

Caso clínico

Penfigoide ampoloso asociado con carcinoma epidermoide de pene. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica

María Teresa de Jesús Vega González,* Josefina de Peña Ortiz,** Alberto Ramos Garibay,*** Rossana Janina Llergo Valdez****

RESUMEN

El penfigoide ampoloso es una enfermedad adquirida, autoinmunitaria, que se distingue por ampollas subepidérmicas y depósitos de IgG, C3, o ambos, a lo largo de la membrana basal. Afecta de manera predominante a ancianos. Algunos autores lo han relacionado con diferentes neoplasias, pero el significado paraneoplásico aún se desconoce. Se comunica el caso de un paciente de 60 años de edad con penfigoide ampoloso y carcinoma epidermoide de pene.

Palabras clave: penfigoide ampoloso, neoplasias, carcinoma de pene.

ABSTRACT

Bullous pemphigoid, which is an acquired autoimmune subepidermal blistering disorder of the elderly, is characterized by the deposition of IgG and/or C3 along the basement membrane zone. Bullous pemphigoid has been associated with different types of malignant diseases, but the paraneoplastic significance of this association is still unclear. We report the case of a 60-year-old male patient with bullous pemphigoid and penile carcinoma.

Key words: bullous pemphigoid, malignant diseases, penile carcinoma.

El penfigoide ampoloso es una alteración subepidérmica autoinmunitaria que suele afectar a ancianos. Su curso es crónico, con fases de exacerbación y remisión espontáneas, que puede resultar en morbilidad significativa. Este padecimiento se incluye dentro del grupo de enfermedades paraneoplásicas, por su frecuente manifestación, simultánea o paralela, con ciertos tipos de cáncer (tubo digestivo, vejiga urinaria, pulmón y procesos linfoproliferativos); sin embargo, es

probable que se relacione con la edad avanzada de los pacientes más que con el penfigoide mismo.^{1,2}

El penfigoide ampoloso es la enfermedad subepidérmica autoinmunitaria más frecuente de la piel. Afecta, sobre todo, a personas mayores de 60 años, se distingue por erupción ampolosa pruriginosa generalizada, pero es rara la alteración de las membranas mucosas; puede ser polimorfa, por lo que es difícil establecer el diagnóstico, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad o en las variantes atípicas, en las que no aparecen lesiones ampollas completamente desarrolladas.^{1,2}

El penfigoide ampoloso es un ejemplo de enfermedad inmunitaria asociada con una respuesta humoral y celular, dirigida contra autoantígenos bien diferenciados: el BP 180 (BP180, BPAG2 o colágeno de tipo XVII) y el BP230 (BP230 o BPAG1); el primero es una proteína transmembrana con gran dominio extracelular colagenoso, y el segundo es una proteína citoplásmica que pertenece a la familia de la plaquina. Estos antígenos son componentes de los hemidesmosomas, que son complejos que promueven la adherencia entre el epitelio y el estroma, en los epitelios complejos estratificados y en otros, como la piel y las membranas mucosas. El origen autoinmunitario

* Médico adscrito al Instituto Nacional de Cancerología, Servicio de Piel y Partes Blandas.

** Médico adscrito al servicio de Ampollas.

*** Dermatopatólogo.

**** Médico residente de cuarto año. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

Correspondencia: Dra. María Teresa Vega G. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Dr. Vertiz 464, esquina Eje 3 Sur, colonia Buenos Aires, CP 06780, México DF.

Recibido: octubre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Vega GMT, de Peña OJ, Ramos GA, Llergo VRJ. Penfigoide ampoloso asociado con carcinoma epidermoide de pene. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica. *Dermatol Rev Mex* 2009;53(2):100-5.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

del penfigoide ampoloso se confirma de forma indirecta, por su coincidencia con distintos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC) y su respuesta al tratamiento con inmunosupresores.^{1,2}

Las manifestaciones clínicas pueden ser polimorfas en extremo. En su cuadro clínico se distinguen dos fases:

