

## Pénfigo Paraneoplásico. A propósito de un caso

Elizabeth De Kok , Adriana Calebotta , Francisco González O, Elizabeth Ball ,Ana María Sáenz

Servicio de Dermatología y Sifilografía. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. I\_dekok@yahoo.com

### Resumen:

El pénfigo paraneoplásico se define como una enfermedad autoinmune con erupción ampollar polimorfa, úlceras mucocutáneas y neoplasia de base; distinta a otras variantes de pénfigo asociadas. Existen aproximadamente 150 casos reportados de pénfigo paraneoplásico. Presentamos el caso de una paciente donde se diagnostica un pénfigo paraneoplásico por los hallazgos clínicos e histopatológicos de piel y posteriormente se evidencia de base un linfoma linfocítico de células pequeñas. Se revisan los criterios diagnósticos y enfoque terapéutico.

**Palabras clave:** pénfigo paraneoplásico - linfoma.

### Abstracs

Pemphigus paraneoplastic is defined as an autoimmune disease with a polymorphous blister eruption, mucocutaneous ulcers and a basic neoplasm, different from other associated pemphigus variants. There are approximately 150 cases of pemphigus paraneoplastic reported. We present the case of a patient whose pemphigus paraneoplastic was diagnosed due to the clinical and histopathological dermatologic findings, later demonstrating a small-cell lymphoma. Diagnostic criteria and therapeutic approaches are revised.

**Key word:** pemphigus paraneoplastic - lymphoma

### Introducción

La asociación entre pénfigo y malignidad ha sido bien conocida por décadas. Se había notado que el pénfigo asociado con malignidad estaba caracterizado por pobre respuesta a los esteroides sistémicos y rápido deterioro de los pacientes; pero no fue hasta 1.990 que **Anhalt y colaboradores** describieron el pénfigo paraneoplásico como una enfermedad clínica e inmunológicamente definida <sup>(1)(2)</sup>. Presentamos el caso de una paciente donde se diagnostica un pénfigo paraneoplásico por los hallazgos clínicos e histopatológicos de piel y posteriormente se evidencia de base un linfoma linfocítico de células pequeñas.

### Caso Clínico

Paciente femenina de 31 años de edad, quien inicia enfermedad 4 meses previo a su ingreso cuando comienza a presentar úlceras dolorosas en mucosa oral asociado a eritema conjuntival bilateral, secreción

hialina en ojo izquierdo con sensación de arenilla y prurito vaginal por lo que consulta a ginecólogo quien planteando micosis superficial indica nistatina en óvulos, clotrimazol y fluconazol vía oral sin mejoría.

Dos meses después se asocian erosiones dolorosas en genitales, por lo que recibe múltiples tratamientos tópicos y sistémicos, incluyendo antimicóticos y antivirales, sin mejoría y con aparición de erupción papular pruriginosa en tórax y 1/3 proximal de extremidades, acude a nuestro centro y se decide su ingreso.

Al examen físico de ingreso presenta múltiples y profusas pápulas eritematovioláceas de diferentes formas y tamaños que confluyen formando placas de igual características distribuidas en tórax y 1/3 proximal de extremidades. Perionixis en 2º y 3º dedo de mano derecha.

En mucosas; hiperemia conjuntival con secreción blanquecina escasa, espesa, múltiples y profusas erosiones cubiertas por capa gruesa de fibrina en toda la mucosa oral incluyendo labios, lengua, paladar y faringe (Foto 1). Múltiples erosiones cubiertas con fibrina distribuidas en labios mayores y menores de genitales externos. Abdomen: tumor de consistencia pétreo que abarca, fosa ilíaca izquierda, hipogastrio, flanco izquierdo, mesogastrio y parte de fosa ilíaca derecha, no doloroso, de 23 x 17 cm. Ingresa con los diagnósticos de: 1.- Enfermedad de Behçet vs Liquen plano erosivo 2.- Erupción medicamentosa 3.- Tumor abdominal de etiología a precisar.

Foto 1. Múltiples erosiones cubiertas con capa gruesa de fibrina en labios, lengua y mucosa oral.



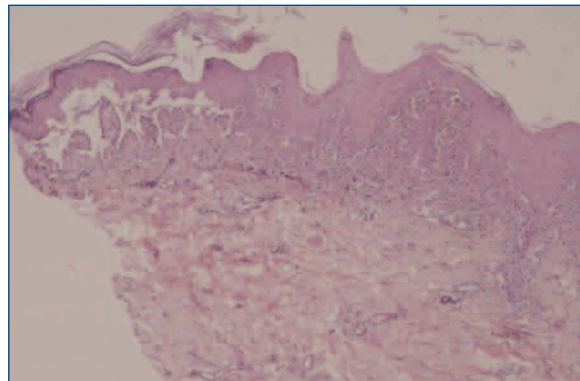
#### Paraclínicos

LDH: 218 U/ml (100-190). Serologías HIV, VDRL, Hepatitis B y C: negativas

Inmunorreumatológicos (anticardiolipinas, crioglobulinas, AntiDNA, complemento y ENA): DLN

