



Pénfigo paraneoplásico. Reporte de un caso

Miguel Padilla Rosas,*,** Mario Nava Villalba,** Juliana Marisol Godínez Rubí,** Ana Graciela Puebla Mora,** José Sergio Zepeda Nuño**

RESUMEN

El pénfigo paraneoplásico (PNP) es una enfermedad ampollosa autoinmune fatal asociada a una malignidad subyacente. El PNP se presenta con mayor frecuencia entre los 45 y 70 años de edad. Se ha descrito una gran variedad de lesiones que incluyen la mucosa oral y la piel. Existe un espectro de al menos cinco variantes clínicas con diferente morfología. Del mismo modo, los hallazgos histológicos son muy variables. Las investigaciones para diagnosticar el PNP deben incluir estudio histopatológico, inmunofluorescencia, búsqueda de tumores y estudios inmunológicos en suero. El tratamiento del PNP es difícil y los mejores resultados se han reportado con neoplasmas benignos que han sido extirpados quirúrgicamente. El tratamiento de primera línea es la administración de altas dosis de corticosteroides con la adición de agentes ahorradores de esteroides. Las fallas de tratamiento a menudo se tratan con rituximab con o sin inmunoglobulina intravenosa concomitante. En general el pronóstico es malo. En este artículo se describe un caso clínico de una paciente con antecedentes de lesiones vesículo-erosivas en la encia y paladar blando, con antecedentes de cáncer de mama en remisión; posterior a la biopsia y resultado histopatológico se identificaron múltiples lesiones metastásicas activas.

Palabras clave: Pénfigo paraneoplásico, gingivitis descamativa, rituximab.

INTRODUCCIÓN

El pénfigo pertenece a un grupo de enfermedades mucocutáneas vesículo-erosivas de origen autoinmune, en las cuales los autoanticuerpos van dirigidos contra los desmosomas de los queratinocitos, lo que ocasiona acantólisis y formación de vesículas intraepiteliales.¹⁻³

El pénfigo puede clasificarse en cinco grupos principales: pénfigo vulgar (PV), pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico (PNP), pénfigo inducido por fármacos y pénfigo inducido por injerto (IgA). Las lesiones orales se han asociado sólo al PV y al PNP.⁴

* Departamento de clínicas odontológicas Integrales.

** Departamento de microbiología y patología.

CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 28 de agosto de 2018. Aceptado: 10 de octubre de 2018.

ABSTRACT

Paraneoplastic pemphigus (PNP) is a fatal autoimmune bullous disease associated with an underlying malignancy. PNP occurs most frequently between 45 and 70 years. A wide variety of lesions that include the oral mucosa and the skin have been described. There is a spectrum of at least five clinical variants with different morphology. Similarly, the histological findings are very variable. Investigations to diagnose PNP should include histopathological study, immunofluorescence, the search for tumors and immunological studies in serum. The treatment of PNP is difficult and the best results have been reported with benign neoplasms that have been surgically removed. The first-line treatment is the administration of high doses of corticosteroids with the addition of steroid-sparing agents. Treatment failures are often treated with rituximab with or without concomitant intravenous immunoglobulin. In general, the prognosis is bad. In this article we report a clinical case of a female with a history of vesicular-erosive lesions in the gum and soft palate, with a history of breast cancer in remission; post-biopsy and histopathological result multiple active metastatic lesions were identified.

Key words: Paraneoplastic pemphigus, desquamative gingivitis, rituximab.

La causa de la enfermedad es idiopática y se han presentado muchas teorías, pero ninguna ha sido aceptada de manera unánime.^{2,4}

El pénfigo paraneoplásico es una rara enfermedad autoinmune ampollosa que típicamente se manifiesta con una estomatitis hemorrágica y erosiones extensas de la mucosa, asociada a una neoplasia obvia u oculta. La etiopatogenia del PNP no se conoce por completo.^{5,6} Se asume que las lesiones cutáneas son causadas por una respuesta autoinmune generada por anticuerpos contra antígenos tumorales que reaccionan de forma cruzada con antígenos epiteliales. Los autoanticuerpos tumorales producen y liberan citocinas (como la IL-6) que favorecen la diferenciación de las células B5 y fomentan el desarrollo de la rama humoral del sistema inmunológico.^{6,7}

