

### DOENÇAS BOLHOSAS AUTOIMUNES

Álvaro António Martins dos Santos Soares Moreira<sup>1</sup>, Olga Cristina Soares Ferreira Rodrigues<sup>2</sup>, Alberto Joaquim Vieira Mota<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aluno do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto/Student of the 6th Year of the Master in Medicine of Medical School of Oporto University

<sup>2</sup>Assistente Convidado do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Departamento de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto/Invited Professor of the Dermatology Department of Medical School of Oporto University

<sup>3</sup>Professor Auxiliar do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Departamento de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto/ Professor of the Dermatology Department of Medical School of Oporto University, Porto, Portugal

**RESUMO** – As doenças bolhosas autoimunes incluem dois grandes grupos: aquelas que resultam de autoanticorpos contra proteínas dos desmossomas e as que estão associadas a autoanticorpos contra componentes moleculares da membrana basal. Dentro do primeiro grupo vamos abordar o pênfigo vulgar, o pênfigo foliáceo, o pênfigo paraneoplásico e o pênfigo por IgA. No segundo grupo, falamos do penfigóide bolhoso, do penfigóide cicatricial e do penfigóide gestacional. Para cada uma destas patologias, é descrita a etiologia, a fisiopatologia e as manifestações clínicas. Posteriormente aprofundam-se os tópicos do diagnóstico, tratamento e prognóstico destas sete doenças em conjunto.

**PALAVRAS-CHAVE** – Doenças bolhosas autoimunes; Pênfigo; Penfigóide bolhoso; Penfigóide cicatricial; Penfigóide gestacional.

---

### AUTOIMMUNE BLISTERING DISEASES

**ABSTRACT** – The autoimmune blistering diseases include two major groups, those that result from autoantibodies against desmosome proteins and those that are associated with autoantibodies against molecular components of the basement membrane. Within the first group we address pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, paraneoplastic pemphigus and IgA pemphigus. Within the second, we explore bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid and gestational pemphigoid. For each of these pathologies we describe the etiology, pathophysiology and clinical manifestations. Further on we delve into the topics of diagnosis, treatment and prognosis of these seven diseases together.

**KEY-WORDS** – Skin diseases, vesiculobullous; Pemphigus; Pemphigoid, bullous; Pemphigoid, Benign mucous membrane; Pemphigoid gestationis.

**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.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Maio/May 2013; Aceite/Accepted – Junho/June 2013

## Artigo de Revisão

### Correspondência:

Dr. Álvaro António Martins dos Santos Soares Moreira  
Rua João Grave 125 H. 24  
4150-428 Porto, Portugal  
E-mail: alvarosoaresmoreira@gmail.com

### INTRODUÇÃO

As doenças bolhosas autoimunes resultam de uma resposta imunológica de tipo celular a componentes de moléculas de adesão intercelular dos desmossomas ou da membrana basal.

No primeiro caso temos os pênfigos, que estão associados a autoanticorpos para as proteínas dos desmossomas. Nestas patologias, os autoanticorpos provocam acantólise e formação de bolhas intraepidérmicas por perturbarem diretamente a função desmossómica.

Já as doenças bolhosas autoimunes que resultam de autoanticorpos contra componentes moleculares da membrana basal incluem os penfigóides. Neste caso, a ativação do complemento pelos autoanticorpos leva a um infiltrado celular inflamatório que perturba a zona da membrana basal e que auxilia na formação de vesículas subepidérmicas.

A apresentação clínica das doenças bolhosas autoimunes é frequentemente característica, mas não patognomónica, sendo que, por vezes, diferentes doenças bolhosas autoimunes sobrepõem as suas apresentações clínicas. O diagnóstico é baseado na avaliação dos achados clínicos e histopatológicos e, fundamentalmente, na imunofluorescência directa (IFD) e indirecta (IFI).

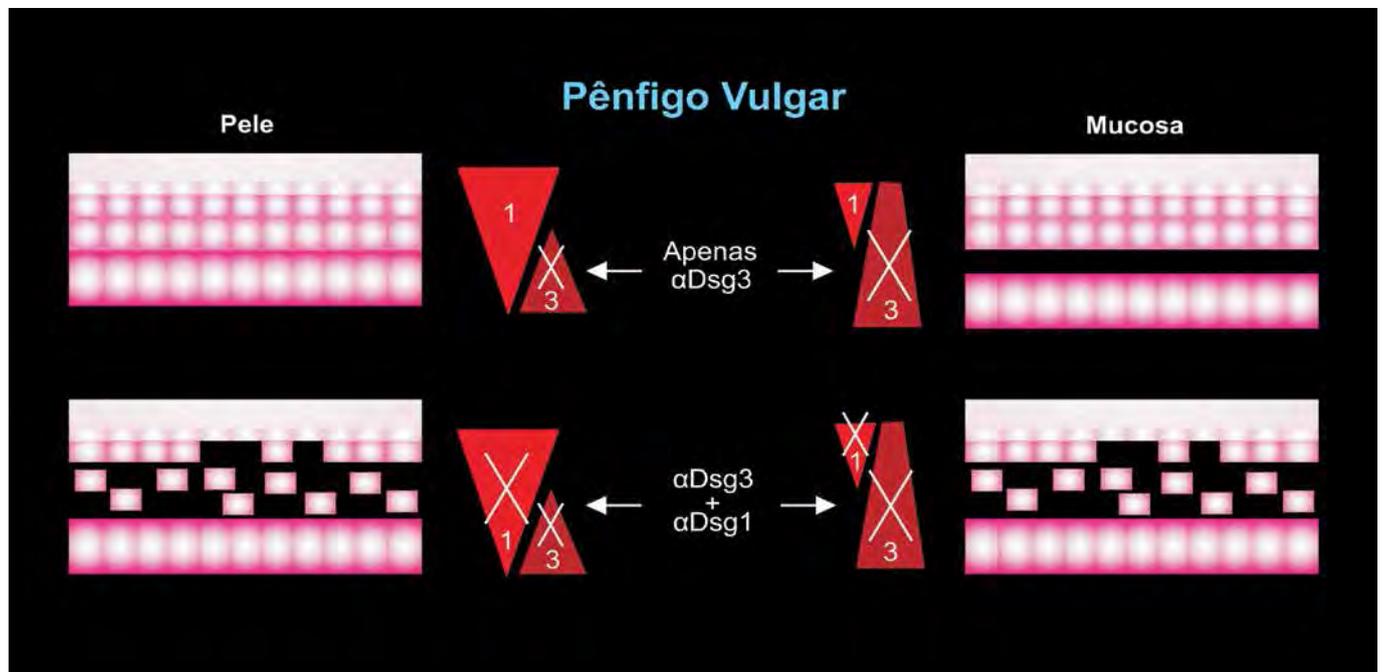
Durante as últimas décadas, a mortalidade por doenças bolhosas autoimunes diminuiu significativamente, o que se deveu fundamentalmente ao advento da corticoterapia. Atualmente, a morbidade resulta sobretudo da imunossupressão instituída no tratamento.

