

Pénfigo herpetiforme asociado a carcinoma de esófago

Dulce Arranz^a, Miriam Corral^a, Iolanda Prats^a, Eduardo López-Ayala^a, Carolina Castillo^b, Carmen Vidaurrázaga^a, Rosa Díaz-Díaz^a y Mariano Casado^a

^aServicio de Dermatología. Hospital La Paz. Madrid. España.

^bDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz. Madrid. España.

Resumen.—Presentamos el caso de una mujer de 63 años con un pénfigo herpetiforme y un carcinoma de esófago diseminado que comenzaron a manifestarse de forma simultánea. Se han comunicado previamente algunos casos de pénfigo herpetiforme asociados con neoplasias, pero éstas han sido fundamentalmente broncopulmonares. La asociación de cualquier variedad de pénfigo y cáncer de esófago es muy infrecuente. Debemos estar atentos ante las variedades infrecuentes de pénfigo y las enfermedades ampollosas atípicas, porque a veces no cumplen los criterios diagnósticos de pénfigo paraneoplásico, pero son la primera manifestación de una neoplasia subyacente.

Palabras clave: pénfigo herpetiforme, carcinoma de esófago, pénfigo paraneoplásico.

HERPETIFORM PEMPHIGUS ASSOCIATED WITH ESOPHAGEAL CARCINOMA

Abstract.—We present the case of a 63-year-old woman with herpetiform pemphigus and disseminated esophageal carcinoma which began to manifest themselves simultaneously. Some cases of herpetiform pemphigus associated with neoplasms have previously been reported, but these have primarily been bronchopulmonary. The association of any type of pemphigus with esophageal cancer is very infrequent. We should be alert to the infrequent varieties of pemphigus and atypical bullous diseases, because they sometimes do not meet the diagnostic criteria of paraneoplastic pemphigus, but are the first manifestation of an underlying neoplasm.

Key words: herpetiform pemphigus, esophageal carcinoma, paraneoplastic pemphigus.

INTRODUCCIÓN

Se ha discutido mucho acerca de si la frecuencia de neoplasias en pacientes afectados de las distintas modalidades de pénfigo es mayor que la de la población general o no. En la actualidad la idea más extendida es la de que sí existe una mayor frecuencia de neoplasias en pacientes con pénfigo^{1,2}.

El pénfigo herpetiforme es una variedad infrecuente de pénfigo caracterizada por combinar unos hallazgos clínicos peculiares y unos hallazgos histológicos e inmunopatológicos típicos de pénfigo³. En general, es una enfermedad benigna que aparece en personas por lo demás sanas, pero se han comunicado ya varios casos de pénfigo herpetiforme en pacientes con tumores subyacentes^{4,8}. El propósito del presente artículo es comunicar un nuevo caso de pénfigo herpetiforme, en esta ocasión asociado a carcinoma epidermoide de esófago, y revisar brevemente la literatura médica al respecto.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 63 años, sin antecedentes personales de interés, comenzó en junio de 2002 a presentar astenia, anorexia, pérdida de peso y febrícula vespertina. Al mismo tiempo, comenzaron a aparecer múltiples pápulas, vesículas y pústulas en tronco y raíz de miembros, agrupadas en racimos y formando anillos con crecimiento periférico y tendencia a la curación central (fig. 1). Las lesiones eran intensamente pruriginosas y el signo de Nikolsky, negativo.

El estudio de la sintomatología general llevó al diagnóstico de carcinoma epidermoide de esófago diseminado, con metástasis ganglionares, peritoneales y óseas.

El estudio histológico de las lesiones cutáneas mostró una pústula subcórnea con abundantes neutrófilos en su interior y algunos queratinocitos acantolíticos en el suelo de la misma (fig. 2). Mediante inmunofluorescencia directa (IFD) se demostró depósito de inmunoglobulina G (IgG) en la superficie de los queratinocitos. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) fue negativa.

Con los hallazgos clínicos, histológicos y de inmunofluorescencia compatibles con un pénfigo herpetiforme, se inició tratamiento con sulfona, sin observarse mejoría. En noviembre de 2002 la paciente comenzó a recibir tratamiento quimioterápico con 5-fluorouracilo y mitomicina y notó una gran mejoría subjetiva del prurito y de sus lesiones cutáneas; por este motivo y

Correspondencia:

Dulce Arranz. Servicio de Dermatología.
Hospital La Paz. Pº de la Castellana, 261.
28046 Madrid. España.
darranzsanchez@hotmail.com

Recibido el 23 de agosto de 2004.

