



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Residência Médica em Oncologia Clínica

FERNANDA TELLES LINS TAVEIRA

PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO
RELATO DE CASO

Rio de Janeiro

2020

FERNANDA TELLES LINS TAVEIRA

PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do programa de Residência Médica em Cancerologia Clínica

Orientadora: Dra. Carolina Fittipaldi Pessôa

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2020

FERNANDA TELLES LINS TAVEIRA

PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO: RELATO DE CASO

Avaliado e aprovado por:

Orientadora Dra. Carolina Fittipaldi Pessôa

Ass. _____

Rio de Janeiro

2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, esposo e familiares pelo exemplo, pelas oportunidades e apoio.

A todos os staffs do serviço de Oncologia Clínica do INCA, especialmente à Dra. Carolina Fittipaldi, que sempre foi fonte de apoio, sabedoria, força e tranquilidade.

RESUMO

TAVEIRA, Fernanda Telles Lins. **Pênfigo paraneoplásico: relato de caso.** Monografia. (Residência Médica em Cancerologia Clínica) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2020.

Introdução: O pênfigo paraneoplásico é uma doença autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos por células tumorais neoplásicas. O primeiro sinal da doença são úlceras orais em 45% dos casos. Sua persistência e progressão são características de malignidade, reconhecida ou oculta. O difícil manejo dessa complicação, devido à doença de base não controlada, leva à piora dos sintomas e perda da qualidade de vida do doente. **Objetivos:** Relato de uma patologia rara, pouco relacionada a neoplasias sólidas, refratária a maioria dos tratamentos e com alta taxa de morbimortalidade. **Métodos:** Relato de caso de uma paciente com diagnóstico de carcinoma epidermoide de colo do útero, estágio IVa, com doença fora de controle e manifestações de pênfigo paraneoplásico cutâneo e mucoso. **Resultados:** A paciente apresentou o pênfigo paraneoplásico como complicação do câncer, com dificuldade de diagnóstico pela raridade da doença. Atualmente, sintomática com pouca resposta à corticoterapia. **Conclusões:** A raridade de algumas doenças torna o atraso no diagnóstico uma dificuldade ao tratamento. Assim como, o padrão de apresentação e a pouca experiência com patologias raras leva, muitas vezes, ao subdiagnóstico e subtratamento de nossos doentes, com perda da qualidade de vida.

Palavras-chave: NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL; CÂNCER; CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS; COMPLICAÇÕES.

ABSTRACT

TAVEIRA, Fernanda Telles Lins. **Paraneoplastic pemphigus: case report.** Monograph. (Medical Residency in Clinical Oncology) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2020.

Background: Paraneoplastic pemphigus is an autoimmune disease characterized by autoantibody production by malignant tumor cells. The first sign of the disease is oral ulcer in 45% of cases. Their persistence and progression are features of malignancy, recognized or hidden. The difficult management of this complication due to uncontrolled underlying disease leads to the worsening of symptoms and loss of the patients' quality of life. **Objective:** Report a rare pathology, uncommonly related to solid neoplasms, refractory to most procedures and with high rates of morbidity and mortality. **Methods:** Case report of a patient diagnosed with squamous cell carcinoma of the cervix, stage IVa, with disease out of control and manifestations of skin and mucous paraneoplastic pemphigus. **Results:** The patient presented paraneoplastic pemphigus as a complication of the cancer, with a difficult diagnosis because of the rarity of the disease. Currently, symptomatic with little response to corticosteroid therapy. **Conclusions:** The uncommonness of some diseases makes the delay in diagnosing an obstacle to treatment. The presentation pattern and the little experience in rare diseases often lead to the underdiagnosis and undertreatment of our patients and loss of quality of life.

