

Uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) en paciente con pénfigo vulgar grave

Use of monoclonal anti-CD20 (rituximab) in a patient with severe pemphigus vulgaris.

Carolina Concha¹, Lucy García².

1. Médica residente, Servicio de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Médica dermatóloga, M.Sc. en Ciencias Básicas Médicas; profesora auxiliar, Servicio de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Resumen

El pénfigo vulgar es una enfermedad vesículo-ampollosa de carácter autoinmunitario que compromete la piel y las membranas mucosas, y presenta un curso crónico. La inmunopatogénesis se basa en la presencia de autoanticuerpos (IgG) producidos por linfocitos B y dirigidos contra la superficie de los queratinocitos, que generan pérdida de la adherencia intercelular y la formación de ampollas subepidérmicas. La morbimortalidad es variable, y es muy importante el manejo que se instaure. Se han utilizado múltiples tratamientos inmunosupresores, principalmente corticosteroides sistémicos y múltiples inmunorreguladores, sin embargo, en algunos casos resistentes o ante la presencia de efectos secundarios, la terapia inmunosupresora convencional es insuficiente para controlar la enfermedad y disminuir la morbimortalidad.

Se presenta una revisión sobre el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los linfocitos B (rituximab), para el manejo del pénfigo vulgar resistente y con mala respuesta a múltiples tratamientos convencionales a altas dosis y por periodos prolongados.

PALABRAS CLAVE: pénfigo vulgar, corticosteroides, anticuerpos monoclonales, agentes inmunosupresores, linfocitos B.

Summary

Pemphigus vulgaris is an autoimmune blistering disease of skin and mucous membranes and has a chronic course. The immunopathogenesis is based on the presence of autoantibodies (IgG) produced by B cells and directed against the surface of keratinocytes, producing a loss of intercellular adhesion and the formation of subepidermal blisters. The morbidity and mortality is variable being very important the established treatment. Multiple immunosuppressive treatments have been used, particularly corticosteroids and multiple immunomodulators, but in some refractory cases or in the presence of side effects of conventional immunosuppressive therapy is insufficient to control the disease and reduce morbidity and mortality.

We discuss the use of monoclonal anti-CD20 B cells (rituximab) for the management of refractory pemphigus vulgaris and with poor response to multiple conventional treatments at high doses and for prolonged periods of time.

KEY WORDS: pemphigus vulgaris, corticosteroids, monoclonal antibodies, immunosuppressive agents, B lymphocytes.

Correspondencia:

Carolina Concha.

Email: caracol.32@hotmail.com

Recibido: 4 de noviembre de 2009.

Aceptado: 8 de diciembre de 2009.

Conflicto de interés: el medicamento fue suministrado por Laboratorios Roche.