### PÊNFIGO VULGAR

O pênfigo vulgar (PV) não exhibe predominância de género e a idade de início dos sintomas é habitualmente entre os 50 e os 60 anos, estando descrita uma maior prevalência em indivíduos mediterrânicos.

O antigénio mais frequente no PV é a desmogleína 3 (Dsg3), uma caderina desmossómica envolvida na adesão intercelular de queratinócitos das camadas suprabasais da epiderme; a desmogleína 1 (Dsg1)

também pode ser um antigénio adicional reconhecido. A ligação dos autoanticorpos aos antigénios é suficiente para provocar a perda de adesão entre os queratinócitos e, conseqüentemente, a formação de bolhas. A inativação genética da Dsg3 em ratinhos provoca lesões semelhantes às dos doentes com PV e ratinhos imunizados com Dsg3 produzem anticorpos patogénicos capazes de causar acantólise em culturas de pele de prepúcio humano e em ratinhos recém-nascidos, o que demonstra o papel central deste antigénio na fisiopatologia do PV<sup>1,2</sup>. Existem vários estudos na literatura que sugerem que alguns alelos dos genes HLA conferem uma maior susceptibilidade para a doença. De facto, Miyagawa *et al*, mostraram que alelos do gene HLA-B15 se encontraram significativamente aumentados em comparação aos indivíduos controlo saudáveis<sup>3</sup>. Um outro estudo mostrou que os genes HLA-B35, B44, CW4, DR4, DQ4 e DQ8 podem ser responsáveis por um aumento da susceptibilidade ao PV, enquanto os genes HLA-DR11, DQ7 e DQ2 parecem ter um papel protetor<sup>4</sup>. Foi demonstrado que os autoanticorpos do PV induzem apoptose em células epidérmicas e sabe-se também que os queratinócitos senescentes são mais susceptíveis à apoptose mediada por anticorpos comparativamente aos queratinócitos mais jovens, o que propõe uma explicação para a idade tardia de início dos sintomas do PV<sup>5,6</sup>. A presença de anticorpos para a Dsg3 está associada a doença da mucosa oral, enquanto a presença de autoanticorpos tanto para a Dsg3 como para a Dsg1 está associada a lesões cutâneo-mucosas<sup>1</sup>, o que é explicado pela teoria da compensação das desmogleínas (Fig. 1). Esta explica a localização das bolhas na pele e nas mucosas, bem como a sua localização histológica. Nos estádios iniciais do PV há apenas autoanticorpos para a Dsg3, que provocam bolhas suprabasais nas mucosas, onde a Dsg3 não é compensada pela Dsg1. Contudo, no pênfigo com lesões cutâneo-mucosas, há anticorpos contra as duas isoformas da desmogleína e as bolhas desenvolvem-se tanto na pele como nas mucosas. As bolhas continuam a ser suprabasais, provavelmente porque os anticorpos difundem-se da derme e interferem primeiro com a função dos desmossomas na base da epiderme<sup>2</sup>.



**Fig 1** - Bolhas suprabasais apenas na mucosa quando há autoanticorpos unicamente contra a Dsg3 e bolhas suprabasais na pele e na mucosa quando há autoanticorpos contra as duas isoformas da desmogleína.

Um estudo de 2003 mostrou que entre os doentes que apenas exibiam lesões cutâneas, 29% não tinham anti-Dsg1, enquanto 28% daqueles com anti-Dsg1 positivo tinham lesões da mucosa oral<sup>3</sup>, o que sugere que outros factores, para além dos anticorpos, estejam envolvidos na distribuição das lesões.

O PV manifesta-se por múltiplas lesões erosivas dolorosas e bolhas flácidas da pele e das mucosas, particularmente da mucosa oral. O envolvimento da mucosa é muito frequente e as lesões cutâneas distribuem-se pela face, couro cabeludo, pescoço, esterno, axilas, regiões inguinal e periumbilical, assim como em áreas de pressão<sup>4</sup>. Estão descritos doentes com lesões verrucosas, sobretudo palmares e periungueais<sup>5</sup>, e outros com distribuição das lesões limitada ao pescoço e face<sup>6</sup>.

### PÊNFIGO FOLIÁCEO

A idade de início dos sintomas do pênfigo foliáceo (PF) situa-se na sexta década de vida, não havendo diferenças significativas na incidência entre os dois sexos. O PF em crianças é muito raro e tende a seguir um curso benigno autolimitado<sup>7</sup>. Existe uma forma endémica de PF no Brasil, designada "fogo selvagem", que tem um início mais precoce de sintomatologia, na terceira

década de vida. Para além desta forma endémica do Brasil, foi descrita mais recentemente uma área endémica na Tunísia, com prevalência alta em mulheres jovens<sup>8</sup>.

