

Omalizumab no Tratamento do Penfigóide Bolhoso - O Estado da Arte

Pedro Mendes-Bastos¹, Daniela Cunha², Jorge Cardoso³

¹Interno de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral e Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant, Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³Chefe de Serviço, Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of the Department of Dermatology, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: Assistiu-se recentemente a um avanço significativo no conhecimento da fisiopatologia do penfigóide bolhoso, tendo sido demonstrado o papel patogénico dos auto-anticorpos anti-BP180 do subtipo IgE. O presente trabalho pretende explicitar os mecanismos patogénicos dos auto-anticorpos IgE no penfigóide bolhoso e discutir os dados publicados relativos à utilização clínica de omalizumab no seu tratamento. **Material e Métodos:** Revisão de artigos em revistas com indexação na Medline/PubMed usando como termos de pesquisa “omalizumab bullous pemphigoid”. **Resultados:** São revistas e discutidas 9 publicações, bem como artigos relacionados, quando considerado pertinente. Na maioria dos casos, o omalizumab revelou-se um fármaco eficaz em seguro, sendo utilizado mais frequentemente como adjuvante a outras terapêuticas imunossupressoras. O papel de biomarcadores como IgE total ou contagem de eosinófilos na seleção de doentes ou monitorização do tratamento é ainda desconhecido. **Conclusões:** A utilização de omalizumab no tratamento do penfigóide bolhoso é sustentada pela patogenicidade conhecida dos auto-anticorpos IgE específicos. A experiência clínica publicada é escassa, apontando o omalizumab como uma opção segura e eficaz no penfigóide bolhoso resistente à corticoterapia/imunossupressão. Por não condicionar imunossupressão, poderá constituir uma opção valiosa no tratamento do penfigóide bolhoso. São necessários estudos prospetivos aleatorizados, particularmente se comparativos com prednisolona oral em monoterapia.

PALAVRAS-CHAVE – Anticorpos Anti-idiotípicos; Anticorpos Monoclonais Humanizados; Imunoglobulina E; Penfigóide Bolhoso; Omalizumab.

Omalizumab in the Treatment of Bullous Pemphigoid - State of the Art

ABSTRACT – Introduction: There has been a significant advance in the understanding of the pathophysiology of bullous pemphigoid, particularly after demonstrating a pathogenic role for anti-BP180 IgE autoantibodies. Omalizumab is a monoclonal antibody that blocks free IgE and, in the last years, several cases of omalizumab-treated bullous pemphigoid have been published. This paper aims to clarify the pathogenic mechanisms of IgE autoantibodies in bullous pemphigoid and to discuss the clinical use of omalizumab based on the published clinical experience. **Methods:** Review of published articles in Medline/PubMed indexed journals using "bullous pemphigoid omalizumab" as search terms. **Results:** We review and discuss nine publications and related papers, when considered relevant by authors. In most cases, omalizumab seems to be an effective and safe drug in the treatment of bullous pemphigoid, being used more often as adjunct to other immunosuppressive agents. The role of biomarkers such as total IgE and eosinophil count in the selection of patients or treatment monitoring is still unknown. **Conclusions:** The use of omalizumab for the treatment of bullous pemphigoid is supported by the thoroughly studied pathogenicity of specific IgE autoantibodies. The published clinical experience is scarce, pointing omalizumab as a safe and effective option in bullous pemphigoid resistant to corticosteroids/immunosuppression. Because it is not an immunosuppressive drug, omalizumab may be a valuable option in the treatment of bullous pemphigoid. Prospective randomized trials are warranted, particularly comparative studies with oral prednisolone in monotherapy.

Correspondência: Dr. Pedro Mendes Bastos.
Serviço de Dermatologia e Venereologia Hospital de Santo António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos - 1150-314 Lisboa, Portugal
E-mail: pmendesbastos@gmail.com

Recebido/Received
Agosto/August 2015
Aceite/Accepted
Outubro/October 2015

Artigo de Revisão

KEY-WORDS – Antibodies, Anti-idiotypic; Antibodies, Monoclonal, Humanized; Immunoglobulin E; Pemphigoid, Bullous; Omalizumab.

INTRODUÇÃO

O penfigóide bolhoso (PB) é uma doença auto-imune adquirida específica de órgão na qual a perda de integridade da junção dermo-epidérmica resulta na formação de bolhas e erosões. Esta doença é mais frequente nos idosos, sem predominância étnica, racial ou de gênero. O quadro clínico caracteriza-se inicialmente pela presença de prurido e placas urticariformes; posteriormente verifica-se o surgimento de bolhas tensas preenchidas por líquido seroso ou sero-hemático que originam erosões após a sua rutura.

Jordan *et al* demonstraram pela primeira vez em biópsias cutâneas de PB a deposição de IgG e complemento (C3) na membrana basal, bem como a presença de autoanticorpos anti-membrana basal no soro de indivíduos com doença ativa.¹ Os principais auto-antígenos alvo destes auto-anticorpos são o colagénio tipo XVII (também denominado COL17, BP180 ou BPAG2) e a proteína BP230. Ambos são componentes dos hemidesmosomas, o primeiro transmembranar e o segundo intracitoplasmático.² Os anticorpos IgG dirigidos ao BP180, mais especificamente ao componente extracelular justa-membranoso NC16A, são encarados como os principais auto-anticorpos efetores nesta doença, sendo capazes de induzir separação dermo-epidérmica em modelos animais.^{3,4} Na fisiopatologia do PB, a ligação destas IgG ao BP180 expresso pelos queratinócitos da camada basal leva à ativação do complemento, recrutamento de células inflamatórias e libertação de proteases.^{5,6} Ocorre também internalização celular do BP180 mediada pela IgG anti-BP180 na superfície do queratinócito, com diminuição da coesão celular.⁷ A desgranulação de mastócitos na derme é o evento celular mais precocemente identificável na formação da lesão cutânea, seguido de infiltração por linfócitos e posteriormente influxo de eosinófilos e neutrófilos.^{5,6} O enfraquecimento da junção dermo-epidérmica e a formação de bolhas tensas dependerá desta cascata inflamatória de génese autoimune.⁷

As funções das imunoglobulinas da classe IgE na imunidade contra parasitas e respostas de hipersensibilidade tipo I são sobejamente conhecidas.^{8,9} Classicamente, é atribuído um papel preponderante aos auto-anticorpos IgG na fisiopatologia do PB. Contudo, a importância de auto-anticorpos da classe IgE na regulação de fenómenos imunológicos e no desenvolvimento de doença autoimune tem sido destacada nos últimos anos,⁸ nomeadamente na síndrome de Sjögren, doença de Graves, tiroidite de Hashimoto, esclerose múltipla e nefrite lúpica.¹¹⁻¹⁵ Enquanto que nestas entidades a patogenicidade dos referidos auto-anticorpos é ainda mal compreendida, a relevância dos auto-anticorpos IgE específicos na patogénese do PB foi já demonstrada e será abordada em seguida.

