

Bronquiolitis obliterante y pénfigo paraneoplásico: un síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico

P. Iranzo^a, A. Xaubet^b, C. Carrera^a, J.M. Mascaró^a, E. Campo^c y C. Herrero^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona.

^bServicio de Neumología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN: El pénfigo paraneoplásico es un cuadro cutaneomucoso con unas características clínicas e inmunopatológicas bien definidas, acompañado de una neoplasia. La evidencia de afectación del epitelio bronquial descrita posteriormente ha planteado considerarlo un síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico.

OBSERVACIÓN CLÍNICA: Se describe el caso de una paciente con una erupción liquenoide cutánea y mucosa, que posteriormente presentó disnea progresiva. Con la orientación diagnóstica de síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico, se realizaron estudios de histología e inmunofluorescencia en piel, mucosa oral y epitelio bronquial, inmunofluorescencia indirecta con suero de la paciente, estudio del proceso respiratorio y búsqueda de neoplasia oculta.

La anatomía patológica y los exámenes de inmunofluorescencia confirmaron la sospecha diagnóstica. La tomografía toracoabdominal reveló signos de bronquiolitis y la presencia de una tumoración retroperitoneal.

CONCLUSIONES: El conocimiento de las manifestaciones mucocutáneas del síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico y su confirmación por sencillas técnicas de laboratorio pueden conducirnos a la detección temprana de la neoplasia oculta, evitando el desarrollo de la afección respiratoria.

Palabras clave: Pénfigo paraneoplásico. Síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico. Bronquiolitis obliterante.

Introducción

En 1990, Anhalt et al¹ describieron un cuadro cutaneomucoso con manifestaciones clínicas e inmunopatológicas características, asociado a una neoplasia, en general de estirpe linfoidea. Denominaron a este proceso pénfigo paraneoplásico. Desde entonces, la aportación de nuevos casos ha ampliado el conocimiento de las distintas facetas de este síndrome, como la posible afección

Bronchiolitis Obliterans Associated With Paraneoplastic Pemphigus: a Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome

INTRODUCTION: Paraneoplastic pemphigus is a mucocutaneous disease characterized by well defined clinical and immunopathological features associated with neoplasia. Recent evidence of bronchial epithelium involvement has led to the suggestion that this process is a paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome.

CLINICAL OBSERVATION: We report the case of a patient with lichenoid eruptions on the skin and mucous membranes who later developed progressive dyspnea. With a suspected diagnosis of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome, the following diagnostic tests were performed: histology and immunofluorescence of the skin, oral mucosa, and bronchial epithelium; indirect immunofluorescence of serum; pulmonary function tests; and evaluation for an occult neoplasm.

Findings of pathology and immunofluorescence confirmed the suspected diagnosis. The computed thoracoabdominal tomography revealed signs of bronchiolitis and the presence of a retroperitoneal tumor.

CONCLUSIONS: Awareness of the mucocutaneous manifestations of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome, and confirmation of this diagnosis by simple laboratory techniques can facilitate the early detection of occult neoplasia and forestall respiratory involvement.

Key words: Paraneoplastic pemphigus. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. Bronchiolitis obliterans.

tardía del aparato respiratorio, de pronóstico fatal². Recientemente, se ha considerado el pénfigo paraneoplásico como la expresión cutaneomucosa de un síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico (SPAM)³.

Presentamos el caso de una paciente con un cuadro cutáneo, mucoso y respiratorio de SPAM, confirmado por estudios de inmunopatología, asociado a un tumor retroperitoneal fusocelular.

Observación clínica

Mujer de 46 años de edad, sin antecedentes de interés, que en julio de 1999 presentó lesiones orales que fueron diagnosticadas y tratadas como candidiasis. Ante su persistencia, en

Correspondencia: Dra. P. Iranzo.
Servicio de Dermatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: piranzo@clinic.ub.es

Recibido: 8-9-2003; aceptado para su publicación: 7-10-2003.