Nesta patologia, existe depósito intercelular de autoanticorpos IgG, sendo o antígeno reconhecido a Dsg1, uma caderina desmossómica envolvida na adesão intercelular entre os queratinócitos das camadas mais superficiais da epiderme. A inativação de Dsg1 por toxina exfoliativa A de *S. aureus* em ratinhos neonatais causou lesões semelhantes às de PF e ratinhos neonatais injetados com IgG de PF desenvolveram bolhas, o que indica que esta isoforma da desmogleína tem um papel crucial na fisiopatologia desta doença<sup>9,10</sup>. O anticorpo para a Dsg1 liga-se ao longo de toda a epiderme da pele, contudo as bolhas têm uma localização apenas subcórnea. Este paradoxo é explicado também pela compensação das desmogleínas (Fig. 2). No PF os anticorpos contra a Dsg1 provocam acantólise apenas na epiderme superficial, uma vez que na zona mais profunda e nas membranas mucosas a Dsg3 compensa a perda de função da Dsg1<sup>2</sup>.

O PF caracteriza-se clinicamente por bolhas flácidas e erosões. O envolvimento das mucosas é muito raro e as lesões cutâneas distribuem-se pelo couro cabeludo, face, parte superior do tórax e dorso<sup>4</sup>. Foi descrito um

## Artigo de Revisão



Fig 2 - Bolhas subcórneas na pele, sem alterações na mucosa.

caso de um doente com PF com 8 anos de evolução que desenvolveu lesões eruptivas semelhantes a queratoses seborreicas, mas em que a histologia e IFD eram consistentes com PF<sup>11</sup>.

### PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO

O pênfigo paraneoplásico (PPN) é um distúrbio mucocutâneo que surge no contexto de neoplasias benignas ou malignas e que geralmente se manifesta na sétima década de vida. As neoplasias mais frequentemente associadas são o linfoma não-Hodgkin, a leucemia linfocítica crônica e a doença de Castleman. Contudo, foram ainda descritos casos de associação a neoplasias sólidas, nomeadamente carcinomas hepatocelular, uterinos, renais e do pulmão<sup>12-15</sup>.

IgGs e factores do complemento são depositados na superfície de células epiteliais e ao longo da membrana basal. As técnicas de imunoprecipitação permitiram a identificação de diversos antígenios, como a desmoplaquina 1, BPAG1 e BPAG2, desmoplaquina 2, envoplaquina e periplaquina. Mais recentemente foram identificados outros antígenios, como a plectina, Dsg1 e Dsg3. Na maioria dos estudos verificou-se que não existe relação entre o fenótipo e os diferentes auto-anticorpos<sup>16</sup>.

Clinicamente os doentes têm erosões extremamente dolorosas das mucosas e lesões polimórficas na pele. O envolvimento da mucosa é comum e as lesões cutâneas distribuem-se pela parte superior do tronco, cabeça e pescoço e parte proximal das extremidades<sup>4</sup>. O PPN apresenta-se frequentemente como estomatite da mucosa oral e dos lábios que não responde ao tratamento convencional instituído nas doenças bolhosas autoimunes. As lesões cutâneas incluem bolhas e erosões que mimetizam outras doenças bolhosas como PV, eritema multiforme, penfigóide bolhoso, líquen plano

penfigóide e doença do enxerto contra hospedeiro<sup>17</sup>. Alguns doentes apresentam atingimento pulmonar, que pode culminar em insuficiência respiratória fatal em cerca de 30% dos doentes<sup>18</sup>.

### PÊNFIGO POR IGA

O pênfigo por IgA é uma doença vesico-pustulosa intraepidérmica pouco comum, com apenas 80 casos descritos na literatura desde 1979. A doença caracteriza-se por depósitos epidérmicos intercelulares de IgA.

Histologicamente divide-se nos subtipos dermatose pustular subcórnea (DPS) e neutrofílico intraepidérmico (NI). O soro de uma pequena percentagem dos doentes com pênfigo por IgA subtipo NI contém anti-IgA para os antígenios clássicos do pênfigo: Dsg1 e Dsg3<sup>19</sup>. Contudo, na maioria dos casos não existem anticorpos para nenhuma caderina desmossómica. Estudos mais recentes sugerem que uma proteína transmembranar desmossómica pode ser o antígeno no subtipo NI do pênfigo por IgA, enquanto a desmocolina 1 é apontada como sendo o antígeno reconhecido no subtipo DPS<sup>20,21</sup>. Existem casos do subtipo DPS que estão descritos como tendo sido induzidos por fármacos, nomeadamente por compostos que contém tiol, tal como o eurotiomalato de sódio, usado na terapêutica da artrite reumatóide. Por este motivo, Kishimoto *et al*, propuseram a hipótese de que uma doença inflamatória subjacente pode contribuir para o aparecimento da doença<sup>22</sup>.

As lesões primárias são vesículas flácidas sobre que coalescem e rebentam, originando erosões circulares e anulares. Estas desaparecem sem deixar cicatriz e o envolvimento da mucosa é raro. As lesões cutâneas distribuem-se mais frequentemente pela face, couro cabeludo, axilas, virilhas, tronco, parte proximal das extremidades e abdómen<sup>4,23</sup>. A doença tem habitualmente um curso crónico benigno com períodos agudos de agravamento clínico.

## Artigo de Revisão

### PENFIGÓIDE BOLHOSO

O penfigóide bolhoso (PB) é a doença bolhosa autoimune mais comum no ocidente, com uma incidência estimada de 6 a 7 casos por milhão por ano, atingindo preferencialmente idosos.

A formação de bolhas resulta de autoanticorpos contra os antígenos BPAG1 e BPAG2. O BPAG1 é um antígeno de localização hemidesmossómica intracelular, de baixa correlação com a actividade da doença e baixa presença na IFI. Por sua vez o BPAG2 tem localização na transmembrana hemidesmossómica (lâmina lúcida), tem alta correlação com a actividade da doença e está presente até 70% no soro do doente. Os níveis de IgG contra a porção terminal NH2 do domínio extracelular do BPAG2 refletem a severidade da doença, o que revela que o terminal NH2 é crítico na patogénese do PB<sup>24</sup>. O complexo antígeno-anticorpo ativa o sistema do complemento, resultando no recrutamento de eosinófilos e neutrófilos. É de salientar que no PB os anticorpos IgG e IgE partilham a mesma especificidade antigénica e que a desgranulação dos basófilos e mastócitos específica de antígeno sugere um mecanismo pelo qual a IgE pode contribuir para a formação de bolhas<sup>25</sup>.

