

Uso de Rituximab en Pénfigo Vulgar Refractario y Bacteriemia: Reporte de Caso

Autores:

Dra. Lorena V. Alvarado G.

Dra. Mónica Calderón R.

Dr. Raúl González-Castillo

Hospital Gustavo Nelson Collado Ríos

Viernes 2 de septiembre de 2022

Hotel Sortis

Ciudad de Panamá, Panamá

ENFERMEDAD ACTUAL

- ❑ Femenina de 70 años
- ❑ Lesiones ampollares flácidas que confluyen en grandes áreas supurantes y denudadas con más del 50% de superficie corporal, mucosa oral y vaginal de 2 meses de evolución, fiebre en los últimos 4 días.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

| | |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Alergias | Metformina |
| Enfermedades | Pénfigo Vulgar Diabetes mellitus Tipo 2 Hipotiroidismo Asma |
| Ultima hospitalización | Julio 2021 Diagnostico de Pénfigo Vulgar |

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

**Antecedentes
quirúrgicos**

Salpingectomía

Medicamentos

Montelukast 10mg

Prednisona 50mg

Azatioprina 50mg BID

Levotiroxina 100 mcg cd

Glicazida 80 mg

Rituximab noviembre 2021: 375mg/m²
cada semana por 1 mes

EXAMEN FÍSICO

PA 162/60

FC 90x

FR 16x

T 36.5°C

SO2 99%

Piel

Cabeza y cuello

Examen
Cardiaco

Examen
Pulmonar

Abdomen

Examen
Neurológico

IMAGEN #1 DÍA DE INGRESO



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

| | |
|--------------------|-----------------------------------------|
| GB | 10 ³ /mm ³ |
| Neutrófilos | 87.9% |
| Linfocitos | 4.9% |
| Hb | 11.3 g/dl |
| Htco | 34.8% |
| VCM | 87.00 um ³ |
| HCM | 28.20 pq |
| Plaquetas | 454.00 10 ³ /mm ³ |

| | |
|--------------------|------------|
| Cr | 0.58 mg/dL |
| BUN | 13 mg/dL |
| Na | 132 mEq/L |
| K | 4.19 mEq/L |
| PCT | 0.12 ng/mL |
| Urianalysis | Normal |

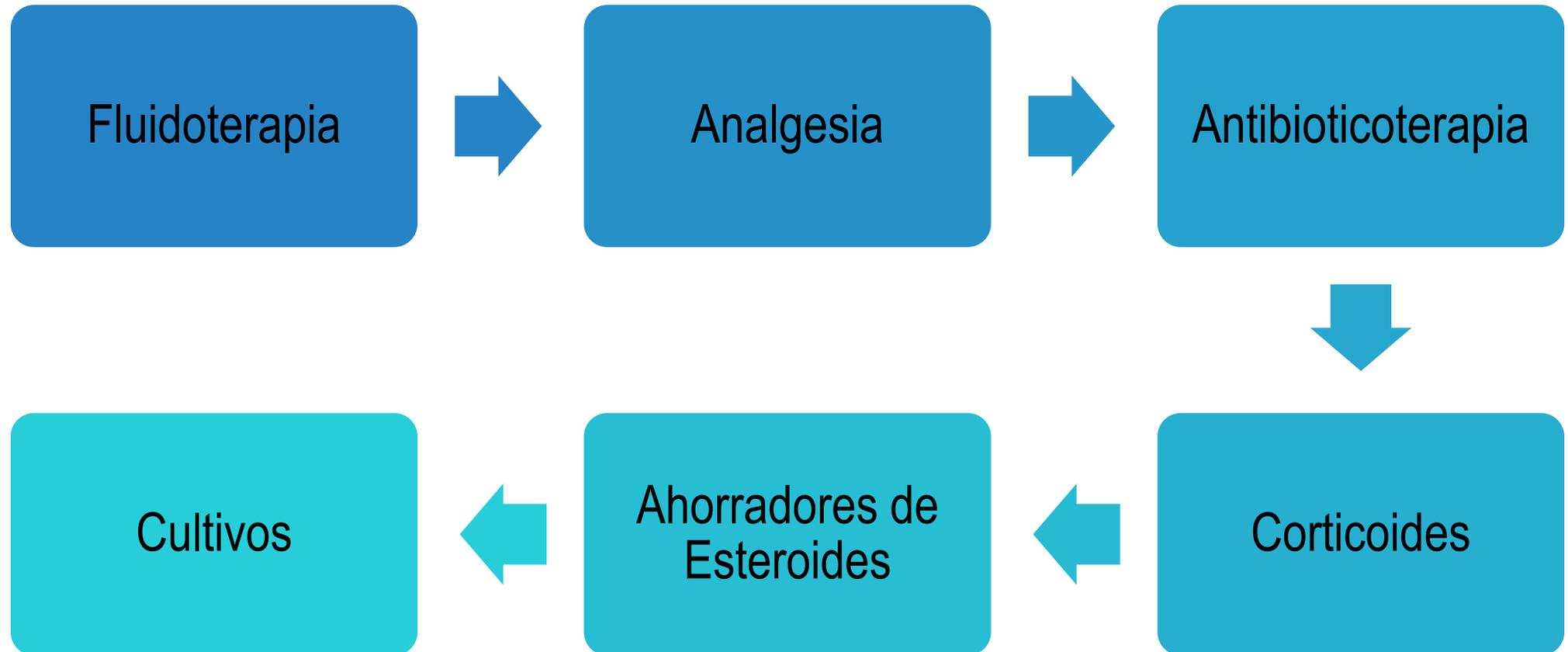
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Biopsia 10 de Octubre 2021:

