

PÉNFIGO: TRATAMIENTO CON ALTAS DOSIS DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN UNA SERIE DE 12 PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. REPORTE PRELIMINAR

Dra. Adriana Calebotta, * Dra. Ana María Sáenz de Cantele, *
Dra. Ana Rita DiFrancescantonio, ** Dra. Antonietta Siroco, **
Dra. María Alejandra Rodríguez**

Dra. Adriana Calebotta, Dra. Ana María Sáenz de Cantele, Dra. Ana Rita DiFrancescantonio, Dra. Antonietta Siroco, Dra. María Alejandra Rodríguez. Péñfigo: **Tratamiento con altas dosis de Inmunoglobulina Intravenosa en una serie de 12 pacientes del Hospital Universitario de Caracas.** Reporte preliminar. *Derm Venez* 2001; 39: 99-103.

RESUMEN

En la búsqueda del control del péñfigo en el período más breve y con drogas adyuvantes con menos efectos secundarios, surgió el uso de altas dosis de Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV). Presentamos los resultados obtenidos con el uso de IGIV a 400 mg/Kg/día durante 5 días, cada 4 a 6 semanas, por 5 meses como tratamiento coadyuvante en 12 pacientes con diagnóstico de péñfigo (vulgar y foliáceo) severo, curso crónico y/o recalcitrante.

Se obtuvo una mejoría rápida durante la primera administración y un control aceptable en los sucesivos ciclos lo que permitió el ahorro de esteroides sistémicos y/o suspensión de inmunosupresores. Los efectos secundarios más frecuentemente observados fueron cefalea, escalofríos y mialgias; en su mayoría relacionados con la velocidad de infusión.

Palabras Clave: Péñfigo Vulgar - Péñfigo Foliáceo - Inmunoglobulina Intravenosa.

Pemphigus: Treatment with high doses of Intravenous Immunoglobulin. A preliminary report on twelve patients from the Hospital Universitario of Caracas. *Derm Venez* 2001; 39: 99-103.

ABSTRACT

Pemphigus is an autoimmune blistering disease with a significant mortality and morbidity. High-dose corticosteroid therapy usually is used to control the disease, but its prolonged course is associated with a risk of side-effects in the long-term, and concomitant therapy such as azathioprine, cyclophosphamide, dapsone, gold or tetracycline are used in an attempt to reduce steroid intake. Recently, high-dose intravenous immunoglobulin has been shown to have a steroid-sparing effect in the treatment of pemphigus. We report our experience with this therapy in 12 patients with recalcitrant and severe pemphigus (vulgaris and foliaceus) at a dose of 400 mg/Kg/day during five days every 4-6 weeks. We observed a rapid clinical remission in all patients during the first cycle and acceptable control during the successive doses. The daily corticosteroid dose could be tapered to acceptable, effective, maintenance levels and the eventual discontinuation of other agents was possible in some patients. No serious side effects were observed, only headache, chills and myalgia related to the infusion speed rate.

Key Words: Pemphigus Vulgaris - Pemphigus Foliaceous - Intravenous Immunoglobulin.

INTRODUCCIÓN

El péñfigo, enfermedad ampollar autoinmune de piel y mucosas,¹ está dividido clásicamente en dos subtipos

clínicos: péñfigo vulgar (PV) y péñfigo foliáceo (PF), describiéndose además diversas otras variantes (eritematoso, vegetante, herpetiforme, por IgA lineal, foliáceo epidémico o fogo selvagem y paraneoplásico). El primero de ellos, el PV, está asociado a una alta morbilidad, así como a una significativa tasa de mortalidad. Antes del advenimiento de los esteroides en 1950, esta enfermedad era usualmente fatal entre el 70 al 100% de los casos,¹ su uso redujo drásticamente la mortalidad al 30% y aún menos cuando se introdujo el uso de drogas

* Adjuntos Cátedra de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central (le Venezuela).

** Residentes del Post-Grado (le Dermatología, Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela. Correspondencia: Dra. Ana María Sáenz - Telf. 985.62.85

inmunosupresoras como terapia coadyuvante.² Sin embargo, los efectos secundarios asociados con la administración prolongada de esteroides, frecuentemente necesarias para controlar la enfermedad, pueden resultar catastróficos y potencialmente fatales. En éstos se incluyen: hipertensión arterial, diabetes, intolerancia a la glucosa, osteoporosis, aterosclerosis, inmunosupresión, úlcera péptica, necrosis aséptica de los huesos, cataratas, infecciones oportunistas y aumento de peso.³ Por otro lado, los agentes inmunosupresores, usados principalmente como ahorradores de esteroides (azathioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, mofetil micofenolato, methotrexate) y los agentes inmunomoduladores antiinflamatorios (sales de oro, dapsona, tetraciclina) usados con el mismo principio, también están asociados a efectos secundarios, incluyéndose entre ellos: impotencia, aumento del potencial de desarrollo de malignidad, infecciones oportunistas y aumento en el riesgo de infertilidad.

