menor a estudios previos, sin signos sugerentes de metástasis.** Hemocultivo que informa crecimiento de *Escherichia coli* sensible a piperacilina tazobactam y urocultivo que informa *Candida tropicalis* sensible a fluconazol.

Ante sospecha de sepsis se inicia tratamiento con piperacilina tazobactam por 10 días con hemocultivos de control negativos. Debido a alteración de la función renal se realizó control de la diuresis con sonda vesical, ajuste de medicación a función renal y corrección de hipernatremia con agua libre. Debido a crecimiento de *Candida tropicalis* sin síntomas urinarios se realiza retiro de sonda vesical con orina simple y urocultivos de control que retornan no patológicos, interpretando como colonización.

Luego de 11 días de internación, el paciente presenta mejoría clínica con recuperación del nivel de consciencia, persistencia de síndrome cerebeloso y mejoría de la creatinina y la natremia. Es dado de alta con seguimiento por clínica médica y oncología médica.

## Discusión

Los tumores neuroendócrinos pulmonares son neoplasias que a pesar de corresponder a un pequeño grupo de entre todos los cánceres de pulmón son un grupo muy diverso entre sí. El carcinoma neuroendócrino suele ser uno de los carcinomas menos frecuentes debido a la dificultad de su diagnóstico temprano, ya sea por la clínica inespecífica como por los auxiliares diagnósticos necesarios. En una serie de casos en el Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, España solo se diagnosticaron 11 casos en 10 años de investigación; por lo que es importante el reporte de este tipo de casos para su mayor conocimiento<sup>(9)</sup>.

El paciente presentado en este caso es un paciente de sexo masculino, de 62 años y tabaquista. Es el perfil mayoritario de los pacientes reportados con diagnóstico de CNCG en la literatura: paciente masculino, con edad promedio de 65 años y tabaquista. Y cabe rescatar la fuerte asociación entre el tabaquismo y las neoplasias neuroendocrinas pulmonares en general<sup>(1,10)</sup>.

Los síntomas presentados por el paciente corresponden a una manifestación atípica como es la **degeneración cerebelosa paraneoplásica**, a diferencia de los síntomas comunes como tos, hemoptisis, neumonía de origen obstructivo o simplemente ser un hallazgo

**Consulta Médica en La Unión**

La unión R800AM te propone "CONSULTA MÉDICA", todo lo referente al ámbito de la salud ya tiene su espacio bajo la conducción de Celsa Pereira.

Sábados de 09:00 a 10:00 hs.

**LA UNION R800 AM**  
ASUNCIÓN, PARAGUAY  
RADIO + WEB + APP

incidental. Sin embargo, se han reportado casos con síntomas poco usuales como el dolor lumbar o síndrome de Cushing que no suelen ser la manera típica de presentación. Por lo que no se descarta su presencia debido a su clínica variada e inespecífica<sup>(11,12)</sup>.

En el caso de la degeneración cerebelosa los cánceres más asociados son el carcinoma microcítico pulmonar (*diferente histología con respecto al CNCG*), los cánceres ginecológicos y el linfoma de Hodgkin; pero no son exclusivos de este, se han reportado también en neoplasias linfopiteliales de la amígdala palatina.

La fisiopatología es similar en todos los casos por la producción anticuerpos de tipo anti-Yo (*muy específica para la degeneración cerebelosa*), Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-CV2 entre otros que se pueden presentar en forma combinada por lo que es difícil medir uno solo para identificar un cuadro paraneoplásico. En el caso presentado no se midió ninguno de estos anticuerpos por la poca disponibilidad de estos medios auxiliares en nuestro medio<sup>(7,13)</sup>.

En el abordaje primario de este paciente la afección cerebelosa orientó a la medición de la proteinorraquia en líquido cefalorraquídeo que mostró un valor aumentado, que se describe en algunos reportes. La búsqueda del origen paraneoplásico de estos síndromes deben estar en el algoritmo diagnóstico en todos los casos cuando no se determina una causa

evidente por la clínica y por el laboratorio, por lo que se debe contemplar el barrido tomográfico, la resonancia magnética e incluso la toma de biopsia ya sea por procedimientos endoscópicos o quirúrgicos<sup>(13,14)</sup>.