Inmunofluorescencia directa

Patrón positivo por depósitos de C3 y polivalente en queratinocitos
basales

TRATAMIENTO INICIAL – DIA 1



EVOLUCIÓN - CURACIONES

Baño SSN

Anasep Spray

Cada 48 horas

Silvasorb

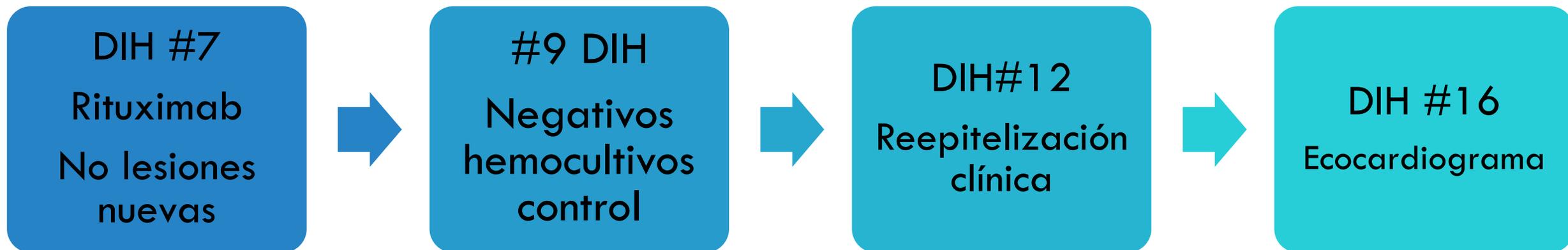
EVOLUCIÓN - HEMOCULTIVOS



Imagen #2 – DIH # 7
Administración Rituximab



EVOLUCIÓN



EVOLUCIÓN - CURACIONES

Baño SSN + jabón
syndet
Fuera de cama

Anasep Spray

Cada 48 horas

Hipoclorito de sodio

EVOLUCIÓN

Imagen #3 – DIH # 12
Día #5 Post Rituximab



EVOLUCIÓN



EGRESO





Pénfigo Vulgar

Discusión

DEFINICIÓN

- ❑ Enfermedad autoinmune ampollosa mucocutánea crónica

Anticuerpos IgG contra desmogleínas 1 y 3, necesarias para la adhesión celular del tejido epitelial escamoso de la piel y mucosa oral



