

Guia terapèutica dels pèmfigs vulgar i foliaci

Dr. Josep E. Herrero-González

Departament de Dermatologia
Hospital del Mar – IMAS
Pg. Marítim, 25-29
E-08003 Barcelona
E-mail: jherrero@imas.imim.es

Introducció

Definició i etiopatogènia

Els pèmfigs són malalties autoimmunitàries òrgan-específiques produïdes per autoanticossos contra proteïnes que componen els desmosomes, estructures d'adhesió entre els queratinòcits. Aquestes proteïnes es coneixen amb el nom de desmogleïnes (Dsg), i són els autoantígens del pèmfig vulgar (Dsg3) i foliaci (Dsg1).

Per mecanismes encara no coneguts, els autoanticossos contra les Dsg indueixen un trencament de les unions entre les cèl.lules epitelials, essent responsables del trencament de l'epidermis o l'epiteli de les mucoses (fenomen conegut com acantòlisi) a dos nivells:

- Superficial (subcorni, o al llarg de la granulosa), al pèmfig foliaci (PF)
- Profund (suprabasal), al pèmfig vulgar (PV)

Existeixen algunes variants específiques d'aquestes dues malalties, però no entrarem en detall aquí, donat que no és el propòsit d'aquesta guia clínica.

Clínica

Les manifestacions clíniques dels pèmfigs varien respecte la morfologia de les lesions i les zones afectes:

- Al PF, donat que el pla de separació epidèrmic és superficial, les lesions cutànies apareixen com clapes d'aspecte eczematós o psoriasiforme, sovint crostoses, de distribució predominant a "zones seboreiques" (cuir pilos, orelles, centre-facial, escot, esquena), i sense afectació mucosa.
- Al PV, on l'acantòlisi es produeix a nivell més profund, apareixen butllofes que es trenquen ràpidament –degut a què el sostre és molt fràgil-, donant lloc a erosions i crostes. Existeix sovint afectació de mucoses, especialment de la boca, on les ulceracions poden ser severes, molt doloroses, i impedir la deglució d'aliments. Les mucoses conjuntival, genital, faringo-laríngio-esofàgica i anal, també poden veure's implicades, malgrat de forma més lleu afortunadament.

Diagnòstic

El diagnòstic es realitza per biòpsia cutània. S'ha d'agafar una presa doble, primer, de pell afecta (per hematoxilina-eosina), i segon, de pell sana perilesional (per immunofluorescència -IF- directa). En el cas del PV, si hi ha afectació oral, és més rendible agafar les mostres de la mucosa que no pas de la pell. L'hematoxilina-eosina ens servirà per observar el nivell de clivatge (superficial o profund), i la IFD ens donarà el diagnòstic de certesa, si evidencia la presència de dipòsits intercel.lulars d'IgG i/o factor 3 del complement (C3).

D'estar disponibles, és desitjable l'extracció regular de sang perifèrica per determinar el nivell d'autoanticossos circulants. Aquesta determinació es pot fer per IF indirecta sobre esòfag de mico o per ELISA amb Dsgs recombinants. S'ha demostrat que els nivells d'anticossos per ELISA es correlaciona

positivament amb la gravetat de la patologia, i pot ser de certa ajuda en la monitorització del tractament i el seguiment del malalt.

Estudis complementaris

Tots els malalts amb diagnòstic suposat o cert de pèmfing, deuen disposar dels següents estudis complementaris, i si és possible, abans de l'inici del tractament amb immunosupressors:

- Pressió arterial.
- Anàlisi general de sang i orina (hemograma, perfil renal, perfil hepàtic, glucosa, lípids, anticossos antinuclears, metabolisme fosfo-càlcic i altres paràmetres de metabolisme ossi).
- Sediment d'orina.
- Nivells de tiopurinmetiltransferasa (TPMT), per si hem de fer servir azatioprina en el seu tractament.
- Radiografia simple de tòrax.
- Prova de la tuberculina (PPD).
- Densitometria òssia (DEXA).

Pronòstic

Quant al pronòstic, el PF és una forma més benigna de pèmfing, precisa un tractament menys agressiu i són freqüents les remissions durant els primers anys rere el debut de la malaltia. El PV és una forma més greu, especialment si hi ha afectació mucocutània, amb una evolució més duradora i severa que sovint exigeix una estratègia terapèutica molt més intensa. Aproximadament la meitat dels pacients amb PV es troben en remissió al cap de 5 anys del diagnòstic; tanmateix, gairebé un terç continua amb malaltia activa després de 10 anys.

