

CASOS CLÍNICOS

# Pénfigo foliáceo tratado con rituximab

## Foliaceous pemphigus treated with rituximab

Fiorella L. Cardillo Stagno<sup>1</sup>, Mónica Persand<sup>1</sup>, Cynthia Laura Rossi<sup>2</sup>, Valeria Taboada<sup>3</sup> y Andrea Giuliani<sup>4</sup>

### RESUMEN

El pénfigo foliáceo es una enfermedad ampollar autoinmune poco frecuente, que afecta principalmente a adultos de mediana edad. Clínicamente, se observan placas escamocostrosas con distribución seborreica. El tratamiento estándar son los corticosteroides sistémicos y los inmunosupresores, pero debido a sus efectos adversos, en los últimos años se comenzó a utilizar como terapia de primera línea los anticuerpos anti-CD20.

Se presenta un caso de pénfigo foliáceo en un paciente joven, que evolucionó a una eritrodermia exfoliativa, en el cual se utilizó el rituximab como tratamiento de segunda línea, con excelente evolución.

**Palabras clave:** pénfigo, pénfigo foliáceo, pénfigo seborreico, rituximab, anticuerpo anti-CD20.

Dermatol. Argent. 2022, 28(1): 40-42

### ABSTRACT

*Pemphigus foliaceus is a rare autoimmune blistering disease, affecting mainly middle-aged adults.*

*Clinically, squamous plaques with seborrheic distribution are observed. The standard treatment is systemic and immunosuppressive corticosteroids, but due to their adverse effects, anti-CD20 antibodies have been used as first-line therapy in recent years.*

*We present a case of pemphigus foliaceus in a young patient, who evolved to exfoliative erythroderma, in which Rituximab was used as a second-line treatment with excellent evolution.*

**Key words:** pemphigus, pemphigus foliaceus, seborrheic pemphigus, rituximab, anti-CD20 antibody.

Dermatol. Argent. 2022, 28(1): 40-42

<sup>1</sup> Médica Concurrente de Quinto Año

<sup>2</sup> Médica Dermatóloga

<sup>3</sup> Médica de Planta

<sup>4</sup> Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Central de San Isidro Melchor Ángel Posse, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Cynthia Laura Rossi

Email: dra.cynthiarossi@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 8/6/2021

Fecha de trabajo aceptado: 21/3/2022

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

### CASO CLÍNICO

Un varón de 27 años, con antecedentes médicos de sobrepeso y tabaquismo, consultó por la presencia de múltiples placas eritematoescamocostrosas, pruriginosas, con distribución generalizada, de predominio en las zonas seborreicas, de un mes de evolución. Con el diagnóstico presuntivo de enfermedad ampollar, fue citado para la realización de una biopsia de piel, pero no concurrió.

El paciente volvió a consultar 2 meses después por

la extensión de las lesiones, asociadas a eritema generalizado, prurito y dolor.

En el examen físico se observó compromiso del tronco y el rostro con un aspecto pseudoictiosiforme (Foto 1) y gran afección periocular. En la raíz del muslo izquierdo presentaba una ampolla flácida, con signo de Nikolski positivo. No había compromiso de las mucosas y en el interrogatorio refirió descenso de 10 kg de peso en un mes.

Ante la sospecha de eritrodermia a causa de una enfermedad ampollar, se decidió su internación. Se solicitó laboratorio completo con pruebas serológicas, que arrojó como único dato positivo la presencia de leucocitosis. Se realizó la biopsia de piel, en la cual se observó acantólisis en la capa granulosa y la dermis, con moderado infiltrado inflamatorio (Foto 2). La inmunofluorescencia directa (IFD) evidenció depósito de anticuerpos anti-IgG y anti-C3 a nivel intercelular en todo el espesor de la epidermis, con una fluorescencia fuerte (Foto 3). En la prueba de Tzanck se observó la presencia de células acantolíticas. La PPD fue negativa y la radiografía de tórax, normal.