- a) *Fase no ampollosa*: los signos y síntomas suelen ser inespecíficos, con prurito que varía de leve a grave y sin respuesta al tratamiento; puede aparecer solo o asociado con excoriaciones, lesiones eccematosas, pápulas y lesiones urticariformes que permanecen semanas o meses. Estos hallazgos no específicos pueden ser las únicas señales de la enfermedad.¹⁻³
- b) *Fase ampollosa*: se distingue por la formación de vesículas y ampollas sobre la piel, aparentemente normal o eritematosa, junto con pápulas o placas urticarianas e infiltradas, que en ocasiones adoptan un modelo anular o circinado. Las ampollas son tensas, miden de 1 a 4 cm de diámetro, con contenido claro o hemorrágico, que persisten durante varios días dejando zonas erosionadas y costras. Las lesiones suelen distribuirse de forma simétrica y predominan sobre las caras flexoras de los miembros, la parte inferior del tronco y el abdomen. En las zonas intertriginosas se observan placas vegetantes. El proceso de curación puede dejar cambios posinflamatorios, como hiper o hipopigmentación y en algunas ocasiones quistes de milium. Entre 10 y 30% de los pacientes manifiesta lesiones en la cavidad oral y, con menor frecuencia, en la mucosa ocular, nasal, faríngea y anogenital.¹⁻³

Se han descrito diferentes variantes clínicas, como el penfigoide pretibial, dishidrosiforme, vesicular, nodular, gestacional, ampoloso infantil y vulvar infantil.

El penfigoide ampoloso se ha reportado en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino y otras autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la tiroiditis de Hashimoto, la dermatomiositis, el lupus eritematoso y la trombocitopenia autoinmunitaria. Además, se le ha relacionado con algunas dermatosis (psoriasis y liquen plano) y trastornos neurológicos (esclerosis múltiple, síndrome de Shy-Drager y esclerosis lateral amiotrófica). Estas alteraciones se relacionan con susceptibilidad determinada genéticamente.¹⁻⁴

En ciertos pacientes, algunos medicamentos pueden inducir un cuadro de penfigoide ampoloso, entre los que se incluyen: diuréticos (furosemida, bumetanida), analgésicos (fenacetina), penicilamina-D, antibióticos (amoxicilina, ciprofloxacina), yoduro potásico, oro y captopril. Hasta el momento son poco claros los mecanismos por los que estos fármacos provocan el penfigoide ampoloso, pero es probable que actúen como desencadenantes en pacientes con susceptibilidad genética subyacente, ya sea modificando la respuesta inmunitaria o alterando las propiedades antigénicas de la membrana basal epidérmica.¹⁻⁴

El diagnóstico de la enfermedad se establece con base en la manifestación clínica típica, las características histopatológicas y, lo que es más decisivo, los hallazgos positivos en estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta. Cuando la inmunofluorescencia indirecta resulta negativa, los estudios de inmunohistoquímica son útiles y necesarios para demostrar la respuesta de los anticuerpos a los destinatarios de la enfermedad, sobre todo el BP180 y BP230.

Los estudios histopatológicos muestran ampollas subepidérmicas, con epidermis intacta. Las ampollas pueden contener elevada concentración de eosinófilos y neutrófilos. Puede haber infiltrado inflamatorio dérmico con gran cantidad de eosinófilos y neutrófilos, con linfocitos e histiocitos; en ocasiones puede observarse espongiosis eosinofílica.

Los estudios de inmunofluorescencia directa deben realizarse a partir de una zona perilesional, no de una ampolla, donde se observa IgG y C3, o C3 solo a lo largo de la membrana basal; también puede haber depósitos de IgA e IgM.

En la inmunofluorescencia indirecta, la mayoría de los pacientes tiene autoanticuerpos IgG circulantes contra la membrana basal; este hallazgo es un factor diagnóstico.

En el diagnóstico diferencial se incluyen otras enfermedades ampollosas, como IgA lineal del adulto y el niño, dermatitis herpetiforme, eritema polimorfo y pénfigo. La biopsia con estudio de inmunofluorescencia se utiliza para establecer el diagnóstico certero. Las enfermedades más difíciles de diferenciar del penfigoide ampoloso son la epidermólisis ampollosa adquirida y el penfigoide cicatricial.

