

Pénfigo paraneoplásico secundario a cáncer renal. Reporte de caso y revisión de la literatura

Paraneoplastic pemphigus secondary to renal cancer. Case report and literature review

Naomi Harue Domínguez Wakida,¹ Luis Guillermo Moreno Madrigal,² Adriana Miguel Álvarez³ y Blanca Sinahí García Aguilar⁴

1 Médico residente del Servicio de Medicina Interna

2 Especialista en Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna

3 Médico residente del Servicio de Medicina Interna

4 Especialista en anatomía patológica, Servicio de Anatomía Patológica

Hospital General Regional núm. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

RESUMEN

El pénfigo paraneoplásico es parte del grupo de enfermedades ampollosas autoinmunitarias secundarias a neoplasias, que afecta tanto a la piel como a los órganos internos, también se le conoce como síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico. Se puede acompañar de afectación a otros órganos, entre ellos el epitelio respiratorio. La mejoría de las lesiones dermatológicas se ha visto en tumores resecables. El tratamiento definitivo es el manejo de la neoplasia de base, se puede indicar combinación de esteroides e inmunosupresores como otras opciones de terapia. Tiene mal pronóstico, con una tasa de mortalidad de 90%. Presentamos el caso clínico de un paciente en la séptima década de la vida, hospitalizado inicialmente por complicaciones de infección urinaria, en quien se agregaron lesiones compatibles con pénfigo durante su evolución hospitalaria. Además, se identificó una neoplasia renal de la que eventualmente se confirmó de naturaleza maligna.

PALABRAS CLAVE: *pénfigo, síndrome paraneoplásico, carcinoma de células renales, estomatitis.*

Introducción

El pénfigo paraneoplásico es parte del grupo de enfermedades ampollosas autoinmunitarias secundarias a neoplasias, que afecta tanto a la piel como a los órganos internos, también se le conoce como síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico.^{1,2} En general es más frecuente en linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y enfermedad de Castleman.¹ Se han reportado pocos casos asociados a tumores no hematológicos (8.6%), y entre éstos, a tumores renales.² Presentamos el caso clínico de un paciente en la séptima década de la vida,

ABSTRACT

Paraneoplastic pemphigus is an autoimmune blistering diseases secondary to internal neoplasms, known as paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. Other organs can be involved, including the respiratory epithelium. Improvement of dermatological lesions has been observed after excision of the tumor. The definitive treatment is the management of the underlying neoplasm, a combination of steroids and immunosuppressors. The prognosis is poor, with a mortality of 90%. We report a 65-year-old male hospitalized for complications of urinary tract infection, with pemphigus and a renal malignant neoplasm.

KEYWORDS: *pemphigus, paraneoplastic syndromes, carcinoma, renal cell, stomatitis.*

hospitalizado inicialmente por complicaciones de infección urinaria, en quien se agregaron lesiones compatibles con pénfigo durante su evolución hospitalaria. Además, se identificó una neoplasia renal, cuya naturaleza maligna se confirmó eventualmente.

Caso clínico

Exponemos el caso de un hombre de 65 años, con antecedente de diabetes tipo 2 e historia de un año con hematuria, además de pérdida de peso involuntaria de aproximadamente 25 kg en los últimos dos meses. Acu-

CORRESPONDENCIA

Dra. Naomi Harue Domínguez Wakida ■ naomi-wakichan@hotmail.com ■ Teléfono: 55 2677 7012
Hospital General Regional Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, Gabriel Mancera 222, Colonia Del Valle Norte, C.P. 03103, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México



Figura 1. Lesiones orales con erosiones y costras.

dió a nuestro hospital por síndrome confusional agudo. Ingresó a hospitalización porque además se encontraba con hipotensión arterial, fiebre y taquicardia, se identificó infección de vías urinarias como causa del cuadro clínico mencionado. Sin embargo, en la exploración física se detectó una tumoración palpable en el hemiabdomen derecho, así como signo de Giordano positivo derecho. Durante su hospitalización se agregó la aparición de una dermatosis localizada en los labios, la cavidad oral y la retrofaringe, de inicio agudo, caracterizada por erosiones dolorosas, cubiertas por costra hemática, que condicionaban disfagia (figura 1). En el reporte de biopsia incisional del labio inferior se observó acantólisis suprabasal, con presencia de eosinófilos y neutrófilos en su interior, con importante cantidad de células inflamatorias (figura 2). La tomografía abdominal contrastada, solicitada por la aparente tumoración mencionada, reveló el riñón derecho con lesión de aspecto neoplásico, de $13.8 \times 9.9 \times 9.3$ cm, dependiente del polo inferior, de contenido heterogéneo, con zonas sólidas, quísticas y algunas calcificaciones (figura 3). Los hallazgos en la imagen sugerían un carcinoma renal de células claras, sin embargo, no se hizo biopsia renal debido a las limitaciones de recursos en nuestro medio. Por los hallazgos clínicos y en pruebas complementarias, el paciente fue diagnosticado con pénfigo paraneoplásico oral asociado a probable cáncer renal.

