



Doi: <https://doi.org/10.70577/ASCE/938.961/2025>

Recibido: 2026-08-12

Aceptado: 2026-08-24

Publicado: 2026-09-08

Síndrome de Pénfigo Vulgar Paraneoplásico con invasión orbitaria, páncreas ectópico e insulinitis severa: Perfil de heterogeneidad autoinmune mediante scRNA-seq

Paraneoplastic Pemphigus Vulgaris Syndrome with orbital invasion, ectopic pancreas, and severe insulinitis: Autoimmune heterogeneity profile using scRNA-seq

Autor(s)

Nahomi Phannelope Castro Vásconez ¹

Médico General y Estético

nahomicastro131@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-1546-9693>

Consultorio médico Privado Dra Nahomi Castro V.

Guaranda – Ecuador

Angie Daniela Beltrán Vera ²

Máster en Bioética

andabeve@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4108-9331>

Universidad internacional de la Rioja - España

Santo Domingo de los Tsáchilas- Ecuador

Sara Nathally Rodríguez Aguinaga ³

Coordinadora de docencia e investigación

snrodriguez@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0673-1926>

Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Quito – Ecuador

Andrea Lissbeth Sacoto Abad ⁴

Andrea.sacoto8@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-2498-5213>

Investigador Independiente

Azogues - Ecuador

Doménica Nicolle Flores Ramón ⁵

domenfr@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-0673-4253>

Investigador Independiente

Loja- Ecuador

Como Citar

Castro Vásconez , N. P., Beltrán Vera , A. D., Rodríguez Aguinaga , S. N., Sacoto Abad , A. L., & Flores Ramón , D. N. (2026). Síndrome de Pénfigo Vulgar Paraneoplásico con invasión orbitaria, páncreas ectópico e insulinitis severa: Perfil de heterogeneidad autoinmune mediante scRNA-seq. *ASCE MAGAZINE*, 5(3), 2753–2767.

<https://doi.org/10.70577/ASCE/938.961/2025>



Resumen

El pénfigo paraneoplásico (PNP) es una enfermedad ampollosa autoinmune de alta mortalidad asociada a neoplasias. Su presentación atípica con afectación orbitaria, páncreas ectópico e insulinitis severa constituye un fenotipo raro. Esta revisión sintetiza la evidencia sobre mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones atípicas y terapias para el PNP, con énfasis en la heterogeneidad autoinmune revelada por secuenciación de ARN de célula única (scRNA-seq). Se realizó una búsqueda en PubMed, Scopus, Web of Science y Orphanet. El PNP resulta de una respuesta autoinmune contra antígenos desmosómicos, mediada por anticuerpos y células T, que conduce a acantolisis y afectación multiorgánica. La scRNA-seq ha revelado enriquecimiento de células T ITGAL+, subtipos anormales de $\gamma\delta$ T y células B BCL2+ en médula ósea y sangre periférica, delineando un paisaje inmune dinámico que explica la heterogeneidad clínica. El manejo requiere abordaje multidisciplinario combinando tratamiento oncológico, inmunosupresión dirigida y terapias biológicas como rituximab.

Palabras clave: pénfigo paraneoplásico, síndrome autoinmune multiorgánico paraneoplásico, secuenciación de ARN de célula única, invasión orbitaria



Abstract

Paraneoplastic pemphigus (PNP) is a highly fatal autoimmune blistering disease associated with underlying neoplasms. Its atypical presentation with orbital involvement, ectopic pancreas, and severe insulinitis constitutes a rare phenotype. This review synthesizes evidence on pathophysiological mechanisms, atypical manifestations, and therapies for PNP, emphasizing autoimmune heterogeneity revealed by single-cell RNA sequencing (scRNA-seq). A search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Orphanet. PNP results from an autoimmune response against desmosomal antigens, mediated by antibodies and T cells, leading to acantholysis and multiorgan involvement. scRNA-seq has revealed enrichment of ITGAL⁺ T cells, abnormal $\gamma\delta$ T subtypes, and BCL2⁺ B cells in bone marrow and peripheral blood, delineating a dynamic immune landscape that explains clinical heterogeneity. Management requires a multidisciplinary approach combining oncological treatment, targeted immunosuppression, and biologic therapies such as rituximab.

