

# Therapeutic difficulties related to optimization of pemphigus vulgaris treatment

## Trudności terapeutyczne związane z optymalizacją leczenia pęcherzycy zwykłej

Szymon Leonik<sup>1</sup>, Emilia Karpińska<sup>1</sup>, Agnieszka Owsieńska<sup>1</sup>, Katarzyna Sedlaczek<sup>1</sup>, Beata Bergler-Czop<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student Scientific Society at the Department of Dermatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

<sup>1</sup>Studenckie Towarzystwo Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2020, 107, 459–464

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.101674>

**CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
prof. dr hab. n. med.  
Beata Bergler-Czop  
Katedra i Klinika Dermatologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
ul. Francuska 20/24  
40-027 Katowice  
tel.: +48 32 256 11 82  
e-mail: [Bbergler-czop@sum.edu.pl](mailto:Bbergler-czop@sum.edu.pl)

### ABSTRACT

A 60-year-old man with extensive erosive lesions within the scalp and face, limbs, trunk, and nasal and oral mucous membrane involvement was admitted to the ward with worsening of symptoms in the course of pemphigus vulgaris. The exacerbation took place during an attempt to reduce doses of immunosuppressive drugs and glucocorticosteroids. Additional examinations, otorhinolaryngological and dental consultation did not show another cause of this condition. Biological therapy with a monoclonal antibody directed against the CD20 antigen, rituximab, was introduced. The study presents the treatment efficacy in the patient 2 weeks after the last drug dose and compares them with the latest available knowledge on rituximab therapy in pemphigus vulgaris.

### STRESZCZENIE

Sześćdziesięcioletni mężczyzna z rozległymi zmianami nadżerkowymi w obrębie owłosionej skóry głowy, a także na skórze twarzy, kończyn, tułowia, błony śluzowej nosa i jamy ustnej został przyjęty do Kliniki z powodu nasilenia objawów w przebiegu pęcherzycy zwykłej. Do zaostrzenia doszło podczas próby zmniejszenia przyjmowanych przez pacjenta dawek leków immunosupresyjnych i glikokortykosteroidów. Dodatkowe badania, konsultacja otorynolaryngologiczna i stomatologiczna nie wykazały innej przyczyny zaostrzenia. Chorego zakwalifikowano do terapii biologicznej z wykorzystaniem przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD20. W pracy przedstawiono efekty leczenia pacjenta po 2 tygodniach od podania ostatniej dawki leku i zestawiono je z najnowszą dostępną wiedzą dotyczącą stosowania rytuksymabu w terapii pęcherzycy zwykłej.

**Key words:** rituximab, pemphigus vulgaris, bullous diseases.

**Słowa kluczowe:** rytuksymab, pęcherzyca zwykła, dermatozy pęcherzowe.

## INTRODUCTION

Pemphigus vulgaris is a rare, chronic, autoimmune skin disease. It is characterized by blisters within the epidermis and mucous membranes. The presence of anti-keratinocyte autoantibodies in the patient's serum is the cause of blistering lesions. Every year in the European population 1-5/ million people are diagnosed with pemphigus vulgaris.

## OBJECTIVE

This case report is intended to document the medical history of the patient with pemphigus vulgaris and to compare the therapeutic measures with the currently available scientific knowledge.

## CASE REPORT

A 60-year-old patient was admitted to the Department of Dermatology due to exacerbation of skin lesions in the course of pemphigus vulgaris. The lesions were located on the scalp, forehead, nose, trunk and limbs. They had the form of erosions covered with crust. In addition, they were present on the mucous membranes of the mouth and throat and in the nasal vestibule. Single blistering lesions filled with serous material were located on the skin near the hip girdle (fig. 1). The first lesions appeared in March 2018, while the disease was unequivocally confirmed 5 months later by direct immunofluorescence (DIF) – pemphigus antibodies in IgG (++) and IgA (+) classes present in the intercellular spaces throughout the epidermis. IgG antibodies of pemphigus type (IIF) were detected in the patient serum – titre: 1 : 640. Initial treatment included the use of azathioprine at a dose of 1.5 mg/kg body weight from August 2018, which was reduced to 1 mg/kg body weight in October 2018, and prednisone – initially 1 mg/kg body weight, from August 0.5 mg/kg body weight; in March 2019 the prednisone dose was further reduced to 0.4 mg/kg body weight. Sudden progression of the disease occurred during an attempt to reduce the doses of glucocorticosteroids and immunosuppressive drugs.