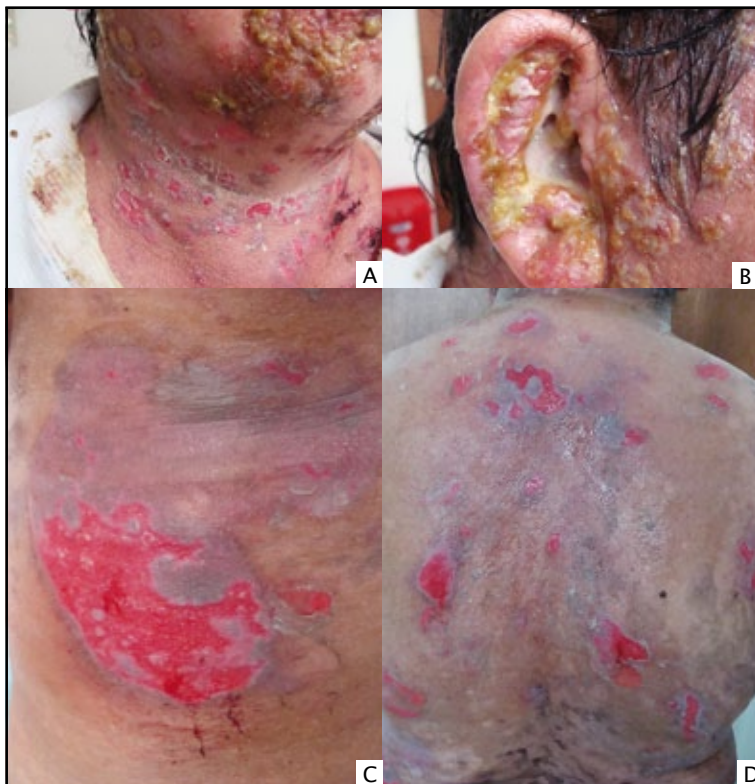


FIGURA 1. Paciente al ingreso. A y B. Ampollas flácidas sobre base eritematosa y costras purulentas en cara y en cuello. Grandes áreas denudadas en flancos, glúteos (C) y en espalda (D), con compromiso de más de 70% de la superficie corporal.

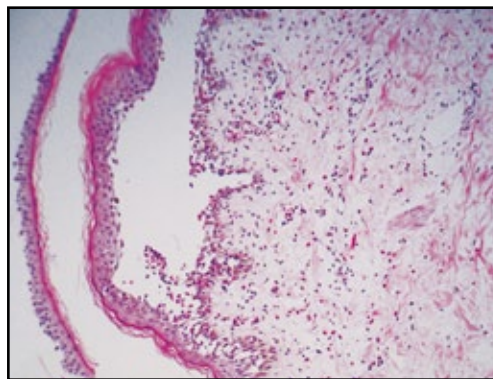


FIGURA 2. Epitelio con ampollas suprabasales con algunas células acantolíticas con polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos.



FIGURA 3. Compromiso ocular con costras y secreción purulenta con inyección conjuntival.

Introducción

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa de carácter autoinmunitario, causante de gran morbilidad y capaz de comprometer la vida del individuo que la padece, con una mortalidad cercana al 100% antes del advenimiento de los corticosteroides y de la utilización de inmunomoduladores como la azatioprina. Sin embargo, por la prolongada duración del tratamiento y la inmunosupresión a la que son sometidos estos pacientes, pueden presentar efectos colaterales a largo plazo.

Con el desarrollo de nuevos medicamentos para las enfermedades reumatológicas y linfoproliferativas, como la terapia biológica —en este caso, el rituximab, anticuerpo monoclonal contra células CD20+— se abre la posibilidad de una terapéutica dirigida a la formación de los anticuerpos responsables de la patogénesis de la enfermedad, con una rápida y sostenida respuesta y, en muchos casos, con menos efectos indeseables.

El objetivo de esta comunicación es la revisión del uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) en el tratamiento del pénfigo vulgar y la presentación de un caso clínico de pénfigo vulgar grave con compromiso

de más de 70% del área corporal, que fue tratado con terapia biológica con rituximab después de presentar una mala respuesta a los tratamientos inmunosupresores convencionales.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 62 años, originario y procedente de Felidia, Valle, agricultor de profesión. Presentaba un cuadro clínico de seis meses de aparición de ampollas hemorrágicas en la cavidad oral, dolorosas, que se rompían fácilmente y generaban úlceras. Además, desde hacía cuatro meses, aparecieron ampollas con base eritematosa en los miembros superiores, el cuello y el abdomen, con posterior diseminación a todo el cuerpo. También, presentaba compromiso del estado general, por lo que fue remitido al Hospital Universitario del Valle.

En el examen físico se encontró en regular estado general, febril, con ampollas flácidas de base eritematosa, con contenido hemorrágico y seropurulento, que comprometían principalmente la cara, el cuero cabelludo, el cuello, las axilas, el tórax y las extremidades; además,

presentaba úlceras dolorosas en la cavidad oral (lengua y paladar) y en los genitales. Las ampollas se rompían y producían grandes áreas denudadas y sangrantes con algunas costras. El compromiso de la superficie corporal era de 70% (FIGURAS 1A, 1B, 1C Y 1D).