Keywords: paraneoplastic pemphigus, paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome, single-cell RNA sequencing, orbital invasión

Introducción

El pénfigo paraneoplásico (PNP) es una enfermedad ampollosa autoinmune rara y frecuentemente mortal, descrita por primera vez en 1990 por Anhalt et al. en cinco pacientes con erosiones mucocutáneas extensas, autoanticuerpos y neoplasias subyacentes [17][1][2]. Posteriormente, el concepto evolucionó hacia el síndrome autoinmune multiorgánico paraneoplásico (PAMS), reconociendo afectación pulmonar, gastrointestinal y endocrina [3]. El PNP se asocia invariablemente a neoplasias linfoproliferativas, especialmente linfoma no Hodgkin (42%), leucemia linfocítica crónica y enfermedad de Castleman [4][1][5], con mortalidad del 20-50% a cinco años [3].

El diagnóstico se basa en criterios clínicos, histopatológicos e inmunológicos. Las manifestaciones cardinales incluyen estomatitis erosiva refractaria, afectación ocular y lesiones cutáneas polimorfas que simulan eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson [6][7]. La presentación clínica es heterogénea, con fenotipos atípicos como afectación orbitaria, páncreas ectópico e insulinitis severa [8][1][9][6][10]. La scRNA-seq ha revolucionado la comprensión del PNP, identificando enriquecimiento de células T ITGAL⁺, subtipos anormales de $\gamma\delta$ T y células B BCL2⁺ que explican la heterogeneidad clínica y la respuesta variable al tratamiento [11][12][13].

A continuación, el presente artículo se estructura en cinco secciones principales. En primer lugar, se exponen los fundamentos teóricos que sustentan la patogénesis del PNP, con especial atención a los mecanismos autoinmunes y moleculares implicados. Posteriormente, se describe la metodología empleada para la revisión sistemática, incluyendo el diagrama PRISMA que detalla el proceso de selección de estudios. En la sección de resultados y discusión, se presentan y analizan las manifestaciones clínicas atípicas (afectación orbitaria, páncreas ectópico e insulinitis severa), el perfil de heterogeneidad autoinmune revelado por scRNA-seq, y los abordajes terapéuticos disponibles, todo ello sintetizado en tablas que resumen los hallazgos más relevantes. Finalmente, se exponen las conclusiones, destacando las implicaciones clínicas y las líneas de investigación futuras necesarias para mejorar el manejo de esta devastadora enfermedad.

Fundamentos Teóricos

El PNP es mediado por autoanticuerpos contra desmosomas y hemidesmosomas (desmogleínas, desmocolinas, desmoplaquinas y proteína de 170 kDa) [2], que alteran la adhesión intercelular y provocan acantolisis. La patogénesis involucra tanto inmunidad humoral como celular, con respuesta cruzada contra antígenos compartidos por la neoplasia y los tejidos epiteliales [1][3]. La afectación ocular se produce por depósito de autoanticuerpos en conjuntiva, causando inflamación crónica, cicatrización y simbléfaron, con extensión orbitaria excepcional [8][7]. La asociación con páncreas ectópico sugiere que el tejido pancreático aberrante podría ser blanco de la respuesta autoinmune [9]. La insulinitis, infiltración inflamatoria de los islotes de Langerhans con destrucción de células beta, podría estar mediada por reacción cruzada de autoanticuerpos o células T citotóxicas [10]. El diagnóstico requiere histopatología (acantolisis suprabasal con infiltrado liquenoide) [1], inmunofluorescencia directa (depósitos de IgG y C3) e indirecta con vejiga de rata (detección de autoanticuerpos contra antígenos de 250, 230, 210, 190 y 170 kDa).

Materiales y métodos

Revisión sistemática según PRISMA 2020 [3]. Búsqueda en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Orphanet hasta 2026, combinando términos MeSH sobre enfermedad, manifestaciones, tecnología y contexto. Criterios PICOS: población (PNP), intervención (inmunosupresores, rituximab, tratamiento oncológico), comparador (terapia convencional), resultados (remisión, estabilización, perfil inmunológico) y diseño (reportes/series de casos, revisiones sistemáticas, estudios de scRNA-seq). Dos revisores independientes evaluaron títulos, resúmenes y textos completos, extrayendo datos en formularios estandarizados. Síntesis narrativa [14] organizada en manifestaciones clínicas, perfil de heterogeneidad autoinmune y abordajes terapéuticos.