Biopsia de piel (V de tórax): Ortoqueratosis laminar. Epitelio con acantosis. En un extremo del corte presencia de clivaje suprabasal con células acantolíticas e infiltrado mononuclear linfocitario con melanófagos en dermis superior. En el resto del corte, denso infiltrado mononuclear linfocitario en banda con presencia de melanófagos en dermis superior que se extiende a dermis media. Presencia de queratinocitos necróticos en epidermis, vacuolización de la basal y cuerpos apoptóticos en dermis papilar (Foto 2). Hallazgos altamente sugestivos de pénfigo paraneoplásico.

Foto 2. HE,40x :Ortoqueratosis laminar con 2 patrones histológicos, en el extremo izquierdo ampolla intraepidérmica suprabasal con células acantolíticas en su interior e infiltrado mononuclear en la base y en el extremo derecho dermatitis de interfase con patrón liquenoide.



Ecosonograma pélvico: Múltiples tumores pélvicos de aspecto sólido.

TAC abdominopélvico: Múltiples tumores retroperitoneales y adenopatías en cadenas ilíacas.

Estudio endoscópico de vías digestivas superiores: úlceras lineales que ocupan el 80% de la circunferencia del esófago con disminución del calibre, hallazgos cónsonos con Esofagitis más Estenosis esofágica. En vías digestivas inferiores; rectosigmoiditis y hemorroides internas.

Marcadores tumorales: Ca. 19.9: 55.24 (0-37) / Ca.125: 84.60 (0-35) / CEA: 3.54 (0-2.5) / AFP y HCG: DLN(dentro de límites normales).

#### Evolución:

Durante hospitalización presentó ampollas tensas de contenido claro en regiones palmoplantares y periumbilicales (Foto 3) (Foto 4), tomándose biopsia de ampollas para HE que reporta, dermatitis ampollar suprabasal intraepidérmica. Posteriormente se evidencian múltiples y profusas microvesículas de contenido seroso en hemiabdomen izquierdo por lo que se inician esteroides vía endovenosa (metilprednisolona a dosis equivalente a prednisona 1 mg/kg) con mejoría en las mismas. Lesiones en mucosa mejoran parcialmente con uso de colchicina vía oral y esteroides vía tópica.

Se realiza biopsia de tumor abdominal que reporta Linfoma linfocítico de células pequeñas y se constata infiltración de médula ósea por aspirado y biopsia de la misma.

En base a clínica e histopatología se realiza diagnóstico de pénfigo paraneoplásico, cumpliendo 2 de los criterios mayores (erupción cutánea polimorfa y

neoplasia interna concurrente) y sólo 1 de los criterios menores (acantolisis en biopsia de piel).

En conjunto con el servicio de Hematooncología se

Foto 3. Erupción liquenoide y ampollas palmoplantares



Foto 4. Ampollas tensas de contenido claro periumbilicales



inicia quimioterapia con esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) + Rituximab cada 21 días por 6 ciclos, del cual se cumplen 2 ciclos en nuestro servicio con mejoría en clínica dermatológica y disminución de tamaño del tumor abdominal (8 x 10 cm). Se decide su traslado a Medicina Interna donde fallece por complicaciones posteriores a toma de vía central (neumotórax y taponamiento cardíaco).

### Discusión

El pénfigo paraneoplásico se define como una enfermedad autoinmune con erupción ampollar polimorfa, úlceras mucocutáneas y neoplasia de base; distinta a otras variantes de pénfigo asociadas a neoplasias, como es el caso de pénfigo vulgar y timoma<sup>(1)(3)</sup>.

Existen aproximadamente 150 casos reportados de pénfigo paraneoplásico. Se observan casi exclusivamente en asociación con enfermedades linfoproliferativas de células B, y se ha asociado más comúnmente (80% de los casos) a linfoma de Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Castleman, sarcomas, timomas y macroglobulinemia de Waldenström y rara vez con tumores no linfoides (carcinoma pancreático, carcinoma broncogénico, carcinoma de mama intraductal) e incluso se ha reportado no asociado a malignidad.

El rango de edad para esta patología es entre 7 y 83 años, pero la mayoría de los pacientes se encuentran entre 45 y 70 años. En los casos de pacientes menores de 35 años, hay una predominancia de tumores sólidos. A pesar de que la mayoría ocurre en pacientes con diagnóstico de malignidad conocida, el pénfigo paraneoplásico puede preceder a patologías malignas.