Se hizo una impresión diagnóstica de pénfigo vulgar y se tomó biopsia de las lesiones. El estudio histopatológico reportó: piel con epidermis con moderada acantosis, con ampollas suprabasales, con células acantolíticas y con polimorfonucleares neutrófilos. La dermis presentaba un infiltrado perivascular superficial de linfocitos. Hallazgos compatibles con con pénfigo vulgar. (FIGURA 2). En la inmunofluorescencia directa se observó un depósito lineal de IgG en los espacios intercelulares de la epidermis, por lo que se decidió iniciar manejo con 1 mg/kg diarios (65 mg) de prednisolona y 50 mg diarios de azatioprina.

Se tomaron los siguientes exámenes paraclínicos: hemograma: leucocitos, 12.860; neutrófilos, 87,8%; linfocitos, 7,5%; monocitos, 2,2%; basófilos, 0,1%; RBC (número de hematíes), 5,08; hemoglobina, 15 g/dl; hematocrito, 44,6%; MCV (volumen corpuscular medio), 87,9; y plaquetas, 322.000; bandas, 2; creatinina, 0,6 mg/dl; BUN, 14 mg/dl; glucemia, 105 mg/dl; fosfatasa alcalina, 84 U/L; AST, 19 U/L; ALT, 30 U/L; bilirrubina directa, 0,20 mg/dl; bilirrubina total, 0,50 mg/dl; cloro, 102 mEq/L; potasio, 3,8 mEq/L; sodio, 135 mEq/L; albúmina, 3,8 g/dl; proteínas totales, 6,40 g/dl; PCR (proteína C reactiva), 11,60 mg/L; PPD, 0 mm. Los hemocultivos seriados fueron negativos y la radiografía de tórax fue normal.

El paciente no respondió al manejo inicial, y se decidió aumentar la dosis de prednisolona a 100 mg diarios y la azatioprina a 150 mg diarios, y se inició 160/800 mg de

trimetoprim-sulfametoxazol cada 12 horas. El paciente persistió sin mejoría, con empeoramiento del cuadro clínico, aparición de nuevas lesiones con ampollas y áreas denudadas, y aumento del compromiso ocular (FIGURA 3), con picos febriles (39°C), aumento de la PCR (26,20 a 83,30) y leucocitosis (14.800) con neutrofilia (92%) y 2% de bandas. Además, tuvo dos hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa*.

Se hizo diagnóstico de sepsis secundaria a falla cutánea y se inició manejo antibiótico con cefepime/amikacina. La prednisolona se continuó a 200 mg diarios. A la semana presentó mejoría del cuadro séptico, pero persistió con nuevas lesiones ampollares y aumento del compromiso del área corporal (cara, cuello, tronco, extremidades). Además de su cuadro clínico, comenzó a presentar debilidad y dolores osteomusculares, glucemias basales altas (170 mg/dl y 150 mg/dl) y facies de Cushing, por lo que se decidió dar tratamiento con gammaglobulina humana a 400 mg/kg al día (2 g/kg, dosis total) e iniciar la disminución progresiva de los corticosteroides.

El paciente persistió sin mejoría de la enfermedad, con aumento de la PCR (135,5), aparición de lesiones en las manos, los pies y en la cara, y a la tercera semana, comenzó nuevamente a presentar cuadros febriles y leucocitosis, por lo que se reinició tratamiento antibiótico (vancomicina/meropenem).

Por la gravedad y extensión del cuadro, la poca respuesta clínica y los efectos desencadenados por las altas dosis de corticosteroides, se decidió iniciar terapia biológica con rituximab a 1.000 mg semanales durante dos semanas. Se obtuvo una rápida mejoría de su estado general y, a las tres semanas de iniciado el tratamiento, no se observaba aparición de nuevas lesiones y se inició



FIGURA 4. A las 16 semanas de iniciado el tratamiento con rituximab, no se observan lesiones, hay curación completa.

la resolución de las lesiones vesículo-ampollares previas, así como la cicatrización de las áreas denudadas. Concomitantemente, se continuó con la disminución de los corticosteroides hasta una dosis de mantenimiento de 20 mg diarios por seis meses. En nueve meses de seguimiento, no ha presentado recaídas ni efectos secundarios asociados al producto biológico (FIGURA 4).

