

Pénfigo paraneoplásico (III)

A.M.^a GIMÉNEZ-ARNAU

A propósito de:

Dermatitis liquenoide en un pénfigo paraneoplásico. ¿Se trata de un estímulo patogénico del fenómeno de expansión del epítotope?

Lichenoid Dermatitis in Paraneoplastic Pemphigus. A Pathogenic trigger of Epitope Spreading?

G.M. Bowen, N.T. Peters, D.P. Fivenson, L.D. Su,
H.C. Nousari, G.J. Anhalt, K.D. Cooper, S.R. Stevens

Arch Dermatol, 2000; 136: 652-656.

1 tabla, 5 figuras, 4 fotografías y 29 citas bibliográficas.

Antecedentes: En algunos casos seleccionados, el liquen plano se ha observado como una enfermedad paraneoplásica y ocasionalmente, se ha asociado a pénfigo paraneoplásico, una dolencia caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra la proteína plaquina, las desmogleínas 1 y 3 y frente un antígeno aún no caracterizado de 170 kDa. El fenómeno del "epítotope spreading" o de amplificación del epítotope se caracteriza por la existencia de una inflamación crónica capaz de llevar al reconocimiento secuencial de nuevos epítotoses situados en autoproteínas.

Observaciones: Cinco de 6 pacientes fueron diagnosticados de pénfigo paraneoplásico con características clínicas e histológicas concomitantes de liquen plano. En el primer paciente, los resultados de la inmunofluorescencia indirecta sobre la vejiga de rata eran negativos y sólo 2 de los 5 antígenos se identificaban por inmunoprecipitación. Tras un año de empeoramiento de la enfermedad, la repetición de la prueba confirmaba la presencia de anticuerpos dirigidos frente los 6 antígenos implicados, apoyando la hipótesis que en el pénfigo paraneoplásico se produce el fenómeno de ampliación del epítotope.

Conclusiones: Las erupciones liquenoides pueden predisponer a un estado evolucionado de pénfigo paraneoplásico. La autoinmunidad mediada por células en la unión dermoepidérmica facilita la exposición de autoantígenos y el desarrollo de una autoinmunidad humoral progresiva. El pénfigo paraneoplásico muestra un fenómeno de expansión del epítotope en los humanos. enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos.

El pénfigo paraneoplásico es una entidad diferenciada desde 1990. Clínica, histológica e inmunopatológicamente es diferente a las otras formas de pénfigo (1, 2).

CARACTERÍSTICAS CLINICAS

Se caracteriza clínicamente por erosiones severas de la mucosa oral y de la conjuntiva junto con ampollas eritematosas y erupción cutánea en un paciente con una neoplasia subyacente que habitualmente es del tejido linfoide.

Las erosiones dolorosas de las mucosas son características específicas y peculiares del pénfigo paraneoplásico. Se afectan sobre todo los labios, la mucosa oral y la conjuntiva aunque pueden verse afectadas también otras mucosas. Las lesiones de la piel que se han descrito en este tipo de pacientes son polimorfas.

Los pacientes suelen desarrollar un eritema confluente del tronco con ampollas y con erosiones (parecido al de las áreas limitadas de la necrolisis tóxica epidérmica). Sobre las extremidades algunos pacientes muestran máculas y pápulas eritematosas con un centro vesiculoso que recuerda las lesiones del eritema polimorfo o multiforme. También se han descrito lesiones pruriginosas papulo-escamosas.

Además del epitelio escamoso estratificado cutáneo, puede verse implicado otros epitelios i.e. los pulmones y el tracto gastrointestinal.

El curso de la neoplasia subyacente en estos pacientes puede predecir el desarrollo de lesiones mucosas y cutáneas o bien es descubierta durante el curso de la enfermedad. La neoplasia puede ser benigna o maligna. La mayoría de neoplasias subyacentes son leucemias, linfomas, timomas o tumores linfoides benignos.

PATOLOGIA

Las mucosas y las lesiones cutáneas del pénfigo paraneoplásico muestran una histología combinada del tipo pénfigo vulgar y del tipo eritema exudativo multiforme o polimorfo, a veces en la misma muestra (3). La histología de tipo pénfigo vulgar consiste en una acantolisis suprabasal típica. La histología del tipo eritema polimorfo o multiforme muestra una vacualización de la capa basal, queratinocitos disqueratósicos en la epidermis y exocitosis linfocítica asociada.

