

## Terapia con inmunoglobulinas intravenosas: medición seriada mediante ELISA de anticuerpos antidesmogleína 1 y 3 en tres pacientes con pénfigo vulgar

R. Suárez-Fernández<sup>a</sup>, I. Longo<sup>a</sup>, J. A. Avilés<sup>a</sup>, C. Bueno<sup>a</sup>, M. Rodríguez-Mahou<sup>b</sup> y P. Lázaro<sup>a</sup>  
 Servicios de <sup>a</sup>Dermatología e <sup>b</sup>Inmunología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

**La terapia con inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) es utilizada en los últimos años en pacientes con enfermedades ampollosas autoinmunes resistentes a la terapia convencional. Su mecanismo de acción, no bien conocido, supone un amplio espectro de inmunorregulación. En los últimos 5 años se han publicado varios trabajos en pacientes con pénfigo vulgar resistente con un beneficio clínico y serológico en el 80%-90% de los casos.**

Presentamos 3 casos de pénfigo vulgar con determinación seriada mediante la técnica de ELISA de anticuerpos antidesmogleína 1 y 3 (AcDsG1 y AcDsG3) durante un período de 8 meses en los que, a pesar de la mejoría clínica, no se objetivó disminución significativa en la concentración de anticuerpos. La terapia con IgIV, aun con beneficio clínico, no disminuyó en nuestros pacientes las cifras de anticuerpos y por ello debería quizá combinarse con inmunosupresores que inhiban la producción de anticuerpos patógenos.

**PALABRAS CLAVE:** pénfigo vulgar, inmunoglobulinas intravenosas, desmogleína.

Suárez-Fernández R, Longo I, Avilés JA, Bueno C, Rodríguez-Mahou M, Lázaro P. *Terapia con inmunoglobulinas intravenosas: medición seriada mediante ELISA de anticuerpos antidesmogleína 1 y 3 en tres pacientes con pénfigo vulgar*. *Rev Clin Esp.* 2006; 206(10):499-503.

### Introducción

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa autoinmune caracterizada por una pérdida de cohesión entre queratinocitos mediante un mecanismo de acantólisis. Las terapias empleadas son muy variadas, aunque se admite que la corticoterapia es el tratamiento inicial. En algunos casos, bien para poder disminuir la dosis, bien por no poder utilizar estos fármacos, se asocian otras terapias como azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, anti-CD20, plasmaféresis, fotoféresis extracorpórea o, últimamente, inmunoglobulinas intravenosas (IgIV).

Intravenous immunoglobulin therapy: ELISA measurement of antidesmogleins 1 and 3 in three patients with pemphigus vulgaris

Intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) has been used in the treatment of autoimmune bullous diseases unresponsive to conventional therapy in recent years. The action mechanism, which is not well known, suggests a wide spectrum of immunoregulation. In the last five years, several studies on patients with unresponsive pemphigus vulgaris with a clinical and serological outcome after IVIg administration in 80%-90% of cases have been published. We report the case of 3 patients with pemphigus vulgaris in whom we measured autoantibody titers to desmoglein 3 and 1 during 8 months. In spite of the clinical improvement, no significant decrease in antibody concentration was observed. Therapy with IVIg, although it has clinical benefit, did not decrease antibody values in our patients and thus it may need to be combined with immunosuppressant that inhibit pathogen antibody production.

**KEY WORDS:** pemphigus vulgaris, intravenous immunoglobulin, desmoglein.

La técnica de ELISA permite detectar en suero anticuerpos patógenos antidesmogleína 3 (AcDsG3) en casos de pénfigo vulgar con afectación mucosa, o antidesmogleína 1 (AcDsG1) y 3 si la afectación es mucocutánea. No existen apenas referencias en la literatura que realicen una medición seriada de AcDsG1 y 3 en los casos tratados con IgIV, y menos aún justo antes y después de cada ciclo de inmunoglobulinas.

