

Pénfigo paraneoplásico

Paraneoplastic pemphigus

María Florencia Olguín¹

Palabras clave: pénfigo paraneoplásico, enfermedad ampollar.

Key words: paraneoplastic pemphigus, blistering disease.

Dermatol Argent 2009;15(2):97-105.

ABREVIATURAS

PPN	pénfigo paraneoplásico	Ag	antígeno
PV	pénfigo vulgar	EM	eritema multiforme
PF	pénfigo foliáceo	PA	penfigoide ampollar
IL 6	interleuquina 6	LP	liquen plano
Ig A	inmunoglobulina A	NET	necrólisis epidérmica tóxica
Ig G	inmunoglobulina G	LNH	linfoma no Hodgkin
IFD	inmunofluorescencia directa	LLC	leucemia linfocítica crónica
IFI	inmunofluorescencia indirecta		

Introducción

La palabra *pénfigo* deriva del griego *pemphix* que significa “burbuja”.¹ El pénfigo es una dermatosis ampollar autoinmune. Representa un grupo de enfermedades que se caracterizan por la presencia de acantólisis, que se produce como consecuencia de la formación de autoanticuerpos dirigidos contra diferentes componentes de los desmosomas.²

El pénfigo puede dividirse en cinco tipos principales que incluyen : vulgar, foliáceo, herpetiforme, a IgA y paraneoplásico.³ Su variante más común es el pénfigo vulgar.

El pénfigo paraneoplásico (PPN) es la variante de pénfigo que se asocia a neoplasia ya sea oculta o previamente diagnosticada. Casi siempre se trata de un trastorno linfoproliferativo subyacente. Un desorden paraneoplásico puede definirse como aquel causado por el efecto a distancia de un cáncer, no por infiltración directa tumoral o daño tisular producido por metástasis. Puede aparecer antes, durante o después del diagnóstico de la neoplasia y guarda relación con ella, pudiendo incluso desaparecer con la remisión y reaparecer con la recidiva. Estos efectos a distancia pueden deberse a la secreción de péptidos biológicamente activos o, en algunos casos, a efecto inmunológico del tumor en el sistema inmune del huésped.⁴

Historia

En 1990, Anhalt y cols.⁵ publicaron sus observaciones de lo que creían hasta entonces una enfermedad mucocutánea autoinmune no reconocida, asociada a una neoplasia linfoproliferativa subyacente, y propusieron el término “pénfigo paraneoplásico” para describir este síndrome. Este informe original consistía en solamente 5 casos que permitieron definir cri-

Fecha de recepción: 10/3/2009 | **Fecha de aprobación:** 7/4/2009

1. Médica Dermatóloga. Residente de 4to año de Dermatología. Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz". Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia

María Florencia Olguín: José Hernández 2564 8º B - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.

Tel: 4896-4318 | E-mail: floolguin@hotmail.com

terios precisos para su diagnóstico (**Cuadro 1**). En realidad, ésta no era una enfermedad nueva, ya que en la literatura previa se encuentran numerosos casos que se describen como casos atípicos de pénfigo vulgar, raros casos de eritema multiforme con anticuerpos tipo pénfigo, o como casos de enfermedad ampollar paraneoplásica atípica sin otras especificaciones.^{6,7}

Epidemiología y etiología

La incidencia real del PPN se desconoce, pero se sabe que es menos frecuente que otras variantes de pénfigo como el vulgar y el foliáceo. Se cree que muchos de los casos, aún hoy, siguen pasando inadvertidos o se confunden con otras dermatosis a las que se asemejan: pénfigo vulgar, liquen plano, eritema multiforme, reacciones a drogas y estomatitis de otras causas.

El rango etario varía entre 7 y 83 años, con un promedio de entre 45 y 70 años. Parecería ser más frecuente entre los pacientes de sexo masculino.

El PPN se ve casi exclusivamente asociado a desórdenes linfoproliferativos de linfocitos B. Según Anhalt y cols., investigadores que tienen el mayor número de casos estudiados, las asociaciones aproximadas son: 44% linfomas no Hodgkin (LNH), 19% leucemias linfocíticas crónicas (LLC), 16% enfermedad de Castleman (hiperplasia folicular gigante), 8% timomas (benignos y malignos), 7% sarcomas retroperitoneales, 4% macroglobulinemias de Waldenström y 2% neoplasias indeterminadas.^{8,9} Llama notablemente la atención la alta asociación con enfermedad de Castleman, en relación con la baja incidencia de esta patología. Más aún cuando se analiza el grupo etario de niños y adolescentes, en quienes esta enfermedad representa la mayor asociación con PPN.¹⁰

También se han informado algunos casos de PPN asociados a otros tumores sólidos¹¹ tales como carcinoma de páncreas, carcinoma broncogénico de células escamosas y una variante de PPN localizado asociado a melanoma,¹² pero ninguno de estos casos fue confirmado por estudios de inmunofluorescencia o inmunoprecipitado, por lo que no se consideran entre las posibles asociaciones. En la literatura se encuentran también informes de dos casos de PPN confirmado por immunoblotting sin neoplasia asociada, incluso luego de largos períodos de seguimiento¹³. De todos los casos, la mayoría precede al diagnóstico de la dermatosis, y sólo en un tercio de los casos las manifestaciones mucocutáneas anteceden al diagnóstico de la neoplasia subyacente.