INMUNOPATOLOGIA

Los autoanticuerpos dirigidos contra la superficie celular epidérmica se dirigen contra un complejo único de autoproteínas.

El pénfigo paraneoplásico se puede diferenciar del pénfigo vulgar y foliáceo tanto por las características de la inmunofluorescencia directa como indirecta.

La inmunofluorescencia directa del pénfigo paraneoplásico suele mostrar, además de la IgG de la superfi-

cie de los queratinocitos, el tercer componente del complemento (C3) situado en la zona de la membrana basal en la piel perilesional. A diferencia del pénfigo clásico, en el que la inmunofluorescencia indirecta es positiva, sólo sobre el epitelio escamoso estratificado cutáneo, el suero del pénfigo paraneoplásico suele teñir diferentes tipos de desmosomas situados en otros epitelios como son el de la vejiga urinaria, el del corazón o el del hígado (4).

El suero del pénfigo paraneoplásico inmunoprecipita en los extractos de los queratinocitos humanos un complejo de cinco péptidos de 250-, 230-, 210-, 190- y 170 kDa. Estos polipéptidos aún no se han caracterizado por completo, pero incluyen el antígeno del penfigoide ampolloso 1 (230 kDa) y la desmoplakina I, una proteína de la placa del desmosoma (5, 6).

Respecto al mecanismo responsable directo de la acantolisis en el pénfigo paraneoplásico se conoce muy poco. A diferencia de los otros tipos de pénfigo los autoanticuerpos de esta enfermedad son capaces de dar lugar a ampollas típicas en ratones recién nacidos.

DIAGNOSTICO

Se han propuesto una serie de cinco criterios diagnósticos de pénfigo paraneoplásico: (1) erupción mucocutánea polimorfa; (2) histopatología característica incluyendo acantolisis epidérmica, disqueratosis y cambios vacuolares de la basal; (3) inmunofluorescencia directa positiva para IgG y C3 intercelular con o sin afectación de la zona de la membrana basal; (4) autoanticuerpos séricos frente distintos tipos de epitelio; y (5) inmunoprecipitación de un complejo único de 4 polipéptidos: 250, 230, 210 y 190 kDa, con una quinta proteína que se añade posteriormente, una glicoproteína de transmembrana de 170 kDa (7). Recientemente, se ha demostrado que los anticuerpos dirigidos frente una plakina de 500 kDa, HD1/plectina están presentes en el pénfigo paraneoplásico pero no se pueden detectar con los métodos tradicionales de inmunoprecipitación (8).

PENFIGO PARANEOPLASICO Y EL FENOMENO DE LA AMPLIACION DEL EPITOPE ("EPITOPE SPREADING")

Durante los últimos 8 años, 6 pacientes fueron diagnosticados de pénfigo paraneoplásico en la "University of Michigan Medical Center" (9). Cinco de los

seis pacientes tenían la evidencia clínica e histológica de una dermatitis coexistente del tipo liquen plano. En algunos casos el liquen plano precedía al diagnóstico de pénfigo paraneoplásico en años y en otros casos aparecía concomitantemente. Uno de los casos era especial, pues el paciente tenía una historia previa y lejana en el tiempo de liquen plano, pero presentaba una aparente recaída años después con afectación oral severa. Las pruebas de inmunofluorescencia hacían sospechar en pénfigo paraneoplásico, aunque se carecía de todos los criterios diagnósticos, que sólo fueron satisfechos un año después tras un segundo estudio. Estos casos han llevado a la hipótesis que sostiene que una inflamación crónica de la unión dermoepidérmica (del tipo del liquen plano) puede llevar a la exposición de antígenos de adhesión celular, dando lugar a una respuesta inmune humoral característica de pénfigo paraneoplásico.

La observación de estos cinco pacientes consecutivos que clínicamente fueron diagnosticados de liquen plano y que posteriormente desarrollaron un pénfigo paraneoplásico es llamativo. Aunque ya se ha descrito pénfigo paraneoplásico manifiesto como erupción liquenoide (10-15), esta serie de casos indica mayor frecuencia de asociación que lo que hasta ahora se había descrito.