El PNP a menudo es un presagio de neoplasmas benignos y malignos, más comúnmente malignida-

des del sistema linfático. Sobre la base de la revisión de 163 casos de PNP examinados entre 1990 y 2003,⁸ el *cuadro I* enumera los tipos de cáncer más frecuentes asociados al PNP.⁹ Ohzono y cols. describieron los tumores asociados en 104 casos de PNP durante un periodo de 16 años (entre enero de 1997 y abril de 2013). Sus hallazgos clínicos e histopatológicos fueron en general similares a los de informes anteriores.⁸⁻¹¹

No hay consenso con respecto a los criterios de diagnóstico del PNP, pero se tiene que sospechar ante signos como dolor e inflamación de la mucosa oral, lesiones vesículo-ulcerativas con signo de Nikolsky positivos, una erupción cutánea polimorfa con correspondencias histológicas que a menudo muestran cambios liquenoides o acantolíticos. Estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta son los exámenes ideales para su diagnóstico que revelan anticuerpos séricos anti-DSG, desmoplaquina I y II, envoplaquina, periplaquina, antígeno penfigoide bulloso tipo 1 y anticuerpos de plectina en la unión intercelular y de la membrana basal.¹²

La mucosa oral se ve más severamente afectada, pero otras membranas mucosas como la nariz, la faringe, la laringe, el esófago, la conjuntiva y los genitales también pueden verse afectadas.^{13,14} Como

característica las lesiones orales del PNP implican el borde bermellón de los labios.¹⁵ Las manifestaciones cutáneas se observan después de la aparición de las lesiones de la membrana mucosa,^{16,17} las cuales son heterogéneas e incluyen lesiones polimórficas tales como ampollas, cambios en la piel de tipo liquen plano³ así como exantema liquenoide palmoplantar y lesiones parecidas a eritema multiforme que se asemejan a necrólisis epidérmica tóxica.^{18,19}

Las variantes psoriasiformes y pustulares son menos frecuentes, se ha reportado hiperqueratosis palmoplantar asociada al PNP.^{20,21} El PNP puede preceder la manifestación de malignidad, por lo tanto, cuando se sospecha clínicamente de un pénfigo paraneoplásico, es obligatorio realizar una evaluación exhaustiva. Si hay remisión de la neoplasia, es posible mejorar las lesiones.²²

El tratamiento va orientado a tratar el cáncer asociado al PNP. En pacientes con malignidad operable, una cura quirúrgica es a menudo la mejor posibilidad de inducir la remisión de PNP.²²

En pacientes sin tumores malignos operables es posible hacer un estudio médico exhaustivo al mismo tiempo que la administración de tratamientos no quirúrgicos, mismos que han demostrado ser efectivos para reducir los síntomas en pacientes con PNP. Desde el inicio debe implementarse un tratamiento con glucocorticosteroides: prednisona (0.5-1.0 mg/kg).²³ Las lesiones cutáneas tienden a formar costras y cicatrizar más rápido que las alteraciones en la mucosa. Para reducir la carga total de esteroides pueden agregarse al tratamiento los agentes ahorradores de esteroides con glucocorticoides. Los inmunosupresores como la ciclosporina, la ciclofosfamida, la azatioprina y el micofenolato mofetilo a menudo se usan en combinación con prednisona.²⁴ Sin embargo, debido a las propiedades tumorigénicas de estos agentes, por lo regular se utilizan nuevas terapias alternativas, particularmente en pacientes con neoplasias malignas sin remisión.

