

# Síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico

*Paraneoplastic autoimmune multiorganic syndrome*

**Manuela Cadavid<sup>1</sup>, Franchezca Zapata<sup>1</sup>, Maddy Mejía<sup>2</sup>, Juliana Calle<sup>3</sup>, Ana Cristina Ruiz<sup>4</sup>**

1. Médica, residente de Dermatología. Universidad CES, Medellín, Colombia
2. Médica, *fellow* en Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
3. Médica dermatóloga; docente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
4. Médica dermatopatóloga; docente de Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

## Resumen

El síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico se caracteriza por la asociación de erosiones mucosas dolorosas, erupción polimorfa en piel y neoplasia oculta o conocida. Cuando se asocia al timoma, pueden encontrarse manifestaciones clínicas de tipo autoinmunitario como pénfigo, miastenia gravis y anemia aplásica, así como alteraciones en la inmunidad celular que llevan a un incremento en la frecuencia de infecciones oportunistas.

Se presenta el caso de un paciente con un síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico asociado a timoma de tipo A, con mucositis persistente a pesar de la timectomía, que, además, presentaba aplasia pura de células rojas e infección mucocutánea por los virus herpes y citomegalovirus.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico, pénfigo paraneoplásico, timoma.

## Correspondencia:

Manuela Cadavid  
Email: [mamu13@msn.com](mailto:mamu13@msn.com)

*Recibido: 30 de junio de 2012.*

*Aceptado: 3 de agosto de 2012.*

No se reportan conflictos de intereses.

## Summary

Paraneoplastic autoimmune multiorganic syndrome is characterized by painful mucosal erosions, a polymorphous cutaneous rash and an occult or known malignancy. When associated to thymoma, it can also present with other autoimmune pathologies such as pemphigus, myasthenia gravis and aplastic anemia, as well as other alterations in the cellular immunity, leading to an increased frequency of opportunistic infections.

We report a patient with paraneoplastic autoimmune multiorganic syndrome associated with a type A thymoma with persistent mucositis despite thymectomy, who also had a pure red cell aplasia, mucocutaneous herpes virus infection and cytomegalovirus infection.

**KEYWORDS:** Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome, paraneoplastic pemphigus and thymoma.

## Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 74 años de edad, residente en Medellín, que consultó al Servicio de Dermatología del Hospital General de Medellín, por un cuadro clínico de tres meses de evolución de aftas orales, asociadas a ardor y limitación para la alimentación.

En la revisión por sistemas refería lesiones en la región interglútea, diarrea crónica y pérdida de peso de 9 kg en los últimos siete meses. No presentaba antecedentes personales ni familiares relevantes.

En el examen físico se observaba un paciente en regulares condiciones generales, que presentaba máculas y placas violáceas simétricas en los márgenes palpe-



FIGURA 1. Estomatitis grave resistente.



FIGURA 2. Placas eritemato-violáceas descamativas sugestivas de liquen plano.

brales de ambos ojos, y una placa lineal violácea, hiperpigmentada, sobre toda la línea blanca de los labios, en algunos sitios cubierta con costras hemáticas. En la cavidad oral se observaban aftas geográficas blanquecinas de gran tamaño en lengua y carrillos, de bordes regulares, con fondo fibrinoide, friable, asociadas a halitosis (FIGURA 1).

En la cara anterior del tórax tenía placas eritemato-violáceas descamativas, de 0,8 cm de diámetro (FIGURA 2). Las lesiones en los glúteos eran placas descamativas eritematosas, además de algunas vesículas agrupadas en la región interglútea.

Se practicaron tres biopsias, una de cada lesión; en las lesiones orales se halló infección por el virus del herpes simple; en las lesiones de tórax, reacción liquenoide de tipo liquen plano (FIGURA 3), y, en la biopsia de la región glútea, signos sugestivos de infección por citomegalovirus, por lo que se le inició tratamiento con ganciclovir por vía intravenosa.

