

Pablo Demelo-Rodríguez<sup>a,\*</sup>, María Olmedo Samperio<sup>a</sup>,  
Daniel Germán Gaitán Tocora<sup>a</sup>, Juan Carlos Cano Ballesteros<sup>a</sup>  
y Juan Antonio Andueza Lillo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [pbdemelo@hotmail.com](mailto:pbdemelo@hotmail.com) (P. Demelo-Rodríguez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.03.015>

## Degeneración cerebelosa paraneoplásica asociada a carcinoma neuroendocrino mediastínico de células pequeñas



### Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with small cell neuroendocrine mediastinal carcinoma

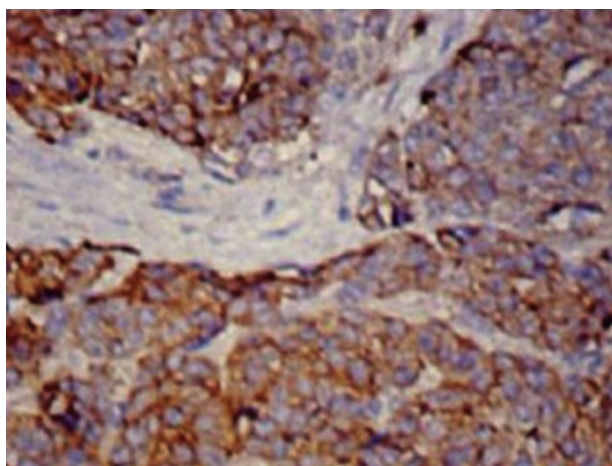
Sr. Director:

Presentamos el caso de una mujer de 69 años que ingresa por síndrome constitucional acompañado de inestabilidad, vómitos, temblor y diplopía de 7 meses de evolución. Además, desde hacía un mes refería disnea y cambios en la voz. En la exploración presentaba voz bitonal con marcha atáxica y dismetría con temblor intencional en extremidad superior izquierda. Se realizó una resonancia magnética (RM) cerebral que mostraba un pequeño infarto lacunar que no justificaba la clínica. El hemograma, bioquímica, proteinograma, inmunoglobulinas, perfil tiroideo, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina E y folato eran normales. Así mismo las serologías de VIH, hepatitis, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, lúes y *Borrelia* fueron negativas. La citoquímica del líquido cefalorraquídeo tampoco mostró alteraciones. Respecto a los marcadores tumorales el antígeno carcinoembrionario y la enolasa neuroespecífica estaban aumentados con cifras de 30,4 ng/ml (0-5 ng/ml) y 21,7 ng/ml (0-16 ng/ml), respectivamente. La tomografía computarizada (TC) toracoabdominal informó de una masa en mediastino superior de 70 × 40 mm, que sugería de conglomerado adenopático. Ante la sospecha de un proceso inmunomediado se solicitaron anticuerpos antinucleares y anticuerpos onconeuronales que resultaron negativos, anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa (anti-GAD)

2,4 U/ml (0-5 U/ml), y anticuerpos antirreceptor de acetil-colina 0,01 nmol/l (0-0,1 nmol/l). En la tomografía por emisión de positrones con glucosa-<sup>18</sup>flúor la masa tuvo captación que orientaba a un origen neoplásico, así que se tomó biopsia mediante mediatinoscopia. El resultado anatomopatológico fue de carcinoma neuroendocrino tímico de células pequeñas positivo a cromogranina y sinaptofisina (fig. 1). Como estudio de extensión se hizo una gammagrafía con <sup>111</sup>indio-pentetreotido (octreoscan) con captación del carcinoma y metástasis ganglionares supraclaviculares. Se trató mediante resección quirúrgica y quimioterapia consistente en carboplatino y etopósido con remisión completa, y la práctica resolución del cuadro neurológico, persistiendo temblor de reposo.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias raras que normalmente se localizan en tracto gastrointestinal si bien pueden darse en pulmón, timo, ovario y tejido no parenquimatoso. Los TNE tímicos representan menos del 5% de los tumores mediastínicos<sup>1</sup>. Aproximadamente el 30% de los TNE son malignos, aunque aumenta hasta el 82% cuando su localización es tímica<sup>1</sup>. Se manifiestan como una masa mediastínica afectando a adultos en la 4.<sup>a</sup>-5.<sup>a</sup> década de la vida, siendo 3 veces más frecuentes en los varones<sup>2</sup>. Además de la clínica local que comprende desde disfonía o disnea hasta síndrome de vena cava superior, un tercio presenta síntomas endocrinos, asociándose con el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples. Aunque la TC, RM y la gammagrafía con <sup>123</sup>I-metayodobencilguanidina son útiles, el octreoscan es la exploración más sensible (71-100%) para detectar los TNE, dependiendo de los receptores de somatostatina que expresen. Histopatológicamente muestran nidos celulares con tractos fibrovasculares y positividad a los marcadores neuroendocrinos como la cromogranina, sinaptofisina y neuroenolasa. La degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP) constituye el síndrome neurológico paraneoplásico más frecuente. En un 18-50% no se identifican anticuerpos<sup>3</sup> y en fases precoces de la enfermedad, la RM es normal<sup>4</sup>. Se asocia a diversas neoplasias entre ellas los TNE, incluidos los tímicos<sup>5</sup>.

