

## **EXCELENTE RESPOSTA À ASSOCIAÇÃO DE RITUXIMABE E IMUNOGLOBULINA EM PACIENTE COM PÊNFIGO VULGAR GRAVE E INFECÇÃO CUTÂNEA SECUNDÁRIA**

**RESUMO** – O pênfigo vulgar (PV) é uma doença autoimune mucocutânea potencialmente fatal caracterizada pela formação de bolhas intraepiteliais suprabasais nas mucosas e pele. Estratégias terapêuticas para a doença incluem uso de drogas imunossupressoras de diversas classes<sup>1</sup>. As principais terapêuticas para PV refratário incluem uso de rituximabe (RTX), imunoglobulina intravenosa (IgIV), imunoadsorção e plasmaférese. Este relato de caso visa exemplificar um quadro de PV grave e refratário tratado com RTX e IgIV. Paciente feminina, 22 anos, de área rural, admitida em hospital universitário com queixa de bolha flácida no dorso há aproximadamente 2 meses e posterior disseminação para tronco e couro cabeludo. Procurou auxílio médico local, sendo prescrito prednisona 20 mg/dia. Porém, houve piora importante mesmo com o tratamento, com febre, piora das lesões prévias e novas lesões, sendo internada no hospital local devido a quadro clínico grave de lesões infectadas. Foi realizada transferência da paciente para hospital universitário referência na área de Dermatologia. Após limpeza das lesões, desbridamento de crostas e expansão volêmica foi realizado curativo e internação em enfermaria, onde foi diagnosticado PV por anatomo-patológico e imunofluorescência direta. A terapêutica inicial consistiu em IgIV + prednisona + antibioticoterapia + analgesia. Após recrudescência da infecção, foi associado RTX à IgIV. Em 4 dias houve melhora significativa, com cessação de aparecimento de novas lesões e melhora do quadro cutâneo. Cinco dias após segunda infusão de RTX paciente recebeu alta, em uso de azatioprina 100mg/d e prednisona 60mg/d, com diminuição progressiva da dose. Seis meses após internação, a paciente está em remissão, em uso de prednisona 10 mg/d e azatioprina 100mg/d. Apresenta hiperpigmentações residuais. Foi obtida excelente resposta terapêutica com remissão do PV em 6 meses e repilação completa do couro cabeludo, além de manutenção com baixas doses de corticosteroides orais.

**Palavras-chave:** Pênfigo; Dermatologia; Rituximabe; Imunoglobulina; Tratamento

### **INTRODUÇÃO**

O pênfigo vulgar (PV) é uma doença bolhosa autoimune mucocutânea potencialmente fatal caracterizada por acantólise (perda de adesão dos queratinócitos), resultando na formação de bolhas intraepiteliais suprabasais nas membranas mucosas e na pele e é

induzida pela ligação de autoanticorpos circulantes de imunoglobulina IgG contra desmogleína 3 (PV mucoso) ou desmogleína 1 e 3 (PV muco-cutâneo).<sup>1,8</sup>

Estratégias terapêuticas para a doença englobam os corticosteroides sistêmicos isolados ou em conjunto com outras drogas imunossupressoras, como azatioprina, micofenolato de mofetil, metotrexato, ciclofosfamida ou imunomoduladores como dapsona.<sup>10</sup> As principais opções terapêuticas para os quadros de pênfigo vulgar refratário incluem intervenções que atuam diretamente na patogênese mediada por anticorpos [rituximabe (RTX), imunoglobulina intravenosa (IgIV), imunoadsorção e plasmaférese].

O RTX tem sido utilizado principalmente nos casos de pênfigo refratário a outros tratamentos e em pacientes para os quais os efeitos adversos graves ou contraindicações impedem o uso de terapias imunossupressoras convencionais.<sup>5</sup>

RTX é anticorpo monoclonal quimérico da classe IgG, dirigida a um antígeno específico de superfície das células B CD20. A droga se liga aos receptores CD20, expressos nas membranas de linfócitos B auto reativos, resultando em sua destruição, com subsequente diminuição da produção de autoanticorpos anti-desmogleína, atingindo uma redução de cerca de 90% em aproximadamente três dias. O anticorpo monoclonal exerce também efeito adicional significativo, diminuindo o número de células T auto reativas específicas contra desmogleína 3 que são consideradas necessárias para a regulação da resposta dos autoanticorpos no Pênfigo Vulgar.<sup>3,10,12</sup>