Otra observación relevante es que la dermatosis no sigue el curso evolutivo de la neoplasia. Fullerton y cols.¹⁴ describen una paciente que muere a causa de las complicaciones propias del pénfigo mientras que la neoplasia subyacente no se encontró en la autopsia. Camisa y Helm¹⁵ argumentan, a raíz de sus observaciones en un paciente sobreviviente de larga data luego de la remisión por tres años de su linfoma pero con la persistencia de importante estomatitis, que al no cumplir estrictamente con los criterios que definen a un síndrome pa-

CUADRO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ORIGINALES PROPUESTOS POR ANHALT EN 1990⁵

- Ampollas y ulceraciones mucosas, lesiones cutáneas polimorfas en el contexto de una neoplasia subyacente.
- Hallazgos histológicos compatibles: dermatitis de interfase vacuolar, necrosis de queratinocitos y acantólisis intraepidérmica.
- Depósito de IgG y complemento con patrón interqueratinocito y en forma variable a lo largo de la zona de la membrana basal.
- Autoanticuerpos circulantes que se unen a la superficie celular del esófago de mono y también al epitelio transicional de vejiga de rata.
- Autoanticuerpos circulantes que reconocen antígenos de 250, 230, 210, 190 y 170 kDa por técnicas inmunoquímicas como la inmunoprecipitación.

raneoplásico, esta enfermedad no debería llamarse PPN sino “*pénfigo inducido por neoplasia*”, puesto que las manifestaciones mucocutáneas pueden persistir a pesar de que el tumor ha remitido por completo.

Patogenia

El mecanismo fisiopatogénico por el cual se producen las lesiones mucocutáneas en el PPN no se conoce con exactitud. Se sabe que participan tanto la inmunidad humoral como la celular. Las hipótesis más aceptadas son cuatro:

1. Se postula que los tumores expresan proteínas epiteliales que presentan reacción cruzada con las proteínas de los epitelios propios del huésped.⁹ Al desencadenarse una respuesta inmune antitumoral, los anticuerpos reaccionarían contra los epitelios produciendo las lesiones mucocutáneas. Zhang y cols.¹⁶ demostraron que diferentes epitopes presentes en plaquitas de los epitelios se expresan en el tumor de Castleman y en timomas y que los autoanticuerpos contra estos epitopes se sintetizan en los propios tumores. Esto no pudo demostrarse para otros tumores como el LNH o la LLC, por lo que no explica el mecanismo patogénico para la mayoría de los casos de PPN.
2. La segunda hipótesis propone que la disregulación en la producción de citoquinas, por parte de las células tumorales, genera autoanticuerpos patogénicos. Está demostrado que hay niveles aumentados de IL-6 en los pacientes con PPN. La IL-6, entre otras funciones, estimula la diferenciación de los linfocitos B y la síntesis de Ig. *In vitro*, tanto los LNH como las LLC y la enfermedad de Castleman secretan altos niveles de IL-6. La producción no regulada de IL-6 fue relacionada con algunas enfermedades autoinmunes como la miastenia gravis y las citopenias autoinmunes que se observan asociadas a la enfermedad de Castleman. Cuando se extirpan los ganglios hiperplasiados de esta enfermedad, revierten los síntomas de las enfermedades autoinmunes asociadas y los niveles séricos de IL-6 se normalizan.¹⁷
3. Nguyen y cols.¹⁸ demostraron la presencia de linfocitos T citotóxicos, macrófagos y células *natural killer* en los tejidos involucrados en el PPN, avalando así la intervención de la inmunidad celular en este síndrome.

4. Por último, se propone el fenómeno de *epitope spreading* o dispersión de epitopes como parte del mecanismo fisiopatogénico.¹⁹ Este fenómeno, que se produce en algunas dermatosis como el liquen plano penfigoide, se define como el mecanismo por el cual una enfermedad autoinmune o inflamatoria puede producir daño tisular de manera tal que ciertos epitopes previamente “escondidos” queden expuestos y así generen una respuesta autoinmune. De esta forma, en aquellos pacientes en quienes el PPN se manifiesta en primera instancia como una reacción liquenoide, mediante el fenómeno de *epitope spreading* quedarían expuestos nuevos autoantígenos que estimularían la síntesis de autoanticuerpos y así se generaría el resto del espectro de las lesiones mucocutáneas que serán vistas más adelante.