Por lo antes descrito, es constante la búsqueda de medidas terapéuticas que nos permitan el control de la enfermedad con menos efectos secundarios adversos. Es precisamente en esta búsqueda que surge la utilización de Inmunoglobulina G Intravenosa (IGIV) a altas dosis. El primer reporte de su uso en enfermedades ampollares autoinmunes data de 1985 para el tratamiento de 11 pacientes con penfigoide ampollar. Ha sido además empleada en otras enfermedades inflamatorias autoinmunes, tales como: púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillain-Barré y dermatomiositis.⁶ A los anteriores reportes se han venido sumando con el tiempo otros relacionados con su uso en casos de PV^{7,8,9,10} PF¹¹ y en epidermolisis ampollar adquirida (EAA).^{12,13}

La IGIV es una fuente de moléculas de Inmunoglobulina G que fue desarrollada originalmente para terapia sustitutiva en pacientes con deficiencia congénita de la misma. Sus propiedades inmunomoduladoras sólo fueron descubiertas en observaciones posteriores.⁶ El término de "altas dosis" se refiere al contraste entre las dosis usadas para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, usualmente unos 2 gr/Kg masa corporal, en comparación con las dosis bajas en la terapia sustitutiva que son entre 0.1-0.4 gr/Kg de masa corporal administrada una vez al mes.^{14,15}

El mecanismo de acción es desconocido. Se considera un inmunomodulador, habiéndose propuesto 5 posibles mecanismos de acción, bien sea que actúen individualmente o en combinación: 1) Mediante el bloqueo de receptores Fc de los macrófagos esplénicos, 2) Inhibición del daño mediado por el complemento, 3) Modulación de la síntesis y de la liberación de citocinas y antagonistas de las citocinas, 4) Neutralización de los autoanticuerpos circulantes por los anticuerpos antiidiotipo en la IGIV a altas dosis y 5) Neutralización de patógenos probablemente involucrados en la etiología de las enfermedades autoinmunes.⁶

El presente trabajo tuvo como finalidad evaluar la respuesta al tratamiento con IGIV (Quimbiotec-G5%) en altas dosis en 12 pacientes con pénfigo (PV y PF) durante el período de febrero 2000 y julio 2001, siendo ésta la primera experiencia publicada con esta modalidad para el tratamiento del pénfigo en nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fueron incluidos un total de 12 pacientes con diagnóstico clínico, histopatológico e inmunopatológico de pénfigo (vulgar o foliáceo), pertenecientes a la Consulta de Enfermedades Ampollares del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, durante el período transcurrido de febrero 2000 y julio 2001, con formas recalcitrantes y/o severas de la enfermedad.

A su ingreso, se registraron los datos en una hoja diseñada para tal fin que incluía datos personales y relativos a la enfermedad, además de los exámenes de laboratorio.

Se requería el consentimiento por escrito de cada paciente para la inclusión en el protocolo. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de trastornos hepáticos, renales, gastrointestinales, alteraciones hematológicas, deficiencia de Inmunoglobulina A, embarazadas y con trastornos psiquiátricos.

Los pacientes fueron hospitalizados en el Servicio de Dermatología para la administración del siguiente esquema terapéutico:

- Inmunoglobulina G-5% (Elaborada y distribuida por Quimbiotec C.A. Planta Productora de Derivados

Sanguíneos IVIC, Caracas, Venezuela). Dosis: 400 mg/Kg/día intravenoso, infusión lenta (30 gotas por minuto) durante 5 días consecutivos, cada 4 a 6 semanas, durante 5 meses.

- Clorotrimetón. Dosis: 1 ampolla intravenosa 1 hora antes de iniciar la infusión.

Antes de la primera administración del esquema terapéutico, se le realizaban las siguientes pruebas de laboratorio: hemoglobina, hematocrito, glóbulos blancos, plaquetas, transaminasas, glutamiltranspeptidasa, urea, creatinina, depuración de creatinina, determinación de IgA, factor reumatoide, crioglobulinas y serología para Hepatitis A, B y C, VDRL y HIV. Antes de las sucesivas administraciones, no se realizaba la IgA, crioglobulinas ni el factor reumatoide.

Todos estos casos mantenían su tratamiento previo a base de esteroides sistémicos (prednisona) e inmunosupresores, y de acuerdo a la respuesta terapéutica, se disminuía la dosis siguiendo esquema individual en cada caso.

Los efectos colaterales eran debidamente anotados en la hoja de tratamiento diariamente, durante y después de cada dosis y ciclo sucesivo a administrar.