Presentó choque séptico, por lo que desde su ingreso ameritó manejo antibiótico urgente, fármacos vasopresores y medidas de sostén, con posterior remisión del proceso infeccioso. La inmunoprecipitación y la tinción con inmunofluorescencia indirecta en epitelio de vejiga de rata, como parte del protocolo de estudio de la dermatosis,



Figura 2. Acantólisis suprabasal.

no se pudieron realizar también debido a limitaciones de recursos. Las lesiones mucocutáneas tuvieron mejoría parcial con uso de hidrocortisona, 100 mg vía intravenosa cada 12 horas, con esto se logró darlo de alta eventualmente. Sin embargo, 10 días después acudió a consulta

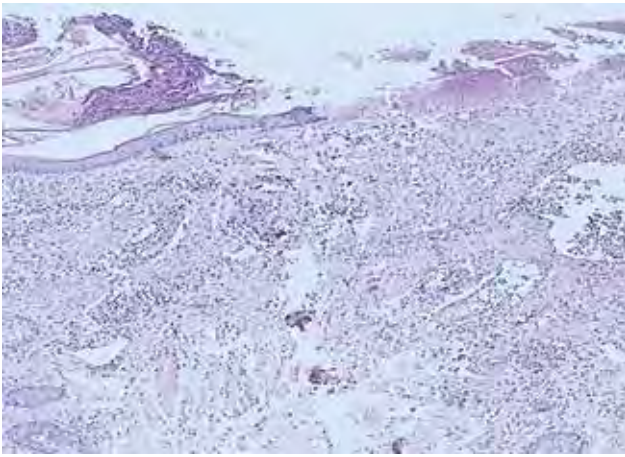


Figura 3. La tomografía abdominal contrastada reveló el riñón derecho con aspecto neoplásico.

de seguimiento en el Servicio de Dermatología de nuestro hospital, con recurrencia de la dermatosis, por lo que se indicaron esteroides orales. Además, fue referido a un hospital de oncología, donde se confirmó el diagnóstico de cáncer renal derecho (estadio T4 N1 M0), pero se le consideró no candidato a tratamiento quirúrgico porque se trataba de una enfermedad localmente avanzada. Falleció en dicho hospital por complicaciones del padecimiento neoplásico, aproximadamente tres meses después de que fue egresado de nuestro nosocomio.

Discusión

El pénfigo paraneoplásico se ha relacionado principalmente con neoplasias linfoproliferativas en 84% (linfoma no Hodgkin 38.4%, leucemia linfocítica crónica 18.4%, enfermedad de Castleman y timoma 5.5%) y en 8.6% a tumores no hematológicos.² Se hizo una búsqueda en PubMed y se encontraron tres casos reportados de pénfigo paraneoplásico asociados a tumores renales.⁶⁻⁸

En la fisiopatología del pénfigo paraneoplásico hay implicación de inmunidad humoral y células citotóxicas, ocasionadas por los antígenos tumorales como una respuesta de protección a la evolución del tumor; sin embargo, existe una reacción cruzada con los tejidos epiteliales del hospedero que generan autoanticuerpos contra el subdominio de proteínas de plaquinas, como la evoplaquina y la periplaquina.²

La principal manifestación clínica es una estomatitis erosiva y erupción cutánea polimorfa, con un espectro que puede incluir ampollas, erosiones y pápulas.^{1,3} Puede acompañarse de afectación a otros órganos, entre ellos el epitelio respiratorio en 92.8%, causando enfermedad pulmonar obstructiva y bronquiolitis obliterante asociada al depósito de inmunoglobulinas y complemento en tejido pulmonar, cuyo resultado es una insuficiencia respirato-

ria que evoluciona rápidamente, también puede afectar el esófago, el estómago, el duodeno, el colon y el sistema nervioso central, motivo por el cual se le conoce como síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico.^{2,4}

Actualmente se emplean los criterios modificados por Camisa y Helm, quienes proponen tres criterios mayores: erupción mucocutánea polimorfa, neoplasia interna concomitante y hallazgos de inmunoprecipitación característicos; y criterios menores como acantólisis en la biopsia, depósitos de inmunorreagentes en los espacios intercelulares y la membrana basal mediante inmunofluorescencia directa y tinción del epitelio transicional de vejiga de rata mediante inmunofluorescencia indirecta.^{2,3} Nuestro paciente cumplió con los criterios mayores de erupción mucocutánea polimorfa y presencia de neoplasia interna; en cuanto a los criterios menores, en la biopsia cutánea se encontró acantólisis suprabasal. Por falta de recursos en nuestro medio no fue posible realizar las tinciones de inmunofluorescencia directa y las pruebas de inmunoprecipitación. Es importante recalcar que a pesar del manejo con esteroides, tuvo una mala respuesta persistiendo con las lesiones orales, lo cual apoya nuestro diagnóstico.