Aceptado el 28 de diciembre de 2004.



Fig. 1.—Vesículas, pústulas y costras agrupadas, formando placas anulares con curación central en la espalda.

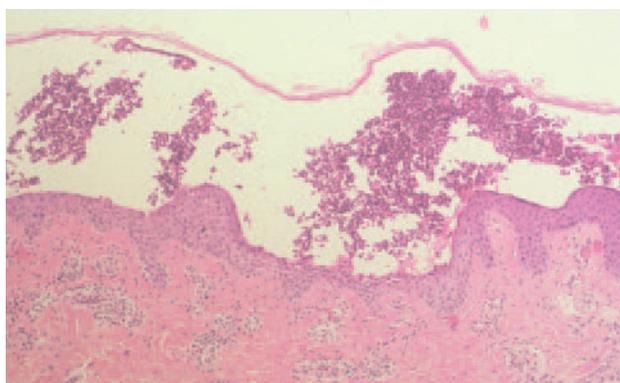


Fig. 2.—Pústula intraepidérmica que contiene numerosos eosinófilos y algunas células acantolíticas. (Hematoxilina-eosina, $\times 20$.)

ante la ausencia de respuesta al tratamiento con sulfona, se decidió suspenderlo. En este momento, la IFI era positiva, con depósitos de IgG con patrón ant sustancia intercelular queratinocítica en esófago de mono a título 1/160, y fue negativa en vejiga de rata.

En diciembre de 2002, justo antes de su segundo ciclo de quimioterapia, la paciente sufrió un intenso rebrote de sus lesiones, que mantenían las mismas vesículas pustulosas características, pero que eran de mayor tamaño y mucho más extensas, dejando amplias áreas erosivas en el tronco tras romperse (fig. 3). El signo de Nikolsky se hizo positivo. Un nuevo control serológico mediante IFI objetivó anticuerpos IgG ant sustancia intercelular queratinocítica en esófago de mono a título 1/320. Se administró prednisona en dosis elevadas (hasta 3 mg/kg/día) para controlar este nuevo brote, descendiendo posteriormente de forma lenta sin aparición de nuevas lesiones. En ningún momento hubo respuesta de la neoplasia al tratamiento quimioterápico, y la paciente falleció a los 5 meses del diagnóstico.



Fig. 3.—Grandes ampollas y erosiones en la espalda. Se aprecian pápulas, vesículas y pústulas en la periferia.

DISCUSIÓN

Floden y Gentale⁹ realizaron la primera descripción de un pénfigo herpetiforme bajo la denominación de «dermatitis herpetiforme con acantolisis», pero el término «pénfigo herpetiforme» lo utilizaron por primera vez en 1975 Jablonska et al¹⁰. Desde el punto de vista clínico se presenta como lesiones papulosas, vesículas ampollas o pustulosas agrupadas de forma herpetiforme e intensamente pruriginosas, localizadas en tronco y sin afectación de mucosas en la mayor parte de los casos. En la biopsia cutánea puede encontrarse espongiosis eosinofílica con o sin células acantolíticas, pústulas intraepidérmicas con neutrófilos y eosinófilos y un infiltrado inflamatorio dérmico variable, con neutrófilos, eosinófilos o ambos. El estudio mediante IFD muestra depósitos de IgG en la superficie de los queratinocitos. En la mayor parte de los casos, mediante IFI se detectan autoanticuerpos IgG contra la superficie de los queratinocitos. El antígeno diana encontrado con más frecuencia es la desmogleína 1^{3,11}, aunque también es posible encontrar anticuerpos contra la desmogleína 3¹¹ y hay un caso descrito con IgA e IgG contra la desmogleína 1 e IgG contra desmocolina 3¹². Estos hallazgos sugieren que el pénfigo herpetiforme está estrechamente relacionado con las variedades más clásicas de pénfigo, fundamentalmente el foliáceo pero también el vulgar. Se ha postulado que los epítomos diana de los anticuerpos del tipo herpetiforme y de los tipos foliáceo y vulgar estarían en zonas distintas de la desmogleína correspondiente (la 1 en el foliáceo y la 3 en el vulgar, potencial-

mente las dos en el herpetiforme) y que posiblemente el epítipo en el pénfigo herpetiforme sea menos importante en la adhesión celular, no así en la inducción de respuesta inflamatoria y activación de citocinas, que los otros¹¹. En ocasiones, los pacientes con pénfigo herpetiforme terminan desarrollando lesiones clínica e histológicamente superponibles al pénfigo foliáceo y, con menos frecuencia al vulgar, lo cual ha llevado a algunos autores a sugerir que el primero podría ser una forma clínica infrecuente de los otros procesos^{11,13}.