Nuestro caso fue catalogado de DCP seronegativa asociada a TNE tímico, dada la respuesta favorable al tratamiento específico del carcinoma.



**Figura 1.** Preparación histológica a 30 aumentos con inmunotinción de cromogranina en la que se observan los nidos de células del tumor separados por tractos fibrovasculares.

## Bibliografía

- Duh QY, Hybarger CP, Geist R, Gamsu G, Goodman PC, Gooding GA, et al. Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Am J Surg*. 1987;154:142-8.
- Suster S, Moran CA. Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum. *Am J Clin Pathol*. 2001;115:17-27.
- Ducray F, Demarquay G, Graus F, Decullier E, Antoine JC, Giometto B, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: The PNS Euronetwork experience. *Eur J Neurol*. 2014;21:731-5.
- Pfiffner TJ, Jani R, Mechtler L. Neuro-oncological disorders of the cerebellum. *Neurol Clin*. 2014;32:913-41.
- Bataller L, Valero C, Díaz R, Froufe A, García-Zarza A, Ribalta T, et al. Cerebellar ataxia associated with neuroendocrine thymic carcinoma and GAD antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:696-7.

José Luis Serrano-Martínez<sup>a,\*</sup>, Mónica Zamora-Pasadas<sup>a</sup>  
y María Redondo-Orts<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>b</sup> Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jserranomi@gmail.com](mailto:jserranomi@gmail.com)

(J.L. Serrano-Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.03.011>

## Asma corticodependiente: nuestra experiencia clínica



### Cortico-dependent Asthma: Our Clinical Experience

Sr. Director:

Habitualmente se define asma corticodependiente como la necesidad diaria de medicación oral con corticoides<sup>1</sup>. Sin embargo, esta definición es ambigua en exceso, ya que incluye pacientes que reciben este tratamiento con escasa mejoría, y pacientes que responden a esta terapia (con un grado de respuesta variable). El estudio GOAL demostró que solo el 7% de los pacientes que no habían alcanzado el control con una dosis máxima de fluticasona/salmeterol lo lograban después de una pauta con esteroides orales<sup>2</sup>. A pesar de su relevancia se ha investigado poco esta forma clínica. Presentamos el caso de una paciente con asma corticodependiente y revisamos el manejo y evolución de todos los asmáticos corticodependientes seguidos en una consulta especializada (10/475).

Una mujer de 69 años, no fumadora, diagnosticada de asma no alérgica, de inicio tardío, IgE 770 UK/l, 900 eosinófilos/mm<sup>3</sup>, FENO 31 ppb, inicialmente mal controlada con una combinación budesonida/formoterol a dosis máximas (test de control del asma [ACT] 15, una exacerbación grave en el año previo, FEV<sub>1</sub> 64% con test broncodilatador positivo). Como comorbilidades destacaban rinosinusitis y obesidad. El tratamiento con 30 mg de deflazacort durante 3 semanas logró que el ACT ascendiese a 23 y el FEV<sub>1</sub> alcanzase el 86%, pero al retirarlo el ACT retrocedió hasta 16 y el FEV<sub>1</sub> hasta el 67%. Se añadió tiotropio (18 µg al día) a la combinación fluticasona/salmeterol (500/50 µg) sin apreciarse cambios en el ACT, mientras que el FEV<sub>1</sub> alcanzó el 70%. En un segundo paso se cambió el tratamiento a fluticasona inhalada (1.000 µg al día), tiotropio (18 µg al día), e indacaterol (150 µg al día). Actualmente, la paciente está libre de exacerbaciones, su ACT es de 24 y el FEV<sub>1</sub> es del 79%.

