

Degeneración cerebelosa paraneoplásica reveladora del cáncer de pulmón

Paraneoplastic Cerebellar Degeneration Revealing Lung Cancer

Adil, Zegmout¹; Hanane, Asri²; Anis, Rafik²; Ahmed, Zahir Lakhal³; Hicham Souhi²; Hanane, El Ouazzani²; Ismail, Abderrahmane Rhorfi²

Recibido: 26/05/2024

Aceptado: 23/10/2024

Correspondencia

Adil Zegmout. E-mail:
adilzgmt@gmail.com

RESUMEN

La degeneración cerebelosa paraneoplásica es un síndrome neurológico raro, definido por la aparición aguda o subaguda de un síndrome neurológico asociado con cáncer. El pronóstico suele ser muy desfavorable. Presentamos el caso de un paciente de 55 años con un carcinoma bronquial de células pequeñas revelado por una degeneración cerebelosa paraneoplásica. Lo notable en nuestro caso es la mejoría significativa del estado neurológico posterior al tratamiento del tumor, lo que sugiere la posibilidad de una reversión de los síntomas neurológicos en respuesta a terapias dirigidas a tumores quimio-sensibles, como los carcinomas bronquiales de células pequeñas.

Palabras clave: Degeneración cerebelosa paraneoplásica; Carcinoma bronquial de células pequeñas; Pronóstico.

ABSTRACT

Paraneoplastic cerebellar degeneration is a rare neurological syndrome characterized by the acute or subacute onset of neurological symptoms associated with cancer. The prognosis is often poor. We report the case of a 55-year-old patient with small cell lung carcinoma revealed by paraneoplastic cerebellar degeneration. Our case is notable for the significant improvement in the neurological status following tumor treatment, suggesting that neurological symptoms may regress in response to targeted therapies for chemosensitive tumors such as small cell lung carcinomas.

Key words: Paraneoplastic cerebellar degeneration; Small cell lung carcinoma; Prognosis.

INTRODUCCIÓN

La degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP) se refiere a la aparición aguda o subaguda de un síndrome neurológico asociado con cáncer.¹ Se trata de afecciones raras cuya incidencia y prevalencia son todavía poco claras.² En la mayoría de

los casos, los trastornos neurológicos preceden al descubrimiento del tumor primario.

A pesar de los tratamientos radicales dirigidos al cáncer subyacente, el pronóstico neurológico de los síndromes paraneoplásicos como la DCP suele ser desfavorable, especialmente en aquellos casos mediados por anticuerpos onconeuronales.³ Sin embargo, en

¹ Facultad de Medicina y Farmacia de Casablanca, Marruecos; Servicio de neumología, Hospital Militar Mohammed V, Rabat, Marruecos.

² Servicio de neumología, Hospital Militar Mohammed V, Rabat, Marruecos.

³ Escuela Superior Rey Fahd de Traducción, Tánger, Marruecos.

nuestro caso, el tratamiento quimioterápico condujo a una rápida mejoría clínica, lo que constituye una respuesta inusual en la mayoría de los síndromes paraneoplásicos y subraya la particularidad de este caso. Es bien conocido que los carcinomas bronquiales de células pequeñas (CPCP) presentan una notable sensibilidad inicial a la quimioterapia, lo que tiene como resultado una reducción significativa de las masas tumorales. Esta sensibilidad podría estar relacionada con la mejoría clínica observada en nuestro paciente, aunque esto requiere una confirmación adicional.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente de 55 años con antecedentes de inestabilidad en la marcha que se había manifestado durante un año, con un deterioro gradual en su condición. Durante el examen neurológico, se observó la presencia de disartria, marcha atáxica con un aumento del polígono de sustentación, así como dismetría y adiadocinesia bilateral y simétrica en los cuatro miembros. Este cuadro clínico se presentaba en un paciente fumador crónico, asintomático en el aspecto respiratorio y con un estado general conservado. La resonancia magnética cerebral inicial no reveló anomalías, por lo que se descartó la presencia de un proceso tumoral. Los niveles de vitaminas E y B12, así como las hormonas tiroideas, se encontraban dentro de los rangos normales. Además, los resultados del análisis inmunológico fueron negativos. Sin embargo, la búsqueda específica de anticuerpos onconeuronales reveló la presencia de anticuerpos anti-Hu positivos.

