

REVISIÓN

Pénfigo paraneoplásico

José Manuel Mascaró Galy, Pilar Iranzo Fernández y Carmen Herrero Mateu

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El pénfigo paraneoplásico (PPN) es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria poco frecuente que se describió por primera vez en el año 1990 en 5 pacientes que presentaban erosiones mucocutáneas extensas y una neoplasia subyacente. Este cuadro se acompañaba de unas características histológicas e inmunopatológicas, y un conjunto de autoanticuerpos característico¹. Desde la descripción original, hace 16 años, se han publicado muchos casos adicionales, y se han realizado aportaciones importantes en el campo de la investigación de esta enfermedad^{2,3}. En la presente revisión se ha pretendido, además de repasar las principales características del PPN, incorporar los hallazgos más recientes en su fisiopatología.

En los últimos años algunos autores han propuesto cambiar la denominación original de PPN, por el de *síndrome paraneoplásico autoinmunitario multiorgánico*⁴, con el argumento de que no se trata sólo de un pénfigo y que hay afectación de otros órganos internos. Este cambio de nombre es controvertido por varios motivos. En primer lugar, el nombre original «pénfigo paraneoplásico» rinde homenaje al Dr. Grant Anhalt que describió esta entidad, acuñó el término, y lleva muchos años trabajando e investigando en este campo. En segundo lugar, a pesar de que la nueva denominación pretende ser descriptiva, puede crear mayor confusión entre la comunidad científica, ya que pueden haber otros cuadros que también encajen dentro de ese nombre (haciendo un símil sería como denominar «síndrome autoinmunitario multiorgánico» al lupus eritematoso sistémico).

NEOPLASIAS Y OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS

Como su nombre indica, la presencia de neoplasia es constante en el PPN. El tipo de neoplasia asociado depende del grupo de edad afectado. En los adultos con PPN, en el momento del diagnóstico, la neoplasia subyacente se conoce en dos tercios de los casos². Las neoplasias que se observan más frecuentemente asociadas al PPN en adultos son hematológicas: linfomas no hodgki-

Correspondencia: Dr. J.M. Mascaró Galy.
Servicio de Dermatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: 26305jmm@comb.es

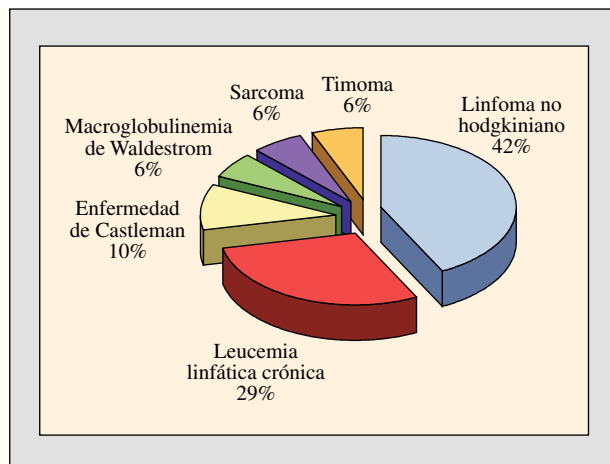


Figura 1. Proporción de neoplasias asociadas al pénfigo paraneoplásico en pacientes adultos.

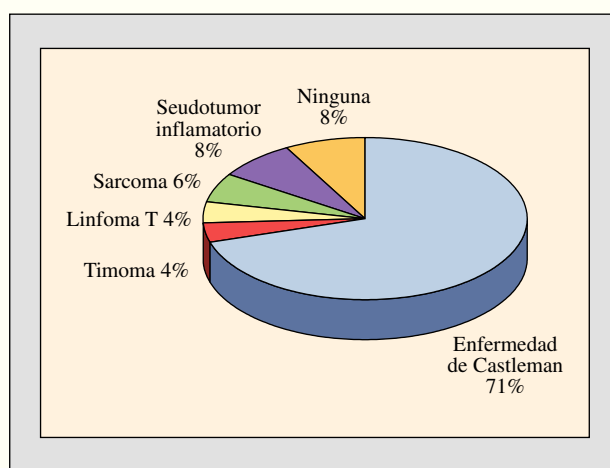


Figura 2. Proporción de neoplasias asociadas al pénfigo paraneoplásico en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

nianos (proliferaciones de células B, en general), leucemia linfática crónica, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de Castleman. Se han descrito también timomas, sarcomas y carcinomas. Según una revisión reciente de Anhalt, la frecuencia de estas neoplasias sería: linfomas no hodgkinianos, 42%; leucemia linfática crónica, 29%; enfermedad de Castleman, 10%; macroglobulinemia de Waldenström, 6%; timomas, 6%, y sarcomas, 6%. Es decir, el 80% de los pacientes suele tener asociado un linfoma no hodgkiniano, leucemia linfática crónica o una enfermedad de Castleman (fig. 1).

Por lo que respecta al PPN por debajo de los 18 años, la neoplasia subyacente suele desconocerse en el momento del diagnóstico en un 70-80% de los casos descritos⁵. La mayoría están asociados a la enfermedad de Castleman, que representaría el 70% de las neoplasias, y es excepcional la asociación a linfoma no hodgkiniano o leucemia linfática crónica (fig. 2)⁵. El PPN también se ha descrito raramente en animales. Hay 2 casos descritos en perros que se asociaron a un linfoma tímico y un sarcoma esplénico, respectivamente⁶.

Se ha observado, además, la asociación a otras enfermedades autoinmunitarias: PPN con enfermedad de



Figura 3. Lesiones erosivas en la mucosa labial simulando un síndrome de Stevens-Johnson.

Castleman y miastenia gravis^{7,8}; PPN y enfermedad de Castleman asociado a lupus eritematoso sistémico y polimiositis⁹. Esta asociación también se ha descrito en otras enfermedades ampollares autoinmunitarias, como en el pénfigoide ampollar, el pénfigoide cicatrizal o en el pénfigo vulgar. Además, tanto la enfermedad de Castleman como las otras neoplasias que se suelen asociar al PPN (timomas, leucemia linfática crónica) se asocian a menudo con fenómenos autoinmunitarios, como miastenia grave o citopenias autoinmunitarias^{10,11}.

Cabe también resaltar que hay varios casos publicados en la literatura médica en los que la aparición o exacerbación del PPN se ha relacionado con el tratamiento con fludarabina^{12,13}, ciclofosfamida¹⁴, interferón alfa¹⁵ o con radioterapia^{16,17}. A pesar de que estas publicaciones intentan relacionar estos tratamientos con el PPN, hasta la fecha no se ha demostrado su papel como desencadenantes de esta enfermedad.