Clínica

El signo clínico más característico del PPN es la severa estomatitis dolorosa, persistente y refractaria al tratamiento. Tal es así que en ausencia de este signo debería replantearse el diagnóstico. Generalmente es el primer signo en aparecer y se manifiesta como erosiones, úlceras, lesiones liquenoides y necróticas que afectan cualquier porción de la orofaringe, siendo muy característico el compromiso de los bordes laterales de la lengua y la extensión hacia el borde bermellón de los labios (**Fotos 1 y 2**). Se diferencia de la estomatitis que se ve en el pénfigo vulgar por el compromiso más severo y la refractariedad a todo tipo de tratamiento inmunosupresor. Puede extenderse a la mucosa esofágica. Hay un informe de un caso con severo compromiso de la mucosa del colon.²⁰ Es común el compromiso de la mucosa genital. El compromiso de la mucosa conjuntival puede ser severo causando conjuntivitis pseudomembranosa, simbléfaron y disminución de la agudeza visual.

Las lesiones cutáneas son mucho más variables que las que se observan en pacientes con pénfigo vulgar (PV) o pénfigo foliáceo (PF) y se pueden ver diferentes morfologías a lo largo del tiempo en un mismo paciente. Se observan ampollas flácidas en la parte superior del tronco, cabeza, cuello y parte proximal de extremidades. Estas ampollas se rompen fácilmente dejando erosiones (**Foto 3**). A nivel de las extremidades generalmente aparecen ampollas tensas que se asemejan a las del penfigoide ampollar o pueden estar rodeadas de halo eritematoso simulando un eritema multiforme (**Foto 4**). En el tronco, las ampollas pueden confluir y dejar grandes zonas

de piel denudada como sucede en la necrólisis epidérmica tóxica. En ciertos casos las lesiones pueden adoptar un aspecto anular, como se observa en la dermatosis por IgA lineal.²¹ Por esta razón se presentan muchas veces dificultades en el diagnóstico clínico. Las lesiones liquenoides también son frecuentes y pueden aparecer en los sitios donde previamente asentaron ampollas. Éste es un rasgo característico del PPN.

Foto 1. Erosiones y costras en bermellón de labios y compromiso de mucosa nasal.



Foto 2. Severa estomatitis.

Estas lesiones consisten en pápulas y placas eritematosas y siempre se acompañan de estomatitis. Un aspecto importante que permite ayudar a la hora del diagnóstico diferencial con el PV y el PF es el compromiso de palmas y plantas así como la perionixis representada por lesiones ulcerativas extremadamente dolorosas.

El PPN es la única forma de pénfigo que afecta tejidos que no están recubiertos por un epitelio plano estratificado. El compromiso pulmonar es frecuente entre estos pacientes y se presenta aproximadamente en el 30% de los casos. Suele comenzar como crisis de disnea y tos que no muestran correlación radiológica. Luego la insuficiencia respiratoria progresa y mediante broncoscopia con estudio histológico se comprueba la presencia de acantólisis, infiltrados inflamatorios mixtos y necrosis de células epiteliales, con obstrucción de la vía aérea, desarrollo de bronquiolitis obliterante, que se hace evidente radiológicamente sólo en las últimas instancias, cuando aparece el compromiso de la vía aérea de mayor calibre, antes de producirse la muerte. Sin embargo, el compromiso pulmonar puede ponerse en evidencia en forma temprana mediante TAC de alta resolución.²² Si se realizan estudios de IFD se comprueba el depósito de IgG en los espacios intercelulares y a lo largo de la membrana basal.²³ Este cuadro de bronquiolitis obliterante es todavía más frecuente entre los niños y adolescentes, en quienes casi siempre esta evolución es la regla.¹⁰

La bronquiolitis obliterante es una de las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con PPN. Se ha comprobado también, mediante estudios de IFD en muestras obtenidas de autopsias de pacientes con PPN y en animales de experimentación, la presencia de autoanticuerpos en otros órganos como los recubiertos por uroepitelio y, en menor cantidad, en músculo liso y estriado.¹⁸

Histopatología

Los hallazgos histopatológicos en el PPN reflejan la gran variabilidad clínica anteriormente expuesta. Estos hallazgos son expresión del papel de la autoinmunidad tanto humoral como celular. Puede observarse acantólisis suprabasal, dermatitis de interfase liquenoide y/o queratinocitos necróticos.²⁴ Representan una fusión entre los hallazgos histológicos de diferentes patologías: PV, eritema multiforme y liquen plano.

Si se toma una muestra de las lesiones de estomatitis, lo más probable es que los hallazgos histopatológicos sean inespecíficos mostrando un infiltrado in-



Foto 3. Erosiones y costras hemáticas.