The patient was checked for antibodies: IgG class titre 1 : 320 and IgA class negative. Laboratory tests showed elevated C-reactive protein (CRP), negative QuantiFERON-TB Gold test and low values of cancer markers (CEA,  $\beta$ 2-microglobulins, LDH, PSA). Other laboratory tests did not deviate from the norm. The ultrasound examination of the abdominal cavity and retroperitoneal space showed gallstones, while chest X-ray revealed no pathological changes. Otorhinolaryngological and dental consultation excluded the occult foci of infection. Despite the intensification of

## WPROWADZENIE

Pęcherzyca zwykła jest rzadką, przewlekłą chorobą autoimmunologiczną skóry. Przebiega z powstawaniem pęcherzy w obrębie naskórka i błon śluzowych. Przyczyną zmian jest występowanie w surowicy chorego autooprzeciwciał skierowanych przeciw własnym keratynocytom. Co roku pęcherzycę zwykłą rozpoznaje się u 1-5/ mln osób w populacji europejskiej.

## CEL PRACY

Opis przypadku ma na celu udokumentowanie historii medycznej pacjenta z pęcherzycą zwykłą oraz porównanie metod terapeutycznych z aktualnym stanem wiedzy naukowej.

## OPIS PRZYPADKU

Sześćdziesięcioletni pacjent został przyjęty do Kliniki Dermatologii z powodu zaostrzenia zmian skórnych w przebiegu pęcherzy z zwykłej. Zmiany w postaci nadżerek pokrytych strupami były umiejscowione na owłosionej skórze głowy, a także na czole, nosie, tułowi i kończynach. Występowały również w obrębie błon śluzowych jamy ustnej i gardła oraz w przedsionku nosa. Pojedyncze pęcherze wypełnione materiałem surowicznym stwierdzono na skórze w okolicy obręczy biodrowej (ryc. 1). Pierwsze zmiany pojawiły się w marcu 2018 r., a 5 miesięcy później rozpoznanie zostało jednoznacznie potwierdzone metodą immunofluorescencji bezpośredniej (*direct immunofluorescence* – DIF) po wykryciu przeciwciał pęcherzycowych w klasach IgG (++) i IgA (+) w przestrzeniach międzykomórkowych w obrębie naskórka. W surowicy pacjenta wykryto przeciwciała IgG typu pęcherzycowego (IIF) w mianie 1 : 640. Początkowo (od sierpnia 2018 r.) w leczeniu stosowano azatioprynę w dawce 1,5 mg/kg m.c., którą następnie zmniejszono do 1 mg/kg m.c. (październik 2018 r.) oraz prednizon – początkowo w dawce 1 mg/kg m.c., a następnie (od sierpnia 2018 r.) w dawce 0,5 mg/kg m.c. W marcu 2019 r. dawkę prednizonu zmniejszono do 0,4 mg/kg m.c. Podczas próby zmniejszenia dawek glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych doszło do nagłej progresji choroby.