CLÍNICA

El PPN se caracteriza clínicamente por una afectación muy importante de las mucosas. Debe cuestionarse el diagnóstico cuando se plantea en pacientes que no presentan lesiones en las mucosas. Se trata de una afectación grave refractaria a la mayoría de los tratamientos. Las lesiones afectan principalmente a la mucosa de la lengua, labios y mucosa oral (yugal). Se trata de erosiones persistentes y muy dolorosas que pueden ser similares a las lesiones de un pénfigo vulgar, liquen plano erosivo o un síndrome de Stevens-Johnson (fig. 3). En ocasiones, se observan lesiones reticuladas de patrón liquenoide en la mucosa yugal. La conjuntiva es la mucosa afectada con más frecuencia, después de la oral. Suele iniciarse con una hiperemia de la conjuntiva bulbar en ambos ojos y una hiperplasia difusa de las papilas de la conjuntiva tarsal. Se manifiesta como una conjuntivitis erosiva con tendencia a la cicatrización, a la formación de pseudomembranas y a la retracción conjuntival, e incluso puede recordar un pénfigoide de mucosas o bien un síndrome de Stevens-Johnson^{18,19}. Con menor frecuencia, se observan erosiones y ampollas en los genitales que pueden remedar también un liquen plano erosi-



Figura 4. Erosiones y costras similares a un pénfigo vulgar.

vo, así como afectación de otras mucosas, como la nasal, orofaríngea, traqueobronquial y esofágica.

Las lesiones cutáneas pueden ser muy polimorfas, hecho que determina una gran variabilidad clínica, lo que comporta una mayor dificultad diagnóstica. Las lesiones suelen asentar en el tronco, las extremidades, la cabeza y el cuello. Un hecho llamativo, como se observaba ya en 3 de los 5 casos originales, es la afectación de las palmas y las plantas. Puede manifestarse en forma de maculopápulas eritematosas con tendencia a confluir y a formar algunas vesículas y erosiones en su superficie (fig. 4), o ampollas grandes y tensas sobre la base eritematosa, semejantes a las de un pénfigoide ampollar. En las ampollas y erosiones, el signo de Nikolsky puede ser positivo como en otras formas de pénfigo. También pueden observarse lesiones «en diana», así como pápulas idénticas a las de un liquen plano. En ocasiones se manifiesta como una erupción confluyente en todo el tronco con amplias zonas denudadas y signo de Nikolsky positivo, con un cuadro semejante al de una necrólisis epidérmica tóxica. También puede observarse una paroniquia prominente. El diagnóstico diferencial se plantea (según la clínica que presente el paciente) con un pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigoide ampollar¹⁵, liquen plano, liquen plano pénfigoide²⁰, erupción o toxicodermia liquenoide²¹, o bien una erupción ampollar difícil de clasificar²².

En la serie descrita por Joly et al²³, el 45% de los pacientes con PPN presentó inicialmente exclusivamente erosiones orales, y en un 27% el único hallazgo histológico fue una acantólisis suprabasal lo que hacía estos casos indistinguibles de un pénfigo vulgar. Por ello, debe haber un alto grado de sospecha en pacientes con erosiones orales, refractarias a los tratamientos habituales.

Parece haber una correlación evidente entre la presencia de lesiones cutáneas liquenoides y la enfermedad de Castleman en el PPN^{24,25}. En una revisión de PPN asociados a enfermedad de Castleman recientemente publicada, 19 de los 28 pacientes presentaron lesiones cutáneas liquenoides (68%)²⁴. En una serie de 14 pacientes pediátricos 8 (67%) de los 12 casos asociados a una

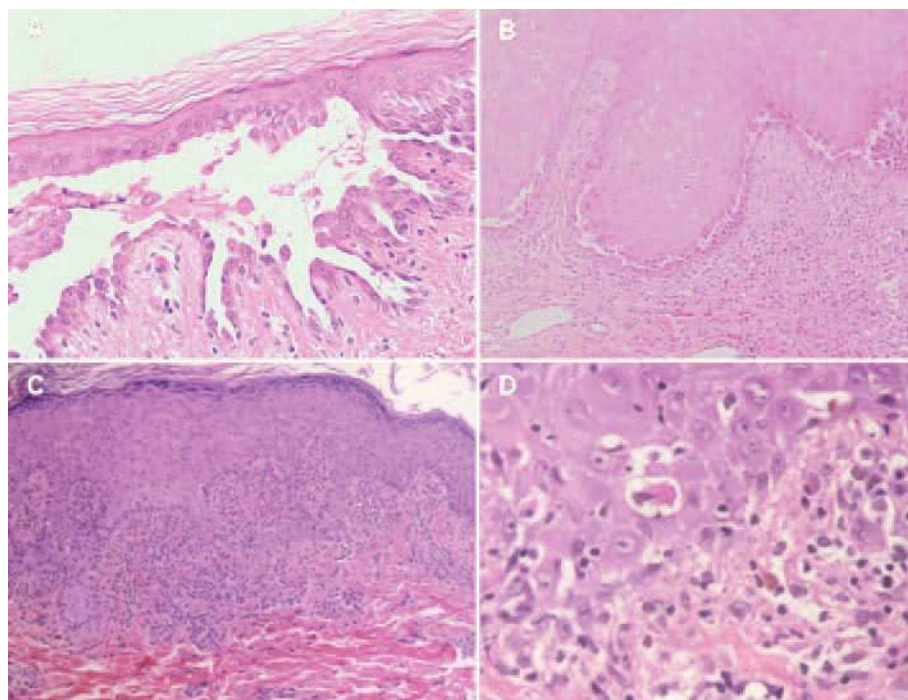


Figura 5. Histología. A y B: ampollas intraepidérmicas suprabasales idénticas a las de un pénfigo vulgar. C: lesión indistinguible de un liquen plano. D: queratinocitos necróticos, vacuolización de la basal y presencia de melanófagos en la dermis.

enfermedad de Castleman presentaron lesiones liquenoides. Los 2 pacientes que no tenían enfermedad de Castleman sólo presentaron lesiones erosivas en las mucosas (oral y/o genital)⁵.

Fullerton et al²⁶ describieron inicialmente la afectación respiratoria. Se trata de una complicación frecuente que afecta a un 30% de los casos descritos en adultos, y a un 70% de los casos pediátricos^{5,24}. Se ha descrito en aproximadamente un 93% de los casos asociados con enfermedad de Castleman²⁴. Se trata de una manifestación tardía en forma de bronquiolitis obliterante, que ocasiona una insuficiencia respiratoria progresiva de pronóstico fatal²⁷. Una vez establecida es irreversible, responde mal a los tratamientos y puede conllevar el fallecimiento de los pacientes. El único tratamiento posible es el trasplante pulmonar que se ha ensayado en algunos casos de PPN con bronquiolitis obliterante^{5,28}.