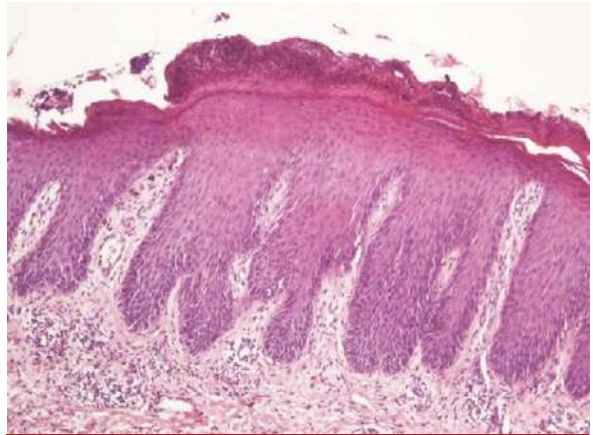
Con el diagnóstico de pénfigo foliáceo, se decidió iniciar tratamiento con meprednisona 1 mg/kg/día y azatioprina en dosis inicial de 50 mg/día. Se indicó también profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol trisemanal y aciclovir 400 mg cada 12 horas.

Ante la falta de respuesta al tratamiento, después de 2 meses de su inicio y por la extensión de las lesiones, se decidió: 1) solicitar estudios por imágenes para descartar un pénfigo paraneoplásico (los cuales no mostraron hallazgos positivos); 2) iniciar tratamiento con rituximab en un esquema de 500 mg/semana.

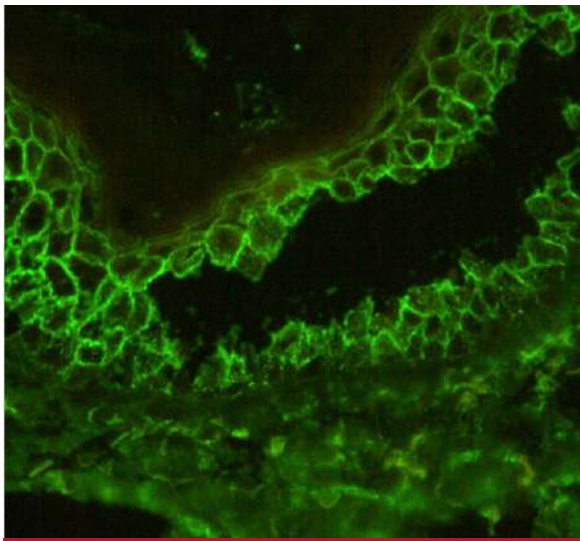
Al mes, el paciente tuvo una evolución satisfactoria, por lo que se comenzó el descenso gradual del corticosteroide y se suspendió la azatioprina. A los 6 meses del primer ciclo con rituximab, el paciente se encontraba en remisión parcial, sin aparición de nuevas lesiones (Foto 4). En esta instancia, se solicitó una prueba de ELISA de control, la cual arrojó un resultado positivo para los anticuerpos antidesmogleína-1 (DSG1), con un valor de 8,50 ratios (se considera positivo un ratio mayor o igual a 1). Actualmente, el paciente no ha vuelto a consultar a nuestro Servicio.



**FOTO 1:** Eritema y placas escamocostrosas que comprometen la totalidad del tronco.



**FOTO 2:** Imagen histopatológica. Acantólisis en la capa granulosa, y dermis con infiltrado inflamatorio moderado (HyE, 4X).



**FOTO 3:** La inmunofluorescencia directa mostró el depósito de anticuerpos anti-IgG y anti-C3 a nivel intercelular en todo el espesor de la epidermis.



**FOTO 4:** Máculas hiperpigmentadas residuales en el tronco.

## COMENTARIOS

El pénfigo comprende un grupo de enfermedades ampollares poco frecuentes, de etiología autoinmune y evolución crónica, que pueden comprometer tanto la piel como las mucosas. En su patogenia influyen infinidad de factores desencadenantes. El estrés emocional es un factor de gran relevancia debido a la relación entre el cerebro, el sistema inmunitario y la piel. Histológicamente, se caracteriza por la formación de ampollas intraepidérmicas secundarias a acantólisis, como consecuencia de la formación de autoanticuerpos generados contra las desmogleínas 1 y 3<sup>1,2</sup>.

El pénfigo foliáceo, también denominado pénfigo superficial, aparece en promedio entre los 40 y los 60 años de edad, con similar presentación en ambos sexos. La enfermedad se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-IgG contra la desmogleína-1 de los queratinocitos de la capa granulosa<sup>1,3,4</sup>.

Clínicamente, se manifiesta como ampollas flácidas que se asientan sobre una base eritematosa, las cuales se observan muy rara vez, luego sustituidas por erosiones y costras. La fragilidad epidérmica se evidencia con el signo de Nikolski. Las zonas afectadas con mayor frecuencia son el rostro, el cuello y el tronco, como en el paciente del caso, y excepcionalmente compromete las mucosas<sup>1,4</sup>.

