DUPILUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ PEMPHIGOID BỌNG NƯỚC

Trịnh Ngọc Phát[1]

1. XU HƯỚNG HIỆN NAY

Xu hướng mới hiện nay trong điều trị các bệnh tự miễn là các thuốc sinh học và các thuốc phân tử nhỏ, pemphigoid bọng nước cũng không là một ngoại lệ. Cùng với những nghiên cứu rõ ràng và sâu sắc hơn về cơ chế bệnh sinh của pemphigoid bọng nước, ngày càng có những thuốc mới ra đời tác động đặc hiệu vào các con đường sinh bệnh của pemphigoid bọng nước.

2. NHẮC LẠI VỀ PEMPHIGOID BỌNG NƯỚC

Đặc điểm chung:

- Pemphigoid bọng nước (BP) là bệnh lý thường gặp nhất trong nhóm bệnh da bọng nước tự miễn, các tác giả Nhật Bản ghi nhận pemphigoid bọng nước có tỷ lệ mắc gấp ít nhất 1,3 lần so với Pemphigus thông thường[1].

- Pemphigoid bọng nước nằm trong nhóm bệnh lý bọng nước tự miễn dưới thượng bì, bao gồm: Pemphigoid bọng nước (BP), pemphigoid niêm mạc (MMP), pemphigoid ở phụ nữ có thai (PG), ly thượng bì bọng nước mắc phải (EBA), bệnh da bọng nước IgA thành dải (LABD), viêm da dạng herpes (DH).

- Pemphigoid bọng nước chủ yếu gặp ở người cao tuổi trên 60 tuổi, đặc biệt là trên 70 tuổi, hiếm gặp ở người dưới 18 tuổi.

- Không có sự khác biệt về giới tính trong pemphigoid bọng nước.

- Nguyên nhân:

+ Tự kháng thể kháng lại các protein BP180 và BP230 của màng đáy.

+ Liên quan đến bệnh thần kinh: Đột quỵ, Parkinson, sa sút trí tuệ, động kinh.

+ Liên quan đến thuốc: Gliptins - DPP4, lợi tiểu, thuốc hạ áp...

+ Liên quan đến các bệnh da khác: Vảy nến (đặc biệt sau điều trị ánh sáng, lichen phẳng…[2].

Chẩn đoán:

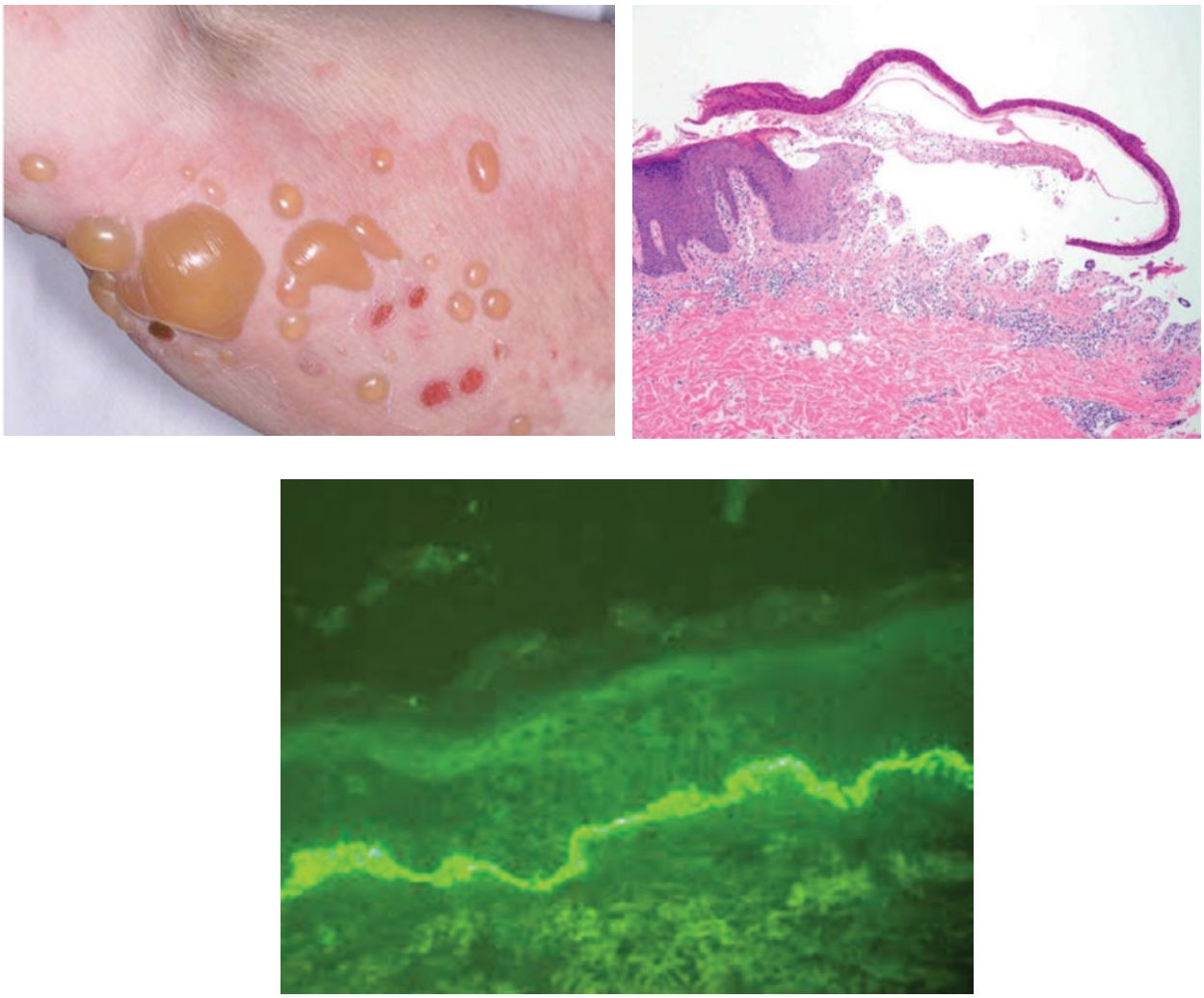
+ Lâm sàng: Ngứa, dát đỏ sẩn phù, bọng nước căng, chủ yếu ở da, ít xuất hiện ở niêm mạc (miệng), diễn biến mạn tính.