Además, se solicitaron exámenes de laboratorio y estudios de extensión, en la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, se encontró una masa sólida en el mediastino anterior, la cual fue confirmada posteriormente por biopsia como un timoma de tipo A, el cual fue resecado. Se decidió tomar una nueva biopsia de la mucosa oral por persistencia de las lesiones a pesar del tratamiento con ganciclovir por 21 días; en esta última se encontró mucositis con infiltrado liquenoide, esta vez, sin hallazgos de herpes simple (FIGURA 4). La inmunofluorescencia directa fue negativa.

Se hizo el diagnóstico de síndrome autoinmunitario paraneoplásico de variedad liquenoide, en un paciente con timoma de tipo A, asociado a infección por virus herpes y citomegalovirus.

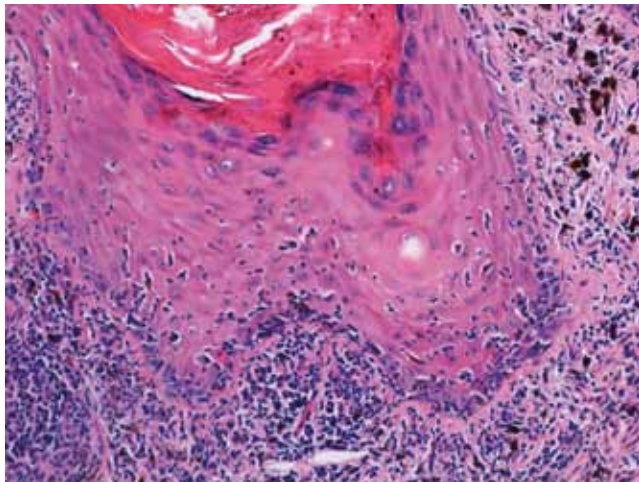
Nueve meses después de la timentomía y del tratamiento tópico con tacrolimus y esteroides, persistía la estomatitis grave, por lo que se inició tratamiento con un esteroide sistémico. Además, se diagnosticó aplasia pura de células rojas y se inició tratamiento con ciclosporina. Actualmente, el paciente se encuentra en seguimiento por oncología, hematología y dermatología, con buena evolución clínica y sin evidencia de recidiva tumoral.

## Discusión

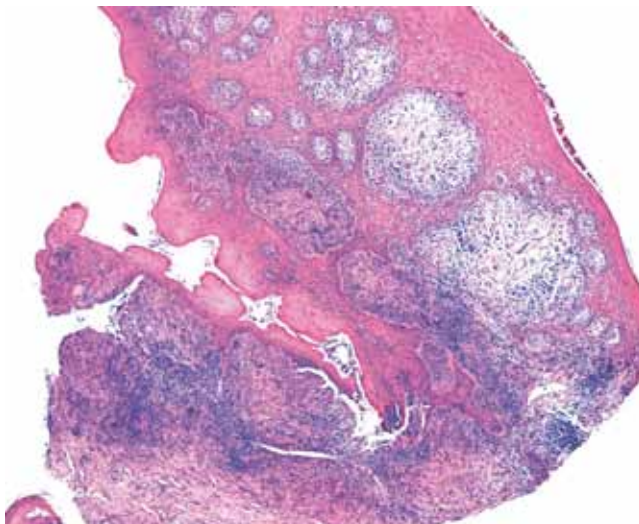
El síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico, conocido también como pénfigo paraneoplásico, fue descrito inicialmente por Anhalt en 1990 y, desde entonces, se han publicado cerca de 250 casos. Se caracteriza por la asociación de erosiones mucosas dolorosas, erupción polimorfa en piel y neoplasia oculta o conocida. Varios autores han hecho modificaciones a la descripción original de Anhalt y se ha propuesto la denominación de “síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico”, teniendo en cuenta que los anticuerpos contra las plaquitas no se detectan solo en la piel, sino que también están dirigidos contra otros órganos. Por otro lado, el nombre de “pénfigo” paraneoplásico se considera poco preciso, ya que las manifestaciones cutáneas son polimorfas y no siempre incluyen ampollas<sup>1,2,3</sup>.

Esta enfermedad es de distribución mundial, con una mayor prevalencia entre los 45 y los 70 años, sin predilección por ningún sexo<sup>3</sup>.