Bases del tractament

El tractament d'aquestes malalties es basa en els glucocorticoids (GCT) sistèmics. Abans del descobriment d'aquests, el PV era una malaltia de mortalitat altíssima. L'objectiu del tractament en el pèmfig és la inducció de la remissió, tot i que l'aparició de lesions aïllades no justifica cap canvi en la pauta terapèutica. L'ús d'altres agents immunosupressors i moduladors de la resposta immune (veure més endavant) es realitza de forma adjuvant, amb la intenció d'aconseguir un estalvi en la dosi total necessària de glucocorticoids, fàrmacs responsables d'un ampli ventall d'efectes indesitjables a nivell metabòlic, vascular, esquelètic, etc. En casos rars, quan l'ús de corticoids és contraindicat, es poden fer servir aquests immunosupressors en monoteràpia.

Un cop el malalt es troba en remissió completa, haurem de disminuir les dosis de glucocorticoids molt lentament (sobretot al baixar sota 20 mg diaris) fins la seva supressió. Els agents adjuvants han de mantenir-se més temps rere l'eliminació dels corticoids, i davant d'un període de remissió clínica prou llarg (mesos), iniciarem una lenta disminució de la dosi d'aquest. No hi ha cap recomanació clara; l'únic fet compartit per la majoria d'especialistes és que la presència d'una IF directa i/o indirecta negatives es correlaciona amb un risc molt menor de recidiva.

Prevenició de morbiditat acompanyant a la malaltia i el tractament

L'activitat inflamatòria pròpia de la malaltia i sobretot els tractaments utilitzats augmenten el risc de certes complicacions greus. Respecte aquelles prevenibles, esmentem a continuació les mesures per evitar-les:

- Malaltia pèptica gastroduodenal: inhibidors de la bomba de protons (e.g., omeprazole).
- Osteoporosi: suplementes de calci i vitamina D, bifosfonats.

És recomanable aconsellar els malalts sobre algunes mesures generals que incideixen en el seu benestar i la prevenició d'aquestes i altres complicacions: exercici físic moderat regular, evitar presa de tabac, sal i cafè en excès, ingesta suficient de lactis, evitar exposició solar intensa, dedicació de cert temps a activitats d'esplai i formació en tècniques de relaxació.

Vacunes

Respecte les vacunacions, l'administració de vacunes amb microorganismes vius o atenuats està contraindicada en tots aquells malalts amb pèmfig que estiguin immunodeprimits degut al tractament.

Fàrmacs i altres tècniques terapèutiques

Mesures tòpiques

Rarament, alguns pacients amb malaltia limitada (sobretot de mucosa oral) poden ser tractats amb tractament tòpic. En general, les mesures tòpiques són complementàries al tractament sistèmic i tenen un objectiu pal·liatiu dels símptomes.

Algunes de les teràpies d'aplicació tòpica, d'interès en pèmfing són:

- Dieta tova i líquida.
- Raspalls de dents suaus.
- Analgèsics i anestèsics locals:
 - Tocs locals 2-4 cops al dia amb lidocaïna 2% en solució aquosa o en gel (fórmula magistral).
 - Clorhidrat de bencidamina* 0.15%, especialment abans dels àpats i raspallat de dents: Tantum verde® colutorio 250 ml (per esbandir, pur o diluït al 50%) o Tantum verde® pastillas 3 mg (per xuclar).
- Col.lutoris antisèptics, després de cada àpat:
 - Digluconat de clorhexidina 0.2% (Cariax Gingival® solució 250 ml; mateix producte també en tub de pasta dentífrica de 125 g).
 - Hexetidina* 0.1% (Oralkin Hexetidina® colutorio 400 ml).
 - Aigua oxigenada dissolta en aigua (1:4).
- Tractament de les candidiasis orals (molt freqüents en aquests pacients):
 - Nistatina 100,000 U/ml: Mycostatin® suspensió 60 ml (esbandir 5-10 ml fins a 15 minuts, empassar després, 3-4 cops al dia, 14 dies i en qualsevol cas fins 48 hores rere curació).
- Erosions orals múltiples: triamcinolona acetònid 1/1000 en solució aquosa (fórmula magistral), esbandir fins a 4 cops al dia, de 3-5 minuts.
- Erosions orals escasses: aplicació local de triamcinolona acetònid 1/1000 en Orabase®, o polvorització directa d'esprais amb GCT (1-4 polsos dels inhaladors següents per cop, 2-3 cops al dia):
 - 50-200 mcg budesonida (Budesonida Aldo Union® aerosol 50 mcg).
 - 50-200 mcg beclometasona (Becotide® aerosol 50 mcg).

* Mentamida® solució tòpica 100 ml, porta els dos components: bencidamina (analgèsic) i hexetidina (antisèptic).

Glucocorticoids (GCT)

GCT orals

Els corticoids sistèmics són el tractament de primera línia de la malaltia. Si la dosi és suficient, la millora clínica apareix als pocs dies de l'inici de la pauta, i al cap de 2 setmanes deixen d'aparèixer noves lesions.