Consideramos el diagnóstico de asma corticodependiente en pacientes no controlados y con obstrucción bronquial, a pesar del tratamiento con una combinación CI-LABA a dosis máximas. Además, se debía constatar que, después de 3-4 semanas de tratamiento con 30 mg de deflazacort, el FEV<sub>1</sub> se normalizaba —o al menos se situaba >70%— y ACT alcanzaba un valor ≥20. Asimismo, la suspensión del corticoide oral provocaba que la situación clínica y funcional fuese la misma que antes de su introducción.

### Características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes con asma corticodependiente

Las características clínicas de los pacientes con asma corticodependiente (10 de 475, regularmente seguidos en la consulta) dibujan una persona de mediana edad (49,2 ± 15,1 años) con debut tardío de los síntomas (7/10), intensa eosinofilia periférica (565,0 ± 286,8 eos/mm<sup>3</sup>) valores elevados de IgE (379,7 ± 357,3 UK/l), FENO (31,7 ± 13,2 ppb) e importante comorbilidad asociada (especialmente obesidad, rinosinusitis y poliposis). Permanecían sintomáticos y con obstrucción bronquial, no obstante estar utilizando correctamente combinaciones de corticoide

**Tabla 1**

Evolución clínica y cambios terapéuticos en los 10 pacientes diagnosticados de asma corticodependiente

	Inicial	Final
ACT	16,9 ± 3,8	22,5 ± 2,7
Exacerbaciones paciente/año	0,32	0
FEV <sub>1</sub> %	53,5 ± 14,2	76,4 ± 13,3
Corticoides orales	0	0
Omalizumab	0	2
LAMA	0	10
Indacaterol	0	7

ACT: test de control del asma; FEV<sub>1</sub>%: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; LAMA: anticolinérgicos de larga duración.

inhalado y LABA a dosis máximas. Sin embargo, solo 2 pacientes desarrollaron 2 o más exacerbaciones graves en un año. Parece, pues, que el tratamiento estándar puede, en la mayoría de los casos, evitar las exacerbaciones, pero no controlar totalmente los síntomas o normalizar la función pulmonar. Esto se consiguió en todos los casos con la adición de un corticoide oral, tratamiento inaceptable por los efectos adversos que conlleva.

La estrategia terapéutica seguida en estos pacientes fue llevada a cabo por el mismo neumólogo y consistió, en primer lugar, en la adición de omalizumab en los casos en los que persistían exacerbaciones graves. Los resultados obtenidos en los 2 pacientes en los que se pautó este fármaco, confirman su eficacia para reducir las agudizaciones, pero también su escaso efecto sobre la función pulmonar<sup>3</sup>. La persistencia de obstrucción bronquial puede explicar que no se alcanzase un óptimo control sintomático en muchos pacientes. En un segundo paso se añadió un LAMA, fármaco que ya ha mostrado su eficacia en este contexto clínico<sup>4</sup>. Con ello, mejoró la función pulmonar de los pacientes y su sintomatología, pero en 7 casos se consideró que ello era insuficiente y se decidió incorporar indacaterol, un potente broncodilatador de eficacia probada en EPOC, pero con el que hay poca experiencia en asma<sup>5</sup>. En conjunto, esta estrategia terapéutica consigue mejorar sustancialmente la función pulmonar y los síntomas (tabla 1) en pacientes asmáticos corticodependientes, evitando el empleo de esteroides orales.

### Autorías

Concepto y diseño del estudio, recopilación de datos, análisis de resultados, interpretación de los hallazgos y redacción del manuscrito: Pérez de Llano.

Diseño del estudio y adquisición de datos: García Rivero y Pallares.

Recopilación de datos: Mengual.

Análisis de los datos e interpretación de los resultados: Golpe.

### Conflicto de intereses

El Dr. Pérez de Llano ha recibido compensación económica de los laboratorios Novartis, Boehringer, Chiesi, Almirall, Esteve y Ferrer, por presentaciones en congresos médicos, asesoría y coordinación o participación en proyectos de investigación clínica. También ha