Como principales mediadores en la etiopatogenia de esta enfermedad, se han encontrado autoanticuerpos dirigidos contra la envoplaquina y la periplaquina, parte



**FIGURA 3.** Hiperqueratosis, hipergranulosis, hiperplasia epidérmica e infiltrado inflamatorio linfocitario de patrón liquenoide con melanófagos. Hematoxilicina y eosina, 40X.



**FIGURA 4.** Mucosa escamosa hiperplásica con infiltrado inflamatorio linfocitario de patrón liquenoide. Hematoxilina y eosina, 10X.

estructural de los desmosomas, mediando de esta forma el daño epitelial. También, se ha encontrado que, además de la inmunidad humoral, la inmunidad celular juega un papel importante, dando así origen a un espectro clínico-patológico de lesiones que van desde el tipo pénfigo en el extremo de la inmunidad humoral, seguidos de los tipos pénfigoide ampolloso, eritema multiforme, enfermedad injerto contra huésped y el tipo liquen plano, éste último en el polo de inmunidad celular<sup>1,3,4</sup>.

Las neoplasias malignas linfoproliferativas son las más comúnmente asociadas (linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Castleman y timoma)<sup>3,5</sup>. Por ser un tumor de origen linfoide, el timoma

se asocia a alteración de la regulación inmunitaria que puede ir desde la autoinmunidad, siendo comunes la miastenia gravis, el pénfigo y la aplasia pura de células rojas, hasta déficit en la respuesta inmunológica con la subsecuente presencia de infecciones<sup>6,7,8</sup>. No existen criterios definidos para el diagnóstico de esta enfermedad y la histología no se considera específica. La inmunofluorescencia directa es una herramienta con muy buena especificidad; sin embargo, su baja sensibilidad hace que no se considere un criterio indispensable<sup>9</sup>.

El tratamiento se basa en los reportes de caso, siendo los esteroides sistémicos la primera línea. Una característica de esta enfermedad es la mucositis resistente al tratamiento, a diferencia de las otras lesiones cutáneas asociadas que mejoran con mayor facilidad<sup>10</sup>. El pronóstico depende, no solo del tipo de neoplasia maligna que presenta el paciente (en tumores sólidos la resección produce resolución del cuadro), sino de las complicaciones propias de la enfermedad, como sepsis y bronquiolititis obliterante<sup>3,9</sup>.

## Conclusión

Se presenta el caso de un paciente con síndrome autoinmunitario multiórgánico paraneoplásico asociado a un timoma de tipo A, con mucositis persistente a pesar de la timectomía y resistente al tratamiento tópico con esteroides y tacrolimus; debido a la alteración de la regulación inmunitaria, también presentaba aplasia pura de células rojas e infección mucocutánea por herpes virus y citomegalovirus.

El diagnóstico de síndrome autoinmunitario multiórgánico paraneoplásico, debe tenerse en cuenta en cualquier paciente que presente mucositis dolorosa y resistente al tratamiento asociada a una erupción polimorfa en piel, ya que, haciendo un diagnóstico oportuno, se limitan las complicaciones asociadas a la neoplasia de base y a las propias de esta enfermedad.

## Referencias

1. Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, Webber RJ, *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.
2. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol.* 2011;50:905-14.
3. Frew JW, Murrell DF. Paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome): Clinical presentations and pathogenesis. *Dermatol Clin.* 2011;29:419-25.

4. Zimmermann J, Bahmer F, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:598-606.
  5. Coelho S, Reis JP, Tellechea O, Figueiredo A, Black M. Paraneoplastic pemphigus with clinical features of lichen planus associated with low-grade B cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 2005;44:366-71.2.
  6. Heymann WR. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:631-2.
  7. Shelly S, Agmon-Levin N, Altman A, Shoenfeld Y. Thymoma and autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* 2011;8:199-202.
  8. Holbro A, Jauch A, Lardinois D, Tzankov A, Dirnhofer S, Hess C. High prevalence of infections and autoimmunity in patients with thymoma. *Hum Immunol.* 2012;73:287-90.
  9. 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.
  10. Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). *Dermatol Clin.* 2011;29:607-12.
-