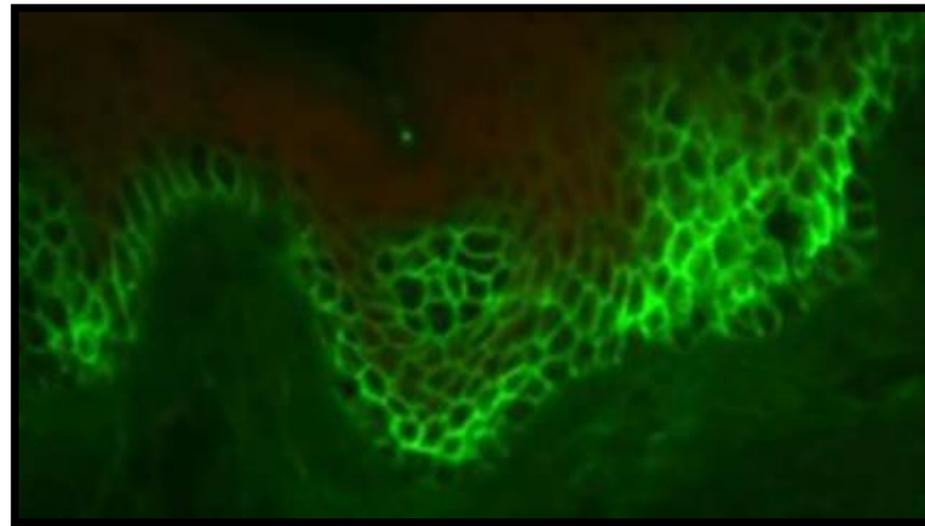
Acantólisis

EPIDEMIOLOGIA

- ❑ Desordenes autoinmunes bullosos: incidencia de 14,5 – 20,4 / millón de habitantes anualmente
- ❑ Pénfigo vulgar: incidencia de 0,5 – 16,1 / millón de habitantes anualmente
- ❑ Grupo etario: 50 – 60 años

DIAGNÓSTICO

- El método de elección para el diagnóstico es por inmunofluorescencia directa



TRATAMIENTO

Corticoides
sistémicos

- Primera línea de tratamiento

Ahorradores de
Esteroides

- Azatioprina
- Micofenolato mofetilo

Almugairen N, Hospital V, Bedane C, Duvert-Lehembre S, Picard D, Tronquoy AF, Houivet E, D'incan M and Joly P: Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. J Am Acad Dermatol 69: 583-588, 2013.

Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Abedini R, Daneshpazhooh M. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. Int Immunopharmacol. enero de 2018;54:131-8.

TRATAMIENTO

- ❑ **Recaída:** aparición de 3 o más lesiones nuevas al mes que no curan espontáneamente en 1 semana, o por la extensión de lesiones establecidas, en un paciente que había logrado el control de la enfermedad.

TRATAMIENTO

- Inducción de la remisión: cicatrización del 80% de lesiones con corticoides y un periodo de 2 semanas sin aparición de nuevas lesiones en piel o mucosa.
- Mantenimiento de la remisión: reducción gradual de dosis de corticoide manteniendo control efectivo de lesiones (prednisona 10mg c/día)

TRATAMIENTO

□ El fracaso del tratamiento o refractario:
se define como el fracaso en el control de la actividad de la enfermedad con dosis terapéuticas completas de tratamientos sistémicos.

1,5 mg/kg/día de prednisona con alguno de los siguientes agentes:

- Ciclofosfamida 2 mg/kg/día durante 12 semanas
- Azatioprina 2,5 mg/kg/día durante 12 semanas
- Metotrexato 20 mg/semana durante 12 semanas, o
- Micofenolato mofetilo 3 g/día durante 12 semanas

TRATAMIENTO

- ❑ Rituximab: anticuerpo monoclonal anti-CD 20
- ❑ Se ha utilizado en casos graves y casos refractarios de PV desde 2006.
- ❑ En junio de 2018, la Federación de Drogas y Alimentos (Estados Unidos) aprobó el uso de rituximab para el tratamiento de PV.
- ❑ Excelente tratamiento para casos refractarios.

TRATAMIENTO

Table 4. Dosage and Pretreatment Investigations for Rituximab in Pemphigus Vulgaris

| Rituximab Dosage | Pretreatment Investigations | Contraindications | Adverse Events |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Two 1,000-mg intravenous infusions separated by 2 weeks [1]; lower doses (500 mg) may be used for retreatment (at month 12 and every 6 months thereafter); methylprednisolone 100 mg intravenous or equivalent glucocorticoid is recommended 30 minutes prior to each infusion | Complete blood cell count, liver and renal function tests, creatinine, interferon gamma release assay, hepatitis B and hepatitis C markers, HIV antibodies, chest X-ray, ECG, cardiological examination | Active, severe infections, severely immunocompromised state, severe heart failure (New York Heart Association class IV) or severe, uncontrolled cardiac disease, cardiomyopathy, ischemic heart disease, severe arrhythmias such as rapid atrial fibrillation, frequent premature ventricular contractions | Infusion reactions, depression, infections, cardiac disorders, rare cases of fatal progressive multifocal leukoencephalopathy |

The dosing protocol corresponds to that of the European Medicine Agency's "Summary of product characteristics" and US Food and Drug Administration's highlights of prescribing information. Different dosing protocols are reported in expert recommendations and therapeutic guidelines [42,50].

