

## Caso Clínico

# RITUXIMAB NO TRATAMENTO DE PÊNFIGO VULGAR REFRACTÁRIO

Iolanda Conde Fernandes<sup>1</sup>, Madalena Sanches<sup>2</sup>, Glória Velho<sup>3</sup>, Manuela Selores<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Porto, Portugal

<sup>2</sup>Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/ Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Porto, Portugal

<sup>4</sup>Directora de Serviço de Dermatologia/Head of Dermatology Department, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Porto, Portugal

**RESUMO** – O pênfigo vulgar é uma doença bolhosa auto-imune rara, que atinge a pele e as mucosas. Geralmente tem um curso clínico severo, sendo necessário o recurso a terapêutica prolongada com corticóides sistémicos e outros fármacos imunossuppressores, que podem conduzir a efeitos adversos graves. O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido ao antigénio CD20, expresso pelos linfócitos B. Recentemente, têm surgido alguns estudos que documentam o seu sucesso terapêutico no tratamento de pênfigo refractário. Os autores descrevem dois casos clínicos de pênfigo vulgar refractários às terapêuticas convencionais, que foram tratados com rituximab, tendo atingido a remissão completa da doença. A experiência bem sucedida em relação a estes dois casos clínicos reforça que o rituximab constitui uma opção valiosa e segura na abordagem terapêutica do pênfigo vulgar severo e refractário.

**PALAVRAS-CHAVE** – Pênfigo vulgar; Rituximab.

## RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF REFRACTORY PEMPHIGUS VULGARIS

**ABSTRACT** – *Pemphigus vulgaris* is a rare autoimmune blistering disease affecting the skin and mucous membranes. In general, it has a severe course and may require long-term treatment with systemic corticosteroids and other immunosuppressive drugs, which can lead to serious adverse events. Rituximab is a chimeric monoclonal antibody that targets the CD20 antigen found on B cells. Recently, there have been some reports documenting its use in the treatment of refractory pemphigus. The authors describe two clinical cases of pemphigus vulgaris refractory to conventional therapies that have been treated with rituximab and have achieved complete remission. In conclusion, our experience shows that rituximab is a valuable and safe option to treat severe and refractory pemphigus vulgaris

**KEY-WORDS** – Antibodies, monoclonal; Pemphigus.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

Recebido/Received – Julho/July 2012; Aceite/Accepted – Setembro/September 2012

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

## Caso Clínico

### Correspondência:

Dr.ª Iolanda Conde Fernandes

Serviço de Dermatologia

Centro Hospitalar do Porto, EPE – Hospital de Santo António

Edifício das Consultas Externas – Ex-CICAP

Rua D. Manuel II, s/n

4099-001 Porto, Portugal

Tel.: +351 22 6097429

Fax: 00351 22 6097429

E-mail: iolanda.c.fernandes@iol.pt

### INTRODUÇÃO

O pênfigo vulgar é uma doença bolhosa auto-imune rara, que atinge a pele e as mucosas. Caracteriza-se pela presença de anticorpos dirigidos a proteínas de adesão epidérmicas, as desmogleínas 1 e 3, resultando na perda de adesão celular entre os queratinócitos (acantólise). Geralmente tem um curso clínico severo, sendo necessário o recurso a terapêutica prolongada com corticóides sistémicos e a outros fármacos imunossupressores, que podem conduzir a efeitos adversos graves.

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido ao antigénio CD20, expresso pelos linfócitos B. Encontra-se aprovado para o tratamento de linfomas não-Hodgkin e artrite reumatóide. Recentemente, têm surgido alguns estudos que documentam o sucesso terapêutico do rituximab no tratamento de pênfigo refractário a outras terapêuticas, assim como em outras patologias, como o lúpus eritematoso e a esclerose múltipla<sup>1</sup>.

Os autores descrevem dois casos clínicos de pênfigo vulgar refractários às terapêuticas convencionais, que foram tratados com rituximab, tendo atingido a remissão completa da doença e com manutenção da resposta após 24 meses de *follow-up*.

### CASO CLÍNICO

O primeiro caso clínico é referente a uma doente do sexo feminino, de 37 anos de idade, sem antecedentes patológicos relevantes. O diagnóstico de pênfigo vulgar foi feito em Outubro de 2010. Desde então, a doente realizou sucessivos esquemas terapêuticos combinados, que incluíram prednisolona em altas doses (1,5 mg/Kg/d), azatioprina (4 mg/Kg/d), administração endovenosa de imunoglobulina humana

(2g/Kg/d durante 5 dias, mensalmente) e micofenolato mofetil (2g/d). Em Junho de 2010, dada a ausência de resposta clínica e por agravamento significativo da dermatose (Figs. 1 e 2), foi submetida a terapêutica com rituximab, tendo realizado 2 infusões endovenosas de 1000 mg, com um intervalo de 2 semanas, mantendo a terapêutica com prednisolona (0,5mg/Kg/d). Em Novembro de 2010, dada a manutenção da gravidade da doença, completou o 2º ciclo de rituximab, com redução progressiva da corticoterapia sistémica. Cerca de 4 semanas depois, constatou-se a cessação do aparecimento de lesões cutâneas. A remissão completa da doença ocorreu em cerca de 7 meses após a administração do 1º ciclo de rituximab. Actualmente, após 24 meses de *follow-up*, a doente encontra-se livre de doença (Fig. 3), medicada apenas com micofenolato mofetil (2g/d).