En relación a la **patogénesis**, el pénfigo paraneoplásico, también llamado "Síndrome autoinmune multiorgánico paraneoplásico" se caracteriza por la combinación de autoinmunidad humoral y celular<sup>(4)(5)</sup>. Los mecanismos postulados son tres: 1. Una neoplasia de origen inmunológico, como el timoma, que puede causar disregulación del sistema inmune llevando a la producción de autoanticuerpos tipo pénfigo, 2. que algunos carcinomas pueden producir componentes antigénicos que hacen reacción cruzada con proteínas de la superficie celular de células epidérmicas llevando a una enfermedad inmunológica, 3. una reacción liquenoide sería el fenómeno paraneoplásico primario, y que los queratinocitos necróticos resultantes llevan a la respuesta humoral característica del pénfigo paraneoplásico a través de la diseminación de epítomos.

Existe una coexistencia de autoanticuerpos hacia las proteínas de los desmosomas y hemidesmosomas, las cuales median la adhesión intercelular y la adhesión a la membrana basal, respectivamente. Característicamente, hay anticuerpos dirigidos contra las proteínas de 250, 230, 210, 190 y 170 kDa.

Debido a que todas las proteínas de la familia de las plaquinas son de localización citoplasmática, se presume que éstos antígenos son inaccesibles a los autoanticuerpos en células intactas. Es por esto que se ha planteado el rol inicial en la patogénesis del pénfigo paraneoplásico de anticuerpos patogénicos a proteínas de transmembrana y se ha demostrado recientemente la presencia de autoanticuerpos antidesmogleina 1 y antidesmogleina 3, y también se ha sugerido un rol de la plectina, una proteína hemidesmosomal intracelular asociada con el antígeno 1 del pénfigoide ampollar<sup>(6)</sup>.

Se ha especulado la asociación con drogas como la fludarabina, interferón alfa y terapia con radiación<sup>(7)</sup> y se ha demostrado que el alelo DRB1\*03 se encuentra significativamente elevado en pacientes con pénfigo paraneoplásico, a diferencia de pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo donde se encuentran elevados DR4 y DR14<sup>(4)</sup>.

Las **manifestaciones clínicas mucosas** el principal hallazgo clínico del pénfigo paraneoplásico es la estomatitis intratable que causa erosiones y úlceras en la mucosa oral, que suele extenderse hasta el borde de los labios. Se observa casi en el 100% de los casos y suele ser el 1º síntoma de la enfermedad. Además del compromiso de la mucosa oral y labial, cualquier parte de la mucosa de la cavidad oral puede estar afectada, incluyendo encías, lengua, piso de la boca, paladar, úvula, amígdalas, orofaringe y nasofaringe; pudiendo afectar incluso esófago<sup>(8)</sup>, como en el caso de nuestra paciente. El compromiso de conjuntiva ocular está presente en 2/3 de los pacientes y puede ser tan severo que puede causar conjuntivitis pseudomembranosa, sinblefaron, y trastornos visuales importantes.

La manifestación **cutánea** más frecuente son ampollas tensas o flácidas con o sin erosiones.

También es frecuente observar lesiones liquenoides y tipo eritema multiforme (en diana).

El tronco y la porción proximal de las extremidades son las áreas más frecuentemente involucradas, observando también compromiso palmoplantar, genital y paroniquias.

El diagnóstico diferencial incluye eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, pénfigo vulgar, pénfigoide ampollar, pénfigoide cicatricial, enfermedad de Behçet, liquen plano erosivo, epidermolisis ampollar adquirida, dermatosis por IgA, dermatitis herpetiforme, erupción ampollar por drogas, dermatitis por radiación e infecciones micóticas y herpéticas<sup>(9)</sup>, habiéndose planteado las 4 primeras en nuestro caso.

En **pulmón**, pueden presentar anticuerpos contra componentes del epitelio traqueobronquial, llevando a complicaciones como infecciones pulmonares y bronquiolitis obliterans.

Los **hallazgos histológicos** incluyen acantolisis intraepidérmica, clivaje suprabasal, queratinocitos disqueratósicos, vacuolización de la membrana basal, exocitosis epidérmica de células inflamatorias e infiltrado dérmico superior en banda, de predominio linfocitario.

La acantolisis suprabasal y la formación de ampollas del pénfigo paraneoplásico son similares a las observables en el pénfigo vulgar, pero los hallazgos característicos del pénfigo vulgar de neutrófilos y eosinófilos en la dermis papilar y la espongirosis epidérmica eosinofílica no se observan en el pénfigo paraneoplásico<sup>(10)</sup>. Los hallazgos sugieren una superposición entre pénfigo vulgar y eritema multiforme, variabilidad que se debe a la coexistencia de autoinmunidad humoral y mediada por células dirigidos contra el epitelio.