TRATAMIENTO

- ❑ No existen protocolos estandarizados para su uso en refractario.
- ❑ La literatura presenta estudios que utilizan datos extrapolados en linfoma con protocolo (375 mg/m², 1 ×/semana durante cuatro semanas) y el protocolo para artritis reumatoide (1000 mg a intervalos de dos semanas) y puede repetirse a los seis meses.
- ❑ No hay diferencias respecto al porcentaje de remisión y el tiempo libre de enfermedad entre protocolos empleados.

TRATAMIENTO

- ❑ Las recaídas no son infrecuentes después de la terapia con rituximab.
- ❑ Tasa general de recaída del 40%
- ❑ El uso de anticuerpos anti-rituximab no está indicado
- ❑ Alto costo para terapias completas

Lemieux A, Maho-Vaillant M, Golinski ML, Hébert V, Boyer O, Calbo S, et al. Evaluation of Clinical Relevance and Biological Effects of Antirituximab Antibodies in Patients With Pemphigus. JAMA Dermatol [Internet]. 22 de junio de 2022 [citado 30 de julio de 2022]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2793183>

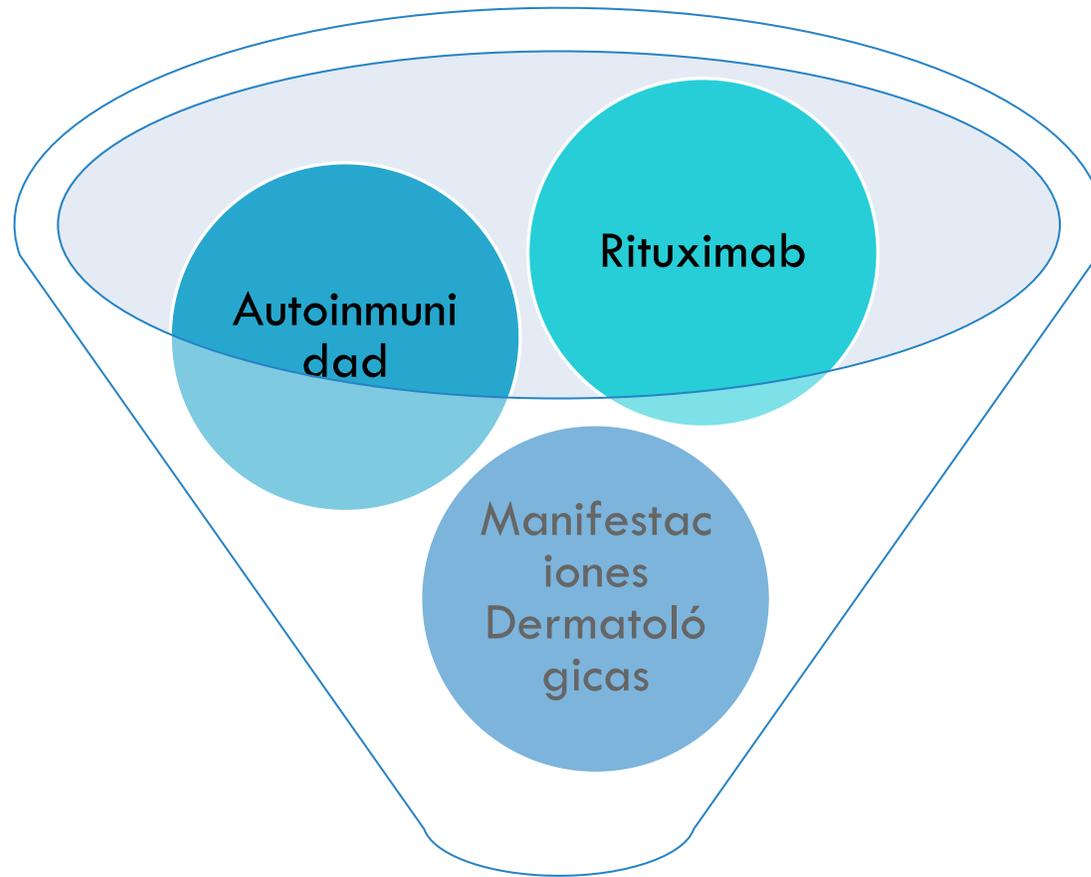
Wang H, Liu C, Li Y, Huang Y. Efficacy of Rituximab for Pemphigus: A Systematic Review and Meta-analysis of Different Regimens. Acta Derm Venereol. 2015;95(8):928-32.