Já a IgIV tem papel não muito bem compreendido. Alguns autores propõem que a infusão de IgIV pode contribuir para redução nos autoanticorpos circulantes do pênfigo, estimulando aumento no catabolismo das imunoglobulinas.<sup>4</sup>

*Ahmed AR et al* realizaram em 2006 um estudo sobre o tratamento de pênfigo vulgar com o uso de RTX e IgIV. Os pacientes selecionados foram aqueles com PV refratário envolvendo 30% ou mais de superfície corpórea, três ou mais locais da mucosa ou ambos que mantinham resposta inadequada à terapia convencional. Os pacientes foram tratados com ciclos de RTX uma vez por semana durante 3 semanas e IgIV (2g/kg) na quarta semana. Essa terapia de indução foi seguida por infusões mensais de RTX e IgIV por mais quatro meses, com o monitoramento de títulos de anticorpos e linfócitos B auto-reativos. De 11 pacientes, 9 tiveram resolução rápida das lesões e uma remissão clínica com duração de 22 a 37 meses (média 31,1 meses). Todas as terapias imunossupressoras, incluindo prednisona, foram descontinuadas antes de terminar o

tratamento com RTX em todos os pacientes. Tal estudo concluiu que a combinação de RTX e IgIV é efetiva no tratamento de pacientes com pênfigo vulgar refratário ao tratamento convencional.

Este relato de caso visa integrar na literatura médica um quadro de pênfigo vulgar extenso e grave em paciente feminina jovem cujo tratamento foi realizado com RTX e IgIV simultaneamente. Foi obtida excelente resposta terapêutica com remissão da doença em 6 meses e repilação completa do couro cabeludo além de manutenção com baixas doses de corticosteroides orais.

Paciente M.R.S, feminina, 22 anos, natural e procedente de Ponta Porã - MS, moradora de área rural, foi admitida no hospital HUMAP/UFMS em Campo Grande - MS, com queixa de aparecimento de bolha flácida no dorso há aproximadamente 2 meses e posterior disseminação para tronco e couro cabeludo. Procurou médico na cidade de origem, sendo prescrito prednisona 20 mg/dia. A mesma relatava que há cerca de 1 semana houve piora importante do quadro com febre diária persistente, piora das lesões pré-existentes e nova lesão em região de mucosa jugal, sendo internada no hospital da cidade de origem devido quadro clínico extremamente extenso de lesões exulcero-crostosas infectadas em face, couro cabeludo, dorso, nádegas e membros superiores (Figuras 1, 3, 5 e 7). Foi realizada transferência da paciente em caráter de urgência para nosso hospital, referência na área de Dermatologia.

## **METODOLOGIA**

Na chegada da paciente foi realizada limpeza exaustiva das lesões com soro fisiológico aquecido, desbridamento de crostas e expansão volêmica com ringer lactato segundo a fórmula de Parkland. Foi realizado curativo em toda extensão corpórea com gaze vaselinada e internação em leito de isolamento na enfermaria. Foi realizada biópsia de pele perilesional e coleta de material para imunofluorescência direta. A análise microscópica revelou fragmento de pele com epiderme destacada, acantólise suprabasal e presença de inúmeras células acantolíticas. A derme reticular apresentava mínimo infiltrado inflamatório perivascular. A imunofluorescência direta revelou fração C3 do complemento com fluorescência intercelular discreta nas camadas inferiores da epiderme e anti-IgG com fluorescência intercelular, intensa intraepidérmica. Ambas compatíveis com o diagnóstico de Pênfigo Vulgar. A Imunofluorescência indireta ainda consta em andamento.

Inicialmente, a terapêutica foi a realização de imunoglobulina endovenosa na dose total de 2,5g/kg dividida em 5 dias e prednisona 60 mg/dia associada à antibioticoterapia

endovenosa devido quadro de infecção bacteriana cutânea secundária e analgesia com opioides. Após recrudescência da infecção e devido ao quadro extremamente grave associado a lesões exulceradas e desnudamento cutâneo de aproximadamente 60% da superfície corporal, optamos pela realização de imunobiológico rituximabe na dose 1000 mg EV associado previamente a nova infusão de IgIV na dose total de 2,5g/kg dividida por mais 5 dias, devido à grande contraindicação de realização de RTX na vigência de infecção ativa.