Se evaluó la respuesta terapéutica de acuerdo a la actividad de la enfermedad basada en la aparición de lesiones ampollares o erosivas nuevas después de cada ciclo,

tanto en piel como en mucosas, según el siguiente puntaje:

Piel

0 - 5 lesiones nuevas:	1 punto
6 - 11 lesiones nuevas:	2 puntos
más de 11 lesiones nuevas:	3 puntos

Mucosa Oral

0 - 3 regiones:	1 punto
4 - 6 regiones:	2 puntos
7 - 9 regiones:	3 puntos

Total puntaje: Piel + Mucosa

Máximo:	6 puntos
Mínimo:	0 puntos

Los pacientes con PV fueron clasificados según la predominancia de localización de las lesiones durante el curso de su enfermedad en mucoso, cutáneo-mucoso y cutáneo.

RESULTADOS

Un total de 12 pacientes fueron incluidos en el estudio, 9 (75%) con PV y 3 (25%) con PF. Del total de casos, 5 (41.7%) fueron del sexo masculino y 7 (58.3%) del femenino. El promedio de edad fue de 47.6 años con un rango entre 26 y 58 años (Tabla 1).

Tabla 1
Pacientes en tratamiento con IGIV a altas dosis

Paciente #	Edad (años)	Sexo Evolución	Dx Predominante	Tiempo 1 mes	Lesión 5 mes	Puntaje 1 ^{er} mes	Puntaje 5 ^{to} mes
1	51	M	PV	7 años	Cutáneo	1	0
2	39	F	PV	7 años	Muco-Cutáneo	4	0
3	39	F	PV	10 años	Mucoso	3	1
4	38	F	PV	10 años	Mucoso	3	1
5	45	M	PV	1 ¹ / ₂ años	Muco-Cutáneo	5	1
6	58	F	PF	5 años	Cutáneo	3	2
7	41	F	PV	1 año	Mucoso	6	1
8	38	M	PV	2 años	Cutáneo	3	5
9	52	F	PV	4 años	Mucoso	4	0
10	39	M	PF	6 años	Cutáneo	2	0
11	53	F	PF	2 años	Cutáneo	6	0
12	26	M	PV	2 años	Cutáneo	1	0

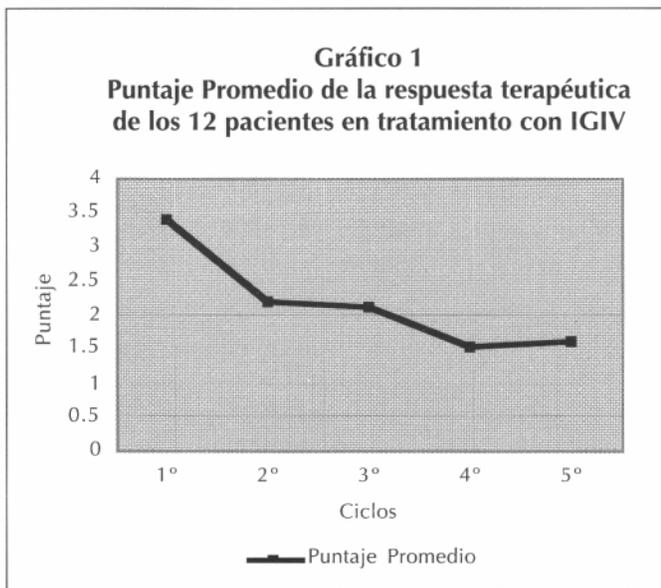
PV = Pénfigo Vulgar - PF = Pénfigo Foliáceo

El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 4.7 años con un rango entre 1 año y 10 años.

De los pacientes con PV, 4 (44.4%) era de predominio mucoso, 2 (22.2%) muco-cutáneo y 3 casos (33.4%) cutáneo.

Las pruebas de laboratorio se mantuvieron dentro del rango normal en todos los casos excepto en un caso de PF que presentó anticuerpos Anti "core"* posteriormente a la administración del 4to. ciclo, pero con Antígeno de Superficie Negativo (-), negativizándose el Anti-core a la cuarta semana, demostrándose así transferencia pasiva de anticuerpos.

El puntaje promedio durante el primer ciclo de administración de IVIG fue de 3.4 puntos, disminuyendo posterior al segundo ciclo a 2.2 puntos, 2.1 puntos al tercer ciclo, 1.5 puntos al cuarto y luego del quinto ciclo, en 1.6 puntos (Gráfico 1).



En los primeros 7 casos, la puntuación se mantuvo 0.71 con dosis de prednisona inferiores a 20 mg al día de ellos ya no recibían tratamiento inmunosupresor.

Los efectos colaterales más frecuentemente observados fueron cefalea (66.6%) de leve a moderada, salvo caso que fue muy intensa, escalofríos (50%), mialgias

(33.3%), todos ellos relacionados con la velocidad rápida de infusión.