Discusión

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa de carácter autoinmunitario y de curso crónico, que compromete la piel y las membranas mucosas. Es mediada por anticuerpos circulantes (IgG) contra componentes de los desmosomas de los queratinocitos (desmogleínas 1 y 3). Estos anticuerpos generan pérdida de las uniones intercelulares, acantólisis del epitelio y ampollas suprabasales^{1,2}. Sin tratamiento, el curso de la enfermedad es grave y la mortalidad a 5 años es del 100%¹.

El manejo con inmunosupresores ha disminuido la morbilidad y la mortalidad, sobre todo, el uso de corticosteroides sistémicos combinados con otros inmunomoduladores como azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato, ciclofosfamida o altas dosis de gammaglobulina humana¹. Sin embargo, su tratamiento puede ser un reto en algunos pacientes resistentes o recalcitrantes a las terapias convencionales, y en caso de presentarse efectos farmacológicos adversos^{1,2}.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno de superficie CD 20 de los linfocitos B. Fue creado en 1980 por ingeniería genética, cultivado en células de ovario de hámster chino y purificado mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico. Está constituido por las regiones variables de las cadenas ligeras (K) y pesadas (H) de ratones con las regiones constantes de la IgG1 humana, que dan como resultado un anticuerpo quimérico murino/humano^{3,4}. En 1997, fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento de linfomas no Hodgkin CD20+⁴.

Desde su aprobación como medicamento antitumoral ha sido usado experimentalmente en varias enfermedades autoinmunitarias, como la púrpura trombótica autoinmunitaria, el lupus eritematoso sistémico, la miastenia grave y la anemia hemolítica autoinmunitaria, entre otros, como tratamiento para el rechazo agudo a trasplantes y en enfermedades linfoproliferativas⁴.

El CD20 contra el cual se dirige, es una proteína transmembrana, hidrófoba, específica de la estirpe de linfocitos B; se encuentra expresada en la superficie de estas células, desde las células pre-B inmaduras, hasta las células B de memoria; no está presente en las células madre de la línea linfóide y se pierde en su diferenciación

a células plasmáticas. Algunas células plasmáticas (20%) de vida media larga, al ser estimuladas, pueden expresar el CD20 en su superficie. Su función es poco clara y está relacionada con la activación de linfocitos B, regulación del crecimiento y control del transporte del calcio. No se conoce el ligando natural del CD20, pero se expresa mucho en las células B (100.000 moléculas/célula); no existe en forma soluble, por lo que no puede neutralizarse periféricamente antes de unirse con la célula blanco^{3,4}. Al unirse el rituximab al CD20, no se forman complejos inmunitarios en el plasma, por lo que no se activa la cascada del complemento y no se produce daño a las células vecinas. El CD20 no se interioriza en respuesta a la unión con el rituximab, por lo que siempre habrá antígeno disponible. Por todas estas características, se puede considerar el CD20 como un buen blanco terapéutico^{3,6,7}.

Al producirse la lisis de los linfocitos B circulantes, se eliminan las células responsables de la inmunopatogénesis de muchas enfermedades, como el pénfigo vulgar^{3,4,6,7}. Se han propuesto cuatro mecanismos de acción *in vitro*, que median la lisis de los LB por rituximab:

1. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; la fracción Fc del rituximab se une a los receptores FcγRI, II y III de los monocitos y macrófagos, y produce liberación de sus mediadores citotóxicos y muerte de los LB.
2. Citotoxicidad dependiente del complemento; al unirse al CD20, permiten la activación del complejo C1 del complemento, activando el complejo de ataque de membrana, con lisis de la célula B.
3. Inducción de apoptosis; activación de la cascada intracelular de la apoptosis, al inhibir c-myc y aumentar las proteínas proapoptosis, como Bax.
4. La menos entendida y recientemente descubierta: la inhibición de las señales intracelulares mediadas por cinasas que llevan a inactivación del linfocito B con interrupción de las vías de señalización³⁻⁷.