Foto 4. Lesiones símil eritema multiforme.

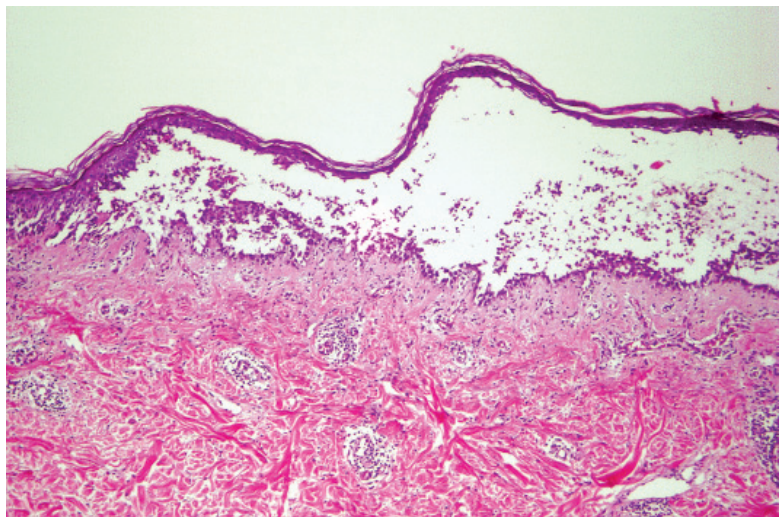


Foto 5. Despegamiento ampollar suprabasal.

flamatorio mixto, ulceración, necrosis. Si se logra obtener una muestra del tejido perilesional, lo que se observará será acantólisis suprabasal con un intenso infiltrado inflamatorio que normalmente no se encuentra en las lesiones de estomatitis de pacientes con PV, cambios liquenoides y, en algunos casos, grado variable de queratinocitos necróticos.

En cuanto a las biopsias cutáneas, los hallazgos dependerán del tipo de lesión clínica biopsiada. Si se biopsia una ampolla o erosión se verá acantólisis suprabasal (**Foto 5**); si es una lesión en blanco de tiro o una pápula eritematoedematosa se verá un infiltrado inflamatorio mixto con grado variable de queratinocitos disqueratósicos o necróticos. Si lo que se biopsia es una lesión de tipo liquenoi-de observaremos diferente grado de dermatitis de interfase o liquenoi-de con degeneración vacuolar de la zona de la membrana basal, infiltrado inflamatorio mixto, necrosis de queratinocitos. En algunos casos, los hallazgos se combinan en una misma muestra.

Laboratorio

1. Antígenos y anticuerpos

El PPN se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos del tipo IgG policlonales, dirigidos contra diferentes componentes antigénicos de los desmosomas y hemidesmosomas como son las plaquinas entre otros. Las plaquinas son componentes de los desmosomas (tipo de unión interqueratinocito) y de los hemidesmosomas (unión queratinocito-zona de la membrana basal) que conforman la placa intracelular, encargadas de mediar la unión entre los filamentos intermedios del citoesqueleto y las desmogleínas. Las desmogleínas son componentes de transmembrana que median la unión célula-célula formando parte de los desmosomas.

Varios antígenos fueron identificados, los más frecuentes y aceptados se describen en el **Cuadro 2**. Conforman el llamado “complejo antigénico del PPN”.

De todos estos antígenos, los que reaccionan con más frecuencia con los sueros de los pacientes con PPN son la *envoplaquina* y la *periplaquina*, por lo que se los considera los antígenos más representativos del complejo. Les siguen en orden de frecuencia, el antígeno mayor del penfigoide ampollar y las desmoplaquinas.¹⁶

Hay diferentes métodos por los cuales se pone en evidencia la presencia de los autoanticuerpos dirigidos contra estos antígenos: IFD, IFI, pruebas de inmunotransferencia (immunoblotting), inmunoprecipitado y ELISA.

2. Pruebas de inmunofluorescencia

Mediante las técnicas de IF se evidencia la presencia de autoanticuerpos IgG ligados a la superficie celular (IFD), así como de anticuerpos circulantes en suero (IFI).

La IFD muestra depósitos de IgG y complemento interqueratinocito (patrón tipo pénfigo) asociado o no al depósito lineal o granular de IgG y complemento en la zona de la membrana basal (patrón tipo penfigoide). Ante la posibilidad de hallar resul-

CUADRO 2. COMPLEJO ANTIGÉNICO DEL PPN.