HISTOLOGÍA

El patrón clásico que se ha descrito en el PPN es el de acantólisis suprabasal con formación de ampollas intraepidérmicas (semejantes a las del pénfigo vulgar), combinados con cambios liquenoides como vacuolización de la basal y presencia de queratinocitos necróticos e infiltrados inflamatorios²⁹. Estos hallazgos histológicos no son totalmente específicos de un PPN, dado que pueden hallarse también en el eritema polimorfo, necrólisis epidérmica tóxica y en aproximadamente un tercio de los casos de otras formas de pénfigo³⁰. En nuestra experiencia personal, el patrón clásico de PPN estuvo presente sólo en un 20% de las biopsias de estos pacientes. Un 50% de las biopsias mostró un patrón histológico, indistinguible al de un pénfigo vulgar con acantólisis suprabasal y ampollas intraepidérmicas (fig. 5); y en un 30% de las biopsias se observaron cambios liquenoides aislados sin acantóli-

sis. Es frecuente la combinación de patrones en biopsias distintas (es decir, en una biopsia hay cambios de acantólisis suprabasal, y en otra, un patrón liquenoide). También se ha descrito en algún caso la espongiosis eosinofílica, que puede observarse también en otras formas de pénfigo y en el penfigoide²³. La biopsia bronquial (fig. 6) muestra una acantólisis suprabasal de las células ciliadas epiteliales e infiltrados inflamatorios crónicos en el corion²⁷.

INMUNOFLORESCENCIA

Inmunofluorescencia directa

El examen de inmunofluorescencia directa (IFD) de piel perilesional muestra depósitos de inmunoglobulina (Ig) G que tiñen la superficie celular de los queratinocitos de la epidermis y de los anejos (fig. 7), con un patrón similar a las otras formas de pénfigo. También pueden observarse depósitos de complemento (C3) en las mis-

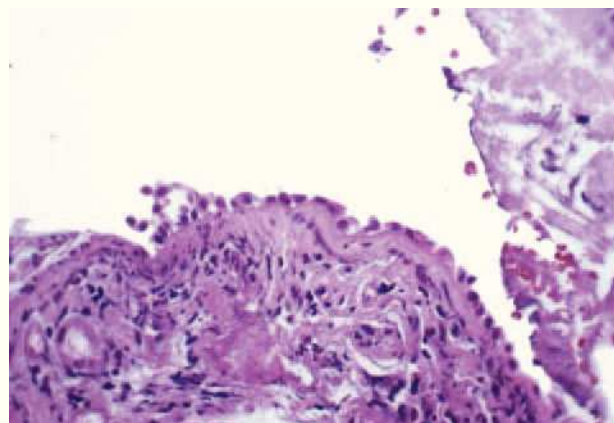


Figura 6. Histología de una bronquiolitis obliterante asociada a pénfigo paraneoplásico. La biopsia bronquial mostraba imágenes parecidas a la acantólisis suprabasal de la piel.

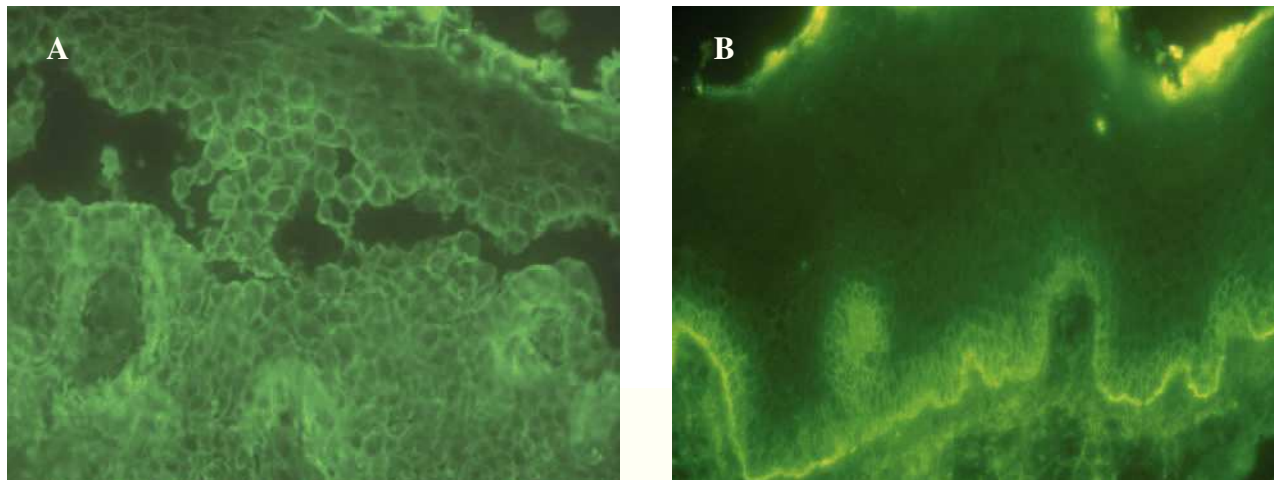


Figura 7. Inmunofluorescencia directa A: depósitos intercelulares de inmunoglobulina G en la epidermis. B: Depósitos intercelulares de C3 y a lo largo de la membrana basal.

mas zonas, pero suelen ser de menor intensidad. Se ha descrito como típico de esta enfermedad la presencia concomitante de depósitos granulares o lineales a lo largo de la membrana basal (fig. 8). Estos depósitos suelen ser de C3, pero también pueden ser de IgG, y en algunos casos de IgA o IgM. Entre un 20 y un 60% de los pacientes, según las series publicadas, presentan sólo un patrón intercelular que es indistinguible de otras formas de pénfigo^{5,23,24}. Por otra parte, el hallazgo combinado (depósitos en la superficie de los queratinocitos y en la membrana basal), a pesar de ser sugestivo de PPN, no es muy específico de esta enfermedad dado que se puede observar hasta en un 10-20% de las otras formas de pénfigo (principalmente en el pénfigo foliáceo)^{23,31}. En nuestra experiencia personal, un 57% de las biopsias de PPN presentaría tan sólo depósitos exclusivamente en la superficie celular de los queratinocitos, mientras que el patrón «clásico combinado» se observó sólo en el 43% de las biopsias. Estos hallazgos son muy parecidos a los del grupo francés publicados por Joly et al²³. Cuando se realizan estudios de IFD de biopsias bronquiales en pacientes con bronquiolitis obliterante, se puede demostrar la presencia de depósitos de IgG y C3 en la superficie celular y en la membrana basal del epitelio bronquial de los pacientes afectados.

Un hecho importante respecto a la IFD en el PPN es la elevada proporción de falsos negativos, y se han publicado tasas de negatividad de la IFD que van del 14 al 28%, según las series^{2,5,24}. Esta tasa de falsos negativos en el PPN es más elevada que en otras formas de pénfigo. Ante la sospecha clínica, la negatividad de esta técnica no descarta el diagnóstico, y deben realizarse nuevas biopsias, o los exámenes oportunos para su confirmación.