Se derivan algunas conclusiones de esta observación. La primera consiste en que aparentemente la presencia de anticuerpos contra los antígenos de 250 y de 170 kDa son suficientes para dar lugar a la expresión de un pénfigo paraneoplásico. Previamente, se ha concluido que no se requiere la expresión de los cinco polipéptidos para que la enfermedad se exprese. El polipéptido de 170 kDa es la proteína que con más frecuencia se detecta en el pénfigo paraneoplásico y puede presentarse en diferentes combinaciones con los otros polipéptidos (16).

La segunda es la demostración del fenómeno de ampliación del epítipo ("epitope spreading"). Este fenómeno se define como el reconocimiento inicial de un epítipo por un anticuerpo aislado seguido de la generación de otros anticuerpos dirigidos contra epítopes relacionados situados sobre la misma proteína u otros epítopes del mismo tejido (17). El liquen plano se ha descrito ya previamente como un proceso potencialmente paraneoplásico en algunos casos seleccionados (18). El pénfigo paraneoplásico puede precederse por erupciones del tipo liquen plano o seguirse de signos o síntomas de enfermedad neoplásica subyacente. Existen dos argumentos posibles: (1) un patrón de reacción

liquenoide crónico preexistente de la piel que predispone a que algunos pacientes con cáncer sean capaces de desarrollar una autoinmunidad humoral frente a diferentes componentes de la membrana basal, y/o (2) una neoplasia subyacente capaz de dar lugar a una dermatitis liquenoide de interfase mediada por células T autorreactivas, llevando al final a la activación de las células B y a la producción de autoanticuerpos.

La hipótesis que un proceso inflamatorio crónico que agrede la membrana basal pueda dar lugar a lesión tisular que predisponga al desarrollo de una enfermedad ampollosa mediada por inmunidad humoral ha sido ya bien revisado. Se han descrito diferentes enfermedades inflamatorias cutáneas y no cutáneas que se han seguido de enfermedad ampollosa: liquen plano penfigoide (19), psoriasis (20, 21), lupus cutáneo crónico (22) y/o colitis ulcerosa (23, 24). Además se ha descrito el penfigoide cicatricial ocular como secuela del síndrome de Stevens-Johnson (25) y la enfermedad por IgA lineal desarrollada tras una colitis ulcerosa de larga evolución (26, 27).

El fenómeno de la diversificación del antígeno o de ampliación del epítipo ocurre en las enfermedades autoinmunes mediadas por autoanticuerpos y por células, incluyendo la encefalitis alérgica experimental, el lupus-like de los ratones y la esclerosis múltiple de los humanos. En los experimentos con ratones susceptibles de contraer una enfermedad tipo lupus se ha descrito la génesis de nuevos anticuerpos en el tiempo. Se ha postulado la existencia de un fenómeno similar de diversificación de anticuerpos en los humanos con lupus eritematoso. Se ha observado anticuerpos frente epítopes múltiples de partículas ribonucleoproteicas pequeñas en las muestras séricas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

El desarrollo secuencial de autoanticuerpos se ha documentado bien en los ratones. En los humanos ha sido más difícil de probar. El clínico no busca la presencia de autoanticuerpos hasta que no tiene la evidencia clínica de los signos y de los síntomas de la enfermedad constituida. Existe algún caso publicado en el que un paciente con pénfigo vulgar con una clínica restringida a las superficies mucocutáneas expresaba anticuerpos antidesmogleína 3 y posteriormente cuando el paciente desarrolló inflamación mucosa se empezaron a detectar anticuerpos para la desmogleína 1.

Si el fenómeno de diversificación antigénica o de expansión del epítipo ("epitope spreading") es un mecanismo patogénico frecuente y no sólo es una característica idiosincrásica de algunos casos debiera ser re-

producibile. El liquen plano oral erosivo rebelde a las terapéuticas convencionales exige descartar la presencia de una hepatitis C y la búsqueda consciente de un pénfigo paraneoplásico. En estos casos es necesario la realización de estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta. Cuando se juntan características de pénfigo y de penfigoide, la inmunofluorescencia indirecta en vejiga de rata y los estudios de inmunoprecipitación están indicados. Actuando a la pequeña sospecha detectaremos futuros casos de pénfigo paraneoplásico en los que puede estar implicado el fenómeno de ampliación del epítape. Queda por definir las características de las dermatitis en la que potencialmente la inmunidad mediada por células de la unión dermoepidérmica estaría implicada como responsable de la patogenia de esta enfermedad.