Peso molecular	Proteínas
250 kDa	Desmoplaquina 1
230 kDa	Antígeno mayor del penfigoide ampollar
210 kDa	Es un doblete de dos antígenos: desmoplaquina 2 y envoplaquina
190 kDa	Periplaquina
170 kDa	Antígeno no identificado
130 kDa	Desmogleína 3 (principal antígeno del pénfigo vulgar)
160 kDa	Desmogleína 1 (principal antígeno del pénfigo foliáceo)

tados falsos negativos, puede que se necesiten muestras repetidas para ver estos depósitos.

Con la técnica de IFI se detectan anticuerpos de tipo IgG circulantes en el suero de los pacientes. Estos anticuerpos son policlonales y los subtipos hallados en orden decreciente son: IgG1, IgG2, IgG4 e IgG3. El patrón hallado es idéntico al del PV y el PF (interqueratinocito). Por este motivo la prueba se realiza tanto en epitelio plano estratificado (esófago de mono) como en epitelio transicional no estratificado (vejiga de rata). El fundamento de esto radica en que, como se sabe, los pacientes con PPN poseen anticuerpos en suero que reaccionan con las desmoplaquinas, presentes en todo tipo de epitelio. Por otro lado, los antígenos del PV (desmogleína 3) y PF (desmogleína 1) se expresan solamente en los epitelios planos estratificados. De esta forma si se analiza el suero tanto en epitelio plano estratificado (esófago de mono) como en epitelio transicional (vejiga de rata), los anticuerpos antidesmoplaquinas de los pacientes con PPN van a reaccionar con las desmoplaquinas presentes en ambos epitelios. El suero de los pacientes con PV y PF va a reaccionar con el epitelio plano estratificado, pero no con el transicional donde las desmogleínas no están presentes⁹.

Si bien esta técnica es sencilla y económica, tiene la desventaja de no ser 100% específica ni sensible. En los primeros trabajos que evaluaban esta técnica²⁵ se estimaba una especificidad del 99% y proponían que éste era un método confirmatorio de diagnóstico cuando la clínica fuera característica. Sin embargo, Anhalt y cols.,²⁶ en un estudio realizado con un mayor número de pacientes con PPN (28), afirman que la técnica de IFI en vejiga de roedor posee una sensibilidad del 75% (25% de posibles falsos negativos) y una especificidad del 83% (17% de posibles falsos positivos). La explicación para el 25% de casos falsos negativos radica en que no todos los pacientes con PPN poseen todos los anticuerpos dirigidos contra todos los antígenos del complejo. Como el epitelio transicional de vejiga de rata presenta desmoplaquinas, pero no envoplaquina, periplaquina ni desmogleínas, los pacientes con PPN que no posean anticuerpos antidesmoplaquinas, pero sí el resto, no mostrarán fluorescencia. En estos casos, el diagnóstico podrá confirmarse mediante inmunoprecipitado (*gold standard*) donde pueden evaluarse todos los antígenos del complejo.

En conclusión, ésta es una técnica sencilla y económica que debería realizarse en todos los pacientes con enfermedades ampollares de etiología autoinmune como método de screening, pero a la hora de definir el diagnóstico de PPN debe-

CUADRO 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MODIFICADOS POR CAMISA Y HELM.

Criterios mayores	Criterios menores
Erupción mucocutánea polimorfa.	IFI en vejiga de rata positiva.
Neoplasia interna asociada.	IFD de tejido perilesional que muestre patrón interqueratinocito y en la zona de la membrana basal.
Estudio de inmunoprecipitado positivo.	Acantólisis en la histopatología de alguna de las lesiones.
El diagnóstico se confirma con la presencia de los 3 criterios mayores o 2 criterios mayores y 2 o más menores.	

CUADRO 4. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS SUGERIDOS PARA LA INVESTIGACIÓN DE UN PRESUNTO PPN.

• Biopsia de piel o mucosas para estudio con hematoxilina y eosina, inmunofluorescencia directa, suero para inmunofluorescencia indirecta en esófago de mono y epitelio de vejiga de rata.
• Suero para estudios de inmunotransferencia o inmunoprecipitación con extractos epidérmicos.
• Hemograma completo, química y proteinograma electroforético.
• Examen físico completo para evaluar posibles organomegalias o masas ocupantes.
• Tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis.

ría complementarse con las técnicas de inmunotransferencia o inmunoprecipitado.

3. Inmunotransferencia e inmunoprecipitado

Éstos son estudios más sensibles y específicos, que permiten confirmar el diagnóstico. La inmunotransferencia o inmunoblotting se realiza con extractos de queratinocitos y permite detectar anticuerpos contra la envoplaquina y la periplaquina. La prueba de inmunoprecipitación representa el *gold standard*

para el diagnóstico ya que, mediante extractos de queratinocitos marcados con radioisótopo, permite detectar anticuerpos contra cualquiera de las proteínas de la familia de las plaquinas. Ninguno de estos dos estudios se realizan en la Argentina. Mediante ELISA pueden detectarse anticuerpos antidesmogleína 3.