### Material y métodos

Nuestros datos fueron recogidos en tres pacientes con pénfigo vulgar resistente a otros tratamientos. Se trataba de dos mujeres (68 y 40 años) y un hombre (55 años) que habían sido diagnosticados de pénfigo vulgar mediante datos clínicos, histopatológicos (acantólisis suprabasal), depósito de inmunoglobulina G (IgG) en la inmunofluorescencia directa, inmunofluorescencia indirecta >1/10 en esófago de mono, positividad de ELISA frente a AcDsG3 o 1 y 3.

Correspondencia: R. Suárez Fernández.  
 C./ Maiquez 6, 2.º B.  
 28009 Madrid. España.  
 Correo electrónico: ricsuarez@yahoo.es  
 Aceptado para su publicación el 29 de julio de 2005.

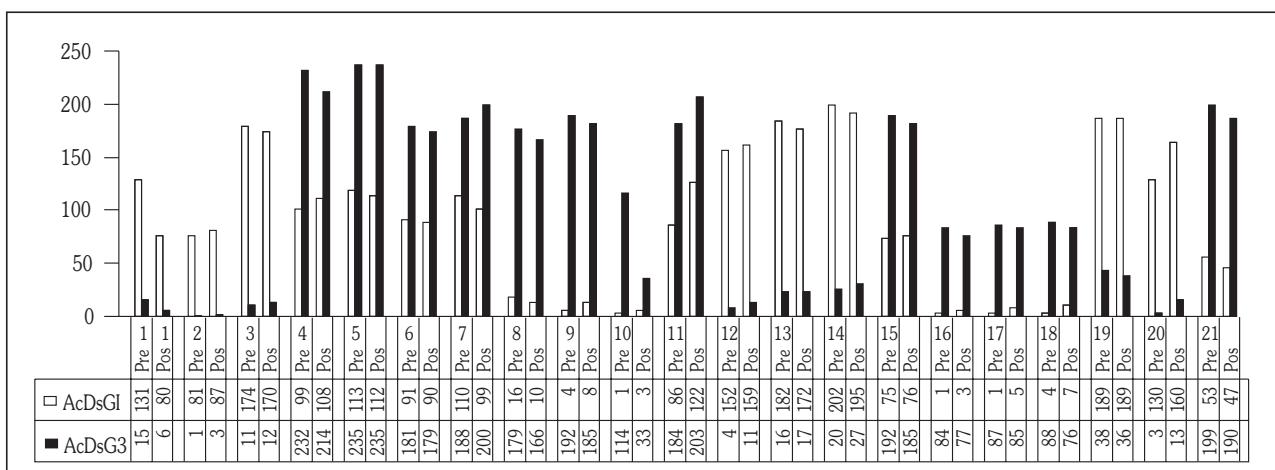


Fig. 1. Medición por ELISA de anticuerpos patógenos antidesmogleína (AcDsG) 1 y 3 antes y después de cada ciclo de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV).

Todos ellos habían sido tratados con corticoterapia > 1,5 mg/kg/día durante 6 semanas, azatioprina 1,5 mg/kg/d 8 semanas, ciclofosfamida 1,5 mg/kg/d y al menos 3 ciclos de 5 sesiones por ciclo de plasmaférésis, sin haber conseguido un control de la enfermedad, ya que los tres pacientes seguían presentando lesiones activas tanto en mucosas como en superficie cutánea.

Durante el estudio se valoró clínicamente a los pacientes calculando la superficie corporal y mucosa afecta en cada momento de medición de anticuerpos.

#### Terapia con IgIV

Realizamos previamente a todos los pacientes un hemograma, bioquímica con glucemia, creatinina, urea, ácido úrico, transaminasas, crioglobulinas, serología de hepatitis, inmunoglobulinas incluida IgA. Previamente a la administración de IgIV se administraba paracetamol y antihistamínicos. No se modificó el tratamiento que estaban recibiendo en ese momento. La dosis de IgIV (Flebogamma® iv Instituto Grifols, Barcelona, viales de 10 g/200 ml) fue 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos, y repetición del ciclo cada mes (o cada 2 si la mejoría clínica así lo permitía), total 8 meses.