Inmunofluorescencia indirecta

Al igual que sucede en los otros tipos de pénfigo, el suero de los pacientes con PPN contiene anticuerpos (la mayoría de clase IgG), que reaccionan con los espacios intercelulares del epitelio de esófago de mono (fig. 8) u otros epitelios planos estratificados (aunque el primero

es el mejor sustrato). Suelen marcarse los espacios intercelulares, aunque en ocasiones se observa un patrón *difuso* en el que se tiñen todas las células (patrón citoplasmático), que probablemente se deba a la presencia de anticuerpos contra proteínas intracelulares (plaquininas). También se han descrito pacientes que sólo muestran una tinción de la membrana basal del esófago, similar a la de un pénfigoide.

Estos anticuerpos son capaces de unirse a la superficie celular no sólo de epitelios estratificados, sino también de otros epitelios (simples, columnares y de transición), y de otros tejidos no epiteliales (tiroides, miocardio, músculo esquelético e hígado)^{1,2,32}. La inmunofluorescencia indirecta (IFI), al usar como sustrato el epitelio transicional de la vejiga de rata, suele ser positiva en los pacientes con PPN, y negativa en otras formas de pénfigo. Inicialmente, se creyó que era una técnica muy específica (98,9%) para el diagnóstico de PPN³². Sin embargo, en publicaciones posteriores se observó que este sustrato tenía una especificidad inferior (alrededor del 83%) y no permitía la detección de anticuerpos circulantes en todos los pacientes³³. En una serie de 28 pacientes, un 25% no mostró reactividad con el epitelio de vejiga de rata, mientras que los estudios de inmunoprecipitación confirmaron el diagnóstico de PPN (sensibilidad del 75%)³³. En series más recientes, se han detectado sensibilidades que oscilarían entre el 86 y el 100%, con especificidades cercanas al 100%^{5,23,24}.

Se han descrito infrecuentemente falsos positivos (IFI positiva con vejiga de rata en pacientes que no tienen un PPN), como ocurre en algunos pacientes con formas graves de eritema polimorfo (que pueden además confundirse clínicamente) que poseen anticuerpos circulantes contra las desmoplaquininas, sólo durante los brotes³⁴. Recientemente, se ha descrito la positividad de la IFI con vejiga de rata y presencia de anticuerpos contra las desmoplaquininas (pero no contra otros antígenos del PPN) en algunos pacientes con pénfigo vulgar con afectación mucosa importante³⁵. En definitiva, la vejiga de rata es un buen sustrato para estudiar por IFI los sueros de pa-

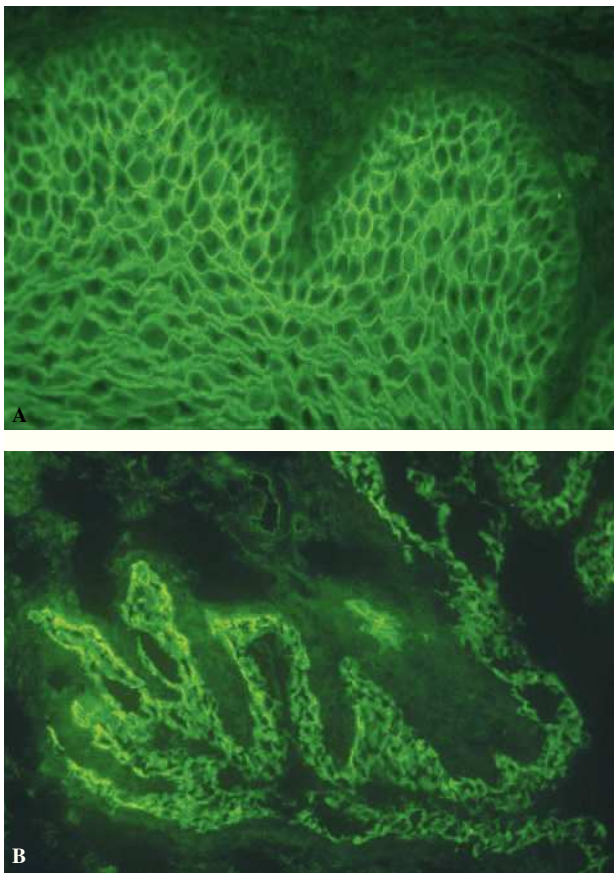


Figura 8. Inmunofluorescencia indirecta. A: anticuerpos de tipo inmunoglobulina G que tiñen los espacios intercelulares del esófago de mono. B: anticuerpos de tipo inmunoglobulina G que tiñen el epitelio transicional de la vejiga de rata.

cientes con sospecha de PPN, porque posee una especificidad de alrededor de 98% y una sensibilidad del 86%.

AUTOANTÍGENOS

Anhalt et al¹, en su descripción original, al utilizar técnicas de inmunoprecipitación y emplear extractos de queratinocitos humanos marcados, demostraron que el suero de los pacientes con PPN precipitaba un complejo característico de 4 bandas de polipéptidos (250, 230, 210 y 190-kD de peso molecular)^{1,31,36}. Posteriormente, se ha visto que los anticuerpos de estos pacientes inmunoprecipitaban 6 polipéptidos de 250, 230, 210 (2 bandas), 190 y 170-kD (fig. 9). Se ha observado también que reconocen incluso también a otros antígenos (desmogleínas) no detectables por métodos de inmunoprecipitación. Mediante técnicas de inmunotransferencia, todos los sueros de estos pacientes reaccionan con un doblete característico de proteínas de 210 y 190-kD³⁷. Esta técnica detecta con menor frecuencia las bandas de 250 y 230-kD, y no detecta la de 170-kD. No todos los sueros de pacientes con PPN reconocen todos estos polipéptidos; la mayoría reacciona con las bandas proteicas de 210, 190 y 170-kD, mientras que algunos tienen una escasa o nula reactividad con los antígenos de 250 y 230-kD.

La banda de 250-kD corresponde a la desmoplaquina 1 (DP1), una de las proteínas de la placa desmosómica³⁶.