Diagnóstico

Anhalt,⁵ en su primera descripción en 1990, propuso 5 criterios para realizar el diagnóstico de PPN. Aún hoy hay controversia en este punto. Utilizaremos los criterios diagnósticos propuestos por Camisa y Helm en 1993,¹⁶ por considerarlos más didácticos. Éstos son una modificación de los criterios originales (**Cuadro 3**).

Muchas veces no se reúnen los criterios necesarios para confirmar el diagnóstico, pero la sospecha de PPN es lo suficientemente fuerte para no descartarlo. En estos casos Anhalt y cols. proponen un estudio más exhaustivo del paciente^{8,9} (**Cuadro 4**). Cuando la neoplasia asociada no puede detectarse, el estudio más importante es la tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis. No se recomienda hacer más estudios que los sugeridos en la tabla y los autores consideran innecesarios estudios invasivos como ser fibroendoscopias digestivas o estudios más costosos como resonancia magnética.

Diagnósticos diferenciales

La lista de diagnósticos diferenciales es larga y comprende las patologías que pueden producir estomatitis y los diferentes cuadros cutáneos que puede adoptar el PPN. Los más impor-

CUADRO 5. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.

	PV	EM	LP	NET	Pénfigo a IgA	PA
Clinica	Estomatitis severa, no compromete los bordes laterales de la lengua, buena respuesta al tratamiento esteroideo. No hay compromiso de palmas y plantas.	Lesiones en blanco de tiro. Puede haber compromiso oral.	Pequeñas pápulas poligonales, eritematovioláceas, con brillo característico. Intensamente pruriginosas. En mucosa yugal lesiones blanquecinas "en hojas de helecho".	Grandes zonas de piel denudada. Compromiso mucoso. Compromiso del medio interno.	Presencia de ampollas flácidas y/o pústulas sobre piel normal o eritematosa que se disponen con un patrón anular o circinado dejando costra central.	Pacientes adultos y ancianos. Ampollas tensas de contenido seroso/hemático, asientan sobre piel normal o urticariforme.
IFI/IFD	IFI positiva en esófago de mono, negativa en vejiga de rata. IFD patrón "en panal de abejas".	—	—	—	Patrón "en panal de abejas".	Depósito de IgG y complemento en la zona de la membrana basal, lineal.
Anticuerpos	Antidesmogleínas 3 y 1. No hay anticuerpos dirigidos contra las plaquinas.	Excepto pocos casos con EM recurrente, no hay anticuerpos antiplaquinas. ^{9,27}	—	—	De tipo IgA.	Dirigidos contra Ag: 230 y 180 kDa del hemidesmosoma.
HP	Acantólisis suprabasal, imagen en lápidas seculares	Dermatitis de interfase con grado variable de queratinocitos necróticos.	Dermatitis de interfase liquenoide	Dermatitis de interfase. Gran cantidad de queratinocitos necróticos.	Acantólisis suprabasal o subcórnea.	Ampolla subepidérmica. Presencia de eosinófilos.
Asociación a neoplasia	Sin asociación	Sin asociación	Sin asociación	Sin asociación.	Sin asociación.	Sin asociación clara.
Evolución	Favorable	Favorable	Favorable	Desfavorable. Mortalidad del 50 %	Favorable.	Favorable.
Respuesta al tratamiento	Buena respuesta al tratamiento esteroideo e inmunosupresor	Buena respuesta al tratamiento esteroideo	Respuesta parcial al esteroideo	Variable. Deben recibir el tratamiento de un gran quemado	Buena respuesta a los esteroides y a la dapsona.	Buena respuesta al tratamiento esteroideo e inmunosupresor.

tantes son el PV, el eritema multiforme (EM), el liquen plano (LP), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el pénfigo a IgA, la estomatitis herpética severa y el penfigoide ampollar (PA) (Cuadro 5).

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento del PPN incluye dos tratamientos simultáneos: por un lado, el tratamiento de la neoplasia asociada y, por el otro, el tratamiento del fenómeno autoinmune. En los casos que se trate de una neoplasia benigna como un tumor de Castleman encapsulado o un timoma, ésta, deberá ser reseca-da para que la enfermedad mejore notablemente o incluso entre en remisión completa. Esta remisión puede llevar un tiempo, en promedio uno o dos años desde la resección del tumor, en los cuales el paciente tiene que recibir tratamiento para el pénfigo. Éste constará de un tratamiento inmunosupresor basado en metilprednisona a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día por vía oral, asociado a un ahorrador, generalmente ciclosporina, que es el más usado, a una dosis de 5 mg/kg/día con disminución gradual de la dosis a medida que mejoren los síntomas.