#### Medición de anticuerpos (AcDsG1 y 3) mediante ELISA

En cada ciclo, el día antes y el día después, medimos la cifra de AcDsG1 y AcDsG3 mediante el preparado comercial Mesacup DsG1 y 3, ELISA test, Rhigene Icc, Medical and Biological Laboratorios LTD, Les Plaines IC. Asimismo se valoró clínicamente a los pacientes antes y después de cada ciclo recogiendo el dato del porcentaje de piel afecta o cm<sup>2</sup> de mucosa con lesiones activas. Los valores de descenso en la cifra de anticuerpos fueron evaluados mediante la prueba de la «t» de Student.

#### Resultados

Las cifras de AcDsG1 y 3 obtenidos antes y después de cada ciclo con IgIV, así como las gráficas continuadas de los pacientes se muestran en las figuras 1, 2, 3 y 4.

En las 21 ocasiones en que medimos los anticuerpos pre y postterapia con IgIV no se obtuvo una reducción significativa inmediata. En cuanto a la clínica que presentaban los pacientes pre y postciclo de IgIV se pu-

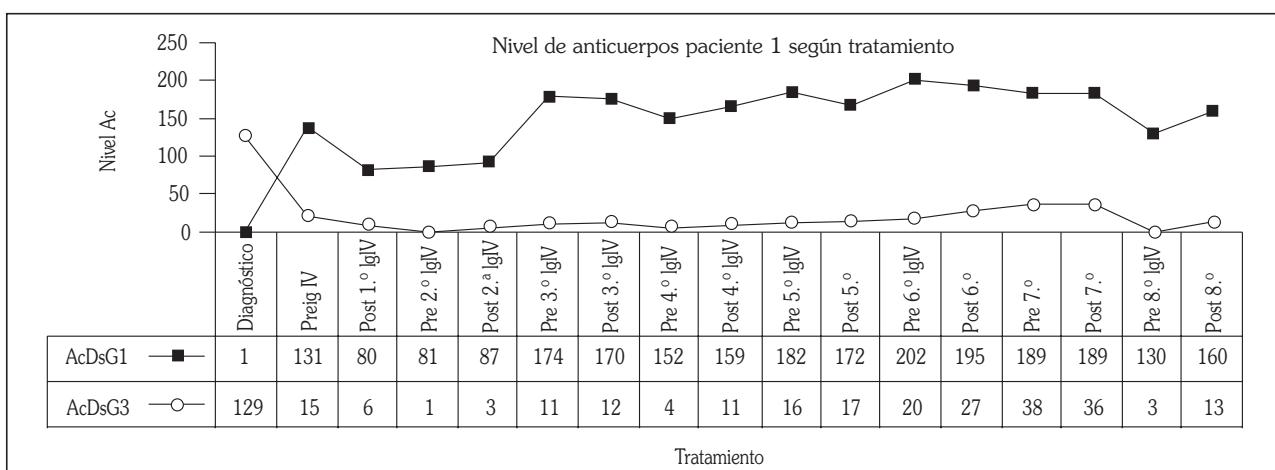
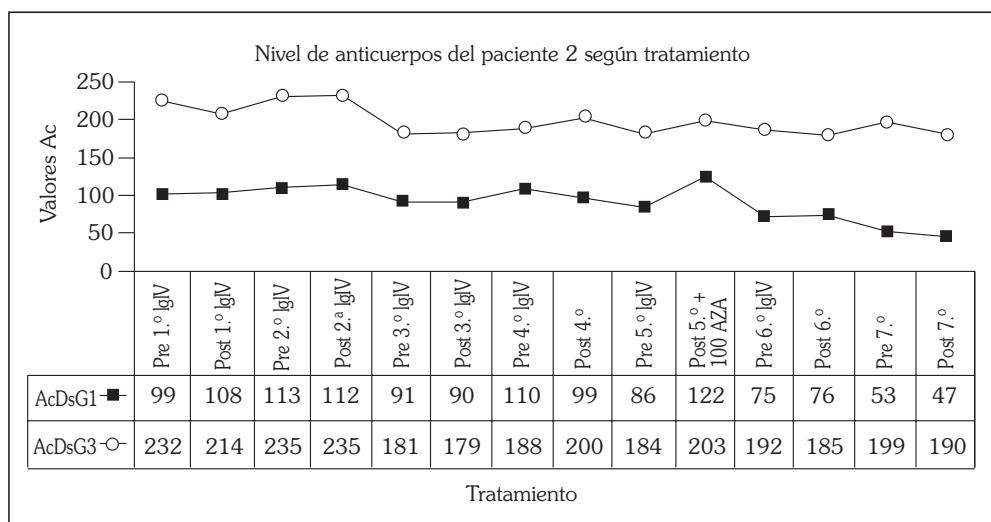