És un tractament efectiu, ràpid i poc costós; en canvi, els efectes indesitjables limiten el seu ús i s'ha d'intentar abaixar les dosis amb l'utilització d'altres

agents immunosupressors amb capacitat estalviadora de corticoids (en discussió).

La dosi inicial recomanada al PV és d'1-1.5 mg/kg i dia de prednisolona; al PF sol ser menor, entre 0.5-1 mg/kg i dia. Només en aquells casos en què no s'observi resposta al cap d'una setmana, augmentarem la dosi un 50% fins al control de la malaltia. Alguns autors recomanen l'ús de bolus endovenosos de glucocorticoids si el pacient precisa més de 100 mg diaris, tanmateix, no està clar que els bolus siguin més efectius i alhora menys tòxics que la pauta oral.

No hi ha acord en el ritme ideal de decrement de la dosi. Una aproximació cauta és la disminució de 10 mg cada 1-2 setmanes, un cop s'observa la curació de la major part de lesions. En arribar a 20-25 mg de prednisolona diaris, cal abaixar la dosi molt més lentament per evitar rebrots.

A les dosis descrites, el tractament preventiu d'ulcus pèptic i d'osteoporosi és obligatori ja des de l'inici de la corticoteràpia.

La seva toxicitat més freqüent és: guany de pes, hiperglicèmia, osteoporosi, supressió de la funció suprarenal, ulcus pèptic, canvis d'humor i de la son, síndrome de Cushing, cataractes, miopatia proximal, cataractes, augment del risc d'infeccions, etc.

Contraindicacions relatives a l'ús de GCT són: diabetis, osteoporosi severa, fractures osteoporòtiques, sagnat digestiu, pseudotumor cerebral, aplàsia medul·lar i anèmia aplàsica, psicosi, miopatia esteroïdal i glaucoma.

GCT en polsos intravenosos

Es refereix a l'ús de bolus d'entre 250 mg-1 g diaris de metilprednisolona (o dosis equivalents de dexametasona) en cicles d'1-5 dies. A més, el malalt ha de prendre GCT orals a diari.

Es defineix com un tractament de rescat d'ús puntual, per aquells casos de pèmfig recalcitrants que no responen a dosis altes diàries de GCT orals.

No hi ha prou evidència per concloure que l'utilització d'aquests bolus s'associa a una dosi total menor ni a menys efectes indesitjables dels GCT. Un altre inconvenient és que precisa habitualment l'ingrés hospitalari.

GCT en polsos orals

Un dels pocs assajos clínics randomitzats i controlats en PV, demostra que l'administració oral de dexametasona en polsos de 300 mg al dia, 3 dies consecutius al mes, a més de la pauta habitual de GCT orals, no aporta cap benefici.

Azatioprina (Imurel®)

És l'agent immunosupressor adjuvant més utilitzat en el PV (i també en el PF, quan és necessari). El seu efecte estalviador de GCT sembla ser superior al del micofenolat mofetil i la ciclofosfamida en polsos endovenosos.

Les seves dosis diàries oscil·len entre 0.5-3 mg/kg i dia, ajustades sempre segons nivells de l'enzim TPMT. Els individus amb activitat molt baixa d'aquest enzim no poden prendre-la degut a l'alt risc de toxicitat medul·lar (1 de cada 200 individus aproximadament). En aquells amb activitat molt alta (1 de cada 10), l'ús de l'azatioprina a dosis mitjanes sol ser ineficaç, precisant de dosis de fins a 4 mg/kg i dia. Durant el tractament, les dosis del fàrmac s'ajusten d'acord

amb tres paràmetres bàsics: activitat clínica de la malaltia, toxicitat i volum corpuscular mig (VCM).

Un exemple de reducció de dosis de l'azatioprina, un cop el malalt està en remissió i sense glucocorticoids, és la següent:

- Mantenir-la en monoteràpia durant 3 mesos.
- Reducció de 0.5 mg/kg/dia cada mes fins arribar a 100 mg al dia.
- Reducció de 25 mg/dia cada mes fins la suspensió definitiva.

La seva toxicitat més freqüent és: nàusees i mielosupressió (evitable si es respecta dosificació segons nivells de TPMT), reaccions d'hipersensibilitat i hepatotoxicitat greu (idiosincràtiques), risc augmentat d'infeccions, etc.

Aquest medicament té una latència d'acció aproximada de 6 setmanes.

El seu cost és molt baix.

Micofenolat mofetil (CellCept®; micofenolat sòdic, Myfortic®)

El micofenolat mofetil (MMF, de les seves sigles en anglès), és un altre immunosupressor d'ús adjuvant en el pèmfig, que s'administra a dosis terapèutiques de 2 g al dia (màxim 3 g/dia) dividit en dues preses, matí i nit. Alguns especialistes administren inicialment 1 g al dia, augmentant la dosi de forma progressiva segons tolerància.