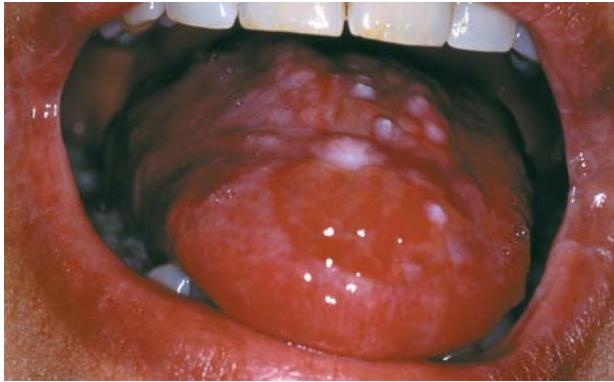


Fig. 1. Lesiones erosivas en la mucosa oral.

septiembre de 1999 se practicó una biopsia que se diagnosticó de liquen plano y se instauró corticoterapia oral. Dos meses después, las lesiones orales empeoraron, y presentó afectación de las mucosas genital, faríngea y conjuntival, así como lesiones cutáneas en el tronco. La biopsia cutánea fue compatible con pénfigo vulgar. El examen de inmunofluorescencia directa (IFD) mostró depósitos de anticuerpos en los espacios intercelulares y en la membrana basal, y el examen de inmunofluorescencia indirecta (IFI) fue negativo. Inició tratamiento oral con 125 mg/día de prednisona y 100 mg/día de azatioprina, con lo que mejoraron las lesiones cutáneas pero persistieron las orales.

En marzo de 2000, mientras seguía tratamiento con 70 mg/día de prednisona y 100 mg/día de azatioprina, la paciente presentó un cuadro de tos seca y disnea de esfuerzo. Se efectuaron una prueba de punción, que fue negativa, y una tomografía computarizada torácica que no mostró alteraciones. Recibió tratamiento con broncodilatadores inhalados, zafirlukast y corticoides orales. A pesar de ello, la disnea siguió un empeoramiento progresivo y la paciente llegó a requerir oxigenoterapia domiciliaria.

En abril de 2002, ante la persistencia de las lesiones orales, consultó al Servicio de Dermatología del Hospital Clínic. En la exploración dermatológica se evidenciaron lesiones erosivas en la mucosa yugal, el paladar y la lengua (fig. 1), reticulado blanquecino liquenoide en los labios, maculopápulas eritematosas y pigmentación de aspecto liquenoide residual en el tronco.

Con la sospecha de SPAM, se practicaron biopsias de piel y de mucosa oral, exámenes de IFD e IFI, estudio de la afección respiratoria y búsqueda de neoplasia.

La biopsia mostró un infiltrado inflamatorio liquenoide en la mucosa y una ampolla intraepidérmica, vacuolización de la membrana basal y queratinocitos necróticos en la piel. La IFD de piel y mucosa oral reveló depósitos de inmunoglobulinas clase G (IgG) en los espacios intercelulares y depósitos granulares de C3 en la membrana basal. Los estudios de IFI detectaron anticuerpos de tipo IgG (títulos de 1:320) que reaccionaban intensamente con los epitelios de esófago de mono y de vejiga de rata. En la exploración ginecológica se detectaron un quiste en el ovario derecho y una mastopatía fibroquística. Las pruebas funcionales respiratorias mostraron un patrón obstructivo, con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo de 560 ml (21% del valor de referencia).

Se practicó una fibrobroncoscopia en la que se visualizaron pseudomembranas blanquecinas mal delimitadas e inflamación difusa de la mucosa en ambos árboles bronquiales.

Las biopsias bronquial y transbronquial evidenciaron cambios inflamatorios leves y presencia de acantósis en las capas basales del epitelio (fig. 2A). El examen de IFD detectó depósitos de IgG en la superficie celular (fig. 2B) y de C3 en la membrana basal del epitelio de bronquio central y periférico.

La tomografía computarizada torácica de alta resolución reveló engrosamiento y dilatación bronquial, así como ausencia de modificación de las estructuras pulmonares en la fase de espiración indicativa de atrapamiento aéreo, todo ello indicativo de bronquiolitis obliterante.

La tomografía computarizada abdominal detectó una masa retroperitoneal de 6 x 8 x 7,5 cm situada entre el páncreas y el riñón, muy vascularizada, con áreas de calcificación y necrosis.