O presente trabalho tem como objetivos: a) rever os mais recentes avanços no conhecimento da fisiopatologia do PB; b) explicitar os mecanismos patogénicos dos auto-anticorpos IgE no PB; c) discutir os dados publicados relativos à utilização clínica do anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizumab, no tratamento do PB.

MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa de artigos em revistas com indexação na *Medline/PubMed* escritos em língua portuguesa ou inglesa usando como termos de pesquisa “omalizumab bullous pemphigoid” à data de 01/09/2015. Procedeu-se a uma revisão dos resultados obtidos (11 publicações, 2009-2015). Sempre que considerado relevante pelos autores, foi realizada análise e discussão de outros trabalhos, incluindo os mencionados nas referências bibliográficas dos artigos que resultaram da pesquisa.

RESULTADOS

Auto-anticorpos IgE específicos no PB

No que aos mecanismos patogénicos do PB diz respeito, a ênfase esteve durante várias décadas colocada nos auto-anticorpos IgG, apesar de ser há vários anos conhecida a presença de auto-anticorpos IgE específicos nesta doença. A dificuldade de doseamento de auto-anticorpos IgE (ng/mL) comparativamente com os auto-anticorpos IgG (mg/mL) e o reconhecido papel dos auto-anticorpos IgG em outras doenças auto-imunes provavelmente contribuiu a pouca atenção dispensada ao papel das IgE.¹⁶ À semelhança dos auto-anticorpos IgG anti-BP180, também os auto-anticorpos IgE tinham como alvo, em 90% dos casos, o mesmo domínio extracelular não-colagenoso da proteína BP180, o NC16A.¹⁸⁻²¹ O número de doentes com PB não tratados com níveis séricos elevados de IgE anti-BP180 varia entre 22-79% conforme a técnica laboratorial utilizada.²⁰⁻²⁶

O papel patogénico de auto-anticorpos IgE anti-BP180 foi já demonstrado *in vivo* em dois estudos. No primeiro, em ratinhos “SCID” (*severe combined immunodeficiency*) previamente enxertados com pele humana foram injetadas células de hibridoma produtoras de anticorpos monoclonais do tipo IgE anti-BP180. Os ratinhos desenvolveram títulos elevados de IgE anti-BP180, prurido e placas eritematosas, tendo sido demonstrada histologicamente a presença de bolhas na pele enxertada.²² No segundo estudo, IgE purificada do soro de doentes com PB foi injetada em pele humana previamente enxertada em ratinhos *nude*. Observou-se em 24 h o surgimento de uma placa eritematosa, urticariforme, semelhante à fase inicial do PB e, histologicamente, verificou-se desgranulação de mastócitos, influxo de linfócitos, eosinófilos e neutrófilos e inclusivamente separação dermo-epidérmica.¹⁷ Ao contrário dos estudos de Liu *et al* assentes na transferência passiva de

IgG anti-BP180,^{3,4} foi pela primeira vez reproduzida nestes dois estudos a fase clínica mais precoce do PB. Por outro lado, também em oposição com os estudos anteriores, não se observou clinicamente a formação espontânea de bolha tensa (ocorrendo apenas após fricção mecânica da pele afetada), dado que parece apontar para a participação de outros mediadores neste processo.

Patogenia do PB: a contribuição dos auto-anticorpos IgE

Foram propostos dois mecanismos patogénicos para os auto-anticorpos IgE no PB.

a) Ligação ao receptor *FcεRI* expresso em mastócitos da derme

Numa fase inicial, o PB caracteriza-se clinicamente por prurido e placas urticariformes dispersas. Histologicamente pode observar-se edema da derme e espongiose eosinofílica, eventos antecedidos pela ativação de mastócitos na derme.^{5,6} Foi demonstrado que os mastócitos na derme se encontram revestidos de IgE anti-BP180 e que a sua ativação apenas ocorre após ligação do respectivo antígeno, NC16A. Foi também já demonstrado que o NC16A se encontra disponível na derme (por *shedding* constitucional deste domínio pelos queratinócitos da camada basal). Assim, os mastócitos revestidos por IgE anti-BP180 presentes em pele lesional serão ativados após ligação do domínio NC16A, iniciando-se uma cascata inflamatória que inclui libertação de histamina, síntese de proteases e quimiocinas; estes mecanismos levarão ao influxo de eosinófilos e neutrófilos e subsequente enfraquecimento da junção dermo-epidérmica.¹⁶ A eosinofilia no sangue periférico é um achado laboratorial típico nos doentes com PB. A contribuição específica dos eosinófilos para a fisiopatologia do PB está ainda por esclarecer, embora haja evidência que sustente a sua contribuição para a formação de bolhas por libertação de grânulos/proteínas tóxicas (como *eosinophil-cationic protein* e *monocyte-chemoattractant protein*) bem como várias enzimas proteolíticas.²³⁻²⁵ Especula-se que eosinófilos recrutados para a derme e basófilos do sangue periférico possam também sofrer ativação mediada por IgE anti-BP180, uma vez que também estas células possuem receptores *FcRI* na sua superfície.⁷

b) Ligação ao auto-antígeno BP180 presente na junção dermo-epidérmica

Os auto-anticorpos IgE anti-BP180 podem, através da sua região variável, ligar-se directamente ao seu antígeno na junção dermo-epidérmica. Um estudo *in vitro* demonstrou em culturas de queratinócitos humanos que estes auto-anticorpos eram internalizados após a sua ligação ao domínio NC16A, ocorrendo libertação de citocinas pró-inflamatórias IL-5 e IL-8, quimiotáxicas para eosinófilos e neutrófilos, respectivamente; um outro estudo demonstrou uma redução acentuada da presença de hemidesmossomas em culturas de pele humana tratadas com IgE anti-BP180.²⁶ Estes achados são semelhantes aos encontrados em estudos *in vitro* realizados com IgG anti-BP180²⁷⁻³⁰, sugerindo que os auto-anticorpos