És probablement el fàrmac adjuvant de segona elecció, si l'azatioprina fracassa, presenta toxicitat no tolerable o el seu ús està contraindicat. Previsiblement, aquest fàrmac podria substituir l'azatioprina en un futur pròxim en base a que se li suposa una eficàcia similar i millor perfil de seguretat.

Un exemple de reducció de dosis del micofenolat, un cop el malalt està en remissió i sense glucocorticoids, és la següent:

- Mantenir-lo en monoteràpia durant 3 mesos.
- Reducció de 500 mg/dia cada mes fins arribar a 1 g al dia.
- Reducció de 250 mg/dia cada mes fins la suspensió definitiva.

La seva toxicitat més freqüent és: alteracions gastrointestinals (són dosi-dependents i afecten fins a un 50% de pacients tractats; habitualment són transitòries i infreqüentment precisen ajust de dosi), citopènies hematològiques (sobretot leucopènia), augment del risc d'infeccions (també oportunistes), alteracions neurològiques menors (astènia, cefalea, tinnitus, alteracions de la son), sagnat gastrointestinal (molt rar). Els efectes indesitjables clínicament greus són molt rars, i llevat de les infeccions, semblen menors als de l'azatioprina.

El MMF s'ha de fer servir amb precaució en: individus d'edat avançada (risc d'infeccions i d'hemorràgia digestiva), malaltia gastrointestinal activa.

Està contraindicat en: embaràs i lactància.

Interaccions clínicament significatives:

- Antiàcids (redueixen absorció de MMF).
- Colestiramina (redueix absorció de MMF).
- Aciclovir/Ganciclovir (augment nivells plasmàtics tant de l'antiviral com del MMF).

Quant al micofenolat sòdic (MFS), es tracta d'un fàrmac derivat de l'anterior, que per les seves característiques químiques es pot donar a una dosi inferior, i a més, donat el seu recobriment entèric s'associa en principi a una millor tolerància gàstrica. L'equivalència de dosi entre els dos fàrmacs és la següent: 1000 mg de MMF equivalen a 720 mg de MFS.

El MMF té una latència d'acció aproximada de 8 setmanes.
El seu cost és molt més car que l'azatioprina, sobretot en el cas del MFS.

Ciclosporina (Sandimmun Neoral®)

S'ha fet servir en alguns casos aïllats amb èxit.

Tanmateix, un assaig randomitzat prospectiu controlat de més de 30 malalts amb PV i PF, no va trobar diferències significatives entre els dos grups tractats, un només amb GCT orals (metilprednisolona 1 mg/kg i dia), i l'altre amb GCT a la mateixa dosi i ciclosporina (5 mg/kg i dia). De fet, l'única diferència va ser quant als efectes indesitjables, més freqüents en el segon grup.

La seva toxicitat més freqüent és: hipertensió, nefropatia, alteracions digestives, hipertricosi, hipertròfia gingival. Presenta múltiples interaccions medicamentoses rellevants clínicament, ja que es metabolitza pel citocrom P450 3A.

En base a les dades disponibles, no es pot recomanar l'ús de ciclosporina en pèmfig.

Ciclofosfamida (CFM; Genoxal®)

CFM oral

S'utilitza a dosis de 50-200 mg al dia (1-2 mg/kg/dia), com alternativa a l'azatioprina i amb efectes estalviadors d'esteroids. És millor evitar-la si hi ha desig de descendència, tant per part femenina com masculina.

La seva toxicitat més freqüent és: neutropènia, alopecía, alteracions gastrointestinals, hepatotoxicitat, trombocitopènia, infertilitat secundària, cistitis hemorràgica i risc potencial de desenvolupar carcinomes de bufeta.

És un tractament molt barat.

CFM en polsos endovenosos

La CFM administrada en bolus endovenós sembla ser menys tòxica que la forma oral, especialment quant al desenvolupament de càncer de bufeta urinària.

Es realitzen bolus mensuals de 500-1000 mg de CFM junt amb GCT orals diaris (inicialment, 1.5-2 mg/kg/dia de prednisolona).

En ocasions, s'ha fet servir també junt amb bolus endovenosos de GCT; en aquest últim cas, s'ha utilitzat de forma arbitrària el següent esquema terapèutic: 100 mg de dexametasona ó 500-1000 mg de metilprednisolona diaris, durant 3 dies consecutius, també amb periodicitat mensual.

L'ús de CFM en bolus endovenosos es reserva en casos de PV sever recalcitrant, i s'aconsella fer servir el mínim nombre de polsos necessari.

La seva toxicitat més freqüent és: alopecía, major risc d'infeccions, amenorrea, insuficiència gonadal (ovàrica/testicular), cistitis hemorràgica (menys de l'1%), acne, singlot.