Keywords: CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA; CANCER; CARCINOMA, SQUAMOUS CELL; COMPLICATIONS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Lesões cutaneomucosas observadas

4

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Índice de Karnofsky	3
Tabela 2 —Staging of cancer of the cervix uteri	4

LISTA DE ABREVIATURAS

KPS – *Karnofsky Performance status*

PNP – Pênfigo Paraneoplásico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	2
3	RELATO DO CASO.....	3
4	DISCUSSÃO	5
5	RESULTADOS	7
6	CONCLUSÃO	8
	REFERÊNCIAS	9

1 INTRODUÇÃO

O pênfigo paraneoplásico (PNP) foi descrito, inicialmente, em 1990, por Grant Anhalt. É uma doença autoimune desencadeada pela presença de neoplasias linfoproliferativas subjacentes (ANHALT, 2004). Acredita-se que células tumorais neoplásicas sejam as responsáveis pela produção de autoanticorpos contra antígenos de desmossomos e hemidesmossomos presentes nas células da epiderme, levando à formação de lesões em pele e mucosas (PORRO, 2008). Além disso, estudos tem demonstrado que, em alguns grupos de pacientes, o desenvolvimento do pênfigo paraneoplásico está relacionado ao desenvolvimento de imunidade celular pela presença de linfócitos T citotóxicos, macrófagos e células natural *killer* nos tecidos afetados (YONG & TEY, 2013).

A incidência não é conhecida (ANHALT, 2004), porém prevalece em adultos mais velhos, com idade entre 45-70 anos, sem preferência por sexo e tem maior associação com as neoplasias hematológicas. Os tumores sólidos correspondem a aproximadamente 15% dos casos incluindo, principalmente, os carcinomas epiteliais, sarcomas mesenquimatosos e melanomas malignos (YONG & TEY, 2013).

2 OBJETIVOS

Apresentar o relato de uma doença rara e subdiagnosticada, pouco relacionada às neoplasias sólidas, refratária à maioria dos tratamentos e com alta taxa de morbimortalidade.

3 RELATO DO CASO

Paciente, VF, 32 anos, sexo feminino, casada, moradora de Bonsucesso, RJ, sem comorbidades, Índice de Karnofsky (KPS) 80% (Tabela 1). Apresentou sangramento vaginal e dor ao urinar em fevereiro 2015. Em julho 2015, após realização de biópsia e tomografias, foi diagnosticada com carcinoma espinocelular de colo de útero, estágio IVa (Tabela 2), com invasão de bexiga, sendo submetida à radioterapia concomitante à quimioterapia com cisplatina.

Tabela 1 — Índice de Karnofsky.

Value	Level of functional capacity	Definition
100	Normal, no complaints, no evidence of disease	Able to carry on normal activity and to work; no special care needed
90	Able to carry on normal activity, minor signs or symptoms of disease	
80	Normal activity with effort, some signs or symptoms of disease	Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; various degrees of assistance needed
70	Cares for self, unable to carry on normal activity or to do active work	
60	Requires occasional assistance but is able to care for most needs	
50	Requires considerable assistance and frequent medical care	
40	Disabled, requires special care and assistance	Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly
30	Severely disabled, hospitalization is indicated although death is not imminent	
20	Hospitalization is necessary, very sick, active supportive treatment necessary	
10	Moribund, fatal processes progressing rapidly	
0	Dead	

Fonte: Uptodate, 2020.

Em 03/2016 foram observadas lesões de pele, em antebraço esquerdo e tronco, e de mucosa oral e vaginal, com padrão bolhoso. Realizada biópsia, porém, apesar de laudo inconclusivo, optou-se por iniciar prednisona 40mg/dia, observando-se melhora das lesões. Em consultas subsequentes, após tentativa de redução do corticoide houve piora do padrão das lesões, sendo feito diagnóstico presuntivo de pênfigo paraneoplásico. Quatro meses após o início das lesões, a paciente foi reinternada com progressão da doença de base, piora das lesões cutâneo-mucosas e da função renal, com padrão pós-renal. A mesma recusou a realização de nefrostomia percutânea, sendo submetida à pulsoterapia com metilprednisolona. Evoluiu com melhora parcial e foi encaminhada ao Hospital de Cuidados Paliativos. Porém, em agosto de 2016, retornou com piora da dor pélvica e, principalmente, das lesões mucosas (FIG.1). Foi, então, reiniciado corticoide e dado seguimento ambulatorial.

