

Rituximab as treatment for refractory pemphigus in Mexican patients

Rituximab como tratamiento de pénfigo refractario en pacientes mexicanos

Samantha Cruz-Meza,¹ León Felipe Ruiz-Arriaga,² María Teresa Barrón-Tapia,¹ Lorena Estrada-Aguilar¹

Abstract

Background: Pemphigus (Pm) is a chronic and recalcitrant autoimmune disease that affects the skin and mucous membranes. The first line of treatment are systemic corticosteroids; however, there are patients who are refractory to them, as well as to other immunosuppressants. Rituximab has been used as a successful alternative since 2000 with good results but without information on its behavior in the Mexican population.

Objective: To assess the clinical response to treatment with rituximab in Mexican patients with pemphigus.

Methods: This was a cross-sectional, retrospective study in a tertiary hospital, which included patients with moderate-severe pemphigus who had been treated with rituximab from 2007 to 2020.

Results: Six medical records of patients diagnosed with pemphigus were obtained; four of them with Pm vulgaris, and two of them with pemphigus foliaceus; all patients had received systemic immunosuppressive therapy prior to rituximab. All six patients went into remission of the disease in an average of 12.5 weeks.

Conclusion: The use of rituximab for the treatment of patients with moderate-severe Pm who were refractory to immunosuppressive therapy proved to be very useful, and control of the disease was achieved in the medium term, without severe or idiosyncratic adverse effects in the analyzed Mexican population.

Key words: Pemphigus; Rituximab; Autoimmune disease

Este artículo debe citarse como: Cruz-Meza S, Ruiz-Arriaga LF, Barrón-Tapia MT, Estrada-Aguilar L. Rituximab como tratamiento de pénfigo refractario en pacientes mexicanos. Rev Alerg Mex 2021;68(1):7-11

ORCID

Samantha Cruz-Meza, 0000-0002-7287-2399; León Felipe Ruiz-Arriaga, 0000-0003-2313-0062;
María Teresa Barrón-Tapia, 0000-0003-4119-6479; Lorena Estrada-Aguilar, 0000-0002-4188-117X

¹Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Servicio de Dermatología, Ciudad de México, México

²Hospital Ángeles Pedregal, Servicio de Medicina Interna, Ciudad de México, México

Correspondencia: Samantha Cruz-Meza. samanthacruzmeza@gmail.com

Recibido: 2020-11-03
Aceptado: 2021-03-09
DOI: 10.29262/ram.v68i1.826



Resumen

Antecedentes: El pénfigo es una enfermedad autoinmune crónica y recalcitrante que afecta piel y mucosas. El tratamiento de primera línea son los corticosteroides sistémicos, aunque hay pacientes refractarios a estos y a otros inmunosupresores. Como alternativa, desde el año 2000 se ha utilizado el rituximab con buenos resultados, pero sin información de su comportamiento en población mexicana.

Objetivo: Evaluar la respuesta clínica al tratamiento con rituximab en pacientes mexicanos con pénfigo.

Métodos: Se trató de un estudio transversal, retrospectivo en un hospital de tercer nivel, en el que se incluyeron pacientes con pénfigo moderado-severo tratados con rituximab entre 2007 y 2020.

Resultados: Se obtuvieron seis expedientes de pacientes con diagnóstico de pénfigo, cuatro presentaron la variedad vulgar y dos, la variedad foliácea; todos recibieron tratamiento sistémico inmunosupresor previo al rituximab. Los seis pacientes tuvieron remisión de la enfermedad en un promedio de 12.5 semanas.

Conclusión: El rituximab para el tratamiento de pacientes con pénfigo moderado-severo refractario a tratamiento inmunosupresor demostró ser de gran utilidad y logró un control de la enfermedad a mediano plazo, sin efectos adversos severos ni idiosincráticos en la población mexicana estudiada.