U chorego oznaczono przeciwciała i uzyskano miano 1 : 320 przeciwciał w klasie IgG oraz ujemne miano przeciwciał w klasie IgA. Badania laboratoryjne wykazały podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), ujemny wynik testu Quantiferon TB Gold oraz małe wartości markerów nowotworowych (CEA,  $\beta$ 2-mikroglobuliny, LDH, PSA). Wyniki pozostałych badań laboratoryjnych nie odbiegały od normy. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej stwierdzono kamienie żółciowe. W badaniu rentgenograficznym (RTG) klatki



**Figure 1.** Skin lesions before (A–D) and after two doses of biological RTX therapy (E–H)

**Rycina 1.** Zmiany skórne pacjenta przed terapią (A–D) i po dwóch dawkach terapii biologicznej RTX (E–H)

the current therapy – prednisone at a dose of 1.5 mg/kg body weight, azathioprine at a dose of 1.5 mg/kg body weight – further significant disease development occurred. The patient was qualified for biological treatment with rituximab (RTX) in two doses of 1 g each in intravenous infusion at a 14-day interval. Two weeks after the second and last drug dose the extent of skin and mucosal lesions according to the PDAI scale (table 1) was 41, while before the treatment it was 61 [1]. Significant improvement of the dermatological skin condition was observed especially in the armpit area and on the scalp. Moreover, so far no side effects of the treatment have been reported [2–4]. Currently the patient is under constant observation – prednisone dose is 0.3 mg/kg and azathioprine 100 mg/day with a tendency to further reduction.

## DISCUSSION

The clinical evaluation of RTX used during pemphigus vulgaris therapy revealed a remission in up to 73.3% of patients [2] and significant decrease in the risk of side effects during long-term glucocorticosteroid treatment [5]. There are also more arguments in the literature for the use of RTX as the first line of therapy. Patients undertaking the treatment within 6 months from the diagnosis of disease were more likely to achieve total remission than those who began the therapy at > 6 months. Moreover, patients who began the therapy earlier had a chance to achieve long-term remission and reduce the doses

piersiowej nie wykazano zmian patologicznych. Konsultacja otorynolaryngologiczna i stomatologiczna wykluczyła utajone ogniska zakażenia. Pomimo intensyfikacji dotychczasowej terapii (prednizon w dawce 1,5 mg/kg m.c., azatiopryna w dawce 1,5 mg/kg m.c.) doszło do progresji choroby. Chorego zakwalifikowano do leczenia biologicznego rytuksymabem (RTX) w dwóch dawkach po 1 g we wlewie dożylnym, podawanych w odstępie 14 dni. Dwa tygodnie po podaniu drugiej i ostatniej dawki leku rozległość zmian w obrębie skóry i błon śluzowych oceniana w skali PDAI (tab. 1) wyniosła 41 punktów w porównaniu z 61 punktami przed podjęciem leczenia [1]. Zaobserwowano wyraźną poprawę stanu skóry, zwłaszcza w okolicy pach i owłosionej skóry głowy. Dotąd nie stwierdzono żadnych skutków ubocznych leczenia [2–4]. Aktualnie pacjent jest pod stałą obserwacją. Dawka prednizonu wynosi 0,3 mg/kg, a dawka azatiopryny 100 mg/dobę z planem jej dalszego zmniejszenia.

## OMÓWIENIE

W ocenie skuteczności klinicznej RTX w terapii pęcherzycy zwykłej wykazano remisję u nawet 73,3% chorych [2], a także znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych występujących podczas długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami [5]. W dostępnym piśmiennictwie są też inne argumenty przemawiające za stosowaniem RTX w leczeniu pierwszego wyboru. U pacjentów podejmujących leczenie w czasie poniżej 6 miesięcy od rozpoznania choroby stwierdzono wyższe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej

**Table 1.** Pemphigus Disease Area Index developed by the International Pemphigus Definitions Group**Tabela 1.** Wskaźnik oceny rozległości zmian skórnych w pęcherzycy (*Pemphigus Disease Area Index*) opracowany przez International Pemphigus Definitions Group