La tomografía computarizada de tórax reveló la presencia de un proceso lesional pulmonar en el lóbulo inferior derecho (en la región del nelson) con contornos irregulares

que se realizaron después de la inyección del medio de contraste, con dimensiones de $41 \times 29 \times 53$ mm (transversal \times antero-posterior \times altura) y múltiples adenopatías mediastínicas en las cadenas 4R y 6 (Figura 1 A). Aunque la broncoscopia fue normal, las biopsias pulmonares guiadas por escáner mostraron células pequeñas de cáncer de pulmón (Figura 2).

La asociación de un cuadro clínico sugestivo, cronológicamente relacionado con un cáncer de pulmón, junto con la presencia de anticuerpos anti-Hu, permitió establecer el diagnóstico de una DCP. La tomografía por emisión de positrones (TEP) objetiva la masa parenquimatosa pulmonar hipermetabólica en el nelson derecho, sin hipermetabolismo ganglionar patológico en el mediastino y sin otros focos hipermetabólicos patológicos sospechosos en el resto de las estructuras exploradas (véase Figura 1 B).

El paciente recibió un tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia de manera concomitante. La quimioterapia se administró en ciclos de tres semanas, con cisplatino ($75-80$ mg/m², por vía intravenosa, el día 1) y etopósido ($100-120$ mg/m², por vía intravenosa, los días 1-3), y se completan cuatro ciclos. En paralelo, el paciente fue tratado con radioterapia torácica siguiendo un esquema de 45 Gy, fraccionados en 1,5 Gy por sesión, dos veces al día durante tres semanas. La evaluación posterior, después de cuatro ciclos de quimioterapia, mostró una reducción en el tamaño del tumor (véase Figura 1 C), acompañada de una mejora notable en el estado neurológico del paciente: su marcha se volvió más estable y pudo mantener su autonomía con una buena calidad de vida. El paciente recibió posteriormente radioterapia cerebral profiláctica.

DISCUSIÓN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son manifestaciones neurológicas asociadas con un

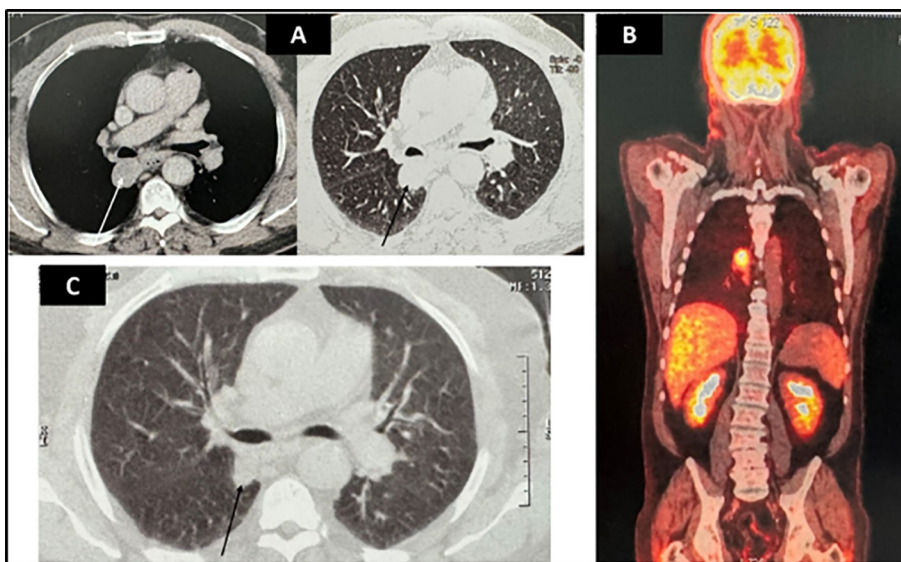


Figura 1. A. Tomografía computarizada de tórax en secciones mediastínicas y parenquimatosas reveló la presencia de un proceso lesional pulmonar en el lóbulo inferior derecho (flechas). B. La tomografía por emisión de positrones (TEP) objetiva la masa parenquimatosa pulmonar hipermetabólica en el nelson derecho, sin hipermetabolismo patológicos sospechosos en el resto de las estructuras exploradas. C. Tomografía computarizada de control muestra una regresión de la masa tumoral (flecha).