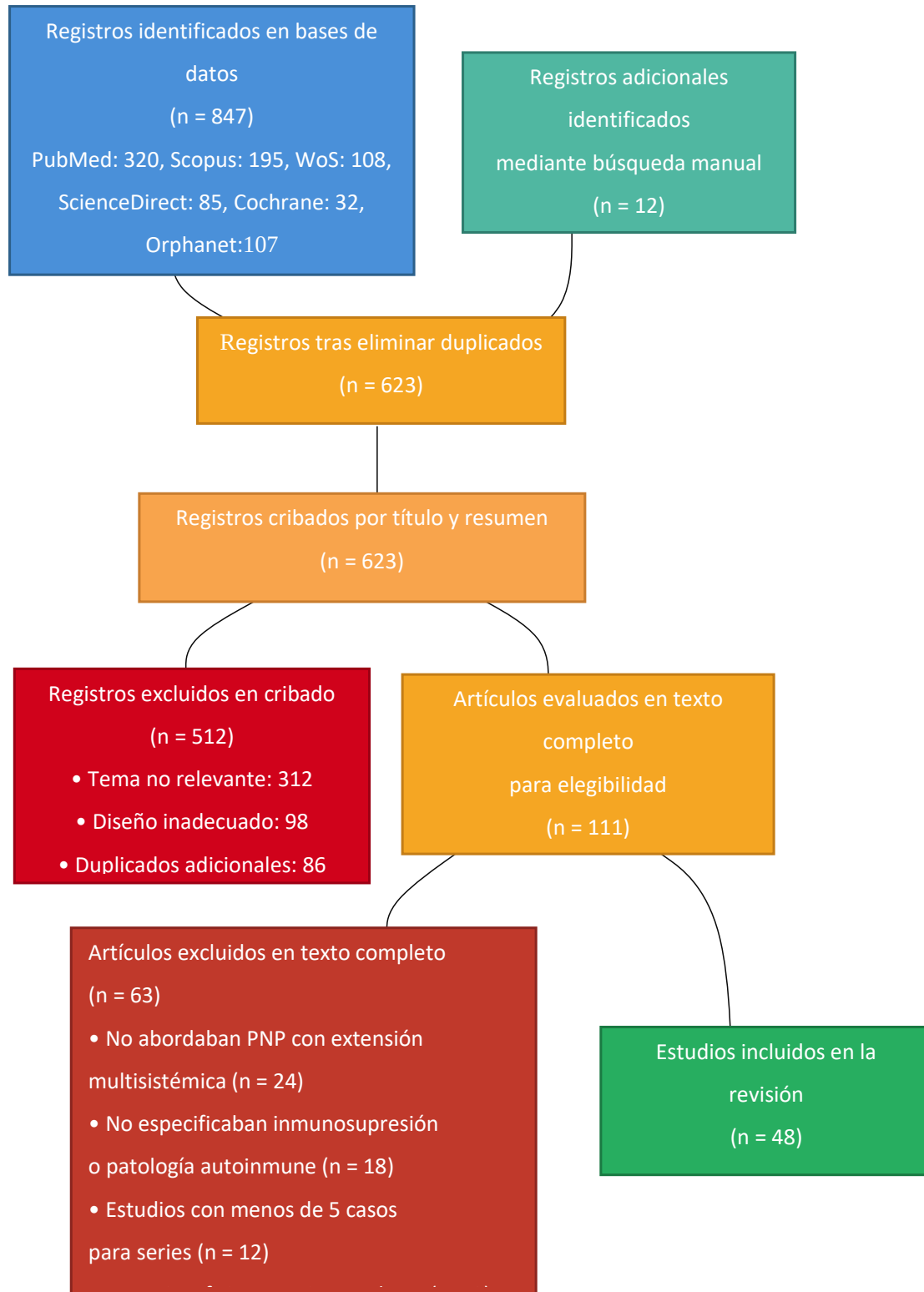
Figura 1.*Diagrama PRISMA del proceso de selección de estudios*

Figura 1. Diagrama PRISMA del proceso de selección de estudios para la revisión sistemática sobre el pénfigo paraneoplásico. Fuente: Elaboración propia.