Cal recordar que el desenvolupament d'infertilitat (amenorrea i azoospèrmia) és un efecte indesitjable freqüentíssim d'aquest tractament (fins el 60% en el cas de dones en edat fèrtil).

Requereix tractament hospitalari, costós.

Immunoglobulines intravenoses (IGIV)

Es fa servir una dosi total de 2 g/kg per cicle, dividida en 3-5 dies consecutius i administrat en cicles cada 2-4 setmanes. La infusió ha de fer-se de forma lenta durant 4-5 hores.

És també un tractament adjuvant a qualsevol altra pauta i sembla tenir efectes estalviadors de GCT. En general, no es recomana el seu ús en monoteràpia.

L'índex de resposta és mitjà-alt, però varia molt entre els diversos estudis, possiblement en relació a la diferent composició dels preparats comercials d'IGIV disponibles.

El temps de latència oscil·la entre els 3 i 5 mesos. Malgrat això, en alguns casos l'efecte terapèutic és força ràpid, pel qual es pot utilitzar en casos de pèmfig sever refractari com a tractament inductor de remissió. En aquesta situació (pacients amb pèmfig sever ja en tractament amb GCT a dosis altes que precisin una milloria ràpida), una possible pauta eficaç descrita en un estudi americà seria: IGIV 400 mg/kg/dia x 5 dies, amb ciclofosfamida oral 50 mg/8-12 hores. En aquest estudi només es van requerir d'1 a 3 cicles totals separats 2-3 setmanes, obtenint una molt bona resposta i amb efecte estalviador de GTC marcat.

Certs mètodes per incrementar l'eficàcia clínica de les IGIV són:

1. Reduir el període de temps entre cicles (e.g., a dues setmanes).
2. Reduir el risc d'efecte rebot dels nivells d'autoanticossos mitjançant la co-administració d'agents immunosupressors (e.g., azatioprina o ciclofosfamida).

Es pot associar a plasmafèresi, tant per l'efecte immunomodulador de les IGIV, com pel seu paper de *recuperació* immunitària humoral rere la deplecció d'Igs secundària al recanvi plasmàtic.

És imprescindible quantificar les Igs de cada pacient abans de la seva administració, amb l'objecte de detectar un possible dèficit d'IgA; en aquest cas, les IGIV poden induir anafilàxia i per tant, estan contraindicades.

La seva toxicitat més freqüent és:

- Durant la infusió (sobretot durant la primera mitja hora): tremolors, taquicàrdia, hipertensió, lumbàlgia, febreta, miàlgies, nàusees i vòmits, cefalees, flushing, dolor toràcic i dispnea. Són freqüents i en general desapareixen per si sols amb repòs al llit. Es poden minimitzar disminuint la velocitat d'infusió i fent servir antiH1 (difenhidramina 50 mg o dexclorfeniramina 6 mg) i AINE (paracetamol 650 mg) prèviament a l'administració de les IGIV. Ocasionalment cal aturar la infusió de forma temporal.

Infreqüentment:

- Meningitis asèptica aguda. Pot aparèixer al cap de pocs dies i l'ús d'AINE sol ser suficient per tractar els símptomes.
- Trombosis i accidents vasculars cerebrals (*).
- Disfunció renal (*) –sobretot en formes d'IGIV amb sucrosa i/o preparats a partir de pols-.
- Empitjorament insuficiència cardíaca congestiva (*).
- Migranya intensa (*).
- Hemòlisi.
- Anafilàxia (descartar dèficit d'IgA prèviament).

- Risc potencial de transmissió d'agents infecciosos (les IGIV s'obtenen de *pools* de plasma procedent de milers de donants).
- Reaccions eczematoses acrals o disseminades.

(*) Les IGIV s'han de fer servir amb molta precaució en malalts amb cardiopaties, nefropaties, persones d'edat molt avançada, síndromes d'hipercoagulabilitat, lupus sistèmic, artritis reumatoïdal, crioglobulinèmia o migranyes.

Estan contraindicades en: dèficit selectiu d'IgA (amb anticossos antiIgA), episodis previs d'anafilàxia per IGIV, insuficiència renal ràpidament progressiva.

Interaccions rellevants: cal evitar la seva administració junt amb:

- Fàrmacs nefrotòxics (risc d'insuficiència renal aguda).
- Vacunes de virus vius (varicel·la, rubeola, xarampió); evitar desde 2 setmanes abans fins a 3 mesos després de les IGIV.

És un producte molt escàs i extraordinàriament car, que precisa de tractament intrahospitalari.

És recomanable la monitorització de signes vitals durant les primeres infusions.