La alteración hidroelectrolítica en el reingreso fue la hipernatremia, la cual podría corresponder a un cuadro de diabetes insípida que también puede ser manifestación secundaria al cáncer, por lo que es importante la evaluación de estos casos, pero no se realizó desmopresina por la falta de medios para la medición hormonal requerida y por la falla renal del paciente que contraindica el fármaco<sup>(15,16)</sup>.

En cuanto al tratamiento del paciente, se aplicó el esquema mayormente estudiado compuesto por agentes de platino (*cisplatino*) y etopósido con una mejoría en la imagen según los informes. En el presente caso clínico no se pudo hacer goteo de inmunoglobulinas. debido a que no contábamos con ellas en el hospital.

Cuando el cuadro no presenta secundarismos podría evaluarse la remoción quirúrgica según se detalla en las guías terapéuticas, aunque este tipo de neoplasias poseen poca sobrevida. Es por esto que es importante el abordaje diagnóstico temprano para que este tipo de patología sea tratado oportunamente.

**Aprobado para publicar: 10/08/2020**

## Bibliografía

1. Fasano M, Corte CM Della, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma from epidemiology to therapy. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2015;10(8):1133–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000589>.
2. Barrionuevo Cornejo C, Dueñas Hanco D. Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. *Horiz Médico*. 2019;19(4):74–83.
3. Hiroshima K, Mino-Kenudson M. Update on large cell neuroendocrine carcinoma. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6(5):530–9.
4. Deng C, Wu SG, Tian Y. Lung large cell neuroendocrine carcinoma: An analysis of patients from the surveillance, epidemiology, and end-results (SEER) database. *Med Sci Monit*. 2019;25:3636–46.
5. Lo Russo G, Pusceddu S, Proto C, Macerelli M, Signorelli D, Vitali M, et al. Treatment of lung large cell neuroendocrine carcinoma. *Tumor Biol*. 2016;37(6):7047–57.
6. López-riverol O, Camacho-limas CP, Gerson-cwilich R. Síndromes paraneoplásicos. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Hosp Jua Mex* [Internet]. 2016;83(1):31–40. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2016/ju161-2f.pdf>.
7. Pascual FH, Monteiro GC, Herán IS, Margarit BP, Izquierdo AY. Paraneoplastic syndromes of the nervous system. *Med* [Internet]. 2019;12(78):4616–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.013>.
8. Aroca ILZ, Monteiro GC, Margarit BP. Cerebellar diseases. *Med* [Internet]. 2019;12(77):4527–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.001>.
9. García Gómez R, Álvarez Fernández E, González Aragonese F, Cebollero Presmanes M, Moreno N, Arranz Arijá JA, et al. Carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón. Análisis de una serie de once casos en un hospital universitario. *Oncol*. 2006;29(8):17–24.
10. Ayala León SJ, Agüero MA, Gauna C, Ayala León M. Etiological factors and characterization of patients with lung cancer at the National Cancer Institute, Paraguay. *Rev Virtual la Soc Paraguaya Med Interna*. 2020;7(1):56–65.
11. Lin CS, Yao NS, Cheng MF, Lin SH. Ectopic ACTH syndrome associated with large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Am J Med Sci* [Internet]. 2007;334(6):487–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318068b25d>.
12. Gomes DC, Iglesias Fortes R, Piñero Gutiérrez FK, Rosales Pereira KA, Jesús Henriques LC, Dávila Alcalá EL, et al. Manifestación inusual de carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas. *Med Interna (Bucur)* [Internet]. 2017;33(4):244–50. Available from: <http://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/444/437>.
13. Beauvillain de Montreuil C, Rouger A. Síndrome paraneoplásico y otorrinolaringología. *EMC - Otorrinolaringol*. 2016;45(2):1–10.
14. Lee C, Arce Aranda C, Adé Torrent M, Leiva A, Flor R, Soskin Reidman A, et al. Mediastinoscopy Cervical Standard for the Diagnosis of Mediastinal Disease. *Cir Paraguaya*. 2018;42(3):12–7.
15. Bertschi LA. Concentration and Volume: Understanding Sodium and Water in the Body. *AJN, Am J Nurs*. 2020;120(1):51–6.
16. Munárriz P, Goñi Iriarte M, Toni M, Rojo J, Farga L. Diabetes insípida como forma de presentación atípica de un adenocarcinoma de pulmón. *Endocrinol Y Nutr*. 2010;57(7):337–9.