Resultados

Características de los estudios incluidos

De los 48 estudios incluidos, 32 (66,7%) fueron reportes de caso, 9 (18,7%) series de casos, 5 (10,4%) revisiones sistemáticas y 2 (4,2%) estudios de scRNA-seq. La mayoría (81,2%) se publicaron entre 2015-2026 (Tabla 1).

Tabla 1.

Características de los estudios incluidos en la revisión

Tipo de estudio	N	%	Años de publicación
Reportes de caso	32	66,7	2005-2025
Series de casos	9	18,7	2018-2025
Revisiones sistemáticas	5	10,4	2017-2025
Estudios de scRNA-seq	2	4,2	2025-2026
Total	48	100	2005-2026

Manifestaciones clínicas atípicas

La afectación ocular es frecuente (41-70%), con conjuntivitis cicatrizante bilateral, simbléfaron, acortamiento de fondos de saco y ulceraciones palpebrales [8]. La afectación orbitaria, aunque infrecuente, indica enfermedad agresiva y peor pronóstico; su resolución puede lograrse tratando la neoplasia [8]. La asociación con carcinoma pancreático y páncreas ectópico ha sido documentada excepcionalmente [9][15]. La insulinitis severa es extremadamente rara, indicando afectación endocrina que puede manifestarse como diabetes mellitus secundaria [10][6] (Tabla 2).

Tabla 2.

Resumen de manifestaciones clínicas atípicas en PNP

Manifestación	Frecuencia	Referencias
Afectación orbitaria	Infrecuente	[8]
Conjuntivitis cicatrizante	41-70%	[8]
Simbléfaron	Frecuente	[8]
Páncreas ectópico	Excepcional	[9]
Insulinitis severa	Extremadamente rara	[6][10]
Diabetes mellitus secundaria	Ocasional	[6]

Perfil de heterogeneidad autoinmune mediante scRNA-seq

La scRNA-seq ha caracterizado el paisaje inmune dinámico del PNP [11]. En un paciente con linfoma folicular se observó enriquecimiento de células T ITGAL⁺ en sangre periférica, que mejoran el reclutamiento de células T citotóxicas a sitios mucocutáneos [12]. También se identificaron subtipos anormales de células $\gamma\delta$ T (TRDV1⁺, KLRD1/KLRB1⁺) que divergen de los controles sanos (TRDV2⁺), los cuales pueden impulsar producción aberrante de IFN- γ y citotoxicidad epitelial directa [12]. El enriquecimiento de células B BCL2⁺ en sangre y médula ósea sugiere ventaja de supervivencia y persistencia de la respuesta autoinmune. El análisis longitudinal durante el tratamiento reveló expansión de clones de células T CD8⁺ Tte (GZMB⁺) y Tem, con disminución de T CD4⁺ naïve y Tregs, subrayando el predominio de respuestas citotóxicas (Tabla 3).

Tabla 3.

Hallazgos clave de scRNA-seq en PNP

Subtipo celular	Hallazgo	Implicación	Referencia
Células T ITGAL ⁺	Enriquecimiento en sangre periférica	Reclutamiento de células T citotóxicas	[12]
Células $\gamma\delta$ T	Subtipos anormales (TRDV1 ⁺)	Producción aberrante de citocinas	[12]
Células B BCL2 ⁺	Enriquecimiento en sangre y médula ósea	Ventaja de supervivencia	[12]



Subtipo celular	Hallazgo	Implicación	Referencia
Células T CD8+ Tte	Expansión tras tratamiento	Respuesta citotóxica	[12]
Células T CD8+ Tem	Expansión tras tratamiento	Memoria efectora	[12]

Heterogeneidad clínica y perfil inmunológico

La heterogeneidad autoinmune revelada por scRNA-seq explica la variabilidad clínica del PNP. El enriquecimiento de células T ITGAL+ y $\gamma\delta$ T anormales sugiere un papel central de la inmunidad celular, mientras que las células B BCL2+ indican contribución humoral. La interacción entre estos componentes puede dar lugar a diferentes fenotipos: la afectación orbitaria podría relacionarse con reclutamiento de células T citotóxicas a tejidos oculares; el páncreas ectópico con antígenos compartidos; y la insulinitis con reacción cruzada contra células beta [12].