Se han descrito nuevas terapias que utilizan el rituximab, un anticuerpo monoclonal químérico anti-CD20, el cual se usa con más frecuencia en pacientes con PNP porque parece ser más efectivo que los agentes ahorradores de esteroides alternativos con un riesgo tal vez reducido de tumorigenidad.^{25,26} El uso concomitante de rituximab con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) ha demostrado ser exitoso en los pacientes que no responden a la terapia o a usos convencionales.^{27,28}

Cuadro I. Se muestra la frecuencia de neoplasias malignas asociadas al desarrollo de penfigoide paraneoplásico.

| Tipo de tumor | Frecuencia n (%) |
|---|------------------|
| Linfomas malignos | 43 (45) |
| Tumores sólidos malignos (cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer de laringe, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de tiroides, carcinoma esofágico, tumor del estroma gastrointestinal y carcinoma basocelular). | 16 (17) |
| Enfermedad de Castleman | 14 (15) |
| Timoma | 7 (7) |
| Leucemia | 7 (7) |
| Sarcoma | 6 (6) |
| Otros | 3 (3) |

La tasa de mortalidad oscila entre 75 y 90% y la principal causa de muerte en estos pacientes es la insuficiencia respiratoria.^{29,30} El diagnóstico precoz y el inicio temprano del tratamiento son de suma importancia.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 48 años de edad que se presenta a la clínica de la Maestría en Patología y Medicina Bucal de la Universidad de Guadalajara, derivada de odontólogo general, reporta presencia de lesiones dolorosas en la cavidad oral de tres meses de evolución, multitratada de manera tópica con diversos enjuagues y preparaciones caseras sin ninguna mejoría.

A la exploración clínica se observan lesiones vesículo-erosivas en la encía insertada vestibular y lingual del sextante anterior de ambas arcadas, Nikolsky positivo y se detecta ligera presencia de sarro y materia blanca en órganos dentales (*Figuras 1 a 3*).

Antecedentes personales patológicos: paciente con antecedentes de cáncer de mama en control, se le realizó mastectomía radical de mama derecha hace aproximadamente cuatro años, se le dio tratamiento con quimioterapia y radioterapia terminando el tratamiento hace tres años, continuó con el tratamiento de bloqueo hormonal hasta la fecha, con revisión por parte del oncólogo seis meses antes.

Se realizó biopsia incisional que reportó diagnóstico de pénfigo paraneoplásico, se observó una hendidura intraepitelial por encima de la capa basal (*Figuras 4 a 6*).

Con dicho diagnóstico regresó con su oncólogo, quien indicó un mapeo con tomografía por emisión de positrones (PET) que reveló actividad metastásica en columna, cadera, pulmón e hígado.



Figura 1. Paciente en la que se observa una lesión eritematosa en encía libre e insertada.

Por nuestra parte, se inicia tratamiento de manera tópica con mometasona al 0.1%, solución en la que se disuelven 10 gotas en medio vaso con agua y se realizan colutorios cada ocho horas por 10 días, mostrando una mejoría de 80%, se diseñó un esquema de reducción de manera paulatina hasta llegar a una gota. Durante ese periodo la paciente ya no regresó, ya que inició de nuevo el tratamiento antineoplásico.



Figura 2. Paciente en la que se observa una lesión eritematosa y blanquecina en encía libre e insertada.



Figura 3. Paciente en la que se observa una lesión eritematosa y blanquecina en encía libre e insertada.

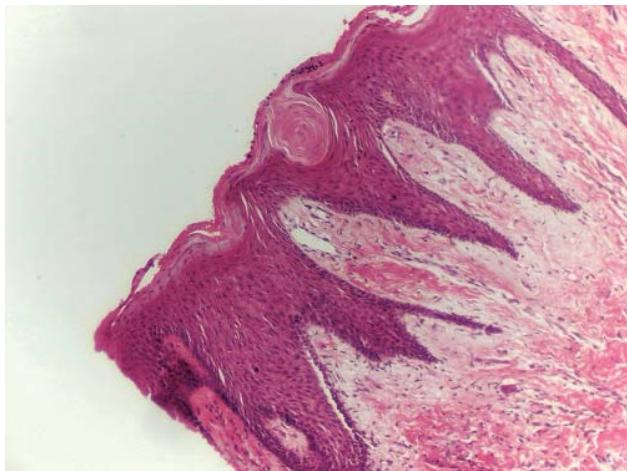


Figura 4. Fotomicroscopia a 10X en la que se observa una hendidura supraepitelial.