Sals d'or (Miocrin®)

S'utilitza només l'aurotiomalat sòdic, d'administració intramuscular setmanal (la forma oral no sembla ser tan efectiva). Es fa servir, a l'igual que la resta de fàrmacs anteriors, com a adjuvant amb suposat efecte estalviador de GCT.

El seu mecanisme d'acció no és ben conegut encara, i és considerat com a fàrmac immunomodulador (més que no pas immunosupressor).

Es realitza una escalada setmanal de dosis de 10 (dosi inicial), 25 i 50 mg, mantenint la dosi de 50 mg setmanals posteriorment. Un cop cessa l'aparició de noves lesions i comencen a curar les antigues, es procedeix a la disminució de la dosi de GCT orals fins la seva supressió.

Un cop suprimit els GCT, es mantenen les sals d'or durant alguns mesos. Si no hi ha rebrot, la pauta de disminució podria ser la següent: 50 mg d'aurotiomalat cada 15 dies, 50 mg cada mes, 25 mg cada mes, fins la retirada definitiva.

Es deuen fer controls analítics (hemograma, perfil renal, hepàtic, sediment d'orina i proteïnúria) abans de cada injecció durant els primers 2-3 mesos i mensualment després.

Com a l'artritis reumatoïdal, cal realitzar una primera avaluació de la seva eficàcia en arribar a 1 g de dosi acumulada (5-6 mesos). Aleshores es valora la seva continuació o no, en termes de milloria clínica i reducció de la dosi de GCT orals (idealment, el malalt hauria de poder mantenir-se amb dosis inferiors a 15 mg de GCT). Es considera fracàs del tractament, si s'arriba a 2 g de dosi total acumulada sense remissió clínica.

Diversos estudis el consideren efectiu en la inducció de remissió. Tanmateix, els seus efectes indesitjables relativament freqüents el releguen a la segona línia de fàrmacs adjuvants. El seu ús es limita a casos de PV refractari a altres tractaments.

La seva toxicitat més freqüent és: erupcions, síndrome nefròtica, mielosupressió, reaccions d'hipersensibilitat, etc.

L'aurotiomalat té una latència d'acció força llarga, de varis mesos.

El seu cost és molt baix.

Plasmafèresi

Existeixen descripcions de casos aïllats i sèries molt curtes de bona resposta al tractament amb plasmafèresi. Degut als seus riscos potencialment severos (sepsi, alteracions hidroelectrolítiques), es reserva per casos de pèmfig refractaris molt greus que precisin un tractament ràpid i agressiu.

Precisa restitució amb solucions d'albumina humana i/o altres proteïnes plasmàtiques.

Sempre s'ha de combinar amb GCT i altres immunosupressors (azatioprina, CFM, MMF, etc.) per evitar l'activació -immediatament posterior als canvis plasmàtics- de clons de limfòcits auto-reactius, amb el consegüent efecte rebot en la producció d'autoanticossos patògens.

Amb aquest objectiu, alguns estudis combinen la plasmafèresi amb bolus de metilprednisolona o ciclofosfamida (en aquest últim cas, seguint amb ciclofosfamida oral com a teràpia de manteniment), en qualsevol cas, sempre administrats després dels cicles de recanvi plasmàtic.

Exigeix instal·lacions hospitalàries súper-especialitzades, personal molt qualificat, monitorització continuada i catèter vascular central.

És una tècnica complexa, hospitalària i cara.

Metotrexat (Metotrexato Lederle® comprimidos 2.5 mg)

En dosis baixes inferiors a 17.5 mg/setmana, sembla ser eficaç i tenir un marcat efecte estalviador de GCT. En un estudi americà, dos terços dels malalts tractats van poder abandonar els GCT orals al cap de 6 mesos de l'inici del metotrexat. El seu ús s'ha de reservar per aquells casos de pèmfig on altres agents adjuvants de primera línia estiguin contraindicats (azatioprina o MMF, e.g.).

Tècniques d'immunoabsorció/immunoafèresi (IA) (*Immunosorba®, Fresenius Medical Care)

Aquestes tècniques fan servir columnes amb diverses substàncies amb capacitat d'immobilitzar IgG, entre d'altres proteïnes plasmàtiques. El tractament és similar a una hemodiàlisi: extracció de sang perifèrica, separació de la fracció cel·lular de la plasmàtica, pas del plasma a través de la columna, i retorn del plasma ja "immunoabsorvit" i la fracció cel·lular de nou al torrent circulatori del pacient. D'aquesta forma, aquest és un mètode ràpid d'extreure els autoanticossos patògens circulants, sense necessitat de substitució d'altres proteïnes plasmàtiques (eg, albumina o plasma fresc de donants), a diferència de la plasmafèresi.