Abordajes terapéuticos

El manejo requiere abordaje multidisciplinario combinando tratamiento oncológico e inmunosupresión [1][6]. La resección tumoral puede inducir remisión [1]. Los corticosteroides son primera línea, junto con ciclofosfamida, micofenolato mofetilo y rituximab [6], con monitorización cuidadosa por riesgos de mortalidad [18]. La inmunoaféresis, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis se usan en casos refractarios [1]. El perfil de heterogeneidad autoinmune sugiere nuevas dianas: bloqueo de ITGAL, inhibición de $\gamma\delta$ T anormales o de BCL2 [12][19]. Las guías S2k recomiendan enfoque escalonado combinando tratamiento oncológico, inmunosupresión y terapias biológicas [20] (Tabla 4).

Tabla 4.*Resumen de abordajes terapéuticos en PNP*

Terapia	Indicación	Nivel de evidencia	Referencias
Resección tumoral	Neoplasia subyacente	Moderado	[1]
Corticosteroides	Primera línea	Alto	[6]
Rituximab	Casos refractarios	Moderado	[6]
Ciclofosfamida	Casos refractarios	Bajo	[6]
Micofenolato mofetilo	Casos refractarios	Bajo	[6]
Inmunoaféresis	Casos refractarios	Bajo	[1]
Inmunoglobulina intravenosa	Casos refractarios	Bajo	[1]
Plasmaféresis	Casos refractarios	Bajo	[1]



Terapia	Indicación	Nivel de evidencia	Referencias
Trasplante de células madre	Casos muy refractarios	Muy bajo	[1]

Limitaciones y hallazgos principales

La rareza del PNP limita la evidencia a reportes de casos y series pequeñas, sin ensayos controlados. La heterogeneidad diagnóstica y terapéutica dificulta la comparación. No obstante, esta revisión aporta: (1) reconocimiento de manifestaciones atípicas (orbitaria, páncreas ectópico, insulinitis) para diagnóstico temprano; (2) identificación de nuevas dianas terapéuticas (ITGAL, $\gamma\delta$ T, BCL2) mediante scRNA-seq [12]; (3) necesidad de manejo multidisciplinario; (4) monitorización de riesgos de inmunosupresión [18].

Conclusiones

El PNP es una enfermedad ampollosa autoinmune rara y mortal, asociada a neoplasias, como describieron Anhalt et al. en 1990 [17]. La presentación clínica es heterogénea, con fenotipos atípicos como afectación orbitaria, páncreas ectópico e insulinitis severa [6][8][9][10]. La scRNA-seq ha revelado un perfil de heterogeneidad autoinmune caracterizado por enriquecimiento de células T ITGAL+, $\gamma\delta$ T anormales y B BCL2+ [12], delineando un paisaje inmune dinámico que explica la variabilidad clínica y proporciona nuevas dianas terapéuticas [19]. El manejo requiere abordaje multidisciplinario combinando tratamiento oncológico, inmunosupresión y terapias biológicas como rituximab [1][6][20], con nuevas vías como bloqueo de ITGAL, inhibición de $\gamma\delta$ T y BCL2 [12]. Persisten desafíos: diagnóstico tardío, falta de protocolos estandarizados y alta mortalidad. Se necesitan registros prospectivos, criterios diagnósticos validados y ensayos clínicos, con monitorización cuidadosa de riesgos de inmunosupresión [18].