Palabras clave: Pénfigo; Rituximab; Enfermedad autoinmune

Introducción

El pénfigo es una enfermedad autoinmune crónica en la que se producen autoanticuerpos antidesmogleínas, ocasionando pérdida en la adhesión de los queratinocitos, con la consecuente formación de vesículas y ampollas que dejan zonas denudadas en piel y mucosas.¹

En México se estima una prevalencia de uno a cinco casos por cada 10 000 habitantes,² de los cuales 75 % tendrá la variedad clínica vulgar y el 25 % restante, la variedad seborreica o foliácea.¹ Existen dos tipos de pénfigo vulgar: predominante en mucosas y mucocutáneo; este último es diseminado y con respuesta lenta a tratamiento, remisión incompleta y mayor mortalidad (8 a 42 % *versus* 1 a 17 % del pénfigo limitado a mucosas).³

Desde la aparición de los corticosteroides ha disminuido la mortalidad asociada a la enfermedad en un 45 %; actualmente, la mortalidad está ligada a efectos adversos de la medicación.^{1,3,4}

Los pacientes con pénfigo tienen un riesgo 23 veces mayor de morir por infecciones en comparación con los sujetos sanos (IC 95% = 13.9-32.6). La mortalidad se relaciona especialmente con infecciones; otra causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares asociadas al tratamiento.^{5,6}

Los esteroides sistémicos mejoran las lesiones desde los primeros días de tratamiento; sin embargo, solo 13 a 20 % de los pacientes logra la remisión completa.^{2,4} Mimouni *et al.* siguieron durante 26 años a 155 pacientes con pénfigo; reportaron que 36 % de ellos requirió tratamiento con esteroides por lo menos durante 10 años y presentó múltiples complicaciones como diabetes, sangrado gastrointestinal, osteoporosis e infecciones, entre otras.⁷

El rituximab fue propuesto como tratamiento para pacientes con pénfigo grave refractario en 2000. Este anticuerpo anti-CD20 fue aprobado por la Food and Drugs Administration en 2018 como tratamiento de primera línea para pacientes con pénfigo moderado o grave.⁸

Métodos

Serie de casos de pacientes diagnosticados con pénfigo vulgar o foliácea con severidad moderada o grave, tratados con rituximab en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, en un periodo que abarcó de 2007 a junio de 2020.

El diagnóstico de pénfigo se corroboró histopatológicamente y por medio de inmunohistoquímica.

Se recopilaron las variables a analizar descritas en el Cuadro 1, de las cuales destacamos la variedad clínica (subclasificada como pénfigo vulgar mucocutáneo, pénfigo vulgar mucoso dominante o pénfigo foliáceo), comorbilidades (diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías, tuberculosis latente, hepatitis B o C, glaucoma y catarata) y tratamientos previos.

Respecto al rituximab, se evaluó el tiempo entre el diagnóstico y el inicio de su administración, número de dosis recibidas, presencia de efectos adversos y dosis de esteroide sistémico seis meses después de la aplicación del primer ciclo del rituximab.

Se definió el control de la enfermedad de manera clínica a través del número de semanas desde la primera infusión hasta permanecer sin lesiones o con menos de cinco lesiones nuevas en las dos últimas semanas.

Resultados

Se incluyeron seis pacientes, cinco mujeres y un hombre, con diagnóstico de pénfigo moderado o grave

e involucramiento mayor a 5 % de la superficie corporal total al inicio del tratamiento con rituximab. De ellos, cuatro presentaron la variedad vulgar tipo mucocutánea (Figura 1) y la forma foliácea. La edad al momento del diagnóstico tuvo una distribución de 32 a 55 años. Tres pacientes reportaron comorbilidades asociadas al uso crónico de esteroide sistémico antes de iniciar el tratamiento con rituximab y solo uno independiente del tratamiento (disfonía orgánica por enfermedad granulomatosa crónica).

Todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico con esteroide y azatioprina antes de la infusión con rituximab; un paciente fue tratado, además, con inmunoglobulina intravenosa, tres pacientes con metotrexate y un paciente con dapsona, ciclofosfamida e infliximab.