Tipicamente os doentes apresentam largas bolhas tensas com distribuição preferencial nas áreas flexoras, sendo também frequentes lesões urticariformes.

### PENFIGÓIDE CICATRICIAL

O penfigóide cicatricial (PC) afecta sobretudo os idosos, existindo um risco 1.5 a 2 vezes maior no sexo feminino<sup>2</sup>.

Os doentes com PC produzem anticorpos para diferentes antígenos da zona da membrana basal epitelial, incluindo o domínio C-terminal do BPAG2, a integrina  $\beta 4$  e a laminina 5, sendo o primeiro mais frequente. A presença de anticorpos simultaneamente de classes IgG e IgA está associada a doença recalcitrante<sup>26,27</sup>.

Os achados clínicos mais comuns são a gengivite descamativa, erosões orais, inflamação da conjuntiva e aderências. As lesões cutâneas, quando presentes, são discretas e ocorrem na cabeça e parte superior do tronco. Pode ainda ocorrer envolvimento ocular, genital, nasofaríngeo, esofágico e laríngeo, associados a pior prognóstico, uma vez que a cicatrização nestas zonas pode levar à perda de função<sup>28</sup>.

### PENFIGÓIDE GESTACIONAL

O penfigóide gestacional (PG) é uma doença bolhosa autoimune subepidérmica rara, de início agudo, que ocorre durante o segundo trimestre da gestação ou até no pós-parto imediato.

Tem sido descrita uma associação desta patologia a determinados haplótipos do HLA, nomeadamente HLA-DR3 e DR4 maternos, que curiosamente estão ambos presentes em 50% das doentes. Vale a pena salientar, contudo, que a presença destes alelos, mesmo em conjunto, não é por si só suficiente para provocar a doença. Pensa-se que estes haplótipos possam conferir susceptibilidade para o desenvolvimento de PG em mulheres cujos parceiros pertencem ao haplótipo DR2. De facto, a placenta é maioritariamente de origem paterna, o que pode desencadear uma resposta imunológica materna e consequentemente reacção cruzada com antígenos cutâneos maternos<sup>2</sup>.

A ativação do sistema do complemento pelo anticorpo IgG circulante leva ao recrutamento de células inflamatórias que degradam a membrana basal, o que leva à formação de bolhas. Existe uma população de células T com fenótipo prevalente Th2 nas lesões, que parece ter um papel importante na formação das bolhas<sup>29</sup>.

O PG é clinicamente e histologicamente semelhante ao penfigóide bolhoso. As manifestações clínicas caracterizam-se por pápulas e placas urticariformes periumbilicais que posteriormente se espalham pelo tronco e extremidades sob a forma de vesículas. Após o parto pode ocorrer um agravamento da doença, mas as doentes entram em remissão após o primeiro trimestre. Os filhos das mães afectadas podem desenvolver erupções papulovesiculares eritematosas que desaparecem nos primeiros meses de vida<sup>30</sup>.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das doenças bolhosas auto-imunes é baseado em três critérios: a apresentação clínica, incluindo história clínica e exame físico; os achados histopatológicos da biópsia; e a presença de anticorpos detectados pela IFD e IFI (Tabela 1). Nenhum destes critérios isolado é suficiente para fazer o diagnóstico<sup>31</sup>. A avaliação histológica deve ser efectuada em bolhas intactas, enquanto a IFD é realizada na pele perilesional. Nos doentes em que não são

# Artigo de Revisão

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico<sup>2,4,31,34-40</sup>

	DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES	HISTOLOGIA	ANTIGÊNIO MAIS FREQUENTE	IMUNOFLORESCÊNCIA
<b>Pênfigo Vulgar</b>	Face, couro cabeludo, pescoço, esterno, axilas, regiões inguinal e periumbilical, áreas de pressão. O envolvimento das mucosas é muito frequente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acantólise suprabasal</li> <li>- Infiltrado inflamatório perivascular dérmico</li> <li>- Queratinócitos acantolíticos</li> <li>- Espongiose eosinofílica epidérmica.</li> </ul>	Dsg3 +/- Dsg1.	IFD revela deposição de IgG intercelular e C3. IFI mostra anticorpos IgG (subclasses: IgG4 > IgG1 > IgM, IgA).
<b>Pênfigo Foliáceo</b>	Couro cabeludo, face, parte superior do tórax e dorso. O atingimento das mucosas é raro.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bolha ao nível do estrato granuloso ou subcórneo</li> <li>- Queratinócitos acantolíticos</li> <li>- Infiltrado eosinofílico dérmico.</li> </ul>	Dsg1.	IFD: deposição de IgG intercelular e C3. IFI: anticorpos IgG (subclasses: IgG4 + IgG2).
<b>Pênfigo Paraneoplásico</b>	Parte superior do tronco, cabeça e pescoço e parte proximal das extremidades. O atingimento das mucosas é frequente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Separação subepidérmica</li> <li>- Acantólise intraepidérmica</li> <li>- Disqueratose</li> <li>- Dermatite de interface vacuolar com inflamação liquenóide.</li> </ul>	Desmoplaquina 1 e 2, BPGA1, envoplaquina, periplaquina, plectina, Dsg1 e Dsg3.	IFD: IgG e C3 intercelular e C3 linear ao nível da zona da membrana basal. IFI: anticorpos IgG (subclasses: IgG1 > IgG2 > IgG4 > IgG3).
<b>Pênfigo por IgA</b>	Face, couro cabeludo, axilas, virilhas, tronco, parte proximal das extremidades e abdômen.	Subtipo dermatose pustular subcórnea (DPS): pústulas subcórneas, infiltrado perivascular com linfocitose, neutrófilos e eosinófilos.	Subtipo DPS: desmocolina 1.	Subtipo DPS: IFD: IgA intercelular na epiderme superior. IFI: anticorpos IgA (subclasse IgA1).
		Subtipo neutrofilico intraepidérmico (NI): pústulas suprabasais (cavidades intraepidérmicas com neutrófilos e escassas células acantolíticas, infiltrado perivascular com linfocitose, neutrófilos e eosinófilos.	Subtipo NI: proteína transmembranar desmossômica, Dsg1 e Dsg3.	Subtipo NI: IFD: IgA intercelular na epiderme inferior ou epiderme inferior e superior. IFI: anticorpos IgA (subclasse IgA1).
<b>Penfigóide Bolhoso</b>	Áreas de flexão.	Bolhas subepidérmicas com um componente inflamatório variável, rico em eosinófilos.	BPAG1 e BPAG2.	IFD demonstra depósito de IgG e C3 lineares ao nível da lâmina lúcida, podendo ainda revelar IgM, IgE e IgA. A IFI mostra anticorpos IgG (subclasses IgG4 > IgG1, IgG2).
<b>Penfigóide Cicatricial</b>	Gengivite descamativa, erosões orais, inflamação da conjuntiva e fibrose. As lesões cutâneas, quando presentes, são discretas e ocorrem na cabeça e parte superior do tronco.	Bolha subepidérmica, infiltrado linfocitocitário com um número considerável de eosinófilos, células mononucleares e alguns neutrófilos.	BPAG 1 e 2, integrina β4, laminina 5, M168 e colagénio tipo VII.	A IFD demonstra depósito de IgG e C3 lineares ao nível da lâmina lúcida, podendo ainda revelar IgA. A IFI mostra anticorpos IgG em menor frequência do que no PB (subclasses IgG1, IgG4 e IgA).
<b>Penfigóide Gestacional</b>	Pápulas e placas urticariformes periumbilicais que se espalham posteriormente pelo tronco e extremidades sob a forma de vesículas.	Bolhas subepidérmicas com um infiltrado inflamatório rico em eosinófilos.	Anticorpo PG, colagénio tipo VII.	A IFD é frequentemente negativa, mas pode mostrar deposição linear de C3 ao longo da zona da membrana basal e em aproximadamente 25% das doentes revela também deposição de IgG. IFI: anticorpos IgG (subclasse IgG1).