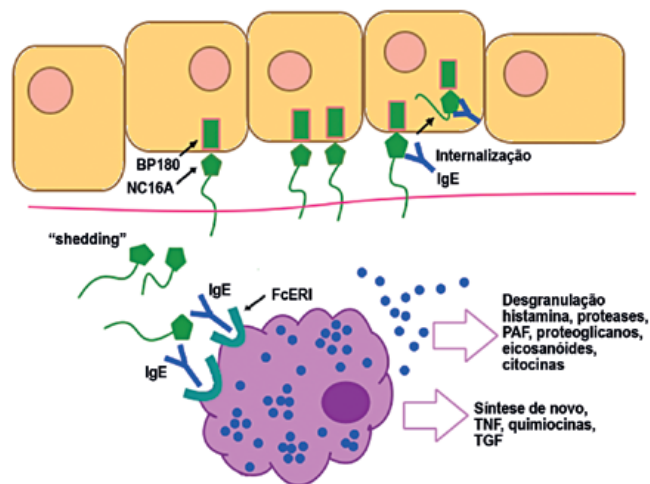


Figura 1 - Os dois mecanismos patogénicos propostos para os auto-anticorpos IgE anti-BP180 no PB. Os auto-anticorpos IgE ligam-se à superfície dos mastócitos cutâneos através do receptor *FcεRI*. O NC16A, domínio antigénico do BP180, encontra-se livre na derme devido a fenómenos de "shedding". A ligação do NC16A livre a estas IgE leva à ativação dos mastócitos com desgranulação e síntese de novo de mediadores. É despoletada uma cascata imune, recrutando-se células efectoras adicionais como eosinófilos e neutrófilos, contribuindo para a destruição da zona da membrana basal. As IgE anti-BP180 podem ainda ligar-se directamente ao antígeno alvo (NC16A) nos queratinócitos da camada basal, induzindo a internalização dos complexos imunes formados, com consequente diminuição da força adesiva que caracteriza a junção dermo-epidérmica. Estes dois mecanismos podem contribuir para a inflamação e destruição da região da membrana basal com formação das lesões cutâneas que caracterizam o PB.

da classe IgE possam também contribuir para a inflamação e fragilidade da junção dermo-epidérmica por ligação directa ao seu antígeno específico.¹⁶ A Fig. 1 esquematiza os dois mecanismos patogénicos propostos para os auto-anticorpos IgE BP-180 no PB.

É já claro que IgG e IgE específicos para BP-180 estão frequentemente presentes no soro de doentes com PB, e alguns estudos sugerem que a evolução dos níveis séricos de ambas as classes de imunoglobulinas acompanha a actividade da doença.^{21,20,31} Para além disso, a concentração de IgE total aparenta correlacionar-se com os níveis de IgE anti-BP180 e com a contagem de eosinófilos.³² Um estudo recente constatou que os níveis de IgE anti-BP180 parecem também correlacionar-se com a *bullous pemphigoid disease area index (BPDAI) for erythema*, uma ferramenta proposta recentemente por um painel de peritos para avaliar de forma objetiva a extensão de doença no PB.^{33,34} Segundo Messingham *et al*, o fenótipo clínico do PB provavelmente resulta dos efeitos combinados de ambas as classes de auto-anticorpos e da capacidade de cada um deles regular a inflamação e a ativação de células do sistema imune. Esses autores propõem que a avaliação laboratorial conjunta de ambas as classes na prática clínica possa indicar de forma mais fidedigna a gravidade da doença e orientar a resposta à terapêutica.¹⁶

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Resumo das características clínicas e laboratoriais dos casos publicados de penfigóide bolhoso tratados com omalizumab.