Los mecanismos patogénicos implicados en el pénfigo paraneoplásico y en la génesis de sus anticuerpos no han sido aún bien establecidos (28). Se han propuesto varias teorías. Una de ellas propone que la respuesta inmune desencadenada por los antígenos tumorales puede reaccionar de forma cruzada con las proteínas del epitelio sano llevando a un fenómeno de autoinmunidad mediado por similitud molecular. Esta teoría podría explicar la asociación del pénfigo paraneoplásico con los tumores productores de desmoplakina, como por ejemplo son los timomas y la enfermedad de Castleman. No se explicaría así la asociación con las neoplasias que no son productoras de desmoplakina como por ejemplo con los linfomas no-Hodgkin y con la leucemia linfática crónica que por otro lado son la mayoría de tumores asociados a pénfigo paraneoplásico.

La segunda teoría propone que los tumores de los pacientes con pénfigo paraneoplásico son responsables de una alteración de las citocinas características de la autoinmunidad clásica implicada en el pénfigo, por desmogleína 1 ó 3. Este hecho daría lugar subsecuentemente a reacciones autoinmunes secundarias frente proteínas intracelulares de la familia de las plakinas y liberaría nuevas proteínas desde el proceso de acantolisis primaria. Esta teoría parece explicar la razón por la que se generan autoanticuerpos frente proteínas intracelulares. La demostración de la patogenicidad de los autoanticuerpos antidesmogleína 3 en pacientes con pénfigo paraneoplásico apoyaría esta teoría (29). Sin embargo, es difícil explicar porque pacientes con pénfigo clásico no han desarrollado autoanticuerpos frente proteínas de la familia de las plakinas mientras que tienen autoanticuerpos frente la desmogleína 3 responsa-

ble de acantolisis. Además, los autoanticuerpos frente la desmogleína 3 no se detectan en todos los pacientes con pénfigo paraneoplásico.

Una tercera teoría podría explicar la patogenia del pénfigo paraneoplásico. Es posible que la erupción cutánea de las dermatosis liquenoides pueda ser considerada actualmente como una reacción paraneoplásica. Las dermatosis liquenoides, especialmente aquellas que se asocian a pénfigo paraneoplásico, inducen frecuentemente necrosis queratinocitaria. Este hecho puede constituirse en un mecanismo potencial de liberación de proteínas intracelulares que quedarían expuestas a las células T autorreactivas. Tras una reacción autoinmune primaria frente determinados antígenos del pénfigo paraneoplásico como resultado de un fenómeno de ampliación del epítape, el mismo mecanismo ("epitope spreading") pudiera ser el responsable de una reacción autoinmune posterior frente la mayoría de antígenos del pénfigo paraneoplásico y daría lugar a la progresión de la enfermedad.

El papel cierto y definitivo que pueda tener el fenómeno de ampliación del epítape en la patogenia de las enfermedades autoinmunes, en general, y en el pénfigo paraneoplásico, en particular, no puede ser determinado sin la realización de nuevos estudios. Especialmente aquellos trabajos que se basan en modelos de estudio animal. Se deben emplear el mismo método científico para el estudio las enfermedades autoinmunes cutáneas que los investigadores emplean en otros terrenos. Desafortunadamente aún no está disponible un buen modelo animal que permita el estudio de las enfermedades autoinmunes. Los científicos deben tener en consideración el fenómeno de la ampliación del epítape en sus razonamientos patogénicos. Además los clínicos hemos de tener en cuenta la posibilidad que una erupción liquenoide pueda ser la primera manifestación de un pénfigo paraneoplásico. En los casos de liquen plano rebelde con lesiones orales además de hacer un rastreo de la infección por hepatitis C, estaría indicado hacer una inmunofluorescencia directa e indirecta buscanso un pénfigo paraneoplásico.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

El pronóstico del pénfigo paraneoplásico es malo y en la mayoría de los pacientes es refractario al tratamiento convencional. El pronóstico del paciente depende del tipo y del estadio de la neoplasia subyacente.

Ocasionalmente, si el tumor asociado es benigno o menos agresivo, como un timoma o la enfermedad de Castleman, puede responder al tratamiento médico o quirúrgico. Otras opciones terapéuticas incluyen: elevadas dosis de prednisona, mofetil micofenolato (30), terapia inmunosupresora y plasmaféresis. A pesar del tratamiento el curso refractario suele acabar con la muerte.