La eliminación de estas células no sólo inhibe la producción de inmunoglobulinas, sino, también, la presentación de antígenos y la estimulación de los linfocitos T y la producción de citocinas proinflamatorias del linfocito B (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10), con lo que se produce una regulación inmunitaria a todo nivel^{3,6,7}.

Las células plasmáticas de vida media larga CD20+ continúan produciendo anticuerpos (20%) por seis meses y, finalmente, desaparecen al no haber linfocitos B precursores. La IgM es la que presenta una mayor disminución^{5,9}. Se ha visto que los niveles de linfocitos B permanecen bajos o indetectables por seis a nueve meses en 83% de los casos. En la mayoría de los pacientes reportados, se presenta recuperación de los linfocitos B a los 12 meses de iniciado el tratamiento^{4,5,8}.

La mayoría de las reacciones adversas son leves y están

relacionadas con la infusión (80% con la primera infusión), son mediadas por la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-6 e IL-1) y son: fiebre (43%), escalofríos, náuseas, vómito, astenia, cefalea, hipotensión (10%), broncoespasmo (8%), rinitis, tos, disnea, sinusitis, prurito, erupción cutánea, urticaria y angioedema. También, se han reportado efectos secundarios hematológicos, como citopenias (48%): linfopenias (40%), anemia (3%), leucopenia (4%), menos de 9% de trombocitopenia y neutropenia transitoria. Se presentan infecciones en 30% de los casos, que puede ser mayor si se combina con otros inmunosupresores⁴⁻⁹. Las reacciones adversas graves son raras y se asocian con la primera infusión: muerte, hipoxia, anafilaxia, síndrome de dificultad respiratoria, alteraciones cardíacas como arritmias, angina o infarto agudo del miocardio, y síndrome de lisis tumoral; también, falla renal aguda, reacciones mucocutáneas graves y hepatitis fulminante por reactivación del virus de la hepatitis B^{4,5,10}.

En cuanto a la administración, se han aceptado los esquemas de dosis de 375 mg/m² semanales, por cuatro semanas, por vía intravenosa y en pulsos de 1.000 mg a la semana, cada 15 días, o 500 mg a la semana por cuatro semanas. Se ha encontrado igual eficacia terapéutica con ambos esquemas^{3,4}.

Su uso fue aprobado por la FDA para las siguientes entidades: en 1997 en Estados Unidos y en 1998 en Europa, para el tratamiento de linfomas no Hodgkin CD20+, resistentes o en recaídas; en 2004, fue aprobado en Europa como primera línea de tratamiento para linfomas de células B, en combinación con la quimioterapia convencional, y en el 2006, fue aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no habían presentado respuesta a uno o más productos biológicos inhibidores del TNF α ³⁻⁵. Desde su aprobación para los linfomas cutáneos de células B, ha sido usado experimentalmente en varias enfermedades dermatológicas de carácter autoinmunitario, como pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, epidermólisis ampollar adquirida, enfermedad injerto contra huésped y eccema atópico, entre otras^{5,9-12}.

En el pénfigo vulgar existe una correlación directa entre la disminución de los niveles de anticuerpos y la mejoría clínica^{1,2,8,9}. Se han reportado, aproximadamente, 40 pacientes con pénfigo vulgar, los cuales presentaban las características comunes de no responder a los esquemas de terapia inmunosupresora convencional combinada con altas dosis y por periodos prolongados; además, cursaban con enfermedad grave, con compromiso de más de 30% la superficie corporal total^{5,10,12}.