Caso	Idade, sexo, duração da doença	Tratamento prévio	IgE total no início de omalizumab	Contagem de eosinófilos	Esquema terapêutico	Resposta clínica	Tempo total de tratamento com OMZ	Autores
1	70 anos, F, 1 ano	Resistente a PDN + AZA + MIN	222 IU/mL	elevada $3,4 \times 10^3/\mu\text{L}$	300mg SC q2 sem	Diminuição do prurido e na contagem de bolhas 1 sem após OMZ. Às 16 sem, OMZ foi interrompido (doente assintomática). Permaneceu livre de doença durante 15 sem, verificando-se reagravamento. Realizou 6 novos ciclos de OMZ, com controlo total da dermatose. Passados 5 meses, novo Reagravamento, desta vez refractário a OMZ.	24 semanas	Yu et al ⁵²
2	78 anos, F, 1 ano	Reagravamento na diminuição de PDN + NIA + DOX	1835 IU/mL	não elevada $0,12 \times 10^3/\mu\text{L}$	300mg SC q6 sem, q8, q6 e depois q4 sem.	Desmame de PDN após 3 meses de OMZ, que foi descontinuado por motivos de seguro de saúde. Subsequente reagravamento, OMZ reinstituído com dose ajustada à evolução clínica. Doente assintomática há 20 meses, mantendo OMZ em monoterapia.	20 semanas	Yu et al ⁵²
3	76 anos, F, 3 anos	Múltiplos reagravamentos na diminuição de PDN	1181 IU/mL	elevada $5,4 \times 10^3/\mu\text{L}$	375mg SC q4 sem	Desmame de PDN após 2 meses OMZ. Assintomática desde então.	52 semanas	Yu et al ⁵²
4	76 anos, F, 6 meses	Resistente a plasmaferese, CYC, AZA	287 IU/mL	elevada $1,64 \times 10^3/\mu\text{L}$	300mg SC q4 sem	Ausência de prurido e de novas bolhas nas primeiras 24 h. Desmame de PDN e AZA em 2 anos; 3,5 anos após início de OMZ e sob dose de manutenção, recidiva da doença, reinstituindo-se PDN e AZA, como terapêutica adjuvante a OMZ.	168 semanas	Yu et al ⁵²
5	86 anos, F, ND	Resistente a PDN.	2135IU/mL	elevada $1,81 \times 10^3/\mu\text{L}$	375mg SC q2 sem (toma única)	Dias depois da primeira toma, exacerbação de DPOC com hospitalização e d/c de OMZ.	Toma única	Yu et al ⁵²
6	55 anos, F, 7 meses	Reagravamento na diminuição de PDN e depois doença resistente a PDN, AZA e plasmaferese	5821IU/mL	elevada $17,7 \times 10^3/\mu\text{L}$	375mg SC q2 sem	1 sem após OMZ, ausência de novas bolhas, redução de 30% no BSA e assintomática após 3 semanas. Desmame de PDN e AZA. Após 6 tomas de OMZ, o fármaco foi descontinuado (seguro de saúde) e verificou-se reagravamento.	12 semanas	Yu et al ⁵²
7	28 anos, M, ND	Resistente a PDN + CYC	5000IU/L	ND eosinofilia relativa 47%	300mg SC q? sem (ND)	Assintomático após 13 tomas de OMZ	ND	Yalc et al ⁵⁵
8	5 meses, M, 1 mês	Resistente a PDN + DAP + AZI + pulsos de metilPDN EV	636IU/L	elevada $11,5 \times 10^3/\mu\text{L}$	100mg SC q2 sem (3 meses) e depois 100mg SC q4 sem (4 meses)	Redução das bolhas e erosões nos primeiros dias; assintomático aos 25 dias. OMZ descontinuado após 7 meses por boa resposta clínica e por se encontrar assintomático.	28 semanas	Dufour et al ⁵⁴

M = masculino, F = feminino, ND = não disponível, PDN = prednisolona, AZA = azatioprina, MIN = minociclina, NIA = niacinamida, DOX = doxiciclina, CYC = ciclofosfamida, MMF = micofenolato de mofetil, EV = endovenoso, DAP = dapsona, q = a cada, OMZ = omalizumab, d/c = descontinuado, mtp = monoterapia, sem = semanas, SC = subcutâneo, BSA = body surface area

Omalizumab no tratamento do PB: dos mecanismos patogénicos à prática clínica

Se é verdade que o conhecimento da fisiopatologia das dermatoses bolhosas auto-imunes se desenvolveu significativamente nos últimos anos, é também verdade que o progresso em termos de tratamento foi bastante limitado.

Estudos relativos à utilização clínica de omalizumab em doentes com asma alérgica grave demonstraram que o tratamento rapidamente diminui os níveis circulantes de IgE livres, diminui a expressão do recetor FcεRI na superfície de eosinófilos e basófilos e diminui o número de eosinófilos no sangue periférico.³⁷⁻³⁹ Experiências *in vitro* mostraram que o omalizumab é capaz de induzir a apoptose de eosinófilos e diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias por linfócitos T.⁴⁰ Foi também demonstrada uma redução no número de eosinófilos teciduais com o uso crónico de omalizumab na asma e rinite alérgica.^{41,42} Na urticária crónica espontânea (UCE), pensa-se que o principal efeito do omalizumab se prenda com redução de atividade do eixo IgE- FcεRI-mastócito, aumentando assim o limiar de ativação dos mastócitos e reduzindo a sua desgranulação. Esta “estabilidade mastocitária” levará a uma redução da libertação de mediadores farmacológicos e citocinas pró-inflamatórias, com diminuição das manifestações clínicas e grande eficácia no tratamento da UCE.⁴³⁻⁴⁷

Neste contexto, procedeu-se à análise e discussão de todos os casos de doentes com PB tratados com omalizumab publicados na literatura à data desta revisão (*vide* Material e Métodos). Os dados foram compilados na Tabela 1. Os casos 1 a 6 correspondem a doentes tratados num estudo aberto, não controlado, e constituem a maior série de casos publicada.⁴⁴ Os casos 7 e 8 correspondem a doentes tratados individualmente em outros centros.^{46,47} Como particularidades clínicas a salientar, destaque para as co-morbilidades destes doentes (osteoporose para os casos 1, 2 e 3, psicose dos corticoides para o caso 4 e DPOC para o caso 5); todos os doentes eram adultos, à exceção do caso 8.

Laboratorialmente, os parâmetros consistentemente avaliados foram a IgE total prévia ao início de omalizumab e a contagem de eosinófilos no sangue periférico. Todos os casos apresentavam IgE total elevada previamente ao início de omalizumab. Todos os casos à exceção do caso 2 apresentavam eosinofilia periférica absoluta antes do início do tratamento; no caso 7, há referência apenas a eosinofilia relativa, não estando disponível o valor absoluto de contagem de eosinófilos.

Em todos os casos com exceção do 7, é mencionada a utilização do normograma de cálculo de dose de omalizumab criado para a asma (com base no peso do doente e IgE total). Na Tabela 1 são também descritas o esquema terapêutico/posologia utilizados e a evolução clínica de cada caso.