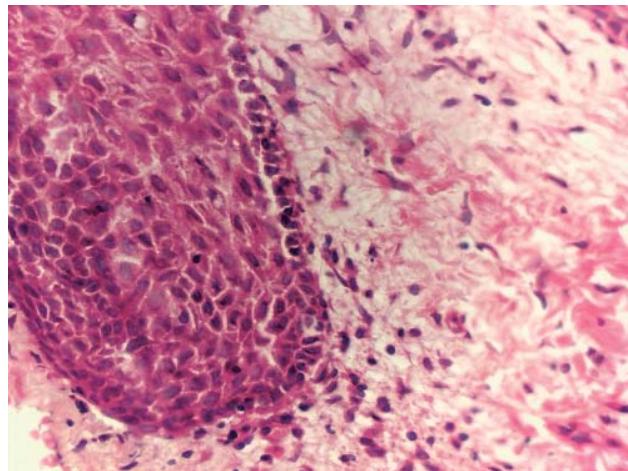


Figura 6. Fotomicroscopia a 40X en la que se observa un acercamiento de la hendidura subepitelial.

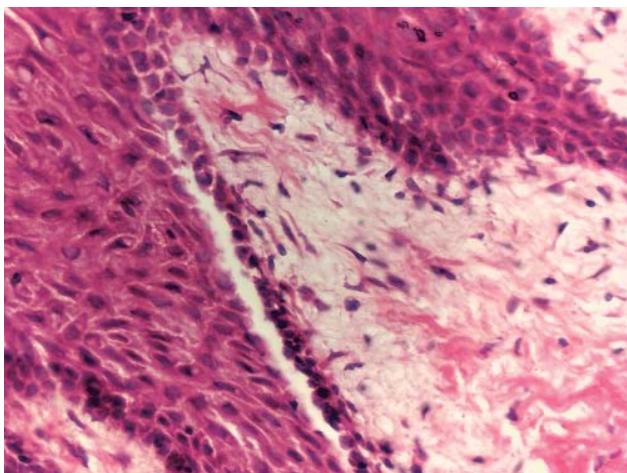


Figura 5. Fotomicroscopia a 40X en la que se observa un acercamiento de la hendidura subepitelial.

DISCUSIÓN

El pénfigo es una enfermedad que desarrolla ampollas intraepiteliales en piel y mucosas, es de origen autoinmune y potencialmente mortal. Hay cinco categorías principales de pénfigo: pénfigo vulgar (PV), pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico (PNP), pénfigo inducido por fármacos y pénfigo inducido por injerto (IgA). La mucosa oral es el sitio inicial de afectación en 70-90% de los casos antes de la afectación de la piel y otros sitios de la mucosa.³

La mucosa nasal, conjuntival, faríngea, laríngea, esofágica y genital son los otros sitios de la mucosa que pueden verse afectados.

Clínicamente se observan como vesículas lábiles, frágiles y se rompen fácilmente, dando lugar a erosiones dolorosas y hemorrágicas. En nuestro caso, las lesiones en la encía fueron la primera manifestación de la enfermedad. El diagnóstico final se basó en las características histopatológicas y en los estudios de PET.

Las lesiones por PNP se hacen por corroboración clínico-patológica, ya que debe tenerse la evidencia de un antecedente oncológico. Muchos oncólogos no toman en cuenta las lesiones orales como signo de reactivación tumoral, tal y como ocurrió en nuestra paciente, ya que después de haber recibido el diagnóstico histológico se realizó una PET, la cual reveló actividad metastásica. Las lesiones en la mucosa oral están asociadas a áreas de traumatismo. Cuando afecta de manera exclusiva la encía se describen colectivamente como gingivitis descamativa (GD).⁴ El penfigoide de la membrana mucosa y el liquen plano erosivo son las causas más frecuentes de GD que representan 48.9% y 23.6%, respectivamente y el PV es la causa menos frecuente de GD (2.3%).⁵

REFERENCIAS

1. Grando SA. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. Autoimmunity. 2012; 45 (1): 7-35.
2. Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. Autoimmunity Reviews. 2014; 13: 482-489.