Cuando se trata de una neoplasia maligna no hay absoluto consenso en cuál es la mejor estrategia terapéutica. Hay quienes sostienen que la resección precoz del tumor asociada a la administración de gammaglobulina endovenosa, tanto antes, durante, como después de la cirugía, es la mejor opción terapéutica, ya que la gammaglobulina bloquearía los autoanticuerpos circulantes dirigidos contra los diferentes componentes epiteliales. De esta manera mejorarían los síntomas cutáneos en el lapso de 6 a 11 semanas y las lesiones mucosas en 6 meses aproximadamente.²⁸ Por otro lado, la mayoría de los autores coincide en que a pesar de que la enfermedad haya sido iniciada por el tumor, su resección quirúrgica o la disminución de su tamaño a través de quimioterapia no impedirá que la enfermedad continúe progresando. Pareciera que una vez que la enfermedad autoinmune se desencadena, no sigue el curso evolutivo de la neoplasia sino que progresa independientemente de ella.

No hay evidencia de que un determinado régimen terapéutico en particular logre curar la enfermedad cuando ésta se asocia a una neoplasia maligna. Los casos asociados a LNH parecerían ser más difíciles de tratar que los asociados a LLC. A pesar de haber algunos informes de casos con larga sobrevida, la mayoría muere en el curso de los dos años posteriores al diagnóstico. Varios tratamientos se han probado en casos individuales o con pocos pacientes: ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil, tacrolimus tópico, oro, dapsona, plasmaféresis y fotoféresis.^{4,29-31} Algunos pacientes con LNH CD20 positivo han sido tratados con rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20), la mitad de los informes con buena respuesta y evolución favorable.³²⁻³⁴

Cuando hay respuesta al tratamiento, las lesiones cutáneas son las primeras en responder, la estomatitis suele ser muy refrac-

taria a todo tipo de tratamiento y la bronquiolitis obliterante evoluciona hacia la muerte en la mayoría de los casos.

Por lo tanto, el pronóstico dependerá de cuál sea la neoplasia asociada. Por lo general, la mortalidad del PPN es extremadamente alta. Las causas de muerte más frecuentes son sepsis, falla multiorgánica y bronquiolitis obliterante.

Conclusión

El PPN es una enfermedad autoinmune poco frecuente que debido a su clínica proteiforme muchas veces se confunde con otras patologías. Cuando el paciente ya tiene diagnóstico de neoplasia subyacente debe sospecharse en base a su clínica e histopatología para luego confirmarse por los métodos inmunológicos complementarios. Cuando la dermatosis es lo primero en manifestarse deben realizarse los estudios de *screening* para confirmar o descartar el diagnóstico. En este sentido se prefiere la IFI para poner en evidencia la autoinmunidad, y el hemograma completo, proteinograma electroforético y tomografía de tórax, abdomen y pelvis para encontrar la neoplasia.

Como se ha visto hay varias teorías propuestas en cuanto al mecanismo por el cual se producen las lesiones mucocutáneas, pero ninguna de ellas permite explicar la fisiopatogenia de la enfermedad por completo. Se necesitan estudios más exhaustivos que permitan dilucidar estos mecanismos, para que en el futuro se puedan realizar tratamientos efectivos que permitan mejorar el pronóstico de esta severa enfermedad.

Referencias

1. Korman N. Pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1998;18:1219-1238.
2. Stanley JR. Pénfigo. En: Freedberg I, Eisen A, Wolf K, Goldsmith L, Katz S, Fitzpatrick T. *Dermatología en Medicina General*. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana. 2005:634-638.
3. Robinson ND, Hashimoto T, Amaga M, Chan L. The New pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:649-671.
4. Anhalt GJ. Paraneoplastic Pemphigus. *J Invest Dermatol* 2004;9:29-33.
5. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus: An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-1755.
6. Matsuoka LY, Wortsman J, Stanley JR. Epidermal autoantibodies in erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:677-685.
7. Panieliyeva GA. Paraneoplastic bullous dermatoses. *Vestn Dermatol Venerol* 1990;2: 50-58.
8. Anhalt GJ, Nousari HC. Pénfigo Paraneoplásico. Freedberg I, Eisen A, Wolf K, Goldsmith L, Katz S, Fitzpatrick T. *Dermatología en Medicina General*. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana. 2005:645-652.
9. Anhalt GJ. Paraneoplastic Pemphigus. *Advances in Dermatology* 1997;12:77-97.
10. Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol* 2002;147:725-723.
11. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Paraneoplastic Pemphigus. *Int J Dermatol* 2001; 40:367-372.