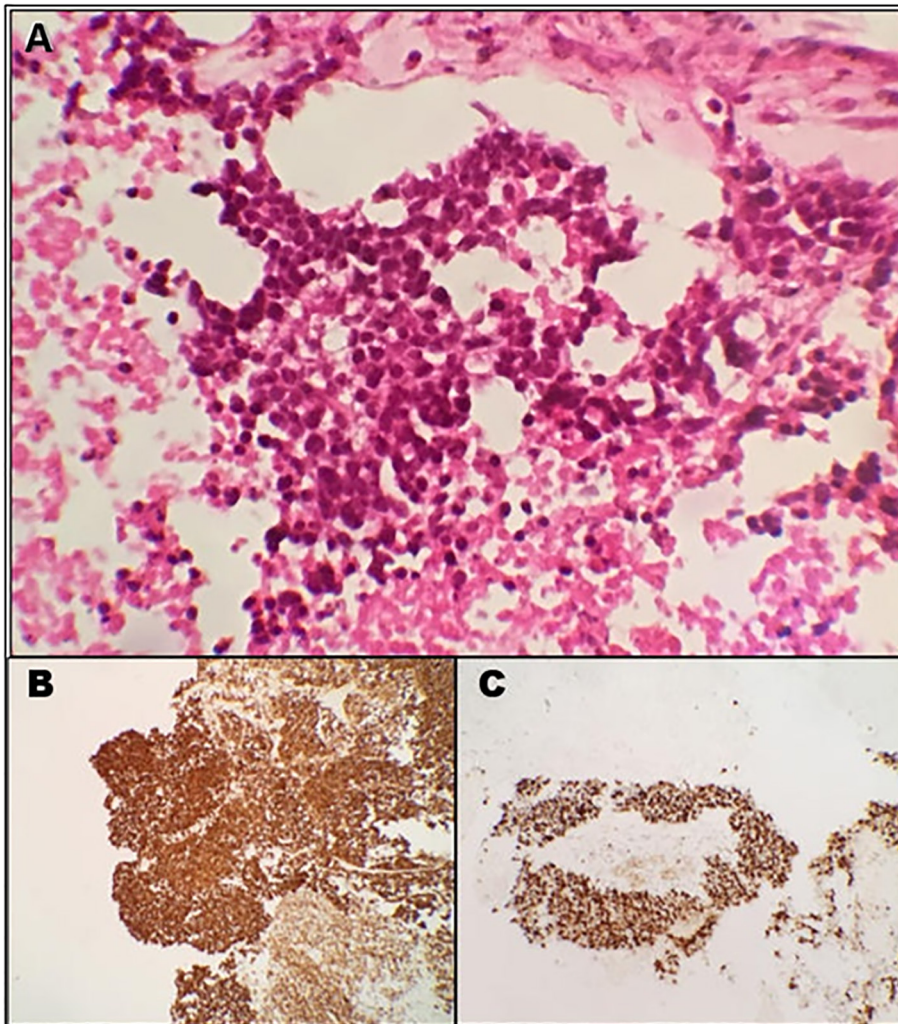


Figura 2. Estudio histológico. A. Proliferación tumoral escasamente diferenciada, playas hechas de pequeñas células tumorales de basófilos con núcleos oscuros hiper cromáticos (ET GX400). B. Expresión de sinaptofisina por las células tumorales. C. El índice de proliferación Ki67 es alto.

cáncer y que no se explican ni por invasión del sistema nervioso por células tumorales ni por causas iatrogénicas, metabólicas, infecciosas o carenciales. Pueden afectar tanto al sistema nervioso central como al periférico o a la unión neuromuscular.² Se trata de afecciones raras que preceden al descubrimiento de un cáncer en cerca del 65% de los casos¹ y cuya incidencia y prevalencia aún son poco conocidas; la estimación de las DCP es de 2 por cada 1000 casos.³ Sin embargo, la mayoría de las estimaciones provienen de centros de referencia y no de estudios epidemiológicos. Durante un período de diez años, un consorcio europeo de once países solamente identificó novecientos pacientes con SNP.² La DCP puede afectar tanto a hombres como a mujeres, y la distribución de los casos entre

hombres y mujeres puede variar en función del tipo de tumor asociado.