Fig. 2. Medición seriada a lo largo de los ciclos de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) de anticuerpos patógenos antidesmogleína (AcDsG) 1 y 3. Paciente 1.



do constatar una reducción en la aparición de nuevas lesiones con una tendencia a la cicatrización de las ampollas y erosiones que presentaban. No hubo efectos secundarios en ningún ciclo de IgIV. Si observamos las gráficas individuales de los pacientes vemos una reducción en la concentración de AcDsG en el paciente 3 a partir del tercer ciclo. Este paciente, a pesar de tener aún cifras moderadamente altas de AcDsG3, apenas presenta lesiones. El paciente 2 obtuvo una mejoría en la cifra de AcDsG a partir del quinto ciclo, coincidiendo con la administración desde 3 semanas antes de un inmunosupresor (azatioprina 2 mg/kg/d) (fig. 5).

## Discusión

El pénfigo vulgar es la forma más frecuente de pénfigo (hasta un 70% de los casos). Sin embargo, esta patología es muy infrecuente (1,6 casos/1.000.000 habitantes/año) y por eso las series son cortas. Se trata de una enfermedad autoinmune, cuyo antígeno es una glucoproteína de 130 kD llamada desmogleína 3. Esta pro-

teína está localizada en el desmosoma de la unión intercelular de la epidermis. En un 50% de los casos aparece otro antígeno implicado: la desmogleína 1, localizada también en el desmosoma. Desde 1998 se puede determinar la presencia de los anticuerpos antidesmogleína 1 y 3 mediante la técnica de ELISA.

Clínicamente comienza en un 70% de los casos con afectación de mucosas, sobre todo oral, donde se observan erosiones dolorosas. Posteriormente aparecen las ampollas frágiles en piel, sobre todo a nivel de tórax y cuero cabelludo. El rozamiento de la piel produce una rotura epidérmica (signo de Nikolsky). La presencia de lesiones mucosas se asocia a la aparición de AcDsG3 mientras que las lesiones en piel se relacionan con la medición en suero de AcDsG1.

El diagnóstico se basa en la biopsia de una lesión reciente ampollosa junto a inmunofluorescencia directa de la piel para detectar anticuerpos depositados. En suero, clásicamente, medimos por inmunofluorescencia indirecta la presencia de anticuerpos «antisustancia intercelular». La concentración de estos anticuerpos se relaciona con la situación clínica del paciente. La