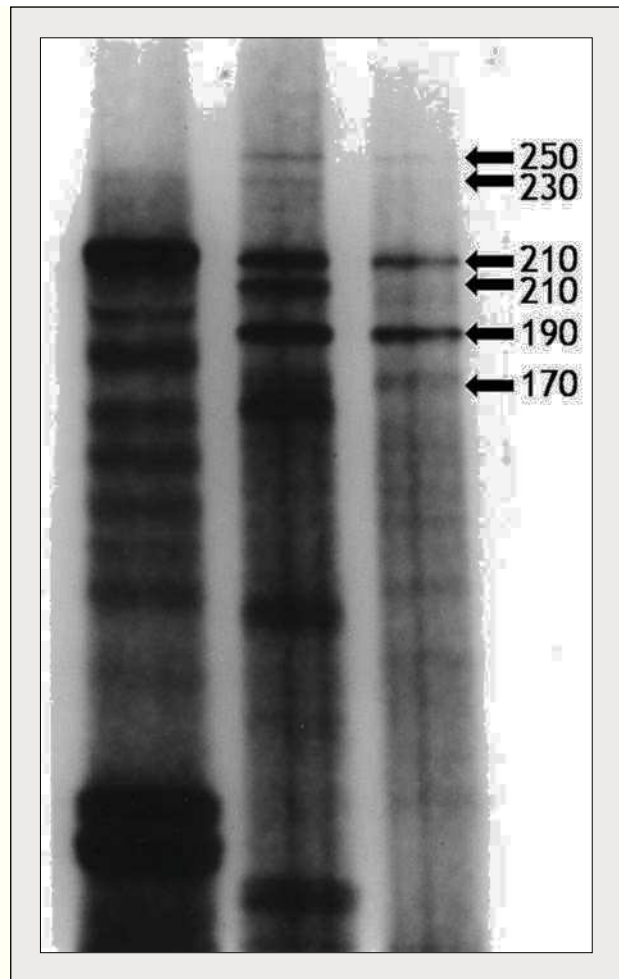


Figura 9. Inmunoprecipitación utilizando queratinocitos radiomarcados. Las 3 columnas corresponden a 3 sueros distintos de pacientes con pénfigo paraneoplásico que reconocen de forma variable las bandas antigénicas de 250, 230, 210 (2 bandas), 190, y 170-kD. Las bandas que son reconocidas de forma más constante son las de 210 (desmoplaquina 2 y envoplaquina) y la de 190 (periplaquina).

La banda de 230-kD corresponde al antígeno 1 del penfigoide ampollar (BPAG1 o BP230), otra proteína que forma parte de las placas de los hemidesmosomas en las células basales. La banda de 210-kD en realidad es un doblete constituido por 2 bandas: a) la de migración más lenta (la de mayor peso molecular) corresponde a la desmoplaquina 2 (DP2), un producto del empalme alternativo (*alternative splicing*) del gen de la DP1, y b) la banda de migración más rápida (la de menor peso molecular) recientemente se ha identificado como la envoplaquina (EP), un precursor de la envoltura córnea del queratinocito que tiene gran homología con las desmoplaquinas³⁸. Posteriormente, se ha identificado al antígeno de 190-kD con la periplaquina (PP), otra proteína de la familia de las plaquinas³⁹. El antígeno de 170-kD, aún no identificado, parece ser una proteína de la superficie celular que atraviesa la membrana². Frecuentemente los sueros de pacientes con PPN presentan anticuerpos frente a la plectina, una plaquina de 500-kD que forma parte de la placa de los hemidesmosomas, detectable sólo por la combinación de inmunoprecipitación e

inmunotransferencia debido a su elevado peso molecular^{40,41}. Mediante técnicas combinadas de inmunoprecipitación y de ELISA, se ha demostrado que los sueros de los pacientes con PPN poseen además anticuerpos contra las desmogleínas 3 y 1, los antígenos del pénfigo vulgar y del pénfigo foliáceo⁴².

En resumen, en los pacientes con PPN la respuesta autoinmunitaria está dirigida contra un complejo de antígenos contra los que se producen anticuerpos. Así hay anticuerpos antidesmogleína (desmogleínas 1 y 3), anticuerpos antiplaquina (DP1 y DP2, antígeno 1 del pénfigoide ampollar, EP, PP y plectina) y anticuerpos dirigidos contra un antígeno de 170-kD aún no identificado. La frecuencia con que se detectan estos antígenos no es constante, y varía según las técnicas empleadas. Por inmunoprecipitación se detectan anticuerpos contra la DP1 (250-kD), la EP (210-kD) y la PP (190-kD) en el 100% de los casos^{5,24}. Los anticuerpos contra los otros antígenos se detectan con menor frecuencia: DP2 (210-kD) en 74%, 170-kD en el 72%, y BP230 (230-kD) en el 47%^{5,24}. Por técnicas de ELISA, se detectan anticuerpos contra la desmogleína 3 en el 76%, y contra la desmogleína 1 en el 33% de los casos^{5,24}. Con técnicas de inmunotransferencia, se detecta la presencia de anticuerpos contra la plectina en el 86%, la PP (190-kD) en el 82%, la EP (210-kD) en el 73%, la DP1 (250-kD) en el 41%, la BP230 (230-kD) en el 41%, desmogleína 3 en el 23%, y desmogleína 1 en el 5% de los casos^{5,23,24}.

PATOGENIA

La reactividad de los sueros de los pacientes con PPN es heterogénea y no se ha demostrado aún el antígeno que realmente desempeña un papel patogénico. La patogenicidad de los anticuerpos de los pacientes con PPN se demostró en la descripción original mediante transferencia pasiva de suero de pacientes a ratones recién nacidos, y se observó la formación de ampollas cutáneas, con presencia de acantólisis en la piel y en la mucosa esofágica. Dado que tanto las desmoplaquinas como el antígeno de 230-kD son proteínas intracelulares, se piensa que los autoanticuerpos dirigidos contra estas proteínas no son patógenos al no poder penetrar en el interior de las células⁴³. Se ha demostrado, además, que los anticuerpos antidesmoplaquina que presentan algunos pacientes con eritema polimorfo no son patógenos si se utiliza el modelo murino de transferencia pasiva⁴⁴. Es por ello que se hipotetizó que quizá sean los anticuerpos dirigidos contra el antígeno de 170-kD los que podían ser la causa de la enfermedad⁴³. En estudios posteriores, Amagai et al⁴² han demostrado que los anticuerpos contra la desmogleína 3 que presentan estos pacientes son patógenos en animales de experimentación, y que probablemente sean la causa de gran parte de las lesiones de estos pacientes (por lo menos las lesiones acantolíticas). En una serie de 21 pacientes no se observó asociación entre el fenotipo clínico y el perfil de anticuerpos antidesmogleína⁴⁵, si bien en una publicación reciente se describe a una paciente con PPN que empeora de forma progresivamente de su enfermedad de forma paralela al

incremento de los valores de anticuerpos contra las desmogleínas 1 y 3 determinados por ELISA⁴⁶. Estos datos apoyarían el papel patogénico de estos anticuerpos en esta enfermedad. Por otra parte, se piensa que la bronquiolitis obliterante en el PPN podría deberse a un daño del epitelio respiratorio distal producido por los anticuerpos, dado que se ha demostrado que este epitelio expresa proteínas de la familia de las plaquinas, se ha demostrado la presencia de IgG y C3 depositados en el epitelio bronquial de los pacientes afectados²⁷.

Se cree que el infiltrado inflamatorio puede desempeñar un papel patológico en el desarrollo de las lesiones⁴⁷. De hecho, se han visto depósitos de anticuerpos sin infiltrados inflamatorios en órganos no afectados, ni clínica ni histológicamente. Probablemente, el daño de la capa basal por las células inflamatorias provocaría la exposición de autoantígenos ocultos al sistema inmunológico con la consecuente producción de anticuerpos frente a antígenos intracelulares como las plaquinas⁴.