La fisiopatología de las DCP no está completamente establecida, pero parece que algunos autoanticuerpos dirigidos contra las células tumorales podrían interactuar con las células del sistema nervioso.⁴ Durante los últimos 20 años, la identificación de los anticuerpos onconeuronales ha marcado un avance importante que respalda la hipótesis de un mecanismo autoinmune. Su presencia sugiere el carácter paraneoplásico del cuadro neurológico y orienta la búsqueda del cáncer según el tipo de anticuerpo identificado. El CPCP es una variedad neuroendocrina. Estas neoplasias están asociadas con una diferenciación neuroendocrina, caracterizada por la expresión de marcadores específicos como el *achaete-scute*

homologue 1 (Ascl1) y la proteína asociada al insulino-1 (INSM1), que desempeñan un papel clave en la biología y patología de las células neuroendocrinas. Además, se ha demostrado que un subgrupo de estos tumores muestra actividad humoral, lo que puede explicar algunas manifestaciones clínicas debido a la liberación de aminas neuroendocrinas en la circulación sanguínea, como la arginina vasopresina o el péptido liberador de gastrina.^{5,6} La DCP está comúnmente asociada con anticuerpos anti-Yo en mujeres con tumores malignos de ovario⁷, y con anticuerpos anti-Tr en pacientes con linfoma de Hodgkin⁸. Los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas pueden desarrollar varias respuestas inmunitarias en asociación con las DPC. En este contexto, hasta un 41% de los pacientes desarrollan anticuerpos anti-VGCC; un 23% desarrollan anticuerpos anti-Hu, y una minoría desarrolla otros anticuerpos, como anticuerpos anti-PCA2, anti-Ri, anti-mGluR1, anti-Zic4, anti-Ma, Anti-CV2/CRMP5 y anti-ANNA3.⁹ Estos anticuerpos pueden estar presentes tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo.

Si bien los CPCP son frecuentemente asociados a los SNP, no son los únicos tumores responsables de estos síndromes. Tumores como el carcinoma de mama o los linfomas también pueden inducir SNP. Además, aunque el tratamiento del tumor subyacente puede mejorar los síntomas, en muchos casos, especialmente cuando los anticuerpos involucrados son intracelulares, los síntomas sistémicos pueden persistir a pesar de la remisión del tumor.

La DCP puede preceder con frecuencia la aparición del cáncer en unos meses e, incluso, en uno o dos años. Su inicio suele ser subagudo, pero, a veces, puede ser más agudo. Por lo general, los síntomas aparecen en pocas semanas o meses, pero, en algunas ocasiones, en pocos días o incluso horas, de manera pseudovasculár. La sintomatología clínica típica incluye un síndrome cerebeloso estático y cinético bilateral, y puede observarse disartria, vértigo y nistagmo.⁹ La imagen cerebral puede ser normal al principio, pero, después de varios meses de evolución, puede mostrar atrofia cerebelosa con dilatación del cuarto ventrículo, sin afectación del tronco cerebral.

El diagnóstico de los SNP se clasifica como cierto, probable o posible según los criterios que permiten evaluar el nivel de convicción que vincula el trastorno neurológico observado con un tumor conocido o sospechado.¹⁰ Es crucial establecer la relación entre una sintomatología neurológica sugestiva y la presencia de anticuerpos onconeuronales o la evidencia de un

cáncer subyacente. Aproximadamente, el 50% de los casos no presentan anticuerpos onconeuronales identificables. Por lo tanto, la ausencia de anticuerpos onconeuronales no descarta el diagnóstico de SNP. En este caso, el diagnóstico de SNP se basa en la asociación de una clínica sugestiva cronológicamente relacionada con un cáncer, tal como se observa en nuestro caso.

