

CASOS CLÍNICOS

Síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico desencadenado por radioterapia

Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome triggered by radiotherapy

Macarena Sánchez Costantini¹, Diego Martín Lorienté², Carmen Tatiana Alfaro³ y Patricia Silvia Della Giovanna⁴

RESUMEN

El síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico (SMAP), anteriormente denominado pénfigo paraneoplásico, es un tipo infrecuente de pénfigo que puede comprometer la piel, las mucosas, las semimucosas y los órganos internos. Es potencialmente fatal y ocurre en el contexto de neoplasias que pueden preceder, ser concomitantes o desarrollarse posteriormente al cuadro dermatológico. Los carcinomas de mama representan una etiología muy poco frecuente. Además, se lo ha descrito causado o exacerbado por la quimioterapia y/o la radioterapia.

Se presenta el caso de una paciente de 59 años con antecedentes de cáncer de mama que desarrolló, un mes después de finalizar el tratamiento con radioterapia, un cuadro compatible con SMAP según clínica, histopatología e inmunofluorescencia directa, con buena respuesta al tratamiento y evolución favorable.

Palabras clave: síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico, pénfigo paraneoplásico, cáncer de mama, radioterapia.

Dermatol. Argent. 2024; 30(2): 95-98

ABSTRACT

Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome, formerly called paraneoplastic pemphigus is an infrequent type of pemphigus that affects skin, semimucosal, mucosal and internal organs. It is potentially fatal. Occurs in the context of neoplasms which can precede, be concomitant with or develop after the dermatological condition. Breast cancer represent a very rare cause. It has been described as caused or exacerbated by chemotherapy and radiotherapy.

We present a case of a 59 years old woman with a history of breast cancer that developed one month after completing radiotherapy treatment a condition of clinical, histologic and immunologic features compatible with paraneoplastic pemphigus with good response to treatment and favourable evolution.

Key words: paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome, paraneoplastic pemphigus, breast cancer, radiotherapy.

Dermatol. Argent. 2024; 30(2): 95-98

¹ Médica, Jefa de Residentes de Dermatología

² Médico de Planta, Especialista en Dermatología

³ Patóloga, Servicio de Anatomía Patológica

⁴ Médica, Jefa del Servicio de Dermatología
Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar,
Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Macarena Sánchez Costantini

E-mail: scmacarena991@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 14/7/2023

Fecha de trabajo aceptado: 22/4/2024

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Mujer de 59 años con antecedentes de carcinoma ductal de mama estadio IIA diagnosticado en 2018, tratado con cuadrantectomía izquierda más vaciamiento ganglionar, quimioterapia adyuvante y 25 sesiones de radioterapia (la última, en julio de 2020), acudió al Servicio de Dermatología del Hospital Posadas en diciembre de 2020 por dermatosis de 3 meses de evolución localizada en el tronco anterior y posterior, los miembros superiores y la mucosa oral. En la piel pre-

sentaba ampollas flácidas y tensas, erosiones rojo rutilante y costras (Foto 1), y en la mucosa oral, una estomatitis dolorosa que comprometía la cara lateral de la lengua, el paladar y la semimucosa hasta el bermellón de los labios (Foto 2). La región mamaria irradiada fue el primer sitio y el más comprometido. El signo de Nikolsky fue negativo. No presentó otros síntomas ni compromiso de otras mucosas y faneras.

Se realizó biopsia de piel de una lesión ampollar ubicada en la región dorsal que informó: epidermis con

presencia de acantólisis suprabasal con un infiltrado inflamatorio, dermatitis de interfase de tipo vacuolar, células acantolíticas y queratinocitos necróticos. En dermis, un infiltrado inflamatorio de disposición perivascular constituido por linfocitos y eosinófilos (Foto 3).

La inmunofluorescencia directa (IFD) realizada en la piel perilesional evidenció depósitos de IgG y C3 interqueratinocitario (Foto 4). No se efectuaron otros estudios, como inmunofluorescencia indirecta (IFI) o ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) por falta de disponibilidad en nuestro centro. Se realizó el diagnóstico presuntivo de síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico (SMAP) desencadena-

do por radioterapia, dado que el área irradiada fue el primer sitio afectado y con mayor cantidad y severidad de lesiones sumado a que el cáncer, al momento de la aparición de la dermatosis, había sido tratado y se encontraba en remisión. Se inició meprednisona 1 mg/kg/día vía oral con azatioprina 100 mg/día previo laboratorio, PPD y radiografía de tórax normal. A los 9 meses del tratamiento dermatológico instaurado presentó remisión total de las lesiones cutaneomucosas y luego se inició el descenso progresivo de ambas hasta su suspensión. Desde lo oncológico no presentó intercurencias ni recaídas, y luego de la radioterapia continuó el tratamiento con tamoxifeno a completar por 5 años.