DISCUSIÓN

La mayoría de los reportes sobre el uso de IGIV a altas dosis en el tratamiento de enfermedades ampollares autoinmunes, específicamente en pénfigo, muestran ser una alternativa beneficiosa para los pacientes con enfermedad severa o recalcitrante, controlando rápidamente las manifestaciones cutáneas, aunque la totalidad de estos trabajos no son controlados ni randomizados y estudian un limitado número de pacientes.^{5,6,8,9,11}

En nuestro grupo de pacientes, de curso severo y recalcitrante, el uso de IGIV fue similar al observado en dichos reportes, lo que nos permitió el descenso de esteroides sistémicos, y en algunos casos, la eliminación de drogas inmunosupresoras adyuvantes, luego del quinto ciclo de IGIV.

En la gran mayoría de los pacientes pudimos observar que al finalizar los 5 días de la administración, alrededor del 60-80% de las lesiones estaban en franca reepitelización. En los ciclos subsiguientes la mejoría no fue tan marcada como la inicial, lo cual es apreciable al observar el puntaje promedio obtenido (Gráfico 1). Sin embargo, lo que fue notorio fue el ahorro de esteroides llegando en casos a su eliminación en 2 pacientes (Casos 3 y 4).

El beneficio transitorio de la IGIV va paralelo a la vida media de ésta (3-4 semanas)¹⁴, pero a pesar de ello, en algunos pudimos observar una remisión más larga de hasta 12 meses como ocurrió en los pacientes 1, 2, 3, 4, 5 y 7.

Dado lo observado, creemos que no nos deberíamos limitar a los 5 ciclos de IVIG sino mantener la terapia particularizándola de acuerdo a la evolución.

Los efectos secundarios fueron escasos, leves y limitados, todos observados durante la administración del primer ciclo y característicamente similares a lo descrito en la literatura, entre éstos encontramos: cefalea, mialgias y escalofríos, y que a su vez desaparecieron disminuyendo la velocidad de infusión.

A pesar de los beneficios obtenidos con la administración de IGIV es importante resaltar el costo de la misma. En Venezuela por cada ciclo de 5 días, es de Bs. 4.500.000 y el costo total de 5 ciclos es de Bs. 22.500.000, lo que limita su utilización no sólo en nuestro país, sino en otros donde se ha implementado, como por ejemplo en USA, tiene un costo de \$8,000-\$10,000.^{14,15} En Venezuela, gracias al convenio existente entre el Banco de Sangre del HUC y la Planta Quimbiotec pudimos implementar su utilización en nuestra institución.

Tenemos que resaltar además, que es la primera experiencia en nuestro país para esta afección.

RECOMENDACIONES

- 1) Utilizar de manera sistemática la IGIV en casos de pénfigo severos, recalcitrantes o en aquellos pacientes con limitaciones en la terapéutica convencional.
- 2) Particularizar el número de ciclos de IGIV en cada caso de acuerdo a la respuesta terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lever WF, Talbot JH. Pemphigus: a clinical analysis and follow-up study of sixty-two patients. *Arch Dermatol Syphilol* 1942;46:348-51.
2. Bystrin JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1996;132:203-12.
3. Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. *Ann Allergy* 1989;62:375-91.
4. McDonald CJ. Immunosuppressive agents use in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:753-75.
5. Godard W, Roujeau JC, Guillot B, Andre C, Rife G. Bullous pemphigoid and intravenous immunoglobulin. *Ann Intern Med* 1985;103:964-5.
6. Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high-dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol* 1998;134:80-6.
7. Tappeiner G, Steiner A. High-dosage intravenous gammaglobulin therapeutic failure in pemphigus and pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:684-5.
8. Messer G, Sizman N, Feucht H, Meurer M. High-doses intravenous immunoglobulins for immediate control of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1995;133:289-93.
9. Wever S, Zillikens D, Brocker E. Successful treatment of refractory pemphigus vulgaris using intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy. *Br J Dermatol* 1996;135:862-3.
10. Jolles S, Hughes J, Rustin M. Therapeutic failure of high-dose intravenous immunoglobulin in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:499-500.
11. Beckers RCY, Brand A, Vermeer BJ, Boom BW. Adjuvant high-dose intravenous gammaglobulin in treatment of pemphigus and pemphigoid: experience in six patients. *Br J Dermatol* 1995;133:289-93.
12. Meier F, Sbnichsen K, Schaumber-Lever G. Epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:334-7.
13. Kofler H, Wambacher-Gasser B, Topar G. Intravenous immunoglobulin treatment in therapy resistant epidermolysis acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:331-S.
14. Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol* 1999;140:865-74.
15. Engineer L, Kailash C, Bhol C, Razzaque A. Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulin in management of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1049-57.