El tratamiento de las DCP se basa principalmente en el tratamiento del tumor primario, lo cual es fundamental, especialmente cuando se trata de un síndrome paraneoplásico asociado a un anticuerpo dependiente de un antígeno de membrana. Sin embargo, en caso de falta de respuesta al tratamiento del tumor, se pueden considerar opciones inmunosupresoras. Los corticosteroides, las inmunoglobulinas humanas en dosis altas por vía intravenosa, los intercambios plasmáticos, el tacrolimus y, más recientemente, el rituximab, son terapias que se han utilizado, aunque su eficacia suele ser limitada en los SNP, especialmente los de naturaleza central, sobre todo si el antígeno es intracelular y no de membrana.¹¹

El pronóstico neurológico de los pacientes con DCP es desfavorable incluso después del tratamiento radical del tumor en cuestión. La persistencia de estos síntomas tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. De hecho, menos del 10% de ellos son capaces de caminar sin ayuda. Además, se ha informado un tiempo mediano de supervivencia de apenas 22 meses.¹² En el caso de nuestro paciente, el diagnóstico temprano de DCP permitió identificar un carcinoma de pulmón de células pequeñas en un estadio localizado. Esto facilitó brindar al paciente la mejor oportunidad de tratamiento, a pesar del pronóstico reservado asociado con este tipo histológico de cáncer. Es importante destacar que nuestra observación es notable por la mejoría del estado neurológico después del tratamiento del tumor. Este caso sugiere que los síntomas neurológicos de la DCP pueden mejorar en pacientes con carcinoma de células pequeñas debido a la alta sensibilidad de estos tumores a la quimioterapia, lo que permite una reducción significativa de la carga tumoral y, consecuentemente, una posible mejora en las manifestaciones clínicas.

CONCLUSIÓN

El caso presentado resalta la importancia de considerar un CPCP en pacientes con síntomas neurológicos atípicos, como los observados en la DCP. Lo notable en este caso es la mejora neuro-

lógica significativa tras el tratamiento del tumor, lo que sugiere que, en ciertos casos, los síntomas paraneoplásicos pueden responder favorablemente al tratamiento oncológico dirigido, especialmente cuando la neoplasia es sensible a la quimioterapia. Este caso subraya la importancia de un diagnóstico temprano y de un tratamiento adecuado en la evolución de los SNP asociados a tumores quimiosensibles, como el CPCP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Didelot A, Honnorat J. Les syndromes neurologiques paranéoplasiques [Paraneoplastic neurological syndromes]. *Rev Med Interne*. 2011;32:605-11. French. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.09.007>.
2. Rosencher L, Maisonobe T, Lavole A, Milleron B, Ferroir JP. Syndrome neurologique paranéoplasique à anticorps anti-CV2/CRMP5 révélateur d'un cancer bronchique à petites cellules. Efficacité du traitement du cancer bronchique [Neurologic paraneoplastic syndrome with anti-CV2/CRMP5 antibodies revealing a small cell lung cancer. Effectiveness of the lung cancer treatment]. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168:371-4. French. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2011.07.016>.
3. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:732-7. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f189dc>.
4. Chaabane K, Turki E, Zouari F, Charfi S, Guermazi M, Mhiri C. Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique révélant un cancer du sein : à propos d'un cas [Paraneoplastic cerebellar degeneration as the presenting manifestation of breast carcinoma: a case report]. *Rev Med Interne*. 2013;34:713-5. French. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.005>.
5. Coulson JM, Stanley J, Staff D, Woll PJ. 599 Evaluation of vasopressin (AVP) and V1a receptor expression in SCLC cell lines: Potential for an autocrine growth loop? *Lung Cancer*. 1997;Supplement 1(18):154.
6. Ito T, Kudoh S, Fujino K, Sanada M, et al. Pulmonary Neuroendocrine Cells and Small Cell Lung Carcinoma: Immunohistochemical Study Focusing on Mechanisms of Neuroendocrine Differentiation. *Acta Histochem Cytochem*. 2022;55:75-83. <https://doi.org/10.1267/ahc.22-00031>.
7. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology*. 2000;55:713-5. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.5.713>.
8. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology*. 2003;60:230-4. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000041495.87539.98>.
9. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *The Lancet Neurology*. 2008;7:327-40. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70060-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70060-7).
10. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135-40. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034447>.
11. Esposito M, Penza P, Orefice G, Pagano A, Parente E, Abbadessa A, Bonavita V. Successful treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration with Rituximab. *J Neurooncol*. 2008;86:363-4. <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9479-z>.
12. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G; PNS Euronetwork. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol*. 2010;67:330-5. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.341>.