Dentro de los **estudios inmunológicos**, la inmunofluorescencia directa de piel perilesional típicamente muestra depósitos de IgG policlona con o sin complemento en la superficie epitelial de las células (patrón intercelular en panal de abejas). El depósito puede ser lineal o granular y es frecuente el depósito en la membrana basal.

La inmunofluorescencia indirecta es altamente sensible y específica en esta patología y los estudios de inmunoprecipitación son considerados la prueba de oro en el pénfigo paraneoplásico, donde se observan anticuerpos policlonales que se unen a un complejo de polipéptidos de 250, 230, 210, 190 y 170 kDa; con IgG de las siguientes subclases en orden descendente: IgG1, IgG2, IgG4 e IgG3; en esófago de mono, piel y vejiga urinaria de rata, considerada ésta última la más específica (con falsos negativos de 25%, 83% de especificidad y 73% de sensibilidad)<sup>(3)(4)(11)</sup>.



El reconocimiento de por lo menos 2 de éstos antígenos es necesario para confirmar el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico.

Antígenos involucrados en el pénfigo paraneoplásico	
250 kDa	Desmoplaquina I
230 kDa	Antígeno 1 del Penfigoide Ampollar
210 kDa	Desmoplaquina II y envoplaquina
190 kDa	Periplaquina
170 kDa	Ag desconocido

Criterios diagnósticos (Camisa C, Helm TN, Liu YC. et al. J Am Acad Dermatol 1992;27:547-53)
<b>CRITERIOS MAYORES</b> <b>Erupción mucocutánea polimorfa</b> <b>Neoplasia interna concurrente</b> <b>Hallazgos séricos de inmunoprecipitación característicos</b>
<b>CRITERIOS MENORES</b> <b>Inmunofluorescencia indirecta positiva en epitelio de vejiga de rata</b> <b>Inmunofluorescencia directa positiva intercelular y en zona de membrana basal en piel perilesional</b> <b>Acantolisis en biopsia de piel en por lo menos un sitio anatómico involucrado</b>

DIAGNÓSTICO: 3 criterios mayores ó 2 mayores y 2 menores.<sup>(12)</sup>

El **tratamiento** del pénfigo paraneoplásico incluye 2 categorías: el tratamiento de la malignidad de base y el tratamiento del fenómeno autoinmune.

En tumores benignos y resecables, la resección del tumor suele estar acompañada de mejoría clínica y disminución en los niveles de anticuerpos. En casos de neoplasias malignas, no está usualmente asociados a mejoría en la actividad de la enfermedad y suele ser resistente a tratamientos. Y en pacientes que desarrollan afectación pulmonar, principalmente bronquiolitis obliterans, el pronóstico es realmente pobre.

Entre los tratamientos utilizados está prednisona y ciclosporina en combinación, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil, oro, plasmaferesis, Inmunoglobulina endovenosa y ciclofosfamida inmunoblata a altas dosis sin rescate de células madres.

La mortalidad alcanza hasta un 90% de los casos, y en su amplia mayoría es secundaria a infecciones o falla respiratoria.

### Referencias Bibliográficas

- Anhalt G.J., Kim S.C., Stanley J.R. et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 1990;323:1729-1735.
- Robinson N., Hashimoto T., Amagai M., Chan L. The new pemphigus variants. J Am Acad Dermatol 1999;40:649-71.
- Beutner E., Pelton S., Hashimoto T. et al. A nonfatal case and 2 fatal cases of paraneoplastic pemphigus: Can a complement indirect immunofluorescent test help to identify fatal "group A" paraneoplastic pemphigus cases?. J Am Acad Dermatol 2002;47:841-51
- Nguyen V.T., Ndoye A., Bassler K. et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanism of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. Arch Dermatol 2001;137:193-206.
- Pizarro A., Fonseca E. Pénfigo paraneoplásico. Piel 1993;8:485-487
- Anhalt G.J. Paraneoplastic pemphigus: the role of tumours and drugs. Br J Dermatol 2001 Jun;144(6):1102-4.
- Martel P., Loiseau P., Joly P., et al. Paraneoplastic pemphigus is associated with the DRB1\*03 allele. J Autoimmun 2003;20:91-95.
- Sklavounou A., Laskaris G. Paraneoplastic pamphigus: a review. Oral Oncol 1998;34(6):437-440.
- Yeh S.W., Ahmed B., Sami N., Ahmed R. Blistering disorders: diagnosis and treatment. Dermatol Ther 2003;16(3):214-230
- Arash K.A., Ming H. Paraneoplastic pemphigus. Int J Dermatol. 2001 Jun;40(6):367-72.
- Hashimoto T. Immunopathology of paraneoplastic pemphigus. Clin Dermatol. 2001 Nov-Dec;19(6):675-82.
- Camisa C, Helm TN, Liu YC, et al. Paraneoplastic pemphigus: a report of three cases including one long-term survivor. J Am Acad Dermatol 1992;27(4):547-53.