Se utilizó el protocolo que se emplea en artritis reumatoide para la administración de rituximab: dos dosis intravenosas de 1 g separadas por 14 días, con la misma dosis de forma semestral como mantenimiento en caso de presentar nuevas lesiones.

Cuadro 1. Características de los pacientes tratados con rituximab

Paciente	Sexo/edad al diagnóstico	Presentación clínica	Tratamiento previo	Años con enfermedad*	Dosis esteroide* previa a rituximab	Dosis esteroide* a 6 meses de rituximab	Semanas al control de la enfermedad	Ciclos de mantenimiento (n)	Seguimiento (meses)
1	F/41	PV mucocutáneo	Pred, AZA, ciclofosfamida, metotrexate, infliximab	9	1.19	0	7	0	28
2	F/32	PS	Pred, AZA, metotrexate	1	1.07	0.05	13	3	85
3	F/53	PV mucocutáneo	Pred, AZA, inmunoglobulina G intravenosa	1	0.49	0	17	11	162
4	M/52	PS	Pred, AZA, dapsona	3	0.38	0.07	15	0	46
5	F/43	PV mucocutáneo	Pred, AZA	15	0.16	0	12	2	26
6	F/42	PV mucocutáneo	Pred, AZA, metotrexate	3	0.98	0.19	11	0	96

*Prednisona. La dosis diaria se calculó en mg/kg de peso en la consulta previa al inicio del rituximab y seis meses después del primer ciclo. F = femenino, M = masculino, PV = pénfigo vulgar moderado o grave, PS = pénfigo seborreico moderado o grave, AZA = azatioprina, Pred = prednisona.



Figura 1. Pénfigo vulgar mucocutáneo severo. Dermatitis generalizada que afecta todos los segmentos corporales, principalmente tronco y extremidades, caracterizada por ampollas flácidas y friables, así como áreas de piel desnuda. Nótese la presencia de lesiones en el área de labio-bermellón

Se logró el control de la enfermedad en un promedio de 12.5 semanas, con un rango de 7 a 17 semanas. En promedio se requirieron 2.6 ciclos de mantenimiento con un rango de cero a 11 dosis: tres pacientes no habían manifestado nuevas lesiones pasados los seis meses del primer ciclo, por lo que no requirieron un nuevo ciclo.

En promedio, los pacientes tuvieron un seguimiento de 73 semanas después de la primera infusión. Se reportaron efectos adversos en dos pacientes: el primero presentó herpes Zóster diseminado posterior el primer ciclo; y el segundo, episodios de micosis superficiales (tiña de los pies, intertrigo por *Candida*, candidiasis oral) y verrugas vulgares recalcitrantes. No se presentaron efectos adversos inmediatos tras la infusión con rituximab (anafilaxia, hipertensión o exantema).

Todos los pacientes se encontraban recibiendo una dosis menor a 0.5 mg/kg/día de prednisona al iniciar el tratamiento con rituximab y en 100 % se observó una reducción en la dosis a 0.05 mg/kg/peso después de seis meses de la primera infusión, tres de los cuales se mantuvieron sin esteroide sistémico.

Discusión

Los corticosteroides sistémicos continúan como primera línea para el tratamiento de pénfigo moderado

o grave (prednisona a dosis de 1 a 2 mg/kg/día), por lo que todos los pacientes reportados fueron tratados con ellos. De igual forma, se reportó la resistencia al tratamiento adyuvante con azatioprina (100 %), inmunoglobulina (20 %), metotrexate (40 %), dapsona (20 %), ciclofosfamida (20 %), infliximab (20 %).