Lo que aún no queda claro es el papel que desempeñan las neoplasias en esta enfermedad. En otros cuadros autoinmunitarios asociados a neoplasias, como la retinopatía asociada a cáncer de pulmón, se ha visto que la liberación de la circulación de los antígenos debido al metabolismo propio del tumor o la necrosis tumoral puede provocar la producción de anticuerpos contra antígenos tumorales. Estos anticuerpos tendrían entonces una reacción cruzada contra antígenos de la retina y darían lugar a la ceguera característica del cuadro⁴⁸.

En estudios recientes se ha descrito la capacidad de producir autoanticuerpos similares a los de los propios pacientes por parte de las células tumorales en cultivo obtenidas de una enfermedad de Castleman, y de un timoma y un sarcoma de células dendríticas foliculares de pacientes afectados de PPN^{49,50}. Los sobrenadantes concentrados obtenidos del cultivo celular eran capaces de teñir el epitelio transicional de la vejiga de rata. Mediante técnicas de inmunotransferencia, se observó que estos sobrenadantes reconocían las bandas proteicas de 190, y 210-kD a partir de extractos proteicos epiteliales humanos, y por ELISA se detectaban además anticuerpos contra la desmogleína 3. Todos estos hallazgos sugerirían que algunas neoplasias asociadas a PPN pueden tener un papel destacado en la producción de los autoanticuerpos característicos de esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Anhalt et al¹ establecieron 5 criterios para poder llegar a un diagnóstico de PPN (tabla I). Posteriormente, Camisa y Helm⁵¹ propusieron unos criterios diagnósticos basados en la combinación de criterios mayores y menores (tabla II). Más recientemente, Joly et al²³ analizaron la sensibilidad y la especificidad de los criterios diagnósticos de PPN y compararon los hallazgos clínicos, histológicos e inmunológicos de una serie de 22 pacientes con PPN, 81 con pénfigo sin neoplasia y 12 con pénfigo con neoplasia asociada. Concluyeron que la asociación a un proceso linfoproliferativo, la positividad de

la IFI utilizando vejiga de rata como sustrato, y la detección de anticuerpos contra la EP y la PP tienen una alta especificidad y sensibilidad (tabla III).

PRONÓSTICO

A pesar de los múltiples tratamientos empleados, la mayoría de pacientes descritos con PPN fallece en los primeros 2 años. La causa de muerte es la progresión de la neoplasia, complicaciones infecciosas o hematológicas del tratamiento, o la insuficiencia respiratoria que suele ser secundaria a la bronquiolitis obliterante. Los casos asociados a tumores benignos pueden resolverse a los 6-8 meses de la extirpación del tumor^{9,25}. Se ha descrito un peor pronóstico en los casos asociados a linfomas y leucemia linfática crónica². En el contexto de una neoplasia maligna, el tratamiento no siempre detiene la progresión del PPN, a pesar del control o la curación de la enfermedad de base. Es importante enfatizar que no hay una correlación directa entre el estadio tumoral y la gravedad del PPN.

A pesar de que hay descripciones en la literatura médica de pacientes que respondieron parcialmente a los tratamientos y que sobrevivían en el momento de la publicación, en muchos casos el seguimiento que se ofrece es corto, y la mayoría fallece al cabo de unos meses, a pesar de que se utilizan tratamientos médicos agresivos. Se han descrito pocos pacientes con PPN con supervivencia superior a 2 años^{9,52-56}. En el Servicio de Dermatología del Hospital Clínic de Barcelona, hemos tenido la oportunidad de diagnosticar y tratar a 4 pacientes con una experiencia muy positiva. El primer paciente que se diagnosticó (asociado a una enfermedad de Castleman pélvica) falleció al cabo de unos 6 años debido a una sobredosis de drogas; la segunda paciente permanece sin lesiones 9 años después de la resección de una enfermedad de Castleman retroperitoneal; la tercera (asociada a un linfoma no hodgkiniano) falleció por progresión de la neoplasia tras más de 2 años, y la última paciente (asociada a un sarcoma mal diferenciado retroperitoneal), afectada de bronquiolitis obliterante con una insuficiencia respiratoria grave, sobrevive 6 años después del diagnóstico y a los 7 meses del trasplante pulmonar^{5,9,57,58}.

TRATAMIENTO

La exéresis de los tumores benignos y resecables como timomas y la variedad hialinovascular de la enfermedad de Castleman parece ser resolutive en muchos casos². Se ha probado una gran variedad de tratamientos inmunodepresores en el PPN, incluida la prednisona oral e intravenosa^{18,57}, la azatioprina¹⁸, la ciclofosfamida oral e intravenosa, la dapsona, las sales de oro, la ciclosporina^{18,54,59}, la plasmaféresis⁶⁰, la fotoféresis y la innoaféresis⁶¹. La combinación de esteroides con ciclosporina o ciclofosfamida pareció tener cierta eficacia en algunos casos^{62,63}, así como la administración de dosis ablativas de ciclofosfamida intravenosa (a dosis idénticas a las usadas para el trasplante de médula ósea) sin el uso de rescate con células progenitoras sanguíneas⁶⁴.

TABLA I. Criterios diagnósticos de pénfigo paraneoplásico

1. Lesiones cutáneas polimorfas acompañadas de afectación mucosa prominente
2. Presencia de acantólisis suprabasal y ampollas suprabasales en la histología
3. Depósitos de inmunoglobulina G y de C3 en los espacios intercelulares de la epidermis
4. Anticuerpos circulantes que reconocen la superficie celular de los epitelios, así como de algunos tejidos no epiteliales
5. Inmunoprecipitación de un complejo característico de polipéptidos a partir de extractos de queratinocitos humanos

Tomada de Anhalt et al¹.

TABLA II. Criterios diagnósticos de pénfigo paraneoplásico

- Criterios mayores*
- Erupción mucocutánea polimorfa
 - Neoplasia interna concomitante
 - Hallazgos de inmunoprecipitación característicos con el suero
- Criterios menores*
- Tinción del epitelio transicional de la vejiga de rata mediante inmunofluorescencia indirecta
 - Depósitos de inmunorreactantes en los espacios intercelulares y la membrana basal mediante inmunofluorescencia directa de la piel perilesional
 - Acantólisis en la biopsia de al menos una zona anatómica

Son necesarios 3 criterios mayores o 2 mayores y 2 menores para realizar el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico.
Tomada de Camisa y Helm⁴¹.

TABLA III. Sensibilidad y especificidad de los hallazgos clínicos, histológicos e inmunológicos para el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico

- Alta especificidad (82-86%) y sensibilidad (83-100%)
1. Asociación con procesos linfoproliferativos
 2. Inmunofluorescencia positiva sobre vejiga de rata
 3. Detección de anticuerpos contra la envoplaquina y la periplaquina
- Alta especificidad (83-100%) pero baja sensibilidad (27-59%)
1. Erupción cutánea polimorfa
 2. Histología
 3. Inmunofluorescencia directa
 4. Detección de anticuerpos contra las desmoplaquinas y BP230

Tomada de Joly et al²³.