El tratamiento se establece con base en la experiencia clínica, más que en los estudios controlados. Los corticoesteroides sistémicos representan el tratamiento mejor

validado. En la enfermedad generalizada, la prednisona oral (0.5 a 1 mg/kg/día) controla la enfermedad en una a dos semanas, la dosis se disminuye progresivamente. El tratamiento con inmunosupresores es motivo de controversia, se prefieren como régimen de segunda línea, cuando los corticoesteroides no controlan la enfermedad o están contraindicados; los agentes prescritos con mayor frecuencia son la azatioprina (0.5 a 2.5 mg/kg/día), el clorambucil (0.1 mg/kg/día), la ciclofosfamida (1 a 3 mg/kg/día), la ciclosporina (1 a 5 mg/kg/día) y micofenolato de mofetilo (1.5 a 3 mg/día). La combinación de nicotinamida (500 a 2,000 mg/día) y minociclina o tetraciclina ha sido efectiva en series pequeñas y puede ser una alternativa terapéutica. En pacientes con resistencia al tratamiento se prescriben inmunoglobulinas por vía endovenosa, plasmaféresis y fotoféresis extracorporeal.²⁻⁴

El penfigoide ampolloso es una enfermedad crónica que se distingue por exacerbaciones y remisiones espontáneas. Suele tener morbilidad significativa, con profundo impacto en la calidad de vida, debido al prurito resistente al tratamiento y a las ampollas, erosiones y lesiones impetiginizadas. La mayoría de los pacientes se cura después de someterse al tratamiento, pero la mortalidad es elevada, sobre todo en los de mayor edad.¹⁻⁴

CASO CLÍNICO

Hombre de 60 años de edad con dermatosis diseminada en la cabeza, de la que afectaba la cara, principalmente la comisura labial derecha (figura 1), el tronco (en el hemitórax derecho, en su cara lateral externa) y las extremidades superiores en sus caras anteroexternas, e inferiores con afectación en los muslos, en las caras anterointernas. La dermatosis era simétrica y bilateral, de aspecto monomorfo, constituida por numerosas ampollas de tamaños variables (1 a 4 mm de diámetro); confluentes, tensas, de contenido serohemático que se asentaban sobre una base eritemato-costrosa (figuras 2, 3 y 4) y de evolución crónica y ardorosa.

Manifestaba una segunda dermatosis localizada en la región genital, que afectaba el pene y de éste, el surco balano-prepucial y el glande, constituida por una neoformación exofítica, de aspecto verrugoso, de 3 x 2 cm, con costras hemáticas en su superficie (figura 5). La evolución era crónica, pero el paciente no manifestaba síntomas. No se palparon adenopatías regionales. Al interrogatorio, el



Figura 1. Ampolla exulcerada con costras hemáticas en la superficie de la comisura labial derecha y región infralabial, sin daño de las mucosas.



Figura 2. Ampollas de tamaños variables, de 1 a 4 mm de diámetro, confluentes, tensas, de contenido serohemático, que confluyen y se asientan sobre una base eritemato-costrosa.



Figura 3. Ampolla exulcerada en la cara interna del muslo derecho (muestra el contenido serohemático).



Figura 4. Algunas ampollas en etapa de costra.

paciente refirió haber iniciado con el padecimiento hacía un año, seis meses con disminución en la retracción del prepucio, posterior eritema y edema del mismo. Consultó al médico, quien le indicó esteroides tópicos durante 15 días, sin mejoría de los síntomas.

Acudió al Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua con ampollas de un mes de evolución, que iniciaron en los brazos y posteriormente aparecieron en la cara, el tronco y las extremidades inferiores. La dermatosis en el pene sugirió carcinoma epidermoide, por lo se envió al Instituto Nacional de Cancerología, donde le realizaron tres biopsias de piel del brazo y muslo derechos y del pene.



Figura 5. Neoformación exofítica, hiperpigmentada, de aspecto verrugoso de 3 x 2 cm, con costras hemáticas en la superficie, localizada en el surco balano-prepucial y el glande.

El estudio histopatológico del pene coincidió con carcinoma epidermoide poco diferenciado invasor.

Las biopsias del brazo y muslo revelaron una ampolla subepidérmica grande, en cuyo piso, formado por la dermis, se observó discreta reacción inflamatoria (figura 6).

El estudio de inmunofluorescencia directa resultó positivo para IgG, C3c, kappa y lambda con patrón lineal en la membrana basal de la epidermis y de los anexos cutáneos, y negativo para IgA, IgM y C1q. El fibrinógeno fue positivo de manera inespecífica en la dermis superficial.

Con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de penfigoide ampoloso y carcinoma epidermoide invasor de pene. La telerradiografía de tórax y la TAC abdominopélvica fueron negativas para metástasis.

Se inició tratamiento del penfigoide con prednisona (100 mg/día); el cáncer de pene se trató con falectomía parcial (figura 7).