DISCUSSÃO

O PB é uma doença que, na ausência de tratamento, pode evoluir ao longo de vários anos de forma crónico-recidivante.² Feliciani C *et al* publicaram em 2015 um consenso para o tratamento do PB, resultado de uma discussão de peritos em colaboração com o Fórum Europeu de Dermatologia

(European Dermatology Forum) e com a Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia (European Academy of Dermatology and Venereology). Neste, é referido que os três principais objetivos do tratamento devem ser: a) controlar a dermatose, o prurido, e reduzir o risco de recorrência; b) melhorar a qualidade de vida dos doentes; c) evitar efeitos adversos da medicação.⁴⁹ Deste modo, é fundamental a escolha de uma terapêutica primária, tópica ou sistémica, realização de tratamentos locais adequados e o envolvimento de toda uma equipa prestadora de cuidados (dermatologista, médico de família/outros especialistas, enfermeiros, cuidados domiciliários, família, etc.). O tratamento farmacológico baseia-se na utilização de corticosteroides, eventualmente em conjugação com fármacos que possuam um efeito “poupador de corticóides” ou outros fármacos imunomoduladores. Dado o carácter frequentemente crónico do PB, os efeitos adversos do uso destas terapêuticas a longo prazo não é menosprezável, particularmente em populações idosas frequentemente plurimedicadas e com múltiplas comorbilidades. A abordagem terapêutica sugerida neste consenso encontra-se resumida na Tabela 2.⁴⁹

Relativamente aos doentes tratados com omalizumab, realça-se que os casos 1, 4, 5, 6, 7 e 8 se tratavam de PB resistentes à corticoterapia sistémica e os casos 2 e 3 cursavam com recidiva rápida durante o desmame de corticoterapia sistémica. Podemos, assim, afirmar que se tratavam de PB de “difícil tratamento”. Avaliando a resposta clínica, os casos 1, 4, 5, 6 e 8 tiveram uma resposta clínica rápida (dias a semanas) ao omalizumab, havendo referência a diminuição do prurido e das placas eritematosas e à cessação de aparecimento de novas bolhas. Nos casos 2 e 3, o início de omalizumab levou ao controlo da dermatose em 3 e 2 meses, respectivamente. No caso 7 não é possível pela descrição realizada avaliar a rapidez da resposta clínica. Pela análise destes casos, as respostas clínicas ao omalizumab parecem ser globalmente muito rápidas. Se pretendermos avaliar quanto tempo foi necessário para se obter uma resposta completa (doente assintomático) após o início de omalizumab, concluímos que foram 4 meses no caso 1, 3 meses no caso 6 e 1 mês no caso 8. Nos restantes casos, a informação fornecida não permite tirar conclusões. É importante saber que, pela leitura do texto, apenas o caso 1 se trata de uma doente tratada em monoterapia; os casos 2, 4 e 6 foram tratados concomitantemente com a combinação prednisolona+azatioprina e o caso 3 foi tratado concomitantemente com prednisolona, terapêuticas já previamente instituídas às quais foi acrescentado omalizumab. Nos casos 5, 7 e 8, a informação disponibilizada não permite concluir com exactidão acerca da utilização de omalizumab em monoterapia *versus* concomitantemente a outros fármacos.

Qual a duração necessária de tratamento com omalizumab no PB e quando será possível suspender o fármaco? Essas dúvidas são transversais no tratamento do PB, independentemente do fármaco utilizado. No caso da corticoterapia sistémica para o tratamento de PB extenso, as recomendações para o mais baixo risco de recidiva (nível de evidência

Artigo de Revisão

Tabela 2 - Recomendações para o tratamento do penfigóide bolhoso segundo o consenso conjunto European Dermatology Forum/European Academy of Dermatology and Venereology (2015)⁴⁹

DOENÇA LOCALIZADA/LIMITADA COM ACTIVIDADE MODERADA
Primeira escolha: <ul style="list-style-type: none">• Corticosteróides tópicos do grupo 1 em todo o tegumento, excepto a face (1, validada)• Corticosteróides tópicos do grupo 1 apenas em pele lesional (3, não validada)
Segunda escolha: <ul style="list-style-type: none">• Corticosteróides orais (1, validada para prednisolona)• Tetraciclina + nicotinamida (2, não validada)• Dapsona, sulfonamidas (3, não validada)• Imunomoduladores tópicos (ex: tacrolimus) (4, não validada)
DOENÇA GENERALIZADA
Primeira escolha, terapêutica primária <ul style="list-style-type: none">• Corticosteróides tópicos do grupo 1 em todo o tegumento, excepto a face (1, validada)• Corticosteróides orais (1, validada para prednisolona)
Segunda escolha, terapêutica adjuvante (combinação ou introdução posterior de) <ul style="list-style-type: none">• Azatioprina (1, não validada)• Micofenolato de mofetil (1, não validada)• Tetraciclina + nicotinamida (2, não validada)• Metotrexato (3, não validada)• Clorambucil (3, não validada)
Terceira escolha, terapêutica adjuvante (combinação ou introdução posterior de) <ul style="list-style-type: none">• Rituximab (4, não validada)• Omalizumab (4, não validada)• Imunoglobulinas intravenosas (3, não validada)• Imunoabsorção (4, não validada)• Plasmaferese (1, não validada)• Ciclofosfamida (3, não validada)

Chave de qualidade de evidência: (1) estudo prospetivo aleatorizado multicêntrico ou de um único centro. Se a intervenção demonstrou ser eficaz e não foi contrariada por outros estudos, o seu uso é considerado validado; (2) estudo prospetivo aleatorizado de um único centro (se considerado de baixa qualidade metodológica), estudo multicêntrico retrospectivo; (3) série de casos, estudo retrospectivo de um único centro; (4) relatos de casos; (5) opinião de peritos.

1, validada) apontam para uma duração total de 12 meses de tratamento (4 meses de “fase de consolidação” e 8 meses de “fase de manutenção”).⁴⁹⁻⁵¹ Quanto à utilização de outros fármacos sistémicos em doentes com PB, não existe evidência que sustente recomendações quanto a doses ou duração de tratamento.⁴⁹ Metz et al demonstraram que o retratamento com omalizumab de doentes com urticária crónica espontânea (UCE) após suspensão do fármaco resulta novamente numa remissão rápida dos sintomas.⁵² No caso 1, a suspensão de omalizumab e posterior retratamento após exacerbação cursou com ineficácia do fármaco. Nos casos 2 e 8, a reintrodução de omalizumab cursou com boa resposta clínica e controlo da dermatose no curso do seguimento. No caso 4, após controlo da dermatose numa fase inicial, a doença recidivou passados 3,5 anos de terapêutica contínua com omalizumab, tendo sido novamente necessários imunossuppressores para o controlo da dermatose, mantendo omalizumab. A

utilização contínua versus intermitente de omalizumab no PB deverá ser alvo de estudos futuros.