+ Mô bệnh học: Bọng nước dưới thượng bì, xâm nhập EOS, NEU, LYM trong bọng nước.

+ Miễn dịch huỳnh quang trực tiếp: Lắng đọng IgG và/hoặc C3 thành dải dọc màng đáy.

+ Anti - BP180 ELISA: Theo dõi điều trị và tiên lượng.

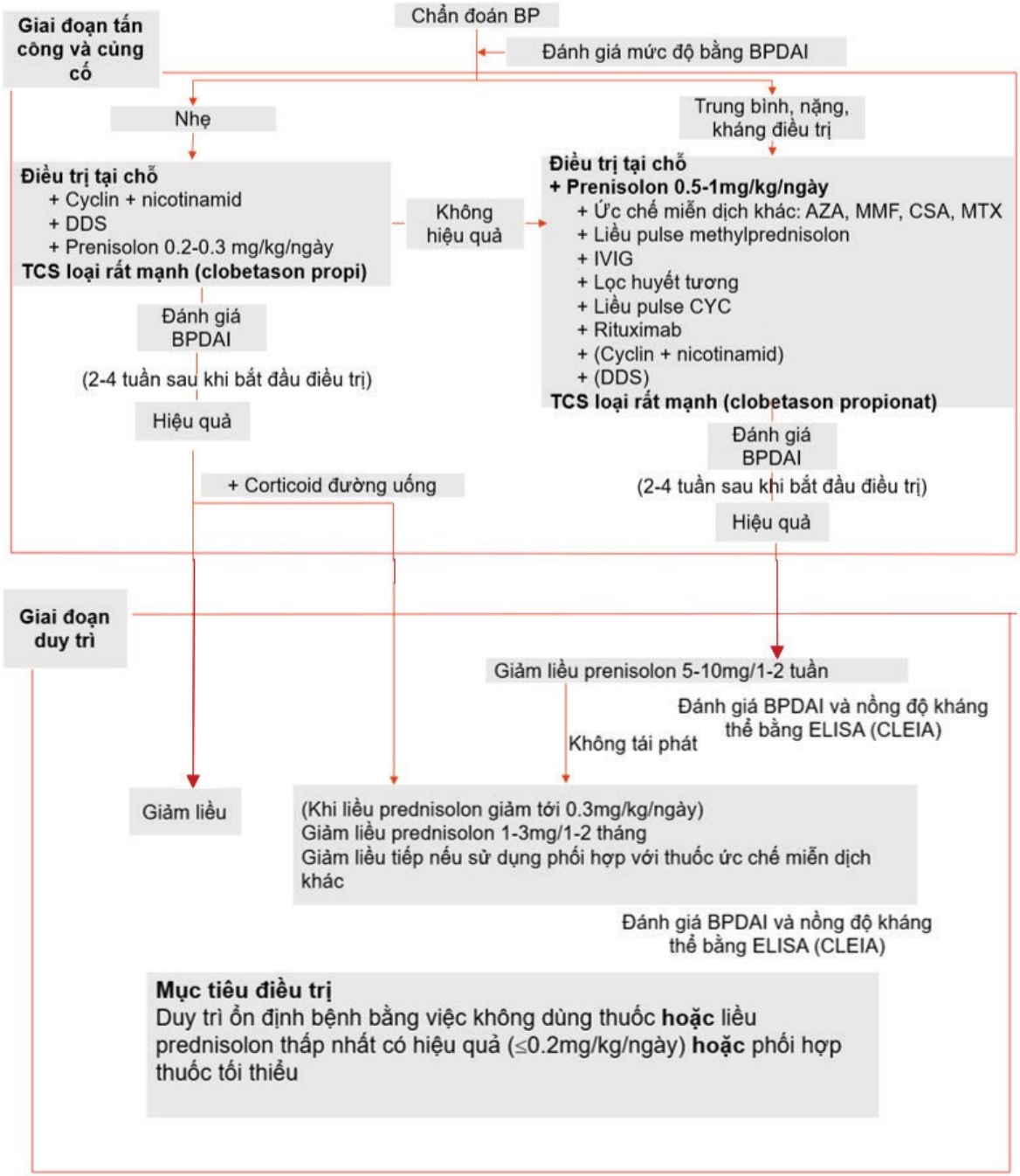
1: Bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec
DOI: https://doi.org/10.56320/tcdlhvn.38.44