FOTO 1: En la región mamaria irradiada se observan múltiples erosiones que coalescen formando una de mayor tamaño en la mama izquierda, que afectan incluso la areola y el pezón, de color rojo rutilante, exudativas, cubiertas por costras en sectores y dolorosas.



FOTO 2: Afectación de la mucosa, semimucosa oral y bermellón de los labios con múltiples erosiones, costras y ampollas dolorosas.

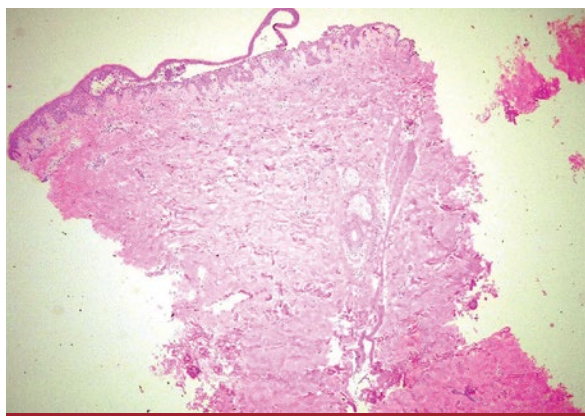


FOTO 3: Imagen panorámica teñida con hematoxilina y eosina en la que se observa sección cutánea revestida por una epidermis que presenta despegamiento suprabasal con un componente inflamatorio y escasa inflamación en la dermis.

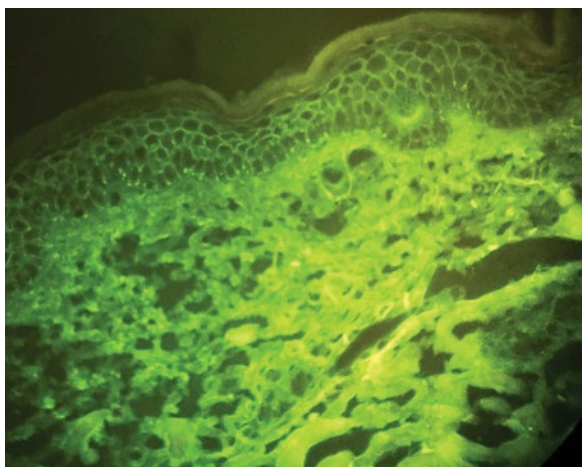


FOTO 4: Inmunofluorescencia directa que evidencia depósitos interqueratinocitarios.

COMENTARIOS

El SMAP, descrito en 1990 por Anhalt *et al.* como “pénfigo paraneoplásico”, es un tipo de pénfigo infrecuente (3-5% del total)^{1,2}. Posteriormente se prefirió el término SMAP destacando su carácter multiorgánico que puede ser potencialmente fatal y su cuadro mucocutáneo polimórfico^{2,3}.

Su principal etiología son las neoplasias, aunque también la radioterapia y ciertos fármacos pueden desencadenar o exacerbar el cuadro². En dos tercios de los casos la neoplasia precede a la dermatosis^{4,5}. Las neoplasias oncohematológicas son las más frecuentemente asociadas. En una revisión de Kaplan *et al.* se

encontró que el 8% de los casos fue secundario a carcinomas y solo uno fue carcinoma de mama⁴.

En cuanto a la fisiopatología, se describen mecanismos de inmunidad celular e inmunidad humoral contra las moléculas de adhesión de queratinocitos y de la membrana basal^{2,5,6}. Los antígenos blancos de mayor sensibilidad y especificidad en esta patología son la envoplaquina, la periplaquina y el *alpha-2-macroglobulin-like 1* (A2ML1)^{2,5}. El hallazgo clínico más constante y generalmente de inicio es una panestomatitis hemorrágica refractaria grave y dolorosa. Afecta característicamente el borde lateral de la lengua, que se extiende hasta el berrmellón de los labios. Además, se describe el compromiso de otras mucosas, entre ellas, la ocular^{2,5}.