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son eccema seborreico, pénfigo vulgar, penfigoide ampollar y dermatosis por IgA lineal<sup>4</sup>.

El diagnóstico de pénfigo foliáceo se basa en los siguientes criterios: 1) presentación clínica compatible; 2) histopatología que evidencie despegamiento subcórneo con acantólisis; 3) IFD de piel perilesional con depósito de IgG y C3 con patrón interqueratinocitos o “en panal de abejas” y 4) detección serológica de anticuerpos antidesmogleína-1 (DSG1) por ELISA<sup>1,3</sup>.

El tratamiento estándar empleado durante años se

basa en corticosteroides sistémicos asociados a inmunosupresores. El corticosteroide más utilizado es la prednisona en dosis de 1 mg/kg/día<sup>5</sup>. Los inmunosupresores se utilizan como ahorradores de corticosteroides; los más empleados son la azatioprina en dosis de 1,5-2,5 mg/kg/día y el mofetil micofenolato en dosis de 35-45 mg/kg/día. Dado que el tratamiento crónico con corticosteroides puede producir efectos adversos importantes, en los últimos años comenzaron a utilizarse anticuerpos anti-CD-20 como el rituximab, como terapia de primera línea en el pénfigo moderado y severo, o de segunda línea ante la falta de respuesta a otros tratamientos, como ocurrió en el caso analizado<sup>6</sup>. En Argentina, el rituximab aún no fue autorizado por la ANMAT para uso en el pénfigo<sup>6</sup>. Si bien hay diferentes esquemas de tratamiento, el recomendado se basa en la infusión intravenosa de 2 dosis de 1 g cada una en los días 0 y 14, y luego infusiones de mantenimiento de 500 mg a los 6 y 12 meses<sup>7-10</sup>. En el paciente del caso comentado, indicamos el esquema utilizado para los linfomas cutáneos de 4 infusiones de 500 mg cada una, separadas por una semana, ya que era el esquema más conocido por el personal de salud que lo administraba. Se publicaron informes de casos en los que se utilizó el esquema oncológico, con buenos resultados<sup>6,9</sup>. Los efectos adversos inmediatos más frecuentes incluyen hipotensión, fiebre, cefalea, taquicardia, urticaria y anafilaxia, y se relacionan con la liberación de citocinas (citoquinas). Entre los efectos adversos mediatos o a largo plazo se encuentran las infecciones secundarias<sup>9</sup>. El paciente del caso no manifestó efectos adversos.

Destacamos la importancia de pensar en el pénfigo foliáceo como diagnóstico en los pacientes jóvenes, ya que puede generalizarse y evolucionar a una eritrodermia, como ocurrió en el caso analizado. Además, debe tenerse en cuenta el uso del rituximab para los pacientes con pénfigo moderado a severo, o sin respuesta a los tratamientos de primera línea.

## BIBLIOGRAFÍA

- Di Milia MB, Dickson C, Candiz ME, Forero OL, et al. Guía de manejo de los pénfigos. Sociedad Argentina de Dermatología 2020;1(1). Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/Guias-de-manejo-de-penfigo-2020-.pdf>. [Consultado diciembre 2020].
- Abdollahimajid F, Shahidi-Dadras M, Robati R, Dadkhahfar S. Management of pemphigus in COVID-19 pandemic era. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8: e51.
- Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2018;82:575-585.
- Cagnolo SA, Sardoy A, Gubiani ML, Boldrini M P, et al. Pénfigo foliáceo con desafío terapéutico. *Rev Argent Dermatol*. 2020;101:106-112.
- Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, et al. 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;389:2031-2040.
- Rossello VE, Brusa JR, Andrade MN, Alfaro MF, et al. Pénfigo vulgar refractario a tratamientos convencionales, con respuesta positiva a rituximab: presentación de 5 casos. *Rev Argent Dermatol*. 2019;100:15-25.
- Saleh MA. A prospective study comparing patients with early and late relapsing pemphigus treated with rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:97-103.
- Rashid H, Lamberts A, van Maanen D, Bolling MC, 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;83:1503-1505.
- España A, Ornilla E, Panizo C. Rituximab en dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:380-392.
- Currimbhoy S, Zhu V, Dominguez AR, Pandya AG. Rituximab in the treatment of 38 patients with pemphigus with long-term follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1050-1052.