Skin/Skóra	Activity/Aktywność		Damage/Uszkodzenia skóry
Anatomical location/Lokalizacja anatomiczna	Erosion or blisters or new erythema/Nadzerki lub pęcherze, lub nowe zmiany rumieniowe 0 – Absent/Brak 1 – 1–3 lesions up to one > 2 cm in any diameter, none > 6 cm/ 1–3 zmiany, w tym maks. 1 zmiana o średnicy > 2 cm w dowolnym wymiarze, bez obecności zmian o średnicy > 6 cm 2 – 2–3 lesions, at least two > 2 cm diameter, none > 6 cm/ 2–3 zmiany, w tym co najmniej 2 zmiany o średnicy > 2 cm, bez obecności zmian o średnicy > 6 cm 3 – > 3 lesions, none > 6 cm diameter/> 3 zmian, bez obecności zmian o średnicy > 6 cm 5 – > 3 lesions, and/or at least one > 6 cm/> 3 zmian i/lub co najmniej 1 zmiana o średnicy > 6 cm 10 – > 3 lesions, and/or at least one lesion > 16 cm diameter or entire area/> 3 zmian i/lub co najmniej 1 zmiana o średnicy lub całkowitej powierzchni > 16 cm	Number of lesions if ≤ 3/ Liczba zmian, jeśli ≤ 3	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion/Przebarwienia pozapalne lub rumień po ustępującej zmianie skórnej 0 – Absent/Brak 1 – Present/Obecność
Ears/Uszy			
Nose/Nos			
Rest of the face/ Pozostała część twarzy			
Neck/Szyja			
Chest/Klatka piersiowa			
Abdomen/Brzuch			
Back, buttocks/Plecy, pośladki			
Arms/Ramiona			
Hands/Ręce			
Legs/Nogi			
Feet/Stopy			
Genitals/Okolica narządów płciowych			
Total skin/Calkowita powierzchnia skóry	/120		/12
<b>Scalp/Owłosiona skóra głowy</b>			
Scalp/Owłosiona skóra głowy	Erosion or blisters or new erythema/Nadzerki lub pęcherze, lub nowe zmiany rumieniowe 0 – Absent/Brak 1 – In one quadrant/W 1 kwadrancie 2 – Two quadrants/W 2 kwadrantach 3 – Three quadrants/W 3 kwadrantach 4 – Affects whole skull/Cała skóra czaszki 10 – At least one lesion > 6 cm/Co najmniej jedna zmiana o wielkości > 6 cm	Liczba zmian jeśli ≤ 3/Liczba zmian, jeśli ≤ 3	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion/Przebarwienia pozapalne lub rumień po ustępującej zmianie skórnej 0 – Absent/Brak 1 – Present/Obecność (0–10)/10/1
Total scalp (0–10)/Calkowita powierzchnia owłosionej skóry głowy (0–10)	/10		/1

Table 1. Cont.

Tabela 1. Cd.

Mucous membrane/Błony śluzowe		
Anatomical location/Lokalizacja anatomiczna	Erosion or blisters/Nadżerki lub pęcherze 0 – Absent/Brak 1 – 1 lesion/1 zmiana 2 – 2–3 lesions/2–3 zmiany 5 – > 3 lesions or 2 lesions > 2 cm/> 3 zmiany lub 2 zmiany o wielkości > 2 cm 10 – Entire area/Cała powierzchnia	Number lesions if ≤ 3/ Liczba zmian, jeśli ≤ 3
Eyes/Oczy		
Nose/Nos		
Buccal mucosa/Błona śluzowa policzków		
Hard palate/Podniebienie twarde		
Soft palate/Podniebienie miękkie		
Upper gingival/Dziąsła górne		
Lower gingival/Dziąsła dolne		
Tongue/Język		
Floor of mouth/Dno jamy ustnej		
Labial mucosa/Błona śluzowa warg		
Posterior pharynx/Tylna część gardła		
Anogenital/Okolica odbytu i narządów płciowych		
Total mucosa/Całkowita powierzchnia błon śluzowych	/120	
<b>Total activity score/ Łączny wynik – aktywność:</b>		<b>Total damage score/ Łączny wynik – uszkodzenie skóry:</b>

of complementary therapy [3, 4, 6, 7]. Other studies have shown that the use of RTX treatment combined with short-term prednisolone as a first-line therapy is more effective in achieving complete remission but also safer than treatment with prednisolone alone [6, 8–10].