Los tres casos reportados en la literatura de pénfigo paraneoplásico asociados a tumor renal fueron secundarios a carcinoma de células claras, en dos de ellos se encontró el tumor en el riñón derecho, al igual que en nuestro paciente. En cuanto a las manifestaciones dermatológicas, en todos hubo lesiones orales y en dos lesiones cutáneas. En dos casos los pacientes tenían cáncer renal en estadio I y un caso en estadio IV, como nuestro paciente. Se practicó nefrectomía en los tres casos, sólo el paciente en estadio IV tuvo mala respuesta. Nuestro paciente no fue candidato a tratamiento quirúrgico porque se trataba de una enfermedad localmente avanzada (**tabla 1**).⁶⁻⁸

La mejoría de las lesiones dermatológicas se ha visto en tumores resecables, sin embargo, cuando se presenta daño pulmonar, es irreversible y progresivo. Existe una resistencia al tratamiento convencional. El manejo inicial siempre debe ir encaminado a estabilizar al paciente y al manejo de la neoplasia de base. Se recomiendan esteroide combinado con azatioprina, ciclosporina o micofenolato mofetil dependiendo de la neoplasia. Se ha visto respuesta con rituximab y alemtuzumab.^{2,5} El pronóstico es malo, con una tasa de mortalidad de 90%. La mayoría de estos pacientes fallece por sepsis, insuficiencia respiratoria o la propia neoplasia.^{2,3,5}

Conclusión

Dado el comportamiento agresivo de esta entidad nosológica y, por lo tanto, su mal pronóstico, ante la sospecha del

Tabla 1. Comparativo de reportes de caso sobre pénfigo paraneoplásico asociado a cáncer renal

CARACTERÍSTICAS DE ENFERMEDAD	AESSOPOS ET AL. ⁷	GUPTA ET AL. ⁸	GAURAV ET AL. ⁹	CASO PRESENTE
Edad	72	64	45	65
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Características clínicas				
Lesiones orales	Presente	Presente	Presente	Presente
Lesiones cutáneas	Ausente	Presente	Presente	Ausente
Duración de los síntomas	6 meses	6 meses	7 meses	3 meses
Tomografía computarizada con contraste de abdomen				
Riñón afectado	Derecho	Derecho	Izquierdo	Derecho
Tamaño del tumor	4 cm	20 cm	2.3 cm	13 cm
Histología				
Sitio de biopsia	Mucosa oral	Piel	Mucosa oral	Mucosa oral
Infiltrado dérmico	Células plasmáticas y eosinófilos	—	Linfocitos	Eosinófilos y neutrófilos
Acantólisis suprabasal	Presente	Presente	Presente	Presente
Biopsia renal	Carcinoma de células claras renales	Carcinoma de células claras renales con cambio sarcomatoide	Carcinoma de células claras renales	—
Inmunofluorescencia directa				
Inmunorreactantes	IgG y C3	—	IgG, IgA y C3	—
Estadio	I	IV	I	IV
TNM	T1b N0 M0	T3a N0 M1	T1a N0 M0	T4 N1 M0
Respuesta al tratamiento				
Corticosteroides				
Lesiones cutáneas	—	Buena respuesta	Buena respuesta	—
Lesiones orales	Mala respuesta	Mala respuesta	Mala respuesta	Mala respuesta
Nefrectomía				
Lesiones orales	Resolución completa después de 2 meses	Mala respuesta	Resolución completa después de 2 meses	No candidato

origen paraneoplásico de una dermatosis, es importante realizar el estudio correspondiente con el fin de instaurar un tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

- Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S y Motaparthi K, An updated review of pemphigus diseases, *Medicina* 2021; 57(10):1080.
- Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR y Grando SA, Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after, *Int J Dermatol* 2011; 50(8):905-14.
- Wieczorek M y Czernik A, Paraneoplastic pemphigus: a short review, *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016; 9:291-5.
- Paolino G, Didona D, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR, Moliterni E, Donati M, Ciofalo A, Granata G, Ranuzzi P, Falasca V y Calvieri S, Paraneoplastic pemphigus: insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy, *Int J Mol Sci* 2017; 18(12):2532.
- Frew JW y Murrell DF, Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome), *Dermatol Clin* 2011; 29(4):607-12.
- Gaurav V, Pandhi D, Sharma S y Rastogi S, Renal cell carcinoma induced paraneoplastic pemphigus, *Indian Dermatol Online J* 2022; 13:407-10.
- Aessopos A, Grapsa A, Farmakis D, Sideris P, Politou M, Paikos S et al., Oral paraneoplastic pemphigus associated with renal malignancy, *Acta Derm Venereol* 2003; 83:72-3.
- Gupta A, Gupta A, Gupta S, Durgapal P, Ravi B y Sideek RA, Pemphigus in sarcomatoid renal cell carcinoma: a rare paraneoplastic manifestation, *Niger J Surg* 2020; 26:81-3.