## Artigo de Revisão

evidentes bolhas, esta pode realizar-se na pele adjacente a placas eritematosas ou urticariformes. A IFD tem uma sensibilidade de 80 a 95% e torna-se positiva mais precocemente do que a IFI. Esta última é efectuada no soro do doente e tem uma sensibilidade de 79 a 90%<sup>32,33</sup>.

### TRATAMENTO

Os **corticosteróides** sistémicos são a terapêutica de primeira linha nos pênfigos. A dose inicial de prednisolona oral é 1mg/kg por dia. Esta dose é mantida por 6 a 10 semanas, sendo depois reduzida 10mg cada 2 a 4 semanas. A maioria dos doentes entra em remissão ao fim de 4 a 12 semanas após início da terapêutica. Se não houver recaídas, idealmente o doente fará suspensão da corticoterapia; caso não seja possível, manterá a dose mínima para controlo da doença<sup>41</sup>.

No caso do PB, a prednisolona é também o agente sistémico oral mais frequentemente utilizado e, na maioria dos casos, a única terapêutica necessária. A melhoria clínica ocorre habitualmente entre 1 a 4 semanas após início do tratamento e é indicada pela cessação do aparecimento de lesões de novo. O PF é menos resistente ao tratamento do que o PV, pelo que a dose de prednisolona inicial instituída no primeiro pode ser mais baixa do que no segundo.

Alguns estudos mostram que tanto uma dose mais alta de prednisolona oral, como uma dose mais baixa, têm os mesmos resultados em termos de duração dos períodos de remissão e do número de recidivas nos primeiros 5 anos<sup>42</sup>. No entanto, um estudo prospectivo realizado para comparar a eficácia entre o tratamento instituído em dois grupos, um apenas com prednisolona oral e outro com um tratamento combinado, durante 3 semanas, com betametasona intravenosa em pulsos durante 4 dias e prednisolona oral nos intervalos, relacionou-se o segundo grupo com uma resolução mais rápida das lesões e aparecimento de menos efeitos laterais<sup>43</sup>.

As complicações da corticoterapia oral surgem em consequência do seu uso prolongado ou da sua suspensão súbita. No primeiro caso podem surgir desequilíbrios hidro-eletrólíticos (manifestados por hipocalémia, edema e hipertensão), hiperglicemia, supressão do sistema imune, miopatias proximais, alterações do comportamento (insónia, ansiedade, alterações de humor, psicoses e ideação suicida), complicações oftalmológicas (cataratas) e osteoporose. Uma interrupção inadequada, por seu lado, pode levar a insuficiência adrenérgica

aguda, caracterizada por febre, mal-estar, mialgias, artralgias e, mais raramente, pseudotumor cerebral<sup>41</sup>.

A terapia por pulsos de corticosteróides consiste na administração de metilprednisolona na dose de 1mg por dia durante 1 a 3 horas por via intravenosa. Cada ciclo tem geralmente a duração de 3 dias consecutivos. Este esquema evita os efeitos laterais do uso crónico da corticoterapia<sup>44</sup> todavia está associado a outros, particularmente efeitos cardiovasculares (estão relatados até casos de morte súbita), o que justifica que seja imperativo fazer monitorização cardíaca contínua durante as infusões<sup>45</sup>.

Os **agentes poupadores de corticosteróides** são habitualmente usados em combinação com os corticosteróides, para diminuir os seus efeitos laterais e aumentar a eficácia da terapêutica, podendo porém ser utilizados também em monoterapia. Entre eles temos fármacos imunossuppressores, como a azatioprina, o micofenolato de mofetil, a ciclofosfamida, a ciclosporina, e fármacos imunomoduladores, tais como o metotrexato, sais de ouro, tetraciclina, dapsona e inibidores doTNF- $\alpha$ . Salientam-se os três primeiros por serem os mais utilizados.