Los análisis generales y de inmunología, las poblaciones linfocitarias y el aspirado de médula ósea fueron normales.

En mayo de 2002 se practicó la exéresis del tumor. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica mostró una tumoración bien encapsulada, constituida por una proliferación mesenquimática fusocelular sin atipias y con escasas mitosis, presencia de linfocitos más abundantes en la periferia del tumor. La histoquímica puso de manifiesto positividad para la vimentina y negatividad para marcadores de células dendríticas y desmina. Todo ello apuntaba a un tumor mesenquimal de muy bajo grado de malignidad.

Tras la exéresis del tumor, se disminuyó gradualmente la corticoterapia hasta su supresión en diciembre de 2002. Las lesiones cutáneas han remitido, las orales han mejorado y persiste la disnea a pequeños esfuerzos con una discreta mejoría de la función respiratoria (volumen espiratorio forzado en el primer segundo del 26%). Los títulos de anticuerpos han descendido (1:20). Se ha propuesto la paciente como candidata de trasplante pulmonar.

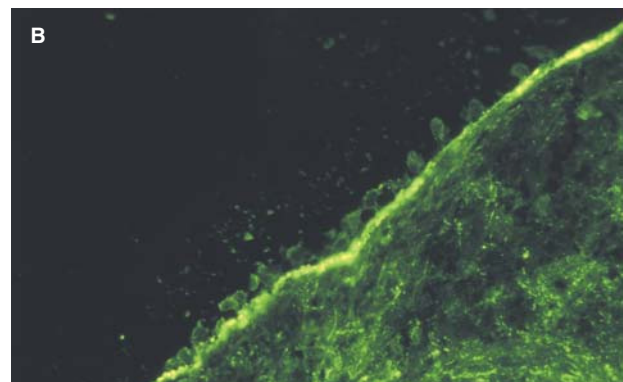
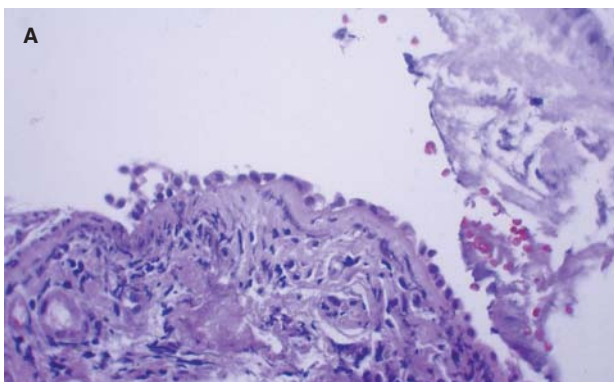


Fig. 2. A: células acantofíticas en la membrana basal del epitelio bronquial y leve inflamación. B: inmunofluorescencia directa, depósitos de inmunoglobulinas clase G en la superficie celular y en la membrana basal del epitelio bronquial.

Discusión

El pénfigo paraneoplásico no es una enfermedad nueva, existen casos publicados con el diagnóstico de liquen plano, eritema polimorfo o pénfigo vulgar de características atípicas, asociados a neoplasia (frecuentemente de estirpe linfoidea) y que se consideraron procesos paraneoplásicos⁴⁻⁶. Si bien la mayor parte no han podido documentarse, en algún caso ha podido demostrarse retrospectivamente que se trataba de este proceso⁷.

Aproximadamente un 80% de los casos se asocian a linfoma no hodgkiniano, leucemia linfática crónica y enfermedad de Castleman; menos frecuentemente a sarcomas, timomas y enfermedad de Waldenström. Su asociación a tumores más comunes como el carcinoma de pulmón o mamario es excepcional⁸⁻¹⁰. En edad pediátrica es raro, casi siempre asociado a enfermedad de Castleman¹¹.

Anhalt et al¹ establecieron 5 criterios diagnósticos de pénfigo paraneoplásico:

1. *Clínico*: presencia constante de erosiones mucosas dolorosas, refractarias a los tratamientos convencionales. La afectación cutánea (cuando existe) puede adoptar diversas morfologías. Presencia de una neoplasia conocida u oculta.

2. *Histológico*: acantólisis intraepitelial (menos evidente que en las formas clásicas de pénfigo), queratinocitos necróticos aislados y vacuolización de la capa basal.