La afectación cutánea se caracteriza por un polimorfismo lesional según predominen los mecanismos fisiopatológicos humorales o celulares, simulando entidades clínicas como pénfigo vulgar, eritema multiforme, enfermedad injerto versus huésped (EICH), liquen plano, incluso formas psoriasiformes y pustulosas⁵. Las diferentes manifestaciones pueden coexistir en un mismo paciente o ser consecutivas durante la evolución^{1,7}. También puede comprometer los pulmones, el tracto gastrointestinal y los riñones².

En la histopatología se encuentran como hallazgos más frecuentes: acantólisis suprabasal (59%), necrosis de los queratinocitos (50%) y dermatitis de interfase. Otros hallazgos son queratinocitos disqueratóticos y despegamiento subepidérmico^{2,8}.

La IFD más representativa de esta patología es la combinación de depósitos de IgG y/o C3 interqueratinocitario y en zona de la membrana basal (ZMB), aunque también se comunicaron casos de IFD con patrón interqueratinocitario únicamente^{2,7}. La IFI en vejiga de rata es altamente sensible y específica ya que este sustrato, a diferencia de otros, expresa plaquinas sin manifestar desmogleína 1 y 3, antígenos del pénfigo vulgar³.

ELISA, inmunoprecipitación e *immunoblot* son los métodos empleados para la detección de anticuerpos. La inmunoprecipitación representa el método más sensible^{2,6}. Los estudios disponibles en nuestro país son IFD, IFI y ELISA.

Para el diagnóstico no se dispone de un criterio universalmente aceptado². Svoboda *et al.* propusieron modificar los criterios de Camisa *et al.*⁹ de manera tal que sean más inclusivos sin perder las características esenciales de esta entidad¹⁰. Ambas propuestas consideran diagnóstico cuando se cumple con tres criterios mayores, o dos mayores y dos menores.

Por su parte, Camisa *et al.* proponen como criterios mayores: a) afectación mucocutánea polimórfica; b) detección de una neoplasia asociada; c) inmunoprecipitación con hallazgos característicos, mientras que los menores incluyen: a) acantólisis en la histopatología; b) IFD con hallazgo de depósito intercelular y en ZMB; c) IFI positiva en epitelio de vejiga de rata⁹.

Svoboda *et al.* modificaron tanto los criterios mayores como los menores. Los mayores comprenden: a) lesiones mucosas, con o sin lesiones cutáneas; b) neoplasia concomitante; c) evidencia de anticuerpos antiplaquinas mediante inmunoprecipitación, *immunoblot*, ELISA e IFI en epitelio de transición, y los menores: a) acantólisis y/o dermatitis de interfase con o sin necrosis de queratinocitos; b) IFD con depósito interqueratinocitario y/o en ZMB¹⁰.

Entre los diagnósticos diferenciales se destacan el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme, liquen plano, EICH, pénfigo vulgar, penfigoide de las mucosas, estomatitis inducida por quimioterapia, penfigoide ampollar, angiosarcoma posradioterapia y síndrome estafilocócico de la piel escaldada (SEPE)².

La clave en el manejo es detectar y tratar la neoplasia asociada, aunque no siempre es suficiente. La resección quirúrgica curativa en las neoplasias sólidas puede inducir remisión del cuadro dermatológico en el 50% de los casos³. El tratamiento con corticoterapia (meprednisona) a dosis de 1-1,5 mg/kg/día se recomienda como primera opción. Se pueden asociar a ciclosporina, azatioprina y mofetil micofenolato^{2,6}. En casos de refractariedad se indica plasmaféresis o inmunoglobulina endovenosa⁶. Los anticuerpos monoclonales más utilizados son rituximab, un anti-CD20, y alentuzumab, un anti-CD52².

La mortalidad es del 75-90%. La bronquiolitis obliterante representa la principal causa de muerte⁶.

Del presente caso se destaca la asociación causal infrecuente. Hasta la actualidad solo se comunicaron tres casos de SMAP desencadenados por radioterapia¹¹. La estomatitis fue característica, pero no de inicio ni refractaria. Presentó hallazgos clínicos, histológicos y de IFD compatibles cumpliendo los criterios diagnósticos de Svoboda *et al.*¹⁰, aunque creemos que debería considerarse incluir la radioterapia como asociación causal en futuras modificaciones. Nuestro caso presentó buena evolución desde lo dermatológico y oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paolino G, Didona D, Magliulo G, Iannella G, et al. Paraneoplastic pemphigus: insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy. *Int J Mol Sci.* 2017;18:2532.
2. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, et al. S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37:1118-1134.
3. Sathishkumar D, Agrawal P, Baitule AM, Thomas M, et al. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. A retrospective study from a tertiary care center in South India. *Indian Dermatol Online J.* 2021;12:572-576.
4. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, et al. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol.* 2004;40:553-562.
5. Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. Paraneoplastic pemphigus and autoimmune blistering diseases associated with neoplasm. Characteristics, diagnosis, associated neoplasms, proposed pathogenesis, treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:105-126.
6. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Paraneoplastic pemphigus. A life-threatening autoimmune blistering disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:902-910.
7. Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2015;173:1447-1452.
8. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, et al. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol.* 1993;129:883-886.
9. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol.* 1993;129:883-886.
10. Svoboda SA, Huang S, Liu X, Hsu S, et al. Paraneoplastic pemphigus. Revised diagnostic criteria based on literature analysis. *J Cutan Pathol.* 2021;48:1133-1138.
11. Khair AH, Dar AA, Sheikh AB, Malik AI. Radiotherapy-associated paraneoplastic pemphigus and its complications in a patient with nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7:002026.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