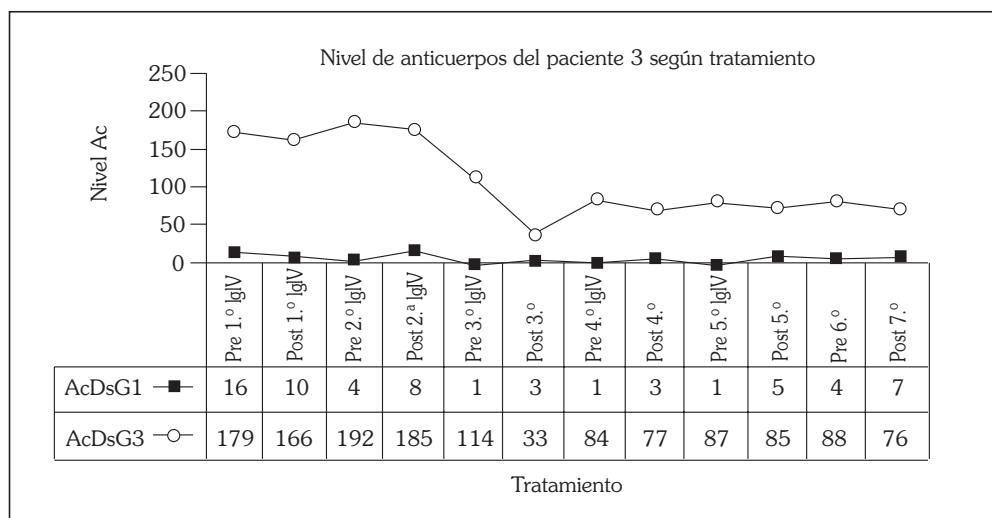


Fig. 4. Medición seriada a lo largo de los ciclos de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) de anticuerpos patógenos antidesmogleína (AcDsG) 1 y 3. Paciente 3.



Fig.5. Paciente 2 antes de terapia con inmunoglobulinas intravenosas.

inmunofluorescencia indirecta presenta una sensibilidad del 70%-80%. La técnica de ELISA mide los AcDsG1 y 3 con una sensibilidad del 98% y también es paralela a la gravedad clínica de los pacientes. La terapia fundamental del pénfigo continúan siendo los corticoides a dosis altas (1-2 mg/kg/día de prednisona o el equivalente, o en pulsos de 3 días de 0,5-1 g de metilprednisolona). Casi siempre se asocian inmunosupresores tipo azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, etc.; esto permite una reducción en la dosis de corticoides requeridos para el mantenimiento del control de la enfermedad.

Las IgIV han aparecido en el arsenal terapéutico contra las enfermedades ampollosas autoinmunes, incluidos casos de pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoides, enfermedad IgA lineal, etc., los últimos años. Se obtienen del suero de 1.000-15.000 donantes<sup>1</sup> mediante fraccionamiento con etanol frío del plasma. En estos sueros donantes se descarta presencia de virus de la hepatitis B (VHB), de la C (VHC), así como de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 y tipo 2, y sífilis. La inactivación de posibles virus se realiza mediante pepsina, modificación del pH, disolventes, detergentes y pasteurización.

Aunque su indicación es cada vez más variada, estas IgIV son empleadas fundamentalmente en inmunodeficiencias primarias y secundarias, enfermedad injerto contra huésped, púrpura trombopénica, sida infantil, enfermedad de Kawasaki, dermatomiositis y necrólisis

epidérmica tóxica. En cuanto al pénfigo vulgar, en el año 2003 habían sido publicados 53 casos de pacientes en los que el empleo de IgIV había sido beneficioso<sup>2</sup>.

El mecanismo de acción exacto no se conoce completamente, pero se han implicado varios métodos de actuación que podrían operar en conjunto o de forma aislada. Así se han observado interacciones con el receptor Fc o con la región variable F(ab')2 de las Ig, reducción en el título de anticuerpos patógenos mediante eliminación de inmunocomplejos o por acción antiidiotípica, modificación en citoquinas circulantes, catabolismo aumentado de las inmunoglobulinas, alteración en la apoptosis, neutralización de toxinas, mayor sensibilidad al efecto de los corticoides<sup>3,4</sup> y bloqueo del ligando Fas<sup>5,6</sup>. Sabemos que la vida media de las inmunoglobulinas es de unas 3 semanas, por ello su administración debe ser repetida cada 3 ó 4 semanas<sup>7</sup>.

El empleo en los pacientes con pénfigo vulgar data de los últimos años, sobre todo en casos de pénfigo resistente a terapias habituales (corticoides o inmunosupresores) o con contraindicaciones para dichos tratamientos<sup>8</sup>. Suele ir asociado a corticoides y se ha obtenido beneficio en el 81%-93% de los pacientes, sobre todo a partir del segundo-tercer ciclo, aunque en ocasiones se debe mantener >30 ciclos<sup>9</sup>. El método de empleo ha quedado ya consensuado<sup>2</sup>.