**Fig. 1** - Achados clínicos mostrando a extensão da dermatose, constituída por múltiplas bolhas e exulcerações com crosta sero-hemorrágica, localizadas à região abdominal.

## Caso Clínico



**Fig 2** - Imagem clínica da doente mostrando o atingimento extenso da região dorsal.

O segundo caso clínico refere-se a um doente do sexo masculino, de 60 anos de idade, com antecedentes de trombose profunda do membro inferior direito e hiperplasia benigna da próstata, estando medicado habitualmente com acenocumarol, omeprazol e dutasterida. Em Junho de 2007 foi-lhe diagnosticado pênfigo vulgar, tendo sido medicado com múltiplos esquemas terapêuticos contendo prednisolona (1,5mg/Kg/d), azatioprina

(4mg/Kg/d), ciclosporina (3,5mg/Kg/d), micofenolato mofetil (2g/d), administração endovenosa de imunoglobulina humana (2g/Kg/d durante 5 dias, mensalmente) e ciclofosfamida (500mg/d via endovenosa, em 2 dias consecutivos, mensalmente). Em Março de 2010, perante a manutenção do quadro clínico, com atingimento substancial da mucosa oral (Fig. 4), realizou o 1º ciclo de rituximab, associadamente a prednisolona (0,5mg/Kg/d). Em virtude do contínuo aparecimento de novas lesões cutâneas e das mucosas, completou o 2º ciclo de rituximab, aproximadamente 6 meses após a 1ª administração. Após 27 meses de seguimento, encontra-se em remissão completa da doença (Fig. 5), sob terapêutica com micofenolato mofetil (2g/d).

### DISCUSSÃO

O rituximab constitui uma arma terapêutica eficaz, no entanto, pode estar associado à ocorrência de múltiplas reacções adversas, particularmente ao risco aumentado de infecções<sup>2</sup> e de leucoencefalopatia progressiva multifocal, sendo portanto, necessária a monitorização clínica e laboratorial cuidada dos doentes.

Previamente à realização da terapêutica, ambos os doentes efectuaram estudo analítico e imagiológico que incluiu hemograma, electroforese de proteínas, função hepática, doseamento de imunoglobulinas, imunofenotipagem dos linfócitos B e T do sangue periférico,



**Fig 3** - Após 24 meses de *follow-up*, a doente encontra-se em remissão completa da doença.

## Caso Clínico



**Fig. 4** - Atingimento extenso da mucosa oral.



**Fig. 5** - Ausência de lesões da mucosa oral, após o 2º ciclo de terapêutica com rituximab.

doseamento dos linfócitos CD19+, serologias para hepatite B, hepatite C e vírus da imunodeficiência humana, radiografia do tórax, quantiferon e prova de tuberculina. Em relação à monitorização laboratorial, preconizamos a realização de hemograma no dia da perfusão, assim como a determinação dos níveis de linfócitos CD19 ao 1º mês e a cada 3 meses e doseamento de imunoglobulinas de 6 em 6 meses.

Quanto às complicações, registámos apenas a ocorrência de um episódio de eczema herpético na doente do sexo feminino, durante o 1º ciclo terapêutico. Destacámos a ausência de efeitos adversos potencialmente graves.

De acordo com a literatura, existem essencialmente dois esquemas terapêuticos distintos utilizando o rituximab no tratamento de dermatoses bolhosas<sup>2</sup>. A outra opção válida consiste na administração de rituximab na dose de 375mg/m<sup>2</sup> semanalmente, durante 4 semanas. No entanto, Kasperkiewicz, *et al*<sup>3</sup> demonstraram que ambos os esquemas terapêuticos possuem eficácia comparável. O esquema terapêutico utilizado em ambos os doentes parece-nos mais vantajoso, na medida em que se torna mais conveniente para o doente e de uma forma global permite uma diminuição dos custos.

A experiência bem sucedida em relação a estes dois casos clínicos reforça que o rituximab constitui uma opção valiosa e segura na abordagem terapêutica do pênfigo vulgar severo e refractário às terapêuticas convencionais, conceito este já fundamentado em estudos prévios<sup>4</sup>.

Além disso, recentemente tem sido documentada a sua utilização como agente terapêutico único<sup>5</sup> (não associado a outros fármacos imunossupressores) e também como terapêutica de primeira linha<sup>6</sup>, com resultados promissores.

### REFERÊNCIAS

1. Matsukura S, Knowles SR, Walsh S, Shear NH. Effect of a Single-Cycle Alternative Dosing Regimen for Rituximab for Recalcitrant Pemphigus: A Case Series of 9 Patients. *Arch Dermatol.* 2012;148:734-9.
2. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med.* 2001;357(6):545-52.
3. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):552-8.
4. Feldman RJ, Ahmed AR. Relevance of rituximab therapy in pemphigus vulgaris: analysis of current data and the immunologic basis for its observed responses. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(4):529-41.
5. Cianchini G, Lupi F, Masini C, Corona R, Puddu P, De Pità O. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: Results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.007>. [Acedido em 2012 Maio 12].
6. Craythorne EE, Mufti G, DuVivier AW. Rituximab used as a first-line single agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(5):1064-5.