3. *IFD de tejido perilesional*: presencia de depósitos de IgG en espacios intercelulares semejantes a los observados en el pénfigo, aunque más débiles y focales. Es bastante característica la presencia conjunta de depósitos de IgG en los espacios intercelulares y de C3 en la membrana basal.

4. *IFI*: unión de los anticuerpos a los espacios intercelulares no sólo cuando se emplea epitelio estratificado de esófago de mono o piel humana como sustrato, al igual que en el pénfigo, sino también con otros epitelios y con tejidos no epiteliales como músculo esquelético y placa miocárdica. La IFI más intensa y característica es la observada en epitelio transicional de vejiga urinaria.

5. *Inmunoprecipitación*: con extractos de queratinocitos humanos, el suero de estos pacientes inmunoprecipita un complejo de 4 polipéptidos de 250, 230, 210 y 190 kd de peso molecular (todos ellos del grupo de las plaquias, constituyentes de la placa intracelular de los desmosomas y hemidesmosomas). En ocasiones se aprecia también una banda de inmunoprecipitación de 170 kd.

De estos criterios, son hallazgos de alta sensibilidad y especificidad la asociación a proceso linfoproliferativo, la IFI positiva en vejiga de rata y la detección por inmunotransferencia de anticuerpos frente los antígenos de 210 y 190 kd¹².

La afección respiratoria con presencia de depósitos de IgG en la superficie celular del epitelio bronquial fue descrita por Fullerton et al¹³. Ocurre en un 30% de los casos, es de aparición tardía y persiste a pesar de la exéresis del tumor y del tratamiento inmunodepresor. Se ha planteado que la acantólisis del epitelio respiratorio originada por los anticuerpos frente a las plaquias provocaría fe-

nómenos de oclusión y cicatrización en los bronquios distales²; también se ha planteado que se trate de una bronquiolitis asociada a un proceso autoinmunitario¹⁴.

El pronóstico depende de la neoplasia asociada y de la existencia de afección respiratoria. Los casos asociados a tumores benignos mejoran o remiten con su extirpación. La curación clínica coincide con la negativización de la IFI. Cuando cursa con neoplasias malignas, las lesiones persisten a pesar del control o curación aparente de la enfermedad de base⁸. Tiene una mortalidad del 90%, relacionada con el tratamiento inmunodepresor (sepsis, hemorragias digestivas y fallo multiorgánico) y con la afección bronquial².

Se han empleado diversos tratamientos: corticoides solos o asociados a inmunodepresores como la azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina, plasmaféresis y fotoféresis¹⁵⁻¹⁹. Las lesiones cutáneas responden relativamente bien, mientras que las de las mucosas oral y bronquial son muy refractarias. El trasplante pulmonar es la única opción terapéutica de la insuficiencia respiratoria progresiva secundaria a la bronquiolitis. Sólo se ha publicado un caso de paciente trasplantado, que sobrevive sin evidencia de recidiva bronquial 2 meses después del trasplante²⁰.

La mayoría de los pacientes fallecen antes de los 2 años del diagnóstico, si bien se han descrito casos de supervivencia prolongada¹⁵⁻¹⁶.

Nguyen et al³, que han realizado estudios de efectores de inmunidad humoral y celular, concluyen que la patofisiología de las lesiones del SPAM es aún mal conocida pero distinta de la del pénfigo clásico. El hallazgo de depósitos de inmunoglobulinas en órganos no afectados clínica ni histológicamente hace pensar a estos autores que dichos anticuerpos no tienen valor patogénico, pero pueden considerarse marcadores serológicos de la enfermedad. Resaltan la importancia en este proceso de las lesiones inflamatorias (normalmente ausentes en el pénfigo), tanto desde el punto de vista clínico como histológico. El análisis del infiltrado de las lesiones evidencia reacciones de citotoxicidad que lesionan las células basales epiteliales³. Este daño celular permite la exposición de antígenos intracelulares al reconocimiento por las células T autorreactivas, con su consiguiente activación y producción de autoanticuerpos frente a proteínas desmosómicas o hemidesmosómicas. El proceso autoinmunitario se propagaría por un fenómeno de expansión del epítipo¹⁰.