En los últimos años se han publicado casos con buena respuesta al micofenolato mofetil^{65,66}, alemtuzumab⁶⁷, y en algunos casos al rituximab⁶⁸⁻⁷¹. Anhalt propuso una pauta terapéutica para el PPN basada en la combinación de prednisona oral a dosis de 0,5 mg/kg, ciclosporina oral a dosis de 5 mg/kg, y ciclofosfamida oral a dosis de 2 mg/kg². Sin embargo, se trata de una pauta terapéutica que no se basa en ningún estudio amplio de series de pacientes, sino que se sugiere a partir de los múltiples casos publicados. La afectación mucosa suele persistir a pesar del tratamiento o de la extirpación de las neoplasias, y su tratamiento resulta muy difícil. Se ha descrito una buena respuesta al tratamiento tópico con tacrolimus⁷².

CONCLUSIÓN

El PPN se caracteriza por una erupción cutánea polimorfa asociada a una afectación importante de las mucosas. El conocimiento de sus manifestaciones cutaneo-mucosas nos planteará la sospecha diagnóstica y la confirmación por técnicas sencillas de histología e inmunofluorescencia, cuando no se disponga de métodos más sofisticados (inmunotransferencia, inmunoprecipitación), lo que puede conducirnos a la detección temprana de una neoplasia oculta. El tratamiento en fases tempranas evitará la aparición de la afectación respiratoria, siempre irreversible y potencialmente letal en la mayoría de los casos. Hasta la fecha, no se ha encontrado un tratamiento adecuado, y las complicaciones del tratamiento inmunodepresor son una causa frecuente de mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *New Eng J Med.* 1990;323:1729-35.
- Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:29-33.
- Wade MS, Black MM. Paraneoplastic pemphigus: a brief update. *Australas J Dermatol.* 2005;46:1-8.
- Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001;137:193-206.
- Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba DJ, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol.* 2002;147:725-32.
- Elmore SA, Basseches J, Anhalt GJ, Cullen JM, Olivry T. Paraneoplastic pemphigus in a dog with splenic sarcoma. *Vet Pathol.* 2005;42:88-91.
- Chorzelski T, Hashimoto T, Maciejewska B, Amagai M, Anhalt GJ, Jablonska S. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman tumor, myasthenia gravis and bronchiolitis obliterans. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:393-400.
- Raisonpeyron N, Meunier L, Joly P, Pages M, Barneon G, Meynadier J. Paraneoplastic pemphigus associated with myasthenia gravis and castlemans tumor. *Eur J Dermatol.* 1997;7:371-3.
- Mascaró JM Jr, Ferrando J, Sole MT, Alsina M, Nousari HC, Anhalt GJ, et al. Paraneoplastic pemphigus: a case of long-term survival associated with systemic lupus erythematosus and polymyositis. *Dermatology.* 1999;199:63-6.
- Shahidi H, Myers JL, Kvale PA. Castleman's disease. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:969-77.
- Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:657-62.
- Gooptu C, Littlewood TJ, Frith P, Lyon CC, Carmichael AJ, Oliwiecki S, et al. Paraneoplastic pemphigus: an association with fludarabine? *Br J Dermatol.* 2001;144:1255-61.
- Powell AM, Albert S, Oyama N, Sakuma-Oyama Y, Bhogal B, Black MM. Paraneoplastic pemphigus secondary to fludarabine evolving into unusual oral pemphigus vegetans. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:360-4.
- Preis K, Horvath A, Sardy M, Somlai B, Harsing J, Amagai M, et al. Exacerbation of paraneoplastic pemphigus by cyclophosphamide treatment: detection of novel autoantigens and bronchial autoantibodies. *Br J Dermatol.* 2004;150:1018-24.
- Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdel FA. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 1995;132:474-8.
- Stark GL, Goff DK, Spickett GP, Wojnarowska F, Langtry JA. Paraneoplastic pemphigus occurring after radiotherapy for relapsed non-Hodgkin's lymphoma in a patient with common variable immunodeficiency. *Hematol J.* 2003;4:154-8.
- Fried R, Lynfield Y, Vitale P, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus appearing as bullous pemphigoid-like eruption after palliative radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:815-7.
- Camisa C, Helm TN, Liu YC, Valenzuela R, Allen C, Bona S, et al. Paraneoplastic pemphigus: a report of three cases including one long-term survivor. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:547-53.
- Meyers SJ, Varley GA, Meisler DM, Camisa C, Wander AH. Conjunctival involvement in paraneoplastic pemphigus. *Am J Ophthalmol.* 1992;114:621-4.
- Siao CJ, Hsu MM, Lee JY, Chen WC, Hsieh WC. Paraneoplastic pemphigus in association with a retroperitoneal Castleman's disease presenting with a lichen planus pemphigoides-like eruption. A case report and review of literature. *Br J Dermatol.* 2001;144:372-6.
- Bowen GM, Peters NT, Fivenson DP, Su LD, Nousari HC, Anhalt GJ, et al. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus: a pathogenic trigger of epitep spreading? *Arch Dermatol.* 2000;136:652-6.
- Tankel M, Tannenbaum S, Parekh S. Paraneoplastic pemphigus presenting as an unusual bullous eruption. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:825-8.
- Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:619-26.
- Nikolskaia OV, Nousari CH, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. *Br J Dermatol.* 2003;149:1143-51.
- 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;141:1285-93.
- Fullerton SH, Woodley DT, Smoller BR, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus with autoantibody deposition in bronchial epithelium after autologous bone marrow transplantation. *JAMA.* 1992;267:1500-2.
- Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, Aho S, Uitto J, Hashimoto T, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med.* 1999;340:1406-10.
- Chin AC, Stich D, White FV, Radhakrishnan J, Holterman MJ. Paraneoplastic pemphigus and bronchiolitis obliterans associated with a mediastinal mass: A rare case of Castleman's disease with respiratory failure requiring lung transplantation. *J Pediatr Surg.* 2001;36:E22.
- Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 1992;128:1091-5.
- Kanitakis J, Wang YZ, Roche P, Cozzani E, Nicolas JF, Sarret Y, et al. Immunohistopathological study of autoimmune pemphigus. Lack of strictly specific histological and indirect immunofluorescence criteria for paraneoplastic pemphigus. *Dermatology.* 1994;188:282-5.
- Mascaró JM Jr, Fairley JA, Giudice GJ, Díaz LA. Autoantibodies in paraneoplastic pemphigus. En: Shoenfeld Y, Peters JB, editors. *Autoantibodies.* Amsterdam: Elsevier Science Publications; 1996. p. 759-61.
- Liu AY, Valenzuela R, Helm TN, Camisa C, Melton AL, Bergfeld WF. Indirect immunofluorescence on rat bladder transitional epithelium: a test with high specificity for paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:696-9.
- Helou J, Allbritton J, Anhalt GJ. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:441-7.
- Foedinger D, Sterniczky B, Elbe A, Anhalt G, Wolff K, Rappersberger K. Autoantibodies against desmoplakin I and II define a subset of patients with erythema multiforme major. *J Invest Dermatol.* 1996;106:1012-6.
- Mimouni D, Foedinger D, Kouba DJ, Orlov SJ, Rappersberger K, Scibba JJ, et al. Mucosal dominant pemphigus vulgaris with anti-desmoplakin autoantibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:62-7.
- Oursler JR, Labib RS, Ariss-Abdo L, Burke T, O'Keefe EJ, Anhalt GJ. Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J Clin Invest.* 1992;89:1775-82.
- Hashimoto T, Amagai M, Watanabe K, Chorzelski TP, Bhogal BS, Black MM, et al. Characterization of paraneoplastic pemphigus autoantigens by immunoblot analysis. *J Invest Dermatol.* 1995;104:829-34.
- Kim SC, Kwon YD, Lee IJ, Chang SN, Lee TG. cDNA cloning of the 210-kDa paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is a component of the antigen complex. *J Invest Dermatol.* 1997;109:365-9.
- Mahoney MG, Aho S, Uitto J, Stanley JR. The members of the plakin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin. *J Invest Dermatol.* 1998;111:308-13.
- Aho S, Mahoney MG, Uitto J. Plectin serves as an autoantigen in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol.* 1999;113:422-3.
- Proby C, Fujii Y, Owaribe K, Nishikawa T, Amagai M. Human autoantibodies against HD1/plectin in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol.* 1999;112:153-6.
- Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest.* 1998;102:775-82.
- Stanley JR. Autoantibodies against adhesion molecules and structures in blistering skin diseases. *J Exp Med.* 1995;181:1-4.
- Foedinger D, Anhalt GJ, Boeskoer B, Elbe A, Wolff K, Rappersberger K. Autoantibodies to desmoplakin I and II in patients with erythema multiforme. *J Exp Med.* 1995;181:169-79.
- Ohyama M, Amagai M, Hashimoto T, Nousari HC, Anhalt GJ, Nishikawa T. Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:593-8.
- Seishima M, Oda M, Oyama Z, Yoshimura T, Yamazaki F, Aoki T, et al. Antibody titers to desmogleins 1 and 3 in a patient with paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma. *Arch Dermatol.* 2004;140:1500-3.
- Reich K, Brinck U, Letschert M, Blaschke V, Dames K, Braess J, et al. Graft-versus-host disease-like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 1999;141:739-46.