3. Kartan S, Shi V, Clark A, Chan L. Paraneoplastic Pemphigus and Autoimmune Blistering Diseases Associated with Neoplasm: Characteristics, Diagnosis, Associated Neoplasms, Proposed Pathogenesis, Treatment. *Am J Clin Dermal.* 2017; 18: 105-126.
4. DiMarco C. Pemphigus: Pathogenesis to treatment. *R I Med J.* 2016; 99 (12): 28-31.
5. Giannetti L, Generali L, Bartoldi C. Oral pemphigus. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018; doi: 10.23736/S0392-0488.18.05887-X.
6. Zimmermann J, Bahmer F, Rose C, Zillikens D, Schidt E. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsh Dermatol Ges.* 2010; 8: 598-606.
7. Paolino G, Didona D, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR et al. Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 2532; doi: 10.3390/ijms18122532.
8. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol.* 2004; 40: 553.
9. Ohzono A, Sogame R, Li X et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2015; 173: 1447.
10. Khalaf Kridin. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunologic Research.* 2018; 66 (2): 255-270.
11. Ghada AZ, Micheletti R, Nasta SD, Palakshappa J, Stoopler ET. The importance of multidisciplinary healthcare for paraneoplastic pemphigus. *Spec Care Dentist.* 2015; 35 (3): 143-147.
12. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004; 9: 29-33.
13. Melnick LE, Beasley JM, Kim R, Brinster N, Sicco KL. Paraneoplastic pemphigus in a 34-year-old. *Dermatol Online J.* 2017; 23: pii: 13030/qt8sf4c5xn. PMID: 29447659
14. Gambino A, Carbone M, Arduino PG, Carcieri P, Carbone L, Broccoletti R. Conservative approach in patients with pemphigus gingival vulgaris: A pilot study of five cases. *Int J Dent.* 2014. 2014; 747506.
15. Ohta M, Osawa S, Endo H, Kuyama K, Yamamoto H, Ito T. Pemphigus vulgaris confined to the gingiva: A case report. *Int J Dent.* 2011; 207153.
16. Brysry JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet.* 2005; 366: 61-73.
17. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M et al. Paraneoplastic pemphigus: An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1729-1735.
18. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 649-671.
19. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J Dtsh Dermatol Ges.* 2011; 9: 844-856.
20. Rivollier C, Vaillant L, Machet MC, Martin L, Jan V, Huttenberger B et al. Paraneoplastic pemphigus: a pustular form during chronic lymphoid leukemia. *Ann Dermatol Venereol.* 2011; 128: 644-649.
21. Wang J, Zhu X, Li R, Tu P, Wang R, Zhang L et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman tumor: a commonly reported subtype of paraneoplastic pemphigus in China. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1285-1293.
22. Fang Y, Zhao L, Yan F, Cui X, Xia Y, Duren A et al. A critical role of surgery in the treatment for paraneoplastic pemphigus caused by localized Castleman's disease. *Med Oncol.* 2010; 27: 907.
23. Sehgal VN, Srivastava G. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol.* 2009; 48: 162.
24. Hertzberg MS, Schifter M, Sullivan J, Stapleton K. Paraneoplastic pemphigus in two patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma: significant responses to cyclophosphamide and prednisolone. *Am J Hematol.* 2000; 63: 105.
25. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol.* 2001; 66: 142-144.
26. Brown AE, Montaparthi K, Hsu S. Rituximab and intravenous immunoglobulin as alternatives to long-term systemic corticosteroids in the treatment of pemphigus: a single center case series of 63 patients. *Dermatol Online J.* 2018; 12: pii: 13030/qt96v387cj. PMID: 29447653.
27. Anan T, Shimizu F, Hatano Y, Okamoto O, Katagiri K, Fujiwara S. Paraneoplastic pemphigus associated with corneal perforation and cutaneous alternariosis: a case report and review of cases treated with rituximab. *J Dermatol.* 2011; 38: 1084.
28. Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol.* 2007; 34: 503.
29. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2012; 148: 1165-1172.
30. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Mortality and cause of death in patients with pemphigus. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97: 607-611.

Correspondencia:

Miguel Padilla Rosas

Departamento de Clínicas

Odontológicas Integrales

Sierra Mojada 950, edificio C, primer piso,
Colonia Independencia, 44340,
Guadalajara, Jalisco.

E-mail: miguelpadilla_rosas@hotmail.com