Chams-Davatchi *et al*, mostraram, em 2007, que a azatioprina era mais eficaz e requeria uma menor dose de corticoterapia associada para a remissão do PV em comparação ao micofenolato de mofetil e à ciclofosfamida<sup>46</sup>. A sua dose habitual é 3 a 4 mg/kg por dia no PV e 2 a 3mg/kg por dia no PB<sup>41</sup>. Este fármaco é indicado em doentes mais jovens pela sua menor toxicidade, menor riscos de esterilidade e de malignidade. Quando monitorizada, a azatioprina é geralmente segura, porém tem efeitos adversos, tais como infeções oportunistas, carcinogénese, anafilaxia, efeitos hematológicos, gastrointestinais, teratogénicos e hepáticos. Estes tendem a ocorrer nos doentes com níveis de tiopurina metiltransferase mais baixos, com doses de azatioprina mais altas ou em uso concomitante com alopurinol<sup>2</sup>.

Mais recentemente, o micofenolato de mofetil, em associação com a corticoterapia, foi descrito como sendo muito eficaz na remissão rápida e completa do PV<sup>47</sup> e como tendo uma maior margem de segurança comparativamente aos outros agentes poupadores de corticosteróides. Porém os efeitos laterais existem e incluem efeitos gastrointestinais, neurológicos e genitourinários, bem como infeções. A dose habitual de micofenolato de mofetil é 2 a 3mg/kg por dia<sup>2,41</sup>.

A ciclofosfamida, apesar de ser eficaz no tratamento adjuvante de casos de PV e PF graves e refractários, requer uma monitorização mais apertada<sup>48</sup>, estando descritos diversos efeitos adversos, nomeadamente gastrointestinais, cistite hemorrágica, carcinogénese e

## Artigo de Revisão

esterilidade<sup>2</sup>. A dose habitual é 2 a 3mg/kg por dia<sup>41</sup>.

A dapsona é a terapia de primeira linha no pênfigo por IgA, estando descrita como eficaz uma dose média de 100mg por dia<sup>49</sup>. Todos os doentes tratados com este fármaco desenvolvem hemólise e meta-hemoglobinemia em certo grau, sendo estes efeitos dependentes da dose. Antes de se iniciar o tratamento com dapsona deve-se excluir a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (assim como doença renal ou hepática significativa), uma vez que os doentes com deficiência desta enzima têm quantidades diminuídas de glutatona redutase nos seus eritrócitos e, sendo a glutatona responsável por reverter o dano oxidativo, são menos tolerantes ao stress oxidativo e têm ainda maior risco de hemólise<sup>2</sup>.

Embora pouco utilizado, o metotrexato, em doses até 12.5mg por semana, mostrou ser eficaz em monoterapia em doentes com PB<sup>50</sup>. De notar que este fármaco tem toxicidade hematológica e gastrointestinal e hepática, podendo provocar cirrose<sup>2</sup>.

Agentes e técnicas terapêuticas mais recentes, que incluem as imunoglobulinas intravenosas, a imunoadsorção e o rituximab, podem ser usados como agentes de segunda linha, quando o tratamento convencional falha.

As **imunoglobulinas intravenosas (IVIG)** são uma opção terapêutica muito eficaz e com menos efeitos laterais, que está associada a um decréscimo nos níveis de autoanticorpos circulantes e a importante melhoria clínica. Os efeitos adversos podem, no entanto, ocorrer e incluem cefaleias, febre, arrepios, rubor, sintomas gastrointestinais, mialgias, hipotensão e taquicardia, pelo que este tratamento requer monitorização cardíaca durante a infusão. Os estudos mais recentes mostram que mais de 90% dos doentes respondem ao tratamento com IVIG, quer isolado quer em associação outros agentes imunossupressores<sup>51</sup>. O controlo da doença é alcançado ao fim de 4 a 6 meses de tratamento. A dose mais frequente é 2g/kg por cada ciclo, durante um período de 5 dias<sup>51,52</sup>.

Tal como a IVIG, a **imunoadsorção** leva a uma rápida remoção dos autoanticorpos circulantes. Vários protocolos e sistema de imunoadsorção estão descritos. Ao utilizar um sistema reutilizável, por oposição aos sistemas descartáveis, é possível obter-se uma redução de 75% com apenas um procedimento e, após um ciclo de 3 dias consecutivos, uma redução de 95% nos níveis de autoanticorpos. Para obter resultados mais duradouros, a imunoadsorção é combinada com o tratamento imunossupressor convencional. Com este plano de tratamento, ao fim do primeiro mês, os níveis de autoanticorpos podem estar reduzidos em 80%, mantendo-se reduzidos até 90% ao fim de 6 meses e de um ano<sup>53</sup>. O

tratamento consiste em uma fase de indução, que compreende um ciclo em 4 dias consecutivos, e posteriormente dois a quatro ciclos adicionais com intervalos de 4 semanas. A imunossupressão adjuvante é necessária, por exemplo com prednisolona e azatioprina ou prednisolona e micofenolato de mofetil<sup>54</sup>. Os efeitos laterais descritos ocorrem em menos de 1% dos procedimentos e incluem infecções bacterianas, víricas e fúngicas, trombose venosa profunda e embolismo pulmonar<sup>55</sup>.

O **rituximab** é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20, que reduz o número e a função das células B, tendo sido originalmente utilizado para tratamento dos linfomas de células B<sup>56</sup>. No caso dos pênfigos, estão descritos casos de remissão completa e parcial com o rituximab. Poucas semanas após o início da terapêutica deixam de aparecer lesões de novo, sendo o efeito máximo obtido após 3 a 4 meses<sup>57</sup>. Ahmed *et al*, realizaram um tratamento em 11 doentes com uma infusão inicial de 375mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana durante 3 semanas; na quarta semana foi administrada IVIG, na dose de 2g/kg. No segundo mês repetiram o mesmo ciclo. Nos meses 3, 4, 5 e 6 os doentes receberam apenas uma infusão única de rituximab e uma infusão de IVIG no início de cada mês. A remissão completa no final deste esquema foi alcançada em 9 dos 11 doentes, sem ocorrência de recidivas. Nenhum efeito lateral foi observado neste grupo de doentes<sup>58</sup>, apesar disso, devido aos potenciais efeitos adversos graves que tem, nomeadamente infecções graves, trombose venosa profunda, hipogamaglobulinemia, neutropenia, pielonefrite e septicemia, o rituximab deve ser reservado para os casos mais graves<sup>57,59</sup>. Tal como a imunoadsorção, o rituximab é quase sempre recomendado em tratamento combinado, quer com a corticoterapia quer com a própria imunoadsorção, o que diminui os efeitos laterais e promove uma vigorosa redução dos níveis de autoanticorpos<sup>55</sup>.