Todos los argumentos esgrimidos en esta monografía son innovadores y muy prometedores. El abordaje terapéutico del pénfigo vendrá condicionado por la mejor comprensión de los mecanismos patofisiológicos implicados.

BIBLIOGRAFIA

- Mutasim DF et al. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatol Clin* 1993; 11: 473.
- Anhalt GJ et al. Paraneoplastic pemphigus: An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729-1735.
- Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1091.
- Helou J et al. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Derm* 1995; 32: 441.
- Ourslet JR et al. Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J Clin Invest* 1992; 90: 1775.
- Hashimoto et al. Characterization of paraneoplastic pemphigus autoantigens by immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 829.
- Anhalt GJ, Josiane H, Takahara K et al. Identification of putative transmembrane antigen in paraneoplastic pemphigus (abstract). *J Invest Dermatol* 1993; 100: 508.
- Proby C, Fujii Y, Owaribe K, Nishikawa T, Amagai M. Human autoantibodies against HD1/plectin in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 153-156.
- Bowen GM, Peters NT, Fivenson DP, Su LD, Nousari HC, Anhalt GJ, Cooper KD, Stevens SR. Lichenoid Dermatitis in Paraneoplastic Pemphigus. A Pathogenic trigger of Epitope Spreading? *Arch Dermatol* 2000; 136: 652-656.
- Camisa C, Helm TN, Liu YC et al. Paraneoplastic pemphigus: a report of three cases including one long-term survivor. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 547-553.
- Jansen T, Plewig G, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus with clinical features of erosive lichen planus associated with Castleman's tumor. *Dermatology* 1995; 190: 245-250.
- Lotem M, Ingber A, Sandbank M, Hazar B. Lichen planus pemphigoides with features of lichen planus and pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1989; 125: 707-708.
- Krunic AL, Kokai D, Bacetic B et al. Retroperitoneal round-cell liposarcoma associated with paraneoplastic pemphigus presenting as lichen planus pemphigoides-like eruption. *Int J Dermatol* 1997; 36: 526-529.
- Mahler V, Antoni C, Anhalt GJ et al. Graft-versus-host-like mucocutaneous eruptions with serological features of paraneoplastic pemphigus and systemic lupus erythematosus in a patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Dermatology* 1998; 197: 78-83.
- Beylot-Barry M, Doutre MS, Vergier B et al. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in low-grade nodular lymphoma. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 720-723.
- Hashimoto T, Amagai M, Watanabe K et al. Characterization of paraneoplastic pemphigus autoantigens by immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 829-834.
- Chan LS, Vanderlungt CJ, Hashimoto T et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 103-109.
- Helm TN, Camisa C, Liu AY, Valenzuela R, Bergfeld WF. Lichen planus associated with neoplasias: a cell-mediated immune response to tumor antigens? *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 219-224.
- Davis AL, Bhogal BS, Whitehead P et al. Lichen planus pemphigoides: its relationship to bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1991; 125: 263-271.
- Grattan CE. Evidence of an association between bullous pemphigoid and psoriasis. *Br J Dermatol* 1985; 113: 281-283.
- Kirtschig G, Chow ET, Venning VA, Wojnarowska FT. Acquired subepidermal bullous diseases associated with psoriasis: a clinical, immunopathological and immunogenetic study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 738-745.
- Ishikawa O, Zaw KK, Miyachi Y, Hashimoto T, Tanaka T. The presence of antibasement membrane zone antibodies in the sera of patients with non-bullous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1997; 136: 222-226.
- Barth JH, Kelly SE, Wojnarowska F et al. Pemphigoid and ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 303-308.
- Harrison PV, Blewitt RW, Allen J et al. Bullous pemphigoid and ulcerative colitis: a report of two cases and description of immunoblot findings. *Br J Dermatol* 1996; 134: 599-600.
- Chan LS, Soong HK, Foster CS, Hammerberg C, Cooper KD. Ocular cicatricial pemphigoid occurring as a sequela of Stevens-Johnson syndrome. *JAMA* 1991; 266: 1543-1546.
- Smith EP, Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU eds. *Cutaneous Medicine and Surgery*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1996: 698-703.
- Paige DG, Leonard JN, Wojnarowska F, Fry L. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 779-782.
- Robinson N, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 649-671.
- 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: 775-782.
- Williams JV, Marks JG, Billingsley EM. *Br J Dermatol* 2000; 142: 506-508.