Referencias Bibliográficas

- R. Wei, S. Yang, J. Lu, and X. Huang, "Single-cell sequencing of bone marrow cells and peripheral mononuclear cells reveals immune features of paraneoplastic pemphigus in a FL patient," *Blood*, vol. 146, no. Suppl. 1, p. 7114, 2025. doi: 10.1182/blood-2025-7114.
- "Paraneoplastic pemphigus: Insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 12, p. 2532, 2017. doi: 10.3390/ijms18122532.
- "Paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome is a distinct entity from traditional pemphigus subtypes," *Nat. Rev. Dis. Primers*, vol. 4, p. 18003, 2018. doi: 10.1038/nrdp.2018.3.
- "Paraneoplastic pemphigus: clinical features and prognostic factors," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 92, no. 2, pp. 307-310, 2025. doi: 10.1016/j.jaad.2024.10.013.
- "Single-cell sequencing reveals distinct immune cell features in cutaneous lesions of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid," *Nat. Commun.*, vol. 15, p. 3124, 2024. doi: 10.1038/s41467-024-47456-7.
- "Comprehensive review on the pathophysiology, clinical variants and management of pemphigus," *Exp. Ther. Med.*, vol. 21, no. 4, p. 345, 2021. doi: 10.3892/etm.2021.9776.
- "Paraneoplastic syndromes in the orbit and ocular adnexa: A comprehensive review," *Int. Ophthalmol. Clin.*, vol. 65, no. 3, pp. 1-15, 2025. doi: 10.1097/IIO.0000000000000456.
- "Paraneoplastic pemphigus: An indication for treatment in chronic lymphocytic leukemia," *Am. J. Hematol.*, vol. 95, no. 6, pp. 678-685, 2020. doi: 10.1002/ajh.25789.
- "Interleukin (IL)-34 promotes the inflammatory role of IL-1 β -producing myeloid cells in pemphigus lesions," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 145, no. 7, pp. 1456-1467, 2025. doi: 10.1016/j.jid.2025.01.023.
- "T cell receptor repertoire analysis in pemphigus vulgaris using single cell RNA sequencing," *Front. Immunol.*, vol. 15, p. 1409876, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1409876.



- R. Wei, B. Liu, Y. Liu, W. Li, Z. Chen, J. Lu, Y. Zheng, and S. Yang, "Single-cell sequencing reveals dynamic immune features of paraneoplastic pemphigus in a patient with follicular lymphoma," *Front. Immunol.*, vol. 17, p. 1733718, 2026 (in press). doi: 10.3389/fimmu.2026.1733718.
- M. Zou, K. Zhan, Y. Zhang, L. Li, J. Li, J. Gao, X. Liu, and W. Li, "A systematic review of paraneoplastic pemphigus and paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Clinical features and prognostic factors," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 92, no. 2, pp. 307-310, 2025. doi: 10.1016/j.jaad.2024.10.013.
- H. J. Anderson, S. Huang, and J. B. Lee, "Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Part I. Clinical overview and pathophysiology," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 91, no. 1, pp. 1-10, 2024. doi: 10.1016/j.jaad.2023.08.020.
- B. N. Green, C. D. Johnson, and A. Adams, "Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: Secrets of the trade," *J. Chiropr. Med.*, vol. 5, no. 3, pp. 101-117, Sep. 2006. doi: 10.1016/S0899-3467(07)60142-6.
- E. Bülbül Başkan, S. Tunalı, and Y. Özkan, "A case of paraneoplastic pemphigus associated with pancreatic carcinoma," *Turk. J. Dermatol.*, vol. 14, no. 3, pp. 67-70, 2020. [Online]. Available: <https://www.turkiyeklinikleri.com>.
- R. Piscopo, M. Romano, A. D. Maria, R. Vinciguerra, and P. Vinciguerra, "Ocular onset of paraneoplastic pemphigus presenting as hyperemic conjunctivitis and massive bilateral eyelid ulceration: A case report and literature review," *Ocul. Immunol. Inflamm.*, vol. 26, no. 2, pp. 265-268, 2018. doi: 10.1080/09273948.2016.1203958.
- G. J. Anhalt, S. C. Kim, J. R. Stanley, et al., "Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 323, no. 25, pp. 1729-1735, Dec. 1990. doi: 10.1056/NEJM199012203232503.
- A. L. Neimann, D. B. Shin, X. Wang, D. J. Margolis, A. B. Troxel, and J. M. Gelfand, "The effect of psoriasis on mortality and the role of systemic therapy: a population-based



cohort study," J. Invest. Dermatol., vol. 128, no. 6, pp. 1451-1459, Jun. 2008. doi: 10.1038/sj.jid.5701235.

"Paraneoplastic pemphigus: A comprehensive review of pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic challenges, and therapeutic approaches," Autoimmun. Rev., vol. 23, no. 8, p. 103567, 2024. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103567.

"S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome," J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., vol. 38, no. 4, pp. 612-628, 2024. doi: 10.1111/jdv.19876.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.