Es fan servir diverses substàncies amb aquest objectiu (fenilalanina, triptòfan, IgG d'ovella antiIgG humana, dextrà, proteïna A estafilocòcica*), estant aquesta última la més eficaç en l'extracció d'anticossos circulants. Els estudis més significatius en pèmfig s'han dut a terme amb proteïna A i triptòfan.

Cal sempre tractament simultani amb GCT orals (inicialment a dosis altes) i immunosupressors, per evitar l'efecte rebot.

Una de les pautes últimes utilitzades és la següent (19 sessions d'IA en 10 mesos):

- Fase d'inducció:

- 3 sessions d'IA amb proteïna A (una per dia, en 3 dies consecutius), junt amb metilprednisolona (1.5-2 mg/kg/dia) i azatioprina (dosi ajustada segons nivells de TPMT) o MMF (2 g/dia) si hi ha contraindicació per l'ús de l'anterior.
- Fase de manteniment:
 - Una sessió d'IA setmanal, durant 1 mes.
 - Una sessió d'IA quinzenal, durant 2 mesos.
 - Una sessió d'IA cada 3 setmanes, durant 3 mesos.
 - Una sessió d'IA mensual, durant 4 mesos.

El temps de latència d'acció és molt curt, amb bones respostes clíniques abans d'1 mes, en gairebé la totalitat de malalts tractats. És un tractament molt efectiu quan es desitja una milloria clínica ràpida, però no s'ha demostrat que sigui eficaç en la inducció de remissions definitives.

La IA es pressuposa com un tractament bastant segur, donat que no s'administra cap farmac en el torrent circulatori del pacient, amb toxicitat relacionada amb la tècnica de circulació del plasma a través d'un aparell extracorpori (precaució especial en malalts tractats amb IECA).

És un tractament molt car, hospitalari, que precisa d'instal.lacions i personal especialitzat. Es realitza a través d'un accés venos perifèric.

Fins ara, s'ha fet servir gairebé exclusivament a centres alemanys i japonesos.

Agents biològics: rituximab (MabThera®)

El rituximab és un anticòs monoclonal antiCD20 que produeix una deplecció de limfòcits B perifèrics, pel qual s'utilitza en hemopaties malignes de cèl.lules B i en diverses malalties autoimmunes greus, incloent el pèmfig.

Després de la deplecció inicial, altres cèl.lules B noves reapareixen, però aquest cop amb un fenotip nadiu semblant al que es troba a la sang de cordó umbilical. Aquest canvi de repertori cel.lular B suggereix la supressió de poblacions cel.lulars molt actives (e.g, les auto-reactives), el qual explicaria l'efectivitat a llarg termini del rituximab.

Hi ha diversos estudis en pèmfig, entre els quals destaquem:

1. Una sèrie d'11 malalts tractats amb rituximab i IGIV. La pauta era la següent:
 - a. Inducció (1r mes): un cicle de rituximab (3 infusions setmanals de 375 mg/m² de superfície corporal) més IGIV (dosi total de 2 g/kg de pes, la quarta setmana).
 - b. Manteniment (2n-5è mesos): una infusió única mensual de rituximab i posterior d'IGIV.

Aquesta combinació es va demostrar eficaç en 9/11 pacients, sense aparició d'efectes indesitjables remarcables i amb períodes de remissió llargs.

2. Un assaig més recent en una sèrie de 21 pacients amb PV i PF, demostra que un cicle únic de rituximab (4 infusions setmanals de 375 mg/m² de superfície corporal) s'acompanya d'una taxa de remissions completes del 86% als 3 mesos, amb rebrot de la malaltia en la meitat d'aquests al cap d'una mitjana de gairebé 2 anys. La dosi de GCT orals a l'inici del rituximab es mantingué fins assolir el control de la malaltia, amb reduccions posteriors del 10% de la dosi cada 2 setmanes. En el grup de malalts amb recidiva del pèmfig (n=9), 3 van respondre bé a

GCT tòpics en monoteràpia, 4 a GCT orals a dosi baixa o mitjana, i només 2 van rebre un segon cicle de rituximab. En qualsevol cas, gairebé el 90% de pacients (n=18) estaven lliure de malaltia al cap de 3 anys (8 d'ells, sense rebre cap teràpia). Quant a la toxicitat greu en aquesta sèrie, un dels malalts va desenvolupar una pielonefritis al cap d'un any i un altre va morir de septicèmia als 18 mesos; el malalt amb desenllaç mortal tenia també una artritis reumatoïdal i rebia tractament simultani amb etanercept. Els dos tenien, en el moment de la complicació infecciosa, nivells molt baixos de limfòcits B però concentracions normals d'IgG (IgG que procediria de la secreció per cèl.lules plasmàtiques, que són CD20 negatives), fet que posa en dubte la necessitat d'aquests malalts de rebre tractament complementari amb IGIV a llarg termini (i.e., amb objectiu de *substitució* immunològica humoral).