Tras revisar la literatura médica hemos podido encontrar varios casos de pénfigo herpetiforme asociados a neoplasias, fundamentalmente pulmonares⁴⁻⁸. También hemos comprobado la infrecuencia de tumores esofágicos asociados a pénfigos, ya que sólo tenemos constancia de un caso hasta la fecha¹⁴. El pénfigo paraneoplásico es el prototipo de enfermedad ampollosa asociada a neoplasias; se trata de un proceso infrecuente y grave, con frecuencia mortal, que se diagnostica cuando se cumplen unos criterios diagnósticos enunciados por Anhalt et al¹⁵ en 1990. Desde la descripción original del pénfigo paraneoplásico se ha propuesto modificar el nombre de esta enfermedad, al menos en dos ocasiones, como «pénfigo inducido por neoplasia»¹⁶ y «síndrome paraneoplásico multiorgánico autoinmune»¹⁷, poniendo énfasis en la variabilidad de la sintomatología cutánea, en la posible afectación sistémica de la enfermedad con daño del tracto respiratorio superior e inferior y en el hallazgo de depósitos inmunes en muchos otros órganos, aunque hasta la fecha no se hayan comunicado manifestaciones clínicas relacionadas con éstos. Nuestra paciente ilustra la existencia de otras variedades de pénfigo y casos concretos de enfermedades ampollas difícilmente clasificables que, sin corresponderse con la entidad recogida bajo el término pénfigo paraneoplásico, tienen un comportamiento paraneoplásico al seguir una evolución más o menos paralela a una neoplasia subyacente, ser la primera manifestación que motiva el estudio de un paciente o que alerta ante una posible recidiva tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

- Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci*. 1995;9:136-41.
- Younus J, Ahmed AR. The relationship of pemphigus to neoplasia. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:498-502.
- Robinson N, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:649-71.
- Walton S, Marks J, Ive F, Ince PG. Atypical dermatitis herpetiformis in two patients with internal malignancy. *Clin Exp Dermatol*. 1984;9:402-6.
- Yamamoto M, Ikai K, Horiguchi Y. A case of herpetiform pemphigus associated with lung cancer. *Acta Dermatol (Kyoto)*. 1988;83:63-7.
- Vicente MA, Iranzo P, Castell T, Baradad M, Palou J, Mascaro JM. Pénfigo herpetiforme asociado con neoplasia de pulmón. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1989;17:373-8.
- Kubota Y, Yoshino Y, Mizoguchi M. A case of herpetiform pemphigus with lung cancer. *J Dermatol*. 1994;21:609-11.
- Palleschi GM, Giomi B. Herpetiformis pemphigus and lung carcinoma: a case of paraneoplastic pemphigus. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:304-5.
- Floden CH, Gentale H. A case of clinically typical dermatitis herpetiformis (M. Dühring) presenting acantholysis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1955;35:128.
- Jablonska S, Chorzelski T, Beutner E, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol*. 1975;14:353-9.
- Ishii K, Amagai M, Komai A, et al. Desmoglein 1 and desmoglein 3 are the target autoantigens in herpetiform pemphigus. *Arch Dermatol*. 1999;135:943-7.
- Kozłowska A, Hashimoto T, Jarzabek-Chozelska M, et al. Pemphigus herpetiformis with IgA and IgG antibodies to desmoglein 1 and IgG antibodies to desmoglein 3. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:117-22.
- Santi C, Maruta C, Aoki V, et al. Pemphigus herpetiformis is a rare clinical expression of nonendemic pemphigus foliaceus, fogo selvagem and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:40-6.
- Sheklakov ND. Simultaneous pemphigus vulgaris and cancerous tumor of the esophagus. *Sov Med*. 1966;29:122-3.
- Anhalt CJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med*. 1990;323:1729-35.
- Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol*. 1993;129:883-6.
- Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, et al. Classification, clinical manifestations and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Arch Dermatol*. 2001;137:193-206.