48. Ohguro H, Nakazawa M. Pathological roles of recoverin in cancer-associated retinopathy. *Adv Exp Med Biol.* 2002;514:109-24.
49. Wang L, Bu D, Yang Y, Chen XX, Zhu XJ. Castleman's tumours and production of autoantibody in paraneoplastic pemphigus. *Lancet.* 2004;363:525-31.
50. Wang J, Bu DF, Li T, Zheng R, Zhang BX, Chen XX, et al. Autoantibody production from a thymoma and a follicular dendritic cell sarcoma associated with paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2005;153:558-64.
51. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol.* 1993;129:883-6.
52. Perniciaro CH, Kuechie MK, Colón-Otero G, Raymond MG, Spear KL, Pittelkow MR. Paraneoplastic pemphigus: A case of prolonged survival. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:851-5.
53. Su WPD, Ousler JR, Muller SA. Paraneoplastic pemphigus: A case with high titer of circulating anti-basement membrane zone antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:841-4.
54. Stahle-Bacdhall M, Hedblad MA, Skoglund C, Fagerholm P, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. A report of two patients responding to cyclosporin. *Eur J Dermatol.* 1995;5:671-5.
55. Alonso-Llamazares J, El-Azhary RA, Gibson LE. Pénfigo paraneoplásico: una entidad con un cuadro clínico polimorfo, una histopatología característica y unos hallazgos inmunopatológicos. *Actas Dermatosifiliogr.* 1997;88:449-56.
56. Kim SC, Chang SN, Lee LJ, Park SD, Jeong ET, Lee CW, et al. Localized mucosal involvement and severe pulmonary involvement in a young patient with paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's tumor. *Br J Dermatol.* 1998;138:667-71.
57. Martínez de Pablo MI, Iranzo P, Mascaró JM, Llambrich A, Baradad M, Herrero C. Paraneoplastic pemphigus associated with non-Hodgkin B-cell lymphoma and good response to prednisone. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:233-5.
58. Iranzo P, Xaubet A, Carrera C, Mascaró JM, Campo E, Herrero C. Bronchiolitis obliterans associated with paraneoplastic pemphigus: a paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:240-3.
59. Gergely L, Varoczy L, Vadasz G, Remenyik E, Illes A. Successful treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia-associated severe paraneoplastic pemphigus with cyclosporin A. *Acta Haematol.* 2003;109:202-5.
60. Izaki S, Yoshizawa Y, Kitamura K, Kato H, Hashimoto H, Korman NJ, et al. Paraneoplastic pemphigus: potential therapeutic effect of plasmapheresis. *Br J Dermatol.* 1996;134:987-9.
61. Schoen H, Foedinger D, Derfler K, Amann G, Rappersberger K, Stingl G, et al. Immunoapheresis in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 1998;134:706-10.
62. Becker LR, Bastian BC, Wesselmann U, Karl S, Hamm H, Brocker EB. Paraneoplastic pemphigus treated with dexamethasone/ cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Dermatol.* 1998;8:551-3.
63. 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;63:105-6.
64. Nousari HC, Brodsky RA, Jones RJ, Grever MR, Anhalt GJ. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of this new therapy for severe autoimmune disease. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:750-4.
65. Williams JV, Marks JG Jr, Billingsley EM. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2000;142:506-8.
66. Powell AM, Albert S, Al Fares S, Harman KE, Setterfield J, Bhogal B, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol.* 2003;149:138-45.
67. Hohwy T, Bang K, Steiniche T, Peterslund NA, D'Amore F. Alemtuzumab-induced remission of both severe paraneoplastic pemphigus and leukaemic bone marrow infiltration in a case of treatment-resistant B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol.* 2004;73:206-9.
68. 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;66:142-4.
69. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hugli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001;137:269-72.
70. Barnadas M, Roe E, Brunet S, García P, Bergua P, Pimentel L, et al. Therapy of paraneoplastic pemphigus with rituximab: a case report and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:69-74.
71. Schadlow MB, Anhalt GJ, Sinha AA. Using rituximab (anti-CD20 antibody) in a patient with paraneoplastic pemphigus. *J Drugs Dermatol.* 2003;2:564-7.
72. Vecchiotti G, Kerl K, Hugli A, Samson J, Borradori L. Topical tacrolimus (FK506) for relapsing erosive stomatitis in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2003;148:833-4.