Em relação ao PPN, a ressecção cirúrgica de neoplasias pode melhorar a clínica da doença, todavia doentes com neoplasias malignas podem ser resistentes a este tratamento. As lesões da mucosa são em geral mais refractárias à terapêutica, que frequentemente passa por corticoterapia sistémica na dose de 1 a 2mg/kg por dia. É de salientar que nestes doentes a remissão completa é rara<sup>60,61</sup>.

### PROGNÓSTICO

Como referido anteriormente, o prognóstico das doenças bolhosas autoimunes melhorou

## Artigo de Revisão

significativamente nas últimas décadas, graças ao advento da corticoterapia.

O PV e PF são doenças potencialmente mortais na ausência de tratamento, que podem ter o mesmo curso clínico quando os doentes aderem a terapêutica<sup>62</sup>, embora o PV necessite de doses mais elevadas de imunossupressão para se obterem os mesmos resultados clínicos.

Um estudo, que definiu como mau prognóstico um longo período de tempo até controlo da doença, recidivas frequentes e períodos de remissão curtos, identificou apenas um factor de mau prognóstico: o envolvimento exclusivo da mucosa na apresentação<sup>63</sup>. Um outro estudo retrospectivo com 199 doentes Coreanos não evidenciou melhoria no prognóstico com o tratamento combinado com corticoterapia e agentes poupadores de corticosteróides em relação ao tratamento com prednisolona isolado. A maioria dos doentes atingiu a remissão completa da doença ao fim de 10 anos de tratamento: 94% dos doentes com PV e 98% daqueles com PF<sup>64</sup>. O mesmo estudo mostrou, porém, importante melhoria clínica com a administração de rituximab nos casos refractários à terapêutica convencional.

Relativamente ao PPN, lesões da pele semelhantes a eritema multiforme e histologia de necrose dos queratinócitos foram relacionados com pior prognóstico<sup>65</sup>.

Relativamente ao PB, doentes mais velhos, que necessitam de uma maior dose oral de corticosteróides aquando da alta hospitalar e que têm níveis séricos de albumina mais baixos, têm maior risco de morte nos primeiros cinco anos após a hospitalização. Estes factores de prognóstico devem ser considerados no tratamento dos doentes com PB<sup>66</sup>. Um estudo mais recente apresentou uma mortalidade no 1º ano de 11% em casos de PB recém-diagnosticados<sup>67</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, et al. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):775-80.
2. Goldsmith L, Karz S, Gilchrist B. *Dermatology in General Medicine*. New York: Mc Graw Hill; 2012.
3. Jamora MJ, Jiao D, Bystry JC. Antibodies to desmoglein 1 and 3, and the clinical phenotype of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):976-7.
4. Ramos-e-Silva M, Castro M. *Fundamentos da Dermatologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009.
5. Mascarenhas R, Fernandes B, Reis JP, Tellechea O, Figueiredo A. Pemphigus vulgaris with nail involvement presenting with vegetating and verrucous lesions. *Dermatol Online J*. 2003;9(5):14.
6. Baykal C, Azizlerli G, Thoma-Uszynski S, Hertl M. Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(6):875-80.
7. Metry DW, Hebert AA, Jordon RE. Nonendemic pemphigus foliaceus in children. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):419-22.
8. Kallel Sellami M, Ben Ayed M, Mouquet H, Drouot L, Zitouni M, Mokni M, et al. Anti-desmoglein 1 antibodies in Tunisian healthy subjects: arguments for the role of environmental factors in the occurrence of Tunisian pemphigus foliaceus. *Clin Exp Immunol*. 2004;137(1):195-200.
9. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, Andl C, Stanley JR. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med*. 2000;6(11):1275-7.
10. Alvarado-Flores E, Avalos-Diaz E, Diaz LA, Herrera-Esparza R. Anti-idiotypic antibodies neutralize in vivo the blistering effect of Pemphigus foliaceus IgG. *Scand J Immunol*. 2001;53(3):254-8.
11. Bagheri MM, Alagheband M, Memar OM, Eiler DB. Pemphigus foliaceus presenting as eruptive seborrheic keratosis and responding to oral gold treatment. *J Drugs Dermatol*. 2002;1(3):333-4.
12. Hinterhuber G, Drach J, Riedl E, Böhrer K, Ferenc P, Wolff K, et al. Paraneoplastic pemphigus in association with hepatocellular carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3):538-40.
13. Niimi Y, Kawana S, Hashimoto T, Kusunoki T. Paraneoplastic pemphigus associated with uterine carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(5 Suppl):S69-72.
14. Aessopos A, Grapsa A, Farmakis D, Sideris P, Politou M, Paikos S, et al. Oral paraneoplastic pemphigus associated with renal malignancy. *Acta Dermato-Venereol*. 2003;83(1):72-3.
15. Palleschi GM, Giomi B. Herpetiformis pemphigus and lung carcinoma: a case of paraneoplastic pemphigus. *Acta Dermato-Venereol*. 2002;82(4):304-5.
16. Ohyama M, Amagai M, Hashimoto T, Nousari HC, Anhalt GJ, Nishikawa T. Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(4):593-8.
17. Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological

## Artigo de Revisão

- mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Archives Dermatol.* 2001;137(2):193-206.
18. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, Aho S, Uitto J, Hashimoto T, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *New Eng J Med.* 1999;340(18):1406-10.
  19. Karpati S, Amagai M, Liu WL, Dmochowski M, Hashimoto T, Horváth A. Identification of desmoglein 1 as autoantigen in a patient with intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis type of IgA pemphigus. *Exp Dermatol.* 2000;9(3):224-8.
  20. Hashimoto T, Komai A, Futei Y, Nishikawa T, Amagai M. Detection of IgA autoantibodies to desmogleins by an enzyme-linked immunosorbent assay: the presence of new minor subtypes of IgA pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):735-8.
  21. Ishii N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T. Immunolocalization of target autoantigens in IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(1):62-6.
  22. Kishimoto K, Iwatsuki K, Akiba H, Motoki Y, Kaneko F. Subcorneal pustular dermatosis-type IgA pemphigus induced by thiol drugs. *Eur J Dermatol.* 2001;11(1):41-4.
  23. Niimi Y, Kawana S, Kusunoki T. IgA pemphigus: a case report and its characteristic clinical features compared with subcorneal pustular dermatosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(3):546-9.
  24. Hofmann S, Thoma-Uszynski S, Hunziker T, Bernard P, Koebnick C, Stauber A, et al. Severity and phenotype of bullous pemphigoid relate to autoantibody profile against the NH<sub>2</sub>- and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain. *J Invest Dermatol.* 2002;119(5):1065-73.
  25. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, Van den Bergh F, Warren SJ, Janson MM, et al. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2003;120(5):784-8.
  26. Setterfield J, Shirlaw PJ, Bhogal BS, Tilling K, Challacombe SJ, Black MM. Cicatricial pemphigoid: serial titres of circulating IgG and IgA antibasement membrane antibodies correlate with disease activity. *Br J Dermatol.* 1999;140(4):645-50.
  27. Leverkus M, Bhol K, Hirako Y, Pas H, Sitaru C, Baier G, et al. Cicatricial pemphigoid with circulating autoantibodies to beta4 integrin, bullous pemphigoid 180 and bullous pemphigoid 230. *Br J Dermatol.* 2001;145(6):998-1004.
  28. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid: clinical findings, immunopathogenesis, and significant associations. *Medicine.* 2003;82(3):177-86.
  29. Fabbri P, Caproni M, Berti S, Bianchi B, Amato L, De Pittà O, et al. The role of T lymphocytes and cytokines in the pathogenesis of pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol.* 2003;148(6):1141-8.
  30. Amato L, Mei S, Gallerani I, Moretti S, Fabbri P. A case of chronic herpes gestationis: persistent disease or conversion to bullous pemphigoid? *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):302-7.
  31. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):405-12, viii.
  32. Harrist TJ, Mihm MC. Cutaneous immunopathology. The diagnostic use of direct and indirect immunofluorescence techniques in dermatologic disease. *Hum Pathol.* 1979;10(6):625-53.
  33. Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol.* 1979;115(4):428-32.
  34. Miziara ID, Sperandio F, Bohadana SC, Braga N, Romano FR, Miniti A. Cicatricial pemphigoid: report of five cases. *Ear Nose Throat J.* 2002;81(7):442-8.
  35. Wang X, Bregegere F, Frusic-Zlotkin M, Feinmesser M, Michel B, Milner Y. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. *Apoptosis.* 2004;9(2):131-43.
  36. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(6):803-22; quiz 22-4.
  37. Rodriguez J, Bystry J. Pemphigus foliaceus associated with absence of intercellular antigens in lower layers of epidermis. *Arch Dermatol.* 1977;113(12):1696-9.
  38. Nikolskaia OV, Nousari CH, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. *Br J Dermatol.* 2003;149(6):1143-51.
  39. Hashimoto T, Yasumoto S, Nagata Y, Okamoto T, Fujita S. Clinical, histopathological and immunological distinction in two cases of IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(8):636-40.
  40. Gniadecki R, Bygum A, Clemmensen O, Svejgaard E, Ullman S. IgA pemphigus: the first two Scandinavian cases. *Acta Dermato-Cenereol.* 2002;82(6):441-5.
  41. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(6):859-77; quiz 78-80.
  42. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy

## Artigo de Revisão

- with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol.* 1990;29(5):363-7.
43. Femiano F, Gombos F, Scully C. Pemphigus vulgaris with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(4):353-6.
  44. Fellner MJ, Sapadin AN. Current therapy of pemphigus vulgaris. *Mount Sinai J Med.* 2001; 68(4-5):268-78.
  45. White KP, Driscoll MS, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Severe adverse cardiovascular effects of pulse steroid therapy: is continuous cardiac monitoring necessary? *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30(5 Pt 1):768-73.
  46. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooch M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):622-8.
  47. Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis on achieving complete remission. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(3):490-4.
  48. Cummins DL, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari CH. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):276-80.
  49. Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(6 Pt 1):993-1000.
  50. Heilborn JD, Stahle-Backdahl M, Albertioni F, Vasilaki I, Peterson C, Stephansson E. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(5 Pt 1):741-9.
  51. Gurcan HM, Jeph S, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(5):315-26.
  52. Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, Ludwig RJ. High-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in autoimmune skin blistering diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):186-95.
  53. Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. *Arch Dermatol Res.* 2010;302(4):241-53.
  54. Meyersburg D, Schmidt E, Kasperkiewicz M, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. *Ther Apher Dial.* 2012;16(4):311-20.
  55. Shimanovich I, Nitschke M, Rose C, Grabbe J, Zillikens D. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoabsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol.* 2008;158(2):382-8.
  56. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(5):366-73.
  57. 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. *New Engl J Med.* 2007;357(6):545-52.
  58. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *New Engl J Med.* 2006;355(17):1772-9.
  59. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:683-91.
  60. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol.* 1997;12:77-96; discussion 7.
  61. Dega H, Laporte JL, Joly P, Gabarre J, André C, Delpech A, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Hodgkin's disease. *British J Dermatol.* 1998;138(1):196-8.
  62. Zaraa I, Mokni M, Hsairi M, Boubaker S, Sellami M, Zitouni M, et al. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: similar prognosis? *Int J Dermatol.* 2007;46(9):923-6.
  63. Khaled A, Taazayet SB, Ben Alaya N, Souissi A, Zeglouli F, Kaffel N, et al. The course and prognosis of pemphigus in 47 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(1):81-5.
  64. Kim MR, Kim HC, Kim SC. Long-term prognosis of pemphigus in Korea: retrospective analysis of 199 patients. *Dermatology.* 2011;223(2):182-8.
  65. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, Arnault JP, Aubin F, Carsuzaa F, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2012;148(10):1165-72.
  66. Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol.* 2002;138(7):903-8.
  67. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol.* 2004;122(5):1091-5.