Deben ser pacientes que no han respondido a terapia con corticoides 1 mg/kg/d durante 6 semanas o que presentan efectos secundarios importantes o contraindicación para el empleo de dicha terapia. Antes de los ciclos se debe medir la IgA, ya que un déficit de la misma (1/500 pacientes) puede provocar un shock anafiláctico debido a la presencia de IgA en el preparado de inmunoglobulinas. La dosis es de 2 g/kg por ciclo distribuido en 3 ó 5 días y administrado en infusión lenta (5-6 horas). Los ciclos se repiten mensualmente hasta lograr el control de la enfermedad para posteriormente espaciarlos progresivamente<sup>10</sup> hasta no necesitar repetirlos en 16 semanas.

Los efectos secundarios son poco frecuentes y generalmente autolimitados. Pueden aparecer cefaleas, lumbalgias, escalofríos, enrojecimiento facial, fiebre, hipertensión arterial, mialgias, náuseas, y mucho menos frecuentemente meningitis aséptica, procesos trombóticos, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca congestiva<sup>11</sup>, sin olvidar la posible transmisión de patógenos no detectables en la actualidad.

La medición de anticuerpos en relación con los ciclos de IgIV no ha sido documentada en la bibliografía salvo raras excepciones<sup>12,13</sup>. En estos artículos se detecta una reducción en la cifra de anticuerpos medidos por ELISA, sobre todo a partir del cuarto-quinto ciclo. El presente trabajo analiza mediante ELISA las cifras de AcDsG1 y 3 antes y después de cada ciclo de IgIV y no detecta una disminución en la cifra de anticuerpos, medidos hasta el final del octavo mes. En realidad no esperábamos reducción en la cifra inmediata de anticuerpos dado que no es una técnica aferética, pero dado que el mecanismo de acción de las IgIV es múltiple, obtuvimos este dato para comprobar que no se destruían los anticuerpos inmediatamente. Tampoco disminuían los anticuerpos significativamente a lo

largo de los ciclos salvo si asociamos un inmunosupresor «clásico» (figs. 2, 3 y 4).

En el paciente 3, con pocas lesiones clínicas y concentración elevada de AcDsG3, la explicación se basa en que la técnica de ELISA detecta anticuerpos contra todo el antígeno-desmogleína completo, aunque la zona patógena es la aminoterminal extracelular. Sin embargo, sí constata una disminución en la afectación clínica de los pacientes, mantenida si se asocia un inmunosupresor. Esta situación nos ayudaría al control agudo de la enfermedad ampollosa en los casos en los que no pudieramos utilizar corticoterapia a altas dosis o la situación clínica del paciente tampoco nos permitiera el empleo de plasmaféresis para la eliminación rápida de anticuerpos. Todo ello considerando que las series de una patología tan infrecuente son muy cortas, como ocurre en este caso. Dado el mecanismo de acción variado, probablemente actuando a nivel de bloqueo de anticuerpos circulantes, propondríamos, en casos de resistencia a otras terapias, el empleo de IgIV que paralizarían la actividad de los anticuerpos, junto a terapia inmunosupresora (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, etc.) que inhibiría la propia formación de los anticuerpos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jolles S. High dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Immunol.* 2002;129:385-9.
2. Ahmed R, Dahl M. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol.* 2003;139:1051-59.
3. Kazatchkine MD, Kqueri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Eng J Med.* 2001;345:747-55.
4. Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed R. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 2002;138:1158-62.
5. Simon HU, Spath PJ. Intravenous immunoglobulins-mechanisms of action. *Allergy.* 2003;58:543-52.
6. Ibáñez C, Montoro JB. IVIG preparations and autoimmune disorders: mechanisms of action. *Curr Pharm Biotechnol.* 2003;4:239-43.
7. Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology.* 2002;24:s28-32.
8. Engineer A, Bhol KC, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulin in management of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1049-57.
9. Dahl M, Bridges A. IVIG: fighting antibodies with antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:775-83.
10. Ahmed AR. IVIG in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppression treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:679-90.
11. Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol.* 1998;134:80-6.
12. Sami N, Bhol K, Ahmed AR. Influence of IVIG therapy on autoantibody titers to desmoglein 1 in patients with pemphigus foliaceous. *Clin Immunol.* 2002;105:192-8.
13. Sami N, Bhol K, Ahmed AR. Influence of IVIG on autoantibody titers to desmoglein 3 and 1 in pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2003;13:377-81.