En 2017, Joly *et al.* estudiaron 90 pacientes con pénfigo de reciente diagnóstico sin tratamiento previo de forma prospectiva en 25 centros dermatológicos. Compararon 1 a 1.5 mg/kg/día de prednisona con disminución paulatina en 12 a 18 meses contra dos dosis intravenosas de 1 g de rituximab, espaciadas por 14 días (dosis para artritis reumatoide) y posteriormente 500 mg vía intravenosa a los 12 y 18 meses, esquema al que se adicionó un curso corto de 0.5 a 1 mg/kg de prednisona con disminución en tres a seis meses. A las 24 semanas de tratamiento, 34 % de los pacientes con esteroide alcanzó la remisión completa en comparación con 89 % de los pacientes con esteroide y rituximab (IC 95% = 38.4-71.7, $p < 0.0001$).⁹

En promedio se espera un control de la enfermedad tras la infusión de rituximab en un promedio de 8.8 semanas, aunque existe un subgrupo de pacientes que lograrán la remisión a largo plazo con solo el primer ciclo.⁹ Aproximadamente 40 a 80 % de los pacientes tiene recurrencias en un lapso de

seis a 24 meses, por lo que se sugiere tratamiento de mantenimiento semestral, el cual ha sido establecido de forma empírica.¹⁰

En nuestra institución se utilizó el protocolo de rituximab que se emplea para tratar artritis reumatoide, con el que se logró remisión clínica en un promedio de 12.5 semanas, con 2.6 dosis de mantenimiento semestral.

Los efectos adversos secundarios al uso de rituximab son menos frecuentes y graves comparados con los provocados por el esteroide sistémico; los principales son infecciones, neutropenia transitoria, reacciones a la infusión y, de forma anecdótica, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Conclusión

El uso de rituximab para el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar o foliáceo con severidad moderada o grave resistente a inmunosupresores sistémicos resultó ser eficaz para el control de la enfermedad en

esta serie de casos. No se observaron efectos adversos graves en los pacientes tratados ni se encontró evidencia de efectos adversos idiosincrásicos.

La mitad de los pacientes no requirió tratamiento de control semestral ya que tuvo remisión completa clínica de las lesiones mucocutáneas con un solo ciclo de rituximab.

Debido a la naturaleza de este estudio y sus limitantes, se propone realizar un estudio prospectivo a gran escala con población mexicana para confirmar los hallazgos aquí descritos.

Conflictos de interés y responsabilidad ética

Los autores declaran no tener conflictos de interés alguno. Este estudio se realizó sin recibir financiamiento interno o externo a nuestra institución.

Los procedimientos aquí descritos fueron realizados en apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y Declaración de Helsinki.

Referencias

1. Schmidt E. Rituximab as first-line treatment of pemphigus. *Lancet* 2017;389(10083):1956-1958. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30787-0
2. Federación Mexicana de Enfermedades Raras [Internet]. México: Pénfigo vulgar; 2016. [Consultado 2020 Nov 01]. Disponible en: <http://www.femexer.org/8847/penfigo-vulgar/>
3. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, Setterfield JF, Yesudian PD. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1170-1201. DOI: 10.1111/bjd.15930
4. Daneshpazhoo M, Balighi K, Mahmoudi H, Tavakolpour S, Abedini R, Soori T, et al. Iranian guideline for rituximab therapy in pemphigus patients. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e13016. DOI: 10.1111/dth.13016
5. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Risk factors for lethal outcome in patients with pemphigus: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*. 2018;28(1):26-37. DOI: 10.1684/ejd.2018.3252
6. Kridin K, Sagi SZ, Bergman R. Mortality and cause of death in patients with pemphigus. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(5):607-611. DOI: 10.2340/00015555-2611
7. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:947-952. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03584.x
8. Jelti L, Prost-Squarcioni C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P; Centre de Référence des Maladies Bulleuses Auto-immunes (MALIBUL), et al. [Update of the French recommendations for the management of pemphigus]. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146(4):279-286. DOI: 10.1016/j.annder.2019.01.018
9. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Musette P, et al.; French Study Group on Autoimmune Bullous Skin Diseases. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031-2040. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3
10. Rashid H, Lamberts A, van Maanen D, et al. The effectiveness of rituximab in pemphigus, and the benefit of additional maintenance infusions: daily practice data from a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1503-1505. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.024