Tabela 2 — Staging of cancer of the cervix uteri - International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2018

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded)
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion <5 mm*
IA1	Measured stromal invasion ≤3 mm in depth
IA2	Measured stromal invasion >3 mm and ≤5 mm in depth
IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion >5 mm (greater than Stage IA), lesion limited to the cervix uteri [†]
IB1	Invasive carcinoma >5 mm depth of stromal invasion, and ≤2 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma >2 cm and ≤4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma >4 cm in greatest dimension
II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement
IIA1	Invasive carcinoma ≤4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma >4 cm in greatest dimension
IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes ^Δ
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes (including micrometastases), irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) ^Δ
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. (A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV.)
IVA	Spread to adjacent pelvic organs
IVB	Spread to distant organs

Fonte: Uptodate, 2020.

Figura 1 — Lesões cutâneo-mucosas observadas



Fonte: A autora

4 DISCUSSÃO

O pênfigo paraneoplásico pode ser subdividido em seis variantes clínicas: pênfigo, penfigoide bolhoso, líquen plano, eritema multiforme, enxerto contra hospedeiro e penfigoide cicatricial (RUEDA & PALMA, 2008). Essas diferentes apresentações estão relacionadas a grande variedade de autoanticorpos encontrados, como os anticorpos contra desmogleína1, desmogleína3, desmoplaquinas, evoplaquina e periplaquina. Esses antígenos são encontrados nas placas intracelulares de desmossomos e hemidesmossomos (YONG & TEY, 2013). Devido à variedade clínica da apresentação, torna-se importante o diagnóstico diferencial como, por exemplo, com o eritema multiforme e a necrólise epidérmica tóxica. Diferentemente do PNP, cujo curso é progressivo, ambos se apresentam como quadros autolimitados (PÉREZ-TIRADO *et al.*, 2014). Outros diagnósticos diferenciais importantes são o pênfigo vulgar, o pênfigo bolhoso, reação às drogas e a Síndrome de Stevens-Johnson (CHEN *et al.*, 2000)

A apresentação clínica típica e inicial é a presença de lesões mucosas graves, com estomatite dolorosa e persistente, envolvendo, principalmente, a face lateral da língua e a parte vermelha dos lábios. Mucosas de outras regiões, como nariz, faringe, laringe, olhos, vulva e ânus, também podem ser afetadas (YONG & TEY, 2013). As lesões cutâneas geralmente aparecem posteriormente às lesões mucosas, e tem caráter polimórfico, podendo coexistir em um mesmo período (RUEDA & PALMA, 2008). A paciente do nosso caso, apresentou lesões de pele e mucosa oral clinicamente características de pênfigo paraneoplásico bolhoso, com caráter progressivo, mesmo após o início da corticoterapia.

É importante lembrar que essas lesões estão associadas à presença de neoplasia. Na maior parte dos casos, as neoplasias identificadas são as neoplasias hematológicas, como o Linfoma não-Hodgkin, a Leucemia Linfocítica Crônica e a Doença de Castleman's (ANHALT, 2004). Tal perfil de neoplasia diferiu da apresentada pela nossa paciente, que recebeu diagnóstico de uma neoplasia sólida de trato genital, o Carcinoma Espinocelular. Dentre os tumores sólidos que podem estar associados ao pênfigo paraneoplásico, temos os carcinomas de vagina, próstata, mama, língua, cólon, pâncreas e pele (PORRO, 2008).

Sabe-se que o pênfigo paraneoplásico pode ser a manifestação inicial de uma doença neoplásica ou aparecer após a mesma (MAHAJAN *et al.*, 2012), como foi o caso dessa paciente, que só manifestou sinais e sintomas do pênfigo após o aparecimento da neoplasia. No caso de o PNP ser a manifestação inicial, os pacientes devem ser submetidos à exames de imagem, como tomografias de tórax, abdome e pelve, para rastreamento de neoplasias (YONG & TEY, 2013).