CONCLUSIONES

Necesidad de
nuevos
protocolos

Uso
riesgo/beneficio

Expansión de
nuevas terapias



Nuevas terapias

RETROALIMENTACIÓN MÉDICO — PACIENTE



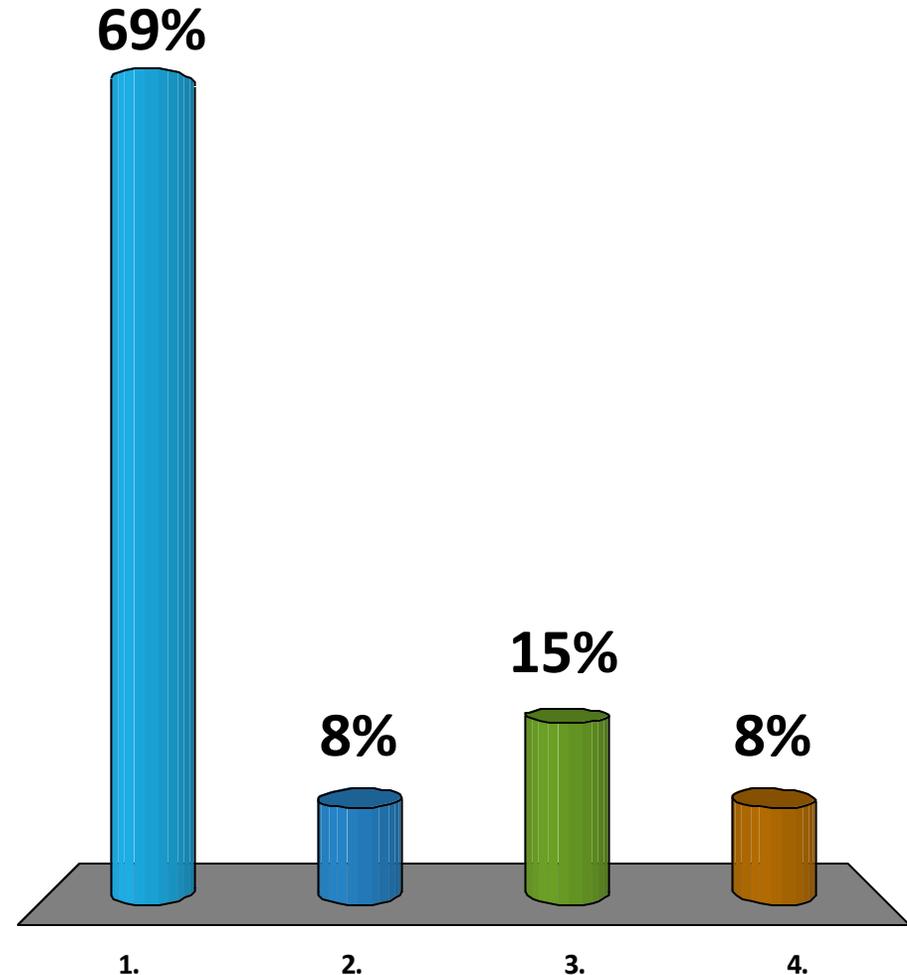
AGRADECIMIENTOS

□ Dra. Maydellin Pecchio

□ Dr. Osvaldo Samudio

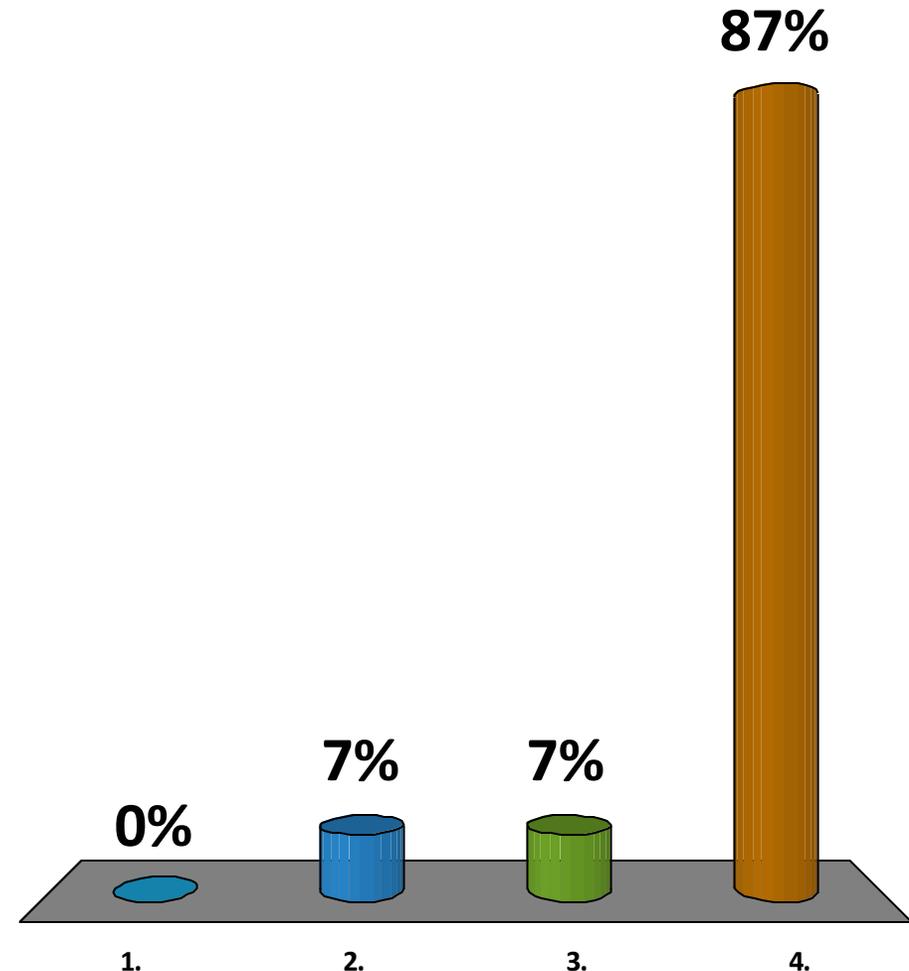
MÉTODO DIAGNOSTICO DE ELECCIÓN PARA PÉNFIGO VULGAR:

1. Inmunofluorescencia directa
2. Serología por anticuerpos anti desmogleína
3. Inmunofluorescencia indirecta
4. Hallazgos clínicos



TRATAMIENTO DE ELECCIÓN DE PRIMERA LÍNEA PARA PÉNFIGO VULGAR:

1. Anticuerpos monoclonales
2. Biológicos
3. Corticoides
4. Corticoides + ahorradores de esteroides



REFERENCIAS

1. Popescu I, Statescu L, Vata D, Andrese E, Patrascu A, Grajdeanu IA, et al. Pemphigus vulgaris - approach and management (Review). *Exp Ther Med* [Internet].
2. Almugairen N, Hospital V, Bedane C, Duvert-Lehembre S, Picard D, Tronquoy AF, Houivet E, D'incan M and Joly P: Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 69: 583-588, 2013.
3. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Abedini R, Daneshpazhooch M. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* enero de 2018;54:131-8.
4. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, Setterfield JF and Yesudian PD: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 177: 1170-1201, 2017
5. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jun;58(6):1043-6. doi: 10.1016/j.jaad.2008.01.012. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18339444; PMCID: PMC2829665.
6. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMS e S. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol.* mayo de 2019;94(3):264-78.
7. Wang H, Liu C, Li Y, Huang Y. Efficacy of Rituximab for Pemphigus: A Systematic Review and Meta-analysis of Different Regimens. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(8):928-32.
8. Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M, Ricci C. Pemphigus Vulgaris and Bullous Pemphigoid: Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept.* 29 de junio de 2020;10(3):e2020050.
9. Lemieux A, Maho-Vaillant M, Golinski ML, Hébert V, Boyer O, Calbo S, et al. Evaluation of Clinical Relevance and Biological Effects of Antirituximab Antibodies in Patients With Pemphigus. *JAMA Dermatol* [Internet]. 22 de junio de 2022 [citado 30 de julio de 2022]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2793183>