El promedio de seguimiento de estos pacientes fue de 24 meses, 90% tuvieron respuesta clínica completa y los niveles de linfocitos B en sangre fueron indetectables a las dos semanas de la primera dosis, medidos por ci-

tometría de flujo. La respuesta terapéutica también fue rápida, con inicio de la mejoría entre 2 y 6 semanas de la última dosis, mantenida por 18 meses en promedio, sin aparición de nuevas lesiones o con aparición de pocas que sólo requirieron manejo tópico^{3,5,8-12}. Los niveles de desmogleína 1 fueron indetectables al mes de iniciado el tratamiento, pero los niveles de desmogleína 3 persistieron elevados por seis meses, por lo que en todas las series de casos se continuó con la terapia inmunosupresora coadyuvante (corticosteroides) a bajas dosis.

A los 12 meses de seguimiento, ningún paciente requirió otro tratamiento concomitante^{3,5,11}. La tolerancia al medicamento fue buena y la mayoría de los efectos secundarios fueron leves y se relacionaron con la infusión^{3,8-10}. Aunque se carece de estudios y de suficientes hallazgos para el uso del rituximab, en los casos reportados se ha considerado un tratamiento efectivo para el pénfigo vulgar resistente a la terapia inmunomoduladora convencional y en combinación con otros inmunosupresores sistémicos^{3-5,8-11}.

Nuestro paciente presentaba una enfermedad confirmada por biopsia y por inmunofluorescencia directa, con compromiso de más del 70% de la superficie corporal, grave y complicada por sepsis por *P. aeruginosa*, que necesitó manejo con antibióticos, con pobre respuesta a los tratamientos inmunosupresores convencionales a altas dosis (corticosteroides sistémicos, azatioprina y gammaglobulina humana) y con efectos secundarios debidos a la corticoterapia a altas dosis.

A diferencia de los casos reportados hasta el momento del uso de rituximab en pénfigo vulgar, a nuestro paciente se le inició este producto biológico de manejo pronto debido a la gravedad del cuadro, la mala respuesta clínica a la terapia convencional y el deterioro en su estado general, con riesgo incluso de muerte. Se obtuvieron buenos resultados, con remisión completa de la enfermedad, disminución de los efectos secundarios debido a la corticoterapia sistémica y un adecuado control de la enfermedad.

Referencias

1. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab report of 12 cases and a review of the literature. Arch Dermatol. 2007;143:1033-8.
2. Sorce M, Rico A, Bongiorno MR. Rituximab in refractory pemphigus vulgaris. Dermatol Ther. 2008;21:6-9. Blackwell Publishing Inc
3. Nagel A, Hertl M, Eming R. B-cell-directed therapy for inflammatory skin diseases. J Invest Dermatol. 2009;129:289-301.
4. Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20. What do B-cells do? Clin Immunol. 2007;117:207-13.

5. Carr DR, Heffernan MP. Off-label uses of rituximab in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:277-87.
 6. Liossis SN, Sfikakis P. Rituximab-induced B cell depletion in autoimmune diseases: potential effects on T cells. *Clin Immunol.* 2008;127:280-5.
 7. Nagel A, Podstawa E, Eickmann M, Muller HH, Hertl M, Eming R, et al. Rituximab mediates a strong elevation of B-cell-activating factor associated with increased pathogen-specific IgG but not autoantibodies in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2202-10.
 8. Meral JA, Hunzelmann N. Anti-B- cell-directed immunotherapy (rituximab) in the treatment of refractory pemphigus – an update. *Eur J Dermatol.* 2005;15:224-30.
 9. Kader A, Marshall R, Posner B, Spigelman Z, Ahmed R. Rituximab: a monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:449-59.
 10. Fatourehchi M, Rokea A, Gibson L. Rituximab: applications in dermatology. *Int J Dermatol.* 2006;45:1143-55.
 11. Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:816-9.
 12. Graves JE, Nunley K, Heffernan. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:55-79.
-
-