Para o diagnóstico, são levados em conta critérios clínicos, histopatológicos e imunológicos (RUEDA & PALMA, 2008).

De acordo com os critérios de Camisa *et al.* torna-se necessária a presença de três critérios maiores ou dois critérios maiores e dois menores para o diagnóstico. Fazem parte dos critérios maiores: (1) erupções mucocutâneas polimórficas, (2) neoplasia interna concomitante e (3) presença de anticorpo com precipitação padrão. Dentre os critérios menores tem-se: (1) evidência histológica de acantólise, (2) imunofluorescência direta mostrando coloração de membrana basal e intercelular e (3) imunofluorescência indireta para anticorpos na circulação (MAHAJAN *et al.*, 2012). No caso em questão, apesar da biópsia inconclusiva, o diagnóstico presuntivo de pênfigo paraneoplásico foi baseado na presença de dois critérios maiores (lesões mucocutâneas características e neoplasia concomitante) e na ausência de outro diagnóstico mais provável.

O tratamento requer o controle da doença neoplásica de base (PÉREZ-TIRADO *et al.*, 2014) e o uso de corticoides sistêmicos em dose imunossupressora para controle do fenômeno autoimune. Podem ser usados isoladamente ou em associação com imunossupressores. Algumas drogas que apresentam boa resposta, principalmente, pelas lesões de pele, são a ciclosporina, a ciclofosfamida, o micofenolato mofetil e a azatioprina (MAHAJAN *et al.*, 2012). Apesar de a paciente ter sido submetida à quimioterapia, a doença de base já se encontrava localmente avançada, sem possibilidade de cura ou controle. Tal fato pode ter contribuído para a persistência das lesões de pele e mucosa, apesar da instituição da corticoterapia.

5 RESULTADOS

A paciente apresentou complicação rara, pênfigo paraneoplásico, para um tumor sólido, Carcinoma Espinocelular. O estadiamento avançado do câncer, Estadio IVa com invasão de bexiga, contribuiu para a persistência dessa complicação e para sua precária resposta à corticoterapia, já que não houve controle da doença de base. Atualmente, a paciente segue sintomática, em cuidados paliativos para o câncer, e com pouca resposta das lesões cutâneomucosas aos corticoides.

6 CONCLUSÃO

O pênfigo paraneoplásico é uma doença autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos por células tumorais neoplásicas. Úlceras orais isoladas são o primeiro sinal da doença em 45% dos casos. Sua persistência e progressão são características de malignidade, reconhecida ou oculta. O padrão de apresentação e a pouca experiência com patologias raras leva, muitas vezes, ao subdiagnóstico e subtratamento de nossos doentes. O difícil manejo dessa complicação devido à doença de base não controlada acarreta a piora dos sintomas e perda da qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

- ANHALT, G. J. Paraneoplastic Pemphigus. **J Investig Dermatol Symp Proc**, v. 9, n. 1, p. 29-33, 2004.
- CHEN, P. H. *et al.* Paraneoplastic Pemphigus. **Department of Dermatology**, v.18, p. 47-53, 2000.
- MAHAJAN, V. K. *et al.* Paraneoplastic Pemphigus: A Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome or Autoimmune Multiorganopathy? **Case Reports in Dermatological Medicine**, v. 2012, p.1-7, 2012.
- PÉREZ-TIRADO, J. M. *et al.* Pénfigo paraneoplásico por enfermedad de Castleman: Reporte de um caso. **Evidencia Médica e Investigación en Salud**, v. 7, n. 2. P. 89-92, 2014.
- PORRO, A. M. Pênfigo paraneoplásico. **Boletim Dermatológico UNIFESP**, v. 20, p.1-3, 2008.
- RUEDA, X.; PALMA, L. F. Pénfigo paraneoplásico. **Rev Asoc Col Dermatol**, v.16, n.1, p.42-4, 2008.
- YONG, A. A; TEY, H. L. Paraneoplastic pemphigus. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 54, n. 4, p. 241-50, 2013.