Em 2012, foi publicado pelo International Pemphigoid Committee um consenso de definições sobre a avaliação da actividade da doença assim como um instrumento de medição da extensão da doença (BPDAl), ainda não validado. Devem ser feitos esforços no sentido da validação desta escala e na adoção generalizada das definições sobre a avaliação da atividade da doença de forma a que futuros estudos sobre terapêutica farmacológica no PB possam ser mais conclusivos e comparados entre si.

O significado clínico dos valores laboratoriais elevados da IgE total prévia ao início de omalizumab e da contagem de eosinófilos no PB são desconhecidos. Com base nos 5 casos reportados (casos 1, 5, 6 e 8) nos quais se verificou um paralelismo entre a evolução clínica e a normalização da contagem de eosinófilos no sangue periférico,⁴⁴ é legítimo

especular acerca da possibilidade de utilizar este parâmetro como biomarcador da resposta ao omalizumab no curso do tratamento. A utilização de terapêutica intermitente com omalizumab impossibilita a utilização dos níveis séricos de IgE total como marcador de actividade da doença uma vez que os complexos omalizumab-IgE têm uma semivida prolongada em circulação e tanto a IgE livre como estes complexos biologicamente inactivos são medidos pelas técnicas *standard* de doseamento de IgE total.⁵³ Nos casos 1, 5, 6 e 8, a melhoria clínica foi bastante mais rápida que a diminuição de auto-anticorpos circulantes do tipo IgG, que diminuíram gradualmente ao longo de vários meses,^{44,46} reforçando a noção de que os níveis de auto-anticorpos IgG não acompanha temporalmente a melhoria clínica de forma imediata. O desconhecimento acerca de cada um destes biomarcadores no tratamento do PB com omalizumab (ou outros fármacos) tem motivado trabalhos recentes. *Ma et al* procederam à análise de vários parâmetros clínicos e laboratoriais num grupo de 41 doentes com PB, verificando-se níveis significativamente mais elevados de IgG anti-BP180 nos doentes com IgE anti-BP180 do que nos doentes seronegativos para IgE anti-BP180. Também não foi encontrada neste estudo associação entre a presença ou níveis de IgE anti-BP180 e parâmetros como extensão da dermatose, tempo decorrido até remissão ou dose necessária de prednisona até controlo da dermatose. *Ma et al* também não demonstraram correlação positiva entre presença ou níveis de IgE anti-BP180/230 e eosinofilia periférica.²³ Por outro lado, *Kalowska et al* conduziram um estudo em 77 doentes com PB demonstrando correlação com significância estatística entre a extensão da dermatose avaliada por *body surface area* (BSA) e os níveis de IgG anti-BP180, IgE anti-BP180 e IgE total. Mais do que isso, os autores demonstram envolvimento cutâneo mais extenso dos doentes com presença simultânea de IgG e IgE anti-BP180 quando comparados com aqueles que possuem apenas IgG anti-BP180. *Karłowska et al* especulam que a coexistência de auto-anticorpos antiBP180 das duas classes no mesmo doente pode contribuir para quadros clínicos de PB mais extensos na apresentação clínica.²²

Quanto à segurança, o omalizumab é genericamente considerado um fármaco seguro. Os dados mais robustos provêm da utilização de omalizumab nos doentes com asma. Os estudos contra placebo na asma apontam reacções de hipersensibilidade ao fármaco incluindo anafilaxia (0,1% dos doentes) como o único efeito adverso com relevância estatística.^{54,55} Uma meta-análise indica que o número de doentes que referem efeitos adversos são semelhantes em ambos os braços grupos de tratamento (omalizumab versus placebo), e que a incidência de efeitos adversos graves foi ligeiramente inferior no grupo tratado com omalizumab.⁵⁶ Nos estudos de segurança de omalizumab no tratamento da UCE, o perfil de segurança foi equivalente ao placebo e, na prática clínica, não há referência a casos de anafilaxia.^{57,58} Nos casos clínicos de PB tratados com omalizumab, os efeitos adversos referidos foram: exacerbação da DPOC na doente 5, tendo o pneumologista assistente atribuído essa exacerbação à redução da corticoterapia sistémica e não ao omalizumab; epigastralgia

e elevação ligeira dos enzimas hepáticos na doente 6 (aspartato aminotransferase 41U/L e alanino aminotransferase 63 U/L, que normalizaram após redução de azatioprina concomitante de 100 para 50mg/dia)⁴⁴ (Tabela 1). Na série de *Yu et al*, um auto-injector de adrenalina foi fornecido a todos os doentes de PB tratados com omalizumab⁴⁴ uma vez que não é ainda claro qual o risco de anafilaxia nestes doentes. A utilização de omalizumab não aumenta o risco de reactivação de tuberculose latente, pelo que não está recomendada a realização de rastreio antes do início da terapêutica. Ao contrário dos fármacos imunossupressores “de largo espectro” como prednisolona, micofenolato de mofetil, metotrexato, azatioprina e ciclofosfamida, o omalizumab não é imunossupressor, podendo esta constituir a sua grande vantagem. A inativação específica das IgE livres permite que o seu perfil de segurança no PB seja provavelmente superior, tanto aos fármacos referidos, como ao rituximab, anticorpo monoclonal com especificidade anti-CD20 e também causador de imunossupressão profunda.