★ Elección múltiple: NÓDULO ERITEMATOSO CON TELANGIECTASIAS SUPERFICIALES / Respuestas

Gibsy Villacis Marriott y Alejandra Isabel Navarrete Ríos

Médicas Cursistas, Servicio de Dermatología, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



Respuestas correctas: 1) B; 2) B; 3) B; 4) E.

COMENTARIOS

El xantogranuloma juvenil (XGJ) es una enfermedad benigna poco frecuente dentro de las histiocitosis de células no Langerhans (HCNL). Por lo general es una patología pediátrica. El 64% de las lesiones cutáneas se desarrolla antes de los 7 meses de edad y el 85% antes del primer año de vida. Solo el 10% se manifiesta en adultos, sin embargo, su incidencia real se desconoce ya que puede subdiagnosticarse.

A nivel cutáneo, la lesión típica consiste en una pápula bien definida, de superficie lisa, con coloración rosa-rojiza al inicio, que posteriormente adquiere la coloración clásica xantocrómica o hiperpigmentada. Algunas presentan telangiectasias superficiales. Son de consistencia firme, suelen ser asintomáticas y su ubicación anatómica más común es en la cabeza y el cuello.

Pueden ser únicas o múltiples, y presentan un espectro amplio de formas atípicas: generalizadas, liquenoides,

gigantes, mixtas, en placa, subcutáneas, anulares y tipo cuerno cutáneo. Aunque las lesiones del XGJ se encuentran limitadas a la piel, existen casos de afectación extracutánea y la más común es el compromiso ocular.

A la dermatoscopia se ha descrito un patrón denominado en sol poniente (centro rojo-amarillento y discreto halo eritematoso), telangiectasias lineales periféricas, glóbulos amarillos, glóbulos marrones, rayas blancas brillantes, entre otras características. Varios tumores pueden clínicamente y dermatoscópicamente imitar un XGJ.

La histopatología varía según el tiempo de evolución. En las lesiones tempranas se observa infiltrado monomórfico de macrófagos libres de lípidos que ocupa la mayor parte de la dermis, mientras que en las lesiones maduras se encuentran abundantes macrófagos espumosos vacuolados y células gigantes multinucleadas de tipo Touton (estas son típicas del XGJ) y se carac-

terizan por tener un anillo de núcleos alrededor del citoplasma de alto contenido de lípidos, sin embargo, pueden estar ausentes en un 15% de los pacientes y pueden encontrarse en lesiones xantomatosas, histiocíticas e incluso dermatofibromas).

Respecto de la inmunohistoquímica, las lesiones del XGJ se tiñen con marcadores de macrófagos que incluyen: CD68, CD163, KiM1P, anti-FXIIIa, vimentina y anti-CD4, y generalmente son negativos para S-100, CD1a y CD207 (antilangerina), que es específico para las células de Langerhans.

Al momento, debido al número limitado de casos reportados, no se cuenta con pautas de tratamiento, por lo cual se sugiere el tratamiento individualizado y multidisciplinario. Los XGJ normalmente tienen una remisión espontánea, no obstante pueden persistir y, en caso de deterioro funcional o cosmético, pueden extirparse quirúrgicamente o tratarse con otros métodos destructivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández M, Vargas P, Aranibar L. Juvenile xanthogranuloma: an entity with a wide clinical spectrum. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;11:725-733.
- Peruihl L, Silva M, Hernández M, Manoli M, et al. A. Dermoscopy of juvenile xanthogranuloma. *Dermatology.* 2021;23:946-951.
- Collie J, Harper C, Fillman E. Juvenile xanthogranuloma. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [Consultado agosto de 2023].