El término "pénfigo paraneoplásico" tiene un valor histórico pero puede inducir a error, ya que la palabra "pénfigo" clásicamente se asocia con ampollas y erosiones, lo que puede llevar a omitir esta posibilidad diagnóstica cuando se manifiesta, como es frecuente, con otro tipo de lesiones. Por otra parte, el pénfigo nunca afecta al epitelio bronquial. La variabilidad fenotípica de los pacientes y la distinta patofisiología del proceso plantean la búsqueda de un término más adecuado; se propone el de SPAM, considerando el pénfigo paraneoplásico su expresión cutaneomucosa³.

En un tercio de los casos el cuadro mucocutáneo precede al diagnóstico de la neoplasia. La sospecha clínica del diagnóstico y su confirmación por técnicas de inmunofluorescencia permitirán la detección temprana de la

neoplasia subyacente, lo que evitará el desarrollo tardío de la afección respiratoria, de pronóstico fatal. Ante la afección bronquial específica, debe plantearse el trasplante pulmonar a la mayor brevedad posible, dado que no existe otro tratamiento efectivo y la alta mortalidad de este proceso guarda relación con el tratamiento inmunodepresor.

A pesar de no haber realizado estudios de ELISA o inmunoprecipitación, creemos que se trata un caso típico de SPAM, posiblemente el de mayor supervivencia de los publicados con afectación pulmonar (documentada mediante pruebas de función respiratoria, tomografía computarizada, anatomía patológica e IFD). La evolución del cuadro cutaneomucoso coincide con lo descrito en la bibliografía. Sorprenden la estabilización y discreta mejoría de la función respiratoria. La retirada del tratamiento inmunodepresor, con sus posibles efectos adversos, podría haber influido en la buena evolución de esta paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-35.
2. Nousari HC, Deterding R, Wojteczak 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.
3. 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.
4. Plewig G, Jansen T, Jungblut RM, Roher HD. Castleman tumor, lichen ruber und pemphigus vulgaris: paraneoplastische assoziation immunologischer erkrankungen? *Hautarzt* 1990;41:662-70.
5. Matsuoka LY, Wortsman J, Stanley JR. Epidermal autoantibodies in erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:667-80.
6. Coulson IH, Cook MG, Bruton J, Penfold C. Atypical pemphigus vulgaris associated with angio-follicular lymph node hyperplasia (Castleman disease). *Clin Exp Dermatol* 1986;11:656-63.
7. Stevens SR, Griffiths CEM, Anhalt GJ, Cooper KD. Paraneoplastic pemphigus presenting as a lichen planus pemphigoides-like eruption. *Arch Dermatol* 1993;129:866-9.
8. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997;12:77-96.
9. Lam S, Stone MS, Goeken JA, Massicotte SJ, Smith AC, Folberg R, et al. Paraneoplastic pemphigus, cicatricial conjunctivitis, and acanthosis nigricans with pachydermatoglyphy in a patient with bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 1992;99: 108-13.
10. Bowen GM, Peters NT, Fivenson DP, Su LD, Nousari HC, Anhalt GJ, et al. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus. A pathogenic trigger of epitope spreading? *Arch Dermatol* 2000; 136:652-6.
11. Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba DJ. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol* 2002;147:725-32.
12. 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.
13. 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.
14. García-Río F, Álvarez-Sala R, Pino JM. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999;9:848.
15. Camisa C, Helm TN, Liu Y-C, 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.
16. Perniciaro C, Kuechle MK, Colón-Otero G, Raymond MG, Spear KL, Pittelkow MR. Paraneoplastic pemphigus: a case of prolonged survival. *Mayo Clin Proc* 1994;69:851-5.
17. 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.
18. Stahlele-Backdahl 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.
19. Allen CM, Camisa C. Paraneoplastic pemphigus: a review of the literature. *Oral Disease* 2000;6:208-14.
20. Chin AC, Stich D, White FV, Radhakrishnan J, Hoterman MJ. Paraneoplastic pemphigus and bronchiolitis obliterans associated with a mediastinal mass: a rare case of Castleman's disease with respiratory failure requiring lung transplantation. *Pediatr Surg* 2001;36:E22.