## CONCLUSIONS

The presented case and scientific reports confirm the effectiveness of RTX. The provided evidence may change the current therapeutic recommendations of pemphigus vulgaris and allow for earlier therapy with monoclonal antibodies.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

tej remisji niż u chorych, którzy rozpoczęli terapię po 6 miesiącach od rozpoznania. Ponadto pacjenci, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie, mieli szansę na osiągnięcie długotrwałej remisji i zmniejszenie dawek leków stosowanych w ramach terapii uzupełniającej [3, 4, 6, 7]. W innych badaniach wykazano, że terapia pierwszego wyboru obejmująca RTX w skojarzeniu z krótkim cyklem leczenia prednizolonem jest skuteczniejsza pod względem uzyskania całkowitej remisji, a także bezpieczniejsza w porównaniu z prednizolonem stosowanym w monoterapii [6, 8–10].

## WNIOSKI

Przedstawiony przypadek oraz dostępne doniesienia naukowe potwierdzają skuteczność terapeutyczną RTX w omawianym wskazaniu. Dostępne dowody mogą się przyczynić do zmiany dotychczasowych zaleceń terapeutycznych w pęcherzycy zwykłej i umożliwić

wcześniejsze podejmowanie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi.

#### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

#### References

##### Piśmiennictwo

1. Murrell D.F., Dick S., Ahmed A.R., Amagai M., Barnadas M.A., Borradori L., et al.: Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 1043-1046.
2. De D., Bishnoi A., Handa S., Mahapatra T., Mahajan R.: Effectiveness and safety analysis of rituximab in 146 Indian pemphigus patients: a retrospective single-center review of up to 68 months follow-up. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2020, 86, 39-44.
3. Anandan V., Jameela W.A., Sowmiya R., Mani Surya Kumar M., Lavanya P.: Rituximab: a magic bullet for pemphigus. *J Clin Diagn Res* 2017, 11, WC01-WC06.
4. Cho H.H., Jin S.P., Chung J.H.: Clinical experiences of different dosing schedules of rituximab in pemphigus with various disease severities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28, 186-191.
5. Laftah Z., Craythorne E., Mufti G.J., du Vivier A.: Clinical efficacy of rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a 10-year follow-up. *J Oral Pathol Med* 2019, 48, 861-862.
6. Vinay K., Dogra S.: Rituximab in pemphigus: road covered and challenges ahead. *Indian Dermatol Online J* 2018, 9, 367-372.
7. Balighi K., Daneshpazhooh M., Mahmoudi H., Badakhsh M., Teimourpour A., Ehsani A.H., et al.: Comparing early and late treatments with rituximab in pemphigus vulgaris: which one is better? *Arch Dermatol Res* 2019, 311, 63-69.
8. Joly P., Maho-Vaillant M., Prost-Squarcioni C., Hebert V., Houivet E., Calbo S., et al.: First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017, 389, 2031-2040.
9. Ahmed A.R., Shetty S.: A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev* 2015, 14, 323-331.
10. Chen D.M., Oduyungbo A., Csinady E., Gearhart L., Lehane P., Cheu M., et al.: Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect. *Br J Dermatol* 2020, 182, 1111-1119.

**Received:** 18.03.2020

**Accepted:** 14.08.2020

**Otrzymano:** 18.03.2020 r.

**Zaakceptowano:** 14.08.2020 r.

---

#### How to cite this article

Leonik S., Karpińska E., Owsieńska A., Sedlaczek K., Bergler-Czop B.: Therapeutic difficulties related to optimization of pemphigus vulgaris treatment. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020, 107, 459-464. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.101674>.