CONCLUSÕES

Dados os mais recentes avanços no entendimento da fisiopatologia do PB, a utilização de omalizumab no tratamento do PB assenta em dados científicos consistentes. No entanto, a experiência clínica publicada é escassa e as descrições dos casos não permitem avaliar de uma forma totalmente objetiva a resposta à terapêutica. A qualidade da evidência disponível para suportar a sua utilização clínica é questionável (4 – relatos de casos). No entanto, numa análise preliminar, o omalizumab parece ser uma opção terapêutica segura e eficaz, utilizado na maioria dos casos descritos concomitantemente com prednisolona ou com a combinação prednisolona/azatioprina. Em situações de difícil controlo da dermatose, poderá constituir uma opção não-imunossupressora interessante. Conclui-se que, atualmente, a utilização clínica de omalizumab no tratamento do PB pode ser considerada em casos de resistência à corticoterapia/imunossupressão e/ou presença de contra-indicações para corticoterapia/imunossupressão. É desejável um estudo aleatorizado prospectivo que avalie a segurança e a eficácia de omalizumab em monoterapia versus prednisolona oral, o actual *gold standard* no tratamento do PB extenso; estudos futuros devem apoiar-se em metodologias objectivas de avaliação clínica da actividade da doença (ex: BPDAl), bem como detalhar a evolução laboratorial durante o período de estudo. A relação custo-eficácia da utilização de omalizumab no tratamento do PB é desconhecida e deve de igual forma merecer atenção no futuro próximo.

PONTOS-CHAVE SOBRE OMALIZUMAB NO TRATAMENTO DO PENFIGÓIDE BOLHOSO

1. Uma base sólida de mecanismos fisiopatológicos recentemente conhecidos (patogenicidade dos auto-anticorpos IgE anti-BP180) sustenta a sua utilização na prática clínica;
2. Escassa experiência clínica publicada na literatura, qualidade de evidência 4 (relatos de casos); ausência de

Artigo de Revisão

- utilização de instrumentos objetivos de extensão da doença e resposta à terapêutica dificulta a interpretação de resultados;
3. O papel de biomarcadores – IgE sérica total, auto-anticorpos IgG específicos, auto-anticorpos IgE específicos e contagem de eosinófilos – na seleção de doentes e monitorização de resposta terapêutica ao omalizumab é ainda desconhecido;
 4. Perfil de segurança aparentemente favorável, em particular se comparado com outras terapêuticas preconizadas para o tratamento do PB;
 5. Relação custo-eficácia ainda não determinada;
 6. Neste momento, a experiência clínica publicada permite concluir que a utilização clínica de omalizumab deve ser ponderada caso a caso, particularmente no penfigóide bolhoso resistente à corticoterapia/imunossupressão ou e/ou na presença de contra-indicações para corticoterapia/imunossupressão;
 7. Estudos prospectivos aleatorizados de segurança e eficácia são necessários; de particular interesse, estudos comparativos com prednisolona oral em monoterapia.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G, Hale WL, Lever WF. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA*. 1967; 200:751-6.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381:320-32.
3. Liu Z, Diaz LA, Troy JL, Taylor AF, Emery DJ, Fairley JA et al. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest*. 1993; 92:2480-8.
4. Liu Z, Sui W, Zhao M, Li Z, Li N, Thresher R, et al. Subepidermal blistering induced by human autoantibodies to BP180 requires innate immune players in a humanized bullous pemphigoid mouse model. *J Autoimmun*. 2008; 31:331-8.
5. Wintroub BU, Mihm MC Jr, Goetzi EJ, Soter NA, Austen KF. Morphologic and functional evidence for release of mast-cell products in bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 1978; 298:417-21.
6. Dvorak AM, Mihm MC Jr, Osage JE, Kwan TH, Austen KF, Wintroub BU. Bullous pemphigoid, an ultrastructural study of the inflammatory response: eosinophil, basophil and mast cell granule changes in multiple biopsies from one patient. *J Invest Dermatol*. 1982; 78:91-101.
7. Hiroyasu S, Ozawa T, Kobayashi H, Ishii M, Ayoama Y, Kitajima Y, et al. Bullous pemphigoid IgG induces BP180 internalization via a Macropinocytic pathway. *Am J Pathol*. 2013; 182:828-40.
8. Dimson O, Giudice G, Bergh F, Warren S, Janson M, Fairley J. Identification of a Potential Effector Function for IgE Autoantibodies in the Organ-Specific Autoimmune Disease Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2003; 784-8.
9. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:205-17.
10. Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, Beavil RL, McCloskey N, Coker HA, et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol*. 2003; 21:579-628.
11. Frossi B, De Carli M, Pucillo C. The mast cell: an antenna of the microenvironment that directs the immune response. *J Leukoc Biol*. 2004;75:579-85.
12. Guo J, Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid peroxidase autoantibodies of IgE class in thyroid autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997; 82:157-62.
13. Sato A, Takemura Y, Yamada T, Ohtsuka H, Sakai H, Miyahara Y, et al. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:3602-5.
14. Mikol DD, Ditlow C, Usatin D, Biswas P, Kalbfleisch J, Milner A, et al. Serum IgE reactive against small myelin protein-derived peptides is increased in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2006; 180:40-9.
15. Sekigawa I, Seta N, Yamada M, Iida N, Hashimoto H, Ogawa H. Possible importance of immunoglobulin E in foetal loss by mothers with anti-SSA antibody. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33:44-6.
16. Dema B, Pellefigues C, Hasni S, Gault N, Jiang C, Ricks TK, et al. Autoreactive IgE is prevalent in systemic lupus erythematosus and is associated with increased disease activity and nephritis. *PLoS ONE*. 2014; 9:e90424.
17. Messingham K, Holahan H, Fairley J. Unraveling the significance of IgE autoantibodies in organ-specific autoimmunity: Lessons learned from bullous pemphigoid. *Immunol Res*. 2014; 59:273-8.
18. Christophoridis S, Büdinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol*. 2000; 143:349.
19. Delaporte E, Dubost-Brama A, Ghohestani R, Nicolas JF, Neyrinck JL, Bergoend H, et al. IgE autoantibodies directed against the major bullous pemphigoid antigen in patients with a severe form of pemphigoid. *J Immunol*. 1996; 157:3642-7.
20. Döpp R, Schmidt E, Chimanovitch I, Leverkus M, Bröcker EB, Zillikens D. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in Bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:577-83.
21. Messingham KA, Noe MH, Chapman MA, Giudice GJ,