12. Schaeppi H, Bauer JW, Hametner R, Metze D, et al. A localized variant of paraneoplastic pemphigus: acantholysis associated with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2001;144:1249-1254.
13. Park GT, Lee JH, Yun SJ, Lee JB. Paraneoplastic pemphigus without an underlying neoplasm. *Br J Dermatol* 2006;156:563-566.
14. Fullerton SH, Woodley DT, Smoller BR, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus with autoantibody deposition in bronchial epithelium after autologous bone marrow transplantation. *JAMA* 1992;267:1500-1502.
15. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:883-886.
16. Zhang B, Zheng R, Wang J, Bu D, et al. Epitopes in the linker subdomain region of envoplakin recognized by autoantibodies in paraneoplastic pemphigus patients. *J Invest Dermatol* 2006;126:832-840.
17. Nousari HC, Kimayi-Asadi A, Anhalt GJ. Elevated serum levels of interleukin-6 in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol* 1999;112:396-398.
18. Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Arch Dermatol*. 2001;137:193-206.
19. Chan LS. Epitope spreading in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2000;136:663-664.
20. Miida H, Kazama T, Inomata N, Takizawa H, et al. Severe gastrointestinal involvement in paraneoplastic pemphigus. *Eur J Dermatol* 2006;16:420-422.
21. Lee J, Pei-Lin N, Tao M, Lim W. Paraneoplastic pemphigus resembling linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol* 2006;45:1093-1095.
22. Fujimoto W, Kaneiro A, Kuwamoto-Hara K, Saitoh M, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's disease and asymptomatic bronchiolitis obliterans. *Eur J Dermatol* 2002;12:355-359.
23. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, Aho S, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999;340:1406-1410.
24. Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1992;128:1091-1095.
25. Liu AI, Valenzuela R, Helm TN, Camisa C, et al. Indirect immunofluorescence on rat bladder transitional epithelium: A test with high specificity for paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:696-699.
26. Helou J, Allbritton J, Anhalt GJ. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:441-447.
27. Fukiwake N, Moroi Y, Urabe K, Ishii N, et al. Detection of autoantibodies to desmoplakin in a patient with oral erythema multiforme. *Eur J Dermatol* 2007;17:238-241.
28. Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol* 2007;34:503-511.
29. Schoen H, Foedinger D, Derfler K, Amann G, et al. Immunopheresis in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1998;134:706-710.
30. Stahle-Backdahl M, Hedblad MA, Skoglund C, Pagerholm P, et al. Paraneoplastic pemphigus: a report of two patients responding to cyclosporine. *Eur J Dermatol* 1995;5:671-675.
31. Hertzberg MS, Schifter M, Sullivan J, Stapleton K. Paraneoplastic pemphigus in two patients with B cell non Hodgkin's lymphoma: significant response to cyclophosphamide and prednisolone. *Am J Hematol* 2000;63:105-106.
32. Hoque SR, Black MM, Cliff S. Paraneoplastic pemphigus associated with CD20-positive follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab: a third case resistant to rituximab therapy. *Clin Exper Dermatol* 2007;32:172-175.
33. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, et al. Anti CD-20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD 20 follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:269-272.
34. Hernández MI, Buonsante ME, Arias M, Kien MC, et al. Pénfigo paraneoplásico. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Derma-tol Argent* 2008;14:387-393.



Estudio histopatológico de la psoriasis del cuero cabelludo: aspectos peculiares incluyendo la atrofia de las glándulas sebáceas.

Se realizó un estudio de 19 pacientes con psoriasis del cuero cabelludo. Los autores señalan que además de los criterios clásicos para el diagnóstico de psoriasis se encontró que las glándulas sebáceas estaban extremadamente reducidas de tamaño.

Diez casos de la población psoriásica presentaron glándulas completamente atróficas. Otros aspectos no comunes observados en el grupo psoriasis fueron dilatación del infundíbulo, superficie epidérmica papilomatosa, paraqueratosis en ostia infundibular, figuras mitóticas y queratinocitos necróticos.

Werner B, et al.
Am J Dermatopathol 2008;30:93-100.

León Jaimovich



Tratamiento de LES refractario con rituximab más ciclofosfamida: efectos clínicos, cambios serológicos y predicción de respuesta.

Dieciséis pacientes entraron en un protocolo de tratamiento consistente en rituximab más ciclofosfamida. La actividad de la enfermedad fue evaluada por los índices SLEDAI y BILAG.

Los resultados, después de un seguimiento de seis meses, mostraron que los valores de SLEDAI disminuyeron significativamente de 12,1 a 4,7. Mejoría clínica (50% de reducción en SLEDAI) se produjo en todos menos 3 pacientes.

En conclusión, la mayoría de los pacientes mejoró mediante el uso de rituximab más ciclofosfamida. La regulación negativa diferencial de anti-ADN e IgA, pero no los isotipos IgM, apoya la idea de que las células que producen autoanticuerpos patogénicos son blancos preferenciales del tratamiento.

Jónsdóttir T, et al.
Ann Rheum Dis 2008; 67: 330-334.

LJ