Após atingir performance clínico-laboratorial no quinto dia de IgIV, realizou-se infusão de RTX + IgIV com a paciente internada e monitorada durante todo o processo. Não houve nenhum tipo de evento adverso relacionado à infusão medicamentosa como náuseas, vômitos, eritema, ardência, prurido e outros.

### **ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS GARANTIDOS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA**

Para a realização deste estudo de caso clínico, não houve submissão para aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP). Contudo, houve o consentimento da referida paciente para o relato de caso e respectivas fotos contidas neste.

### **RESULTADOS**

Em aproximadamente quatro dias houve grande melhora do quadro cutâneo e principalmente houve cessação de aparecimento de novas bolhas. A paciente evoluiu com importante melhora do quadro cutâneo, principalmente em couro cabeludo, recebendo alta hospitalar 5 dias após segunda infusão de rituximabe (15 dias após a primeira infusão), em uso de azatioprina 100 mg e prednisona 60 mg.

Na última avaliação, seis meses após sua internação, a paciente encontra-se em remissão, em uso de prednisona 10 mg/d e azatioprina 100mg/d. Apresenta algumas hiperchromias residuais em nádegas e tronco e repilação completa do couro cabeludo (Figuras 2, 4 e 6).



1



4



2



5



3



6

7



Figuras 1, 3, 5 e 7: Paciente feminina jovem com quadro grave e extenso de PV.

Figuras 2, 4 e 6: Após 6 meses de internação, com hiperpigmentações residuais em tronco e nádegas e remissão da doença.

## DISCUSSÃO

Esta jovem paciente proveniente de área rural desenvolveu quadro extenso e grave de PV. Sabemos que o envolvimento importante do couro cabeludo ocorre em um número significativo de pacientes com pêmfigo vulgar e as lesões do couro cabeludo são frequentemente resistentes ao tratamento convencional.<sup>1,2</sup>

O uso do anticorpo monoclonal RTX nos pacientes com pêmfigo foi reportado em 2002 e desde então vem demonstrando resultados favoráveis em vários trabalhos, especialmente em pacientes que não respondem ao tratamento convencional proposto.<sup>3,7,10,12,13</sup>

Já foi demonstrado que ao agir diminuindo os níveis do linfócito B CD20 periférico, o RTX atua na via efetora principal do pêmfigo vulgar (anticorpos patogênicos produzidos por células B), sem causar respostas imunossupressoras inespecíficas, conforme observado com outras terapias (corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores). Além disso, o tratamento com RTX leva a um rápido declínio nos níveis plasmáticos de IgG4 anti-desmogleína-3 e anti-desmogleína-1, que se correlaciona diretamente com a remissão clínica da doença.<sup>3,7,10,12</sup>

Em contrapartida, os estudos sobre o papel da IgIV no tratamento do pêmfigo demonstram uma rápida diminuição de autoanticorpos patogênicos altamente seletiva, pois o procedimento não reduz os níveis de anticorpos normais no soro. Assim, IgIV parece atingir o objetivo mais procurado no tratamento de doenças mediadas por autoanticorpos - removendo seletivamente da circulação apenas aqueles anticorpos que causam a doença.<sup>4,7</sup>

A proposta do tratamento combinado de RTX e IgIV no presente caso se baseia no fato de proteger o paciente de uma redução dos níveis de imunoglobulina circulantes

ocasionado pelo RTX, principalmente em casos de infecção ativa presente. Com a terapia dupla (RTX+IgIV) conseguimos atingir condições de performance clínico-laboratoriais que sejam compatíveis com a realização do RTX, visto que situações como infecção ativa e/ou grave é contraindicação absoluta para a realização do anticorpo monoclonal. <sup>4,7,9,10</sup>

## **CONCLUSÃO**

Em vista da alta morbidade e efeitos adversos relacionados à altas doses de corticosteroides orais (hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, osteoporose, suscetibilidade aumentada a infecções, úlceras gastrointestinais, necrose óssea asséptica) devemos sempre pesar qual a melhor terapia a longo prazo para pacientes com quadros clínicos extensos, recalcitrantes e de difícil manejo. <sup>5,6,7,12</sup>

Infer-se do presente caso que em pacientes com quadro extenso de PV e não responsivos à terapia convencional, na vigência de infecção ativa, podemos fazer uso de recursos já bem validadas na literatura como RTX e IgIV. <sup>7</sup>

Essa combinação terapêutica (IgIV + RTX) parece ser extremamente válida em pacientes com abertura de quadros graves e extensos associados à evidência clínico-laboratorial de infecção ativa concomitante, não responsivos a altas doses de corticosteroides sistêmicos. Possui a grande vantagem de respostas rápidas, minimizando a morbimortalidade associada a internações hospitalares por longos períodos, além de indução de remissão de doença, prevenindo episódios de internações hospitalares frequentes e todos os efeitos colaterais que altas doses de corticosteroides carregam.