- Fairley JA. A novel ELISA reveals high frequencies of BP180-specific IgE production in bullous pemphigoid. *J Immunol Methods*. 2009; 346:18-25.
22. Kalowska M, Ciepiela O, Kowalewski C, Demkow U, Schwartz R, Wozniak K. Enzyme-linked immunoassay index for anti-NC16A IgG and IgE auto-antibodies correlates with severity and activity of bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2015 (in press).
 23. Ma L, Wang M, Wang X, Chen X, Zhu X. Circulating IgE anti-BP180 autoantibody and its correlation to clinical and laboratorial aspects in bullous pemphigoid patients. *J Dermatol Sci*. 2015; 78:76-7.
 24. Fairley JA, Burnett CT, Fu CL, Larson DL, Fleming MG, Giudice GJ. A pathogenic role for IgE in autoimmunity: bullous pemphigoid IgE reproduces the early phase of lesion development in human skin grafted to nu/nu mice. *J Invest Dermatol*. 2007; 127:2605-11.
 25. Iwata Y, Komura K, Koderia M, Usuda T, Yokoyama Y, Hara T, et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2008; 144:41-8.
 26. Ishiura N, Fujimoto M, Watanabe R, Nakashima H, Kuwano Y, Yazawa N, et al. Serum levels of IgE anti-BP180 and anti-BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2008; 49:153-61.
 27. Zone JJ, Taylor T, Hull C, Schmidt L, Meyer L. IgE basement membrane zone antibodies induce eosinophil infiltration and histological blisters in engrafted human skin on SCID mice. *J Invest Dermatol*. 2007; 127:1167-74.
 28. Ståhle-Bäckdahl M, Inoue M, Guidice GJ, Parks WC. 92-kD gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kD bullous pemphigoid autoantigen. *J Clin Invest*. 1994; 93:2022-30.
 29. Caproni M, Palleschi GM, Falcos D, D'Agata A, Cappelli G, Fabbri P. Serum eosinophil cationic protein (ECP) in bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. 1995; 34:177-80.
 30. Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, Toyama K, Hattori N, Okochi H et al. Elevated levels of eotaxin and interleukin-5 in blister fluid of bullous pemphigoid: correlation with tissue eosinophilia. *Br J Dermatol*. 2000; 143:112-6.
 31. Messingham KN, Srikantha R, DeGueme AM, Fairley JA. FcR-independent effects of IgE and IgG autoantibodies in bullous pemphigoid. *J Immunol*. 2011; 187:553-60.
 32. Kitajima Y, Nojiri M, Yamada T, Hirako Y, Owaribe K. Internalization of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen as immune complexes in basal keratinocytes: an important early event in blister formation in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1998; 138:71-6.
 33. Kitajima Y, Hirako Y, Owaribe K, Yaoita H. A possible cell-biologic mechanism involved in blister formation of bullous pemphigoid: anti-180-kD BPA antibody is an initiator. *Dermatology*. 1994; 189(Suppl 1):46-9.
 34. Schmidt E, Reimer S, Kruse N, Jainta S, Bröcker EB, Marinkovich MP et al. Autoantibodies to BP180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2000; 115:842-8.
 35. Iwata H, Kamio N, Aoyama Y, Yamamoto Y, Hirako Y, Owaribe K, et al. IgG from patients with bullous pemphigoid depletes cultured keratinocytes of the 180-kDa bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen) and weakens cell attachment. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:919-26.
 36. Messingham KN, Holahan HM, Frydman AS, Fullenkamp C, Srikantha R, Fairley JA. Human eosinophils express the high affinity IgE receptor, FcεpsilonRI, in bullous pemphigoid. *PLoS ONE* 2014;9:e107725.
 37. Kamiya K, Aoyama Y, Noda K, Yamaguchi M, Hamada T, Tokura Y, et al. Possible correlation of IgE autoantibody to BP180 with disease activity in bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2015; 78:77-9.
 38. Murell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66:479-85.
 39. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:S6-11.
 40. Kraft S, Kinet JP. New developments in FcεpsilonRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:365-78.
 41. Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med* 2009; 103:1098-113.
 42. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104:188-96.
 43. Chanez P, Contain-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2010; 104:1608-17.
 44. Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:1493-9.
 45. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110:68-71.
 46. Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy* 2011; 66:1142-51.
 47. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of

Artigo de Revisão

- omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 135:337-42.
48. Silva PM, Mendes A, Costa AC, Barbosa M. Eficácia de omalizumab na urticária crónica espontânea. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2014; 72:271-5.
 49. Filipe P. Urticária crónica: novas perspectivas terapêuticas. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2015; 73:56-62.
 50. Di Lucca-Chrisment J. Implications dermatologiques de l'omalizumab, un anticorps anti-IgE. *Rev Med Suisse*. 2015; 11:779-80, 782-3.
 51. El-Qutob D. Off-label uses of omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015(in press).
 52. Yu KK, Crew AB, Messingham K, Fairley J, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71:468-74.
 53. London V, Kim G, Fairley J, Woodley D. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *Arch Dermatol*. 2012; 148:1241-3.
 54. Dufour C, Souillet AL, Chaneliere C, Jouen F, Bodemer C, Jullien D, et al. Successful management of severe infant bullous pemphigoid with omalizumab. *Br J Dermatol*. 2012; 166:1140-2.
 55. Yalcin AD, Genc GE, Celik B, Gumuslu S. Anti-IgE Monoclonal Antibody (omalizumab) is effective in treating bullous pemphigoid and its effects on soluble CD200. *Clin Lab*. 2014; 523-4.
 56. Fairley J, Baum C, Brandt D, Messingham K. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123:704-5.
 57. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol*. 2015; 172:867-77.
 58. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:1681-7.
 59. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002; 346:321-7.
 60. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014; 150:288-90.
 61. Messingham KN, Pietras TA, Fairley JA. Role of IgE in bullous pemphigoid: a review and rationale for IgE directed therapies. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012; 147:251-7.
 62. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:583-93.
 63. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med*. 1999; 341:1966-73.
 64. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao C, Zhao Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015; 3:8191.
 65. Termeer C, Staubach P, Kurzen H, Strömer K, Ostendorf R, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria - a management pathway for patients with chronic spontaneous urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015; 13:419-28.
 66. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014; 73:57-62.