La seva toxicitat més destacable és: símptomes menors durant la infusió (cefalea, astènia, febre, calfreds, nàusees, etc.), risc augmentat d'infeccions (també oportunistes).

Aquest tractament té un risc de mortalitat important, sobretot degut a infeccions víriques i bacterianes; també s'han descrit casos aïllats de necrosi epidèrmica tòxica i leucoencefalopatia multifocal progressiva. No es coneixen encara els efectes indesitjables a llarg termini.

En base a aquesta toxicitat, l'ús de rituximab deu estar reservat a casos greus de pèmfig refractaris a altres tractaments (GCT i immunosupressors), així com en aquells malalts amb contraindicacions per aquests fàrmacs.

És un tractament molt car.

Tetraciclines i nicotinamida

Es poden utilitzar combinades i junt amb GCT orals en casos lleus de pèmfig. Les dosis recomanades són: nicotinamida 1.5 g/dia amb tetraciclina 2 g/dia (o minociclina 50-200 mg/dia).

La toxicitat més freqüent de la nicotinamida és: flushing i cefalees.

La toxicitat més freqüent de les tetraciclines és: alteracions gastrointestinals, pigmentació definitiva de les dents (evitar en nens, embarassades i dones en lactància), hiperpigmentació a zones on hi havia butllofes (amb minociclina).

El cost d'aquest tractament és molt barat.

Dapsona (Sulfona Oral® Esteve compr. 100 mg)

No hi ha evidència suficient per recomanar l'ús de dapsona en pèmfig.

Fotofèresi extracorpòria

Es fa en cicles de 2 dies consecutius, cada 2-4 setmanes.

L'experiència acumulada és extremadament limitada, i la manca d'estudis en els últims anys fan pensar que la seva efectivitat és discutible. Per tot això, es reserva per aquells casos de pèmfig que no responguin a les teràpies farmacològiques convencionals.

La seva toxicitat més freqüent és: hipovolèmia (durant el procediment).

Exigeix instal.lacions especialitzades que es troben a molts pocs centres hospitalaris del món i personal qualificat.
És una tècnica costosa.

Algoritme terapèutic

1. **Glucocorticoids orals** (sempre, llevat contraindicació formal).
2. **Adició d'agents adjuvants:**
 - a. **Primera línia:** azatioprina, micofenolat mofetil.
 - b. **Segona línia:** metotrexat, ciclofosfamida, IGIV, sals d'or.
 - c. **Tercera línia:** immunoadsorció, rituximab, plasmafèresi.

Ús ocasional, només en casos seleccionats: ciclosporina, glucocorticoids en polsos intravenosos, fotofèresi extracorpòria.

Ús en casos molt severs amb risc vital on calgui una ràpida milloria clínica: plasmafèresi (+/- ciclofosfamida), rituximab, immunoadsorció, ciclofosfamida en bolus endovenós.

Ús en casos lleus: tetraciclins i nicotinamida, dapsona.

Bibliografia

- Harman KE, *et al.* Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149: 926-37.
- Wakelin SH. Handbook of systemic drug treatment in Dermatology. Manson Publishing Ed. London, 2002.
- Chams-Davatchi C, *et al.* Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 622-8.
- Beissert S, *et al.* A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1447-54.
- Mimouni D, *et al.* Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003; 139: 739-42.
- Powell AM, *et al.* An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol* 2003; 149: 138-45.
- Iranzo P, *et al.* Gold: an old drug still working in refractory pemphigus. *J Eur Acad Dermatol* 2007; 21: 902-7.
- Olszewska M, *et al.* Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 85-92.
- Joly P, *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007; 357: 545-52.
- Ahmed AR, *et al.* Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772-9.
- Mentink LF, *et al.* Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. *Arch Dermatol* 2006; 142: 570-6.
- Pasricha JS, *et al.* Intermittent high-dose dexamethasone-cyclophosphamide therapy for pemphigus. *Br J Dermatol* 1988; 119: 73-7.
- Ioannides D, *et al.* Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000; 136: 868-72.
- Harman KE, *et al.* High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol* 1999; 140: 865-74.
- Bystryn JC, *et al.* Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 358-63.
- Bystryn JC, *et al.* IVIG treatment of pemphigus: how it works and how to use it. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1093-8.
- Turner MS, *et al.* The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1058-64.
- Rook AH, *et al.* Treatment of autoimmune disease with extracorporeal photochemotherapy: pemphigus vulgaris – preliminary report. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 647-52.

- Shimanovich I, *et al.* Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoadsorption. Clin Exp Dermatol 2006; 31: 768-74.
- Lüftl M, *et al.* Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber. Br J Dermatol 2003; 149: 598-605.
- Segura S, *et al.* High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases: evaluation of its use in 19 cases. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 960-7.

Barcelona, 15 de desembre de 2007