Estudos realizados em pacientes que receberam a terapia dupla (RTX e IgIV) simultaneamente, afirmam que efeitos colaterais como reações alérgicas, náuseas, vômitos, calafrios, febre, síndrome de liberação de citocinas e infecções não foram relatadas, trazendo bagagens literárias de segurança no tratamento de pacientes com PV. <sup>7,12</sup>

Apesar do alto custo terapêutico, vários estudos comparativos já demonstraram que a longo prazo, os custos relacionados às doses cumulativas de prednisona e internações devido efeitos adversos ou mesmo atividade da doença se contrabalançam. <sup>5,7</sup> Além disso, podemos contribuir de maneira importante na qualidade de vida dos pacientes em questão, visto que as apresentações clínicas da doença ou mesmo dos efeitos colaterais das medicações convencionais estão associadas à um importante prejuízo emocional dos pacientes. <sup>3,7,12</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005; 366: 61-73
2. Veraitch O, Ohyama M, Yamagami J, Amagai M. Alopecia as a rare but distinct manifestation of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; Nov 28. DOI: 10.1111/j.1468- 3083.2011.04363.x.
3. Corral IS, Freitas THP, Aquino RTR, Koller DAS, Magliari MER, Muller H. Severe Multi-Resistant Pemphigus vulgaris: prolonged remission with a single cycle of Rituximab. *An Bras Dermatol.* 2013;88(4):639-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131990>
4. Czernik A, Beutner EH, Bystryn JC. Intravenous immunoglobulin selectively decreases circulating autoantibodies in pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):796-801. doi: 10.1016/j.jaad.2008.01.007. PMID: 18423257.
5. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, Caillot F, Golinski ML, Labeille B, Picard-Dahan C, Paul C, Richard MA, Bouaziz JD, Duvert-Lehembre S, Bernard P, Caux F, Alexandre M, Ingen-Housz-Oro S, Vabres P, Delaporte E, Quereux G, Dupuy A, Debarbieux S, Avenel-Audran M, D'Incan M, Bedane C, Bénétou N, Jullien D, Dupin N, Misery L, Machet L, Beylot-Barry M, Dereure O, Sassolas B, Vermeulin T, Benichou J, Musette P; 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 May 20;389(10083):2031-2040. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28342637.
6. Martin LK, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21: CD006263.
7. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2006 Oct 26;355(17):1772-9. doi: 10.1056/NEJMoa062930. PMID: 17065638.
8. Rocha-Alvarez R, Ortega-Loayza AG, Friedman H, Campbell I, Aoki V, Rivitti EA, Dasher D, Li N, Diaz LA; Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. Endemic pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 2007 Jul;143(7):895-9. doi: 10.1001/archderm.143.7.895. PMID: 17638734.

9. Baum S, Scope A, Barzilai A, Azizi E, Trau H. The role of IVIg treatment in severe pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 May;20(5):548-52. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01540.x. PMID: 16684282.
10. Daniel BS, Murrell DF, Joly P. Rituximab and its use in autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin*. 2011 Oct;29(4):571-5. doi: 10.1016/j.det.2011.06.023. PMID: 21925000.
11. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA, Payne AS, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman MF, Mimouni D, Borradori L, Kim SC, Yamagami J, Lehman JS, Saleh MA, Culton DA, Czernik A, Zone JJ, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakaş A, Bernard P, Korman NJ, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman RJ, Cardones AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando SA, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró JM Jr, Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Maverakis E, Werth VP. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar;82(3):575-585.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021. Epub 2018 Feb 10. PMID: 29438767; PMCID: PMC7313440.
12. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, Engert A, Goebeler M, Hofmann S, Hunzelmann N, Karlhofer F, Kautz O, Lippert U, Niedermeier A, Nitschke M, Pfützte M, Reiser M, Rose C, Schmidt E, Shimanovich I, Sticherling M, Wolff-Franke S. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008 May;6(5):366-73. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06602.x. Epub 2008 Jan 14. PMID: 18201220.
13. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:683-91. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04744.x. PMID: 19758216.