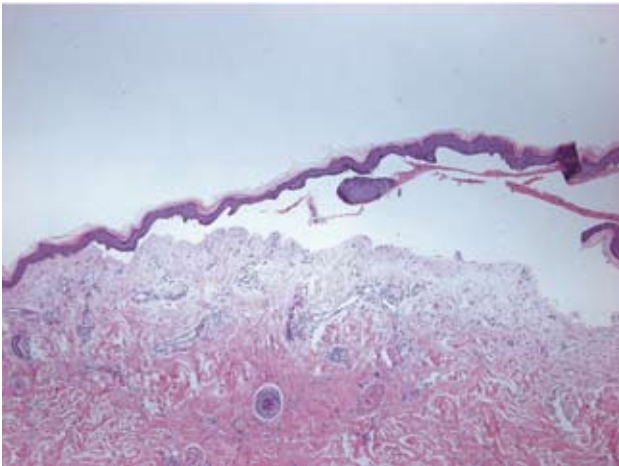


Figura 6. Ampolla subepidérmica grande, en cuyo piso, formado por la dermis, se observa discreta reacción inflamatoria (H-E4x).



Figura 7. Muñón peneano. Periodo posoperatorio de falectomía parcial.

DISCUSIÓN

El carcinoma epidermoide de pene representa menos de 1% de todas las neoplasias en países industrializados, y de 10 a 20% en los subdesarrollados. Afecta con mayor frecuencia a pacientes mayores de 60 años de edad y se relaciona con diversos factores etiológicos, como la fimosis, la mala higiene genital y las lesiones provocadas por el virus del papiloma humano. El carcinoma verrucoso constituye cerca de 5% de los tumores de pene, variedad lentamente invasora y que rara vez produce metástasis.

El penfigoide ampuloso concomitante con alguna malignidad subyacente se ha reportado con frecuencia, pero en la mayoría de los casos es probable que esta asociación de enfermedades malignas con el penfigoide ampuloso se relacione con la edad avanzada del paciente. Diversos reportes lo relacionan con carcinomas del aparato digestivo, de la vejiga urinaria y de pulmón, además de alteraciones linfoproliferativas; por tanto, deben realizarse estudios para descartar tumores, sobre todo cuando hay manifestaciones sistémicas o en caso de presentaciones atípicas.^{1,2,5-9}

La relación entre neoplasias y penfigoide ampuloso puede explicarse con algunas teorías: una de ellas propone la producción de anticuerpos contra antígenos específicos tumorales que resultaría en una reacción cruzada con la membrana basal. Otra sugiere que las células tumorales secretan una sustancia que podría dañar la membrana basal, con producción secundaria de anticuerpos antimembrana basal. Otra propuesta señala la posibilidad de que el mismo agente externo que origina el cáncer daña la membrana basal; y finalmente, que hay predisposición genética para ambas enfermedades.^{1,2,5-9}

Llama la atención que el paciente de este estudio le otorgó mayor importancia a la aparición de las lesiones ampulosas (penfigoide) que a la neoplasia. El estudio de la dermatosis ampulosa llevó al diagnóstico del carcinoma de pene. Debe insistirse en el valor del interrogatorio y la exploración completa de los pacientes, porque estudiar la enfermedad en forma integral permitió diagnosticar y tratar la enfermedad neoplásica.

REFERENCIAS

1. Freedberg I, Eisen ZA, Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2001;pp:704-9.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini PR. Dermatología. 1ª ed. Madrid: Mosby, 2004;pp:463-9.

3. Rook A, Wilkinson DS, Ebling ESG, Champion RH, Burton JC. Tratado de Dermatología. 4ª ed. Barcelona: Doyma, 1986;pp:2472-83.
4. Lever WF. Pemphigus. Medicine 1953;32:1-123.
5. Stone SP, Schroeter AL. Bullous pemphigoid and associated malignant neoplasms. Arch Dermatol 1975;111:991-4.
6. Ahmed AR, Chu TM, Provost TT. Bullous pemphigoid clinical and serological evaluation for associated malignant neoplasms. Arch Dermatol 1977;113:969.
7. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 1990;323:1729-35.
8. Lim CC, McDonald RH, Rook AJ. Pemphigoid eruptions in the elderly. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc 1968;54:148-51.
9. Lindelöf B, Islam N, Eklun G, Arfors L. Pemphigoid and cancer. Arch Dermatol 1990;126:66-68.

Páginas de la Sociedad Mexicana de Dermatología, A.C.

www.promedicum.org (para la comunidad médica)
www.medinet.net.mx (sólo para socios y se requiere registro sin costo)