Hình 1: Chẩn đoán pemphigoid bọng nước

Điều trị:

Hướng dẫn điều trị của Hiệp hội Da liễu Nhật Bản năm 2019



- Nhìn chung, hướng dẫn điều trị của Nhật Bản cũng tương tự với các hướng dẫn điều trị khác trên thế giới, trong đó điều trị chủ yếu vẫn là glucocorticoid đường toàn thân, thời gian điều trị thường dài, nhiều tác dụng phụ như: Trầm cảm, mặt tròn, cổ trâu, giãn mạch, rậm lông, phì đại cơ tim, tăng huyết áp, loãng xương, yếu cơ gốc chi, chậm lành vết thương gây loét mạn tính, loét dạ dày tá tràng, đái tháo đường và không kiểm soát được đái tháo đường… đặc biệt trên đối tượng người già nhiều bệnh nền kèm theo như đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim, loãng xương…

- Các thuốc ức chế miễn dịch phối hợp khác nhìn chung cũng nhiều tác dụng phụ.

- Chính vì vậy, việc phát triển một thuốc mới an toàn và hiệu quả hơn đối với các bệnh nhân cao tuổi là việc hết sức cần thiết.

3. NHỮNG ĐIỂM MỚI TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA PEMPHIGOID BỌNG NƯỚC

Những cơ chế đã được thừa nhận rõ ràng trong pemphigoid bọng nước:

- Tự kháng nguyên.

Là các protein của màng đáy.

+ BP180 (hay collagen typ 17):

• Là một protein xuyên màng, trọng lượng phân tử 180KD.

• Vùng tự kháng nguyên đã được xác định là vùng NC16a (phần ngoại bào gần nhất với màng tế bào đáy).

• 85% bệnh nhân có tự kháng thể kháng NC16a trong giai đoạn hoạt động của bệnh.

• Cơ chế gây nên bọng nước liên quan BP180 đã được thừa nhận rõ ràng.

+ BP230 (một loại plakin):

• Là một protein nội bào, trọng lượng phân tử 230KD.

• Thành phần cấu tạo nên hemidesmosome.

• Vùng tự kháng nguyên được cho là đầu C tận.

• Cơ chế hình thành bọng nước liên quan BP230 chưa rõ.

2.4. Chống chỉ định

- Quá mẫn với cyclosporin.

- Khối u ác tính.

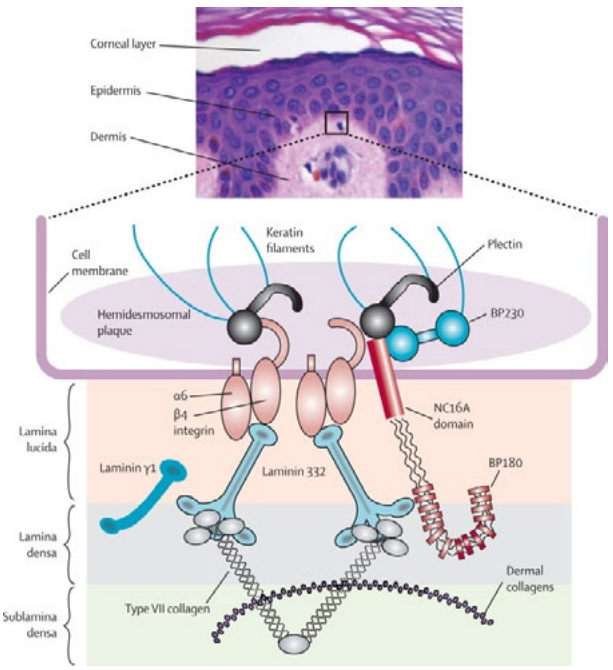
- Xạ trị.

- Bất thường chức năng thận hoặc tăng huyết áp không kiểm soát được.

- Điều trị đồng thời PUVA/UVB, methotrexat, thuốc ức chế miễn dịch.

- Tự kháng thể:

+ IgG: Vai trò chủ yếu



Hình 2: Tự kháng nguyên trong pemphigoid bọng nước

• IgG1: Hoạt hóa bổ thể.

• IgG4: Không thể hoạt hóa bổ thể, khả năng gây viêm và bọng nước thấp hơn IgG1 nhưng

thông qua con đường không phụ thuộc bổ thể cũng gây nên bọng nước.

+ IgE: Còn nhiều tranh cãi, tuy nhiên gần đây nhiều tác giả đã công nhận vai trò của IgE trong cơ chế bệnh sinh của pemmphigoid bọng nước, minh chứng bởi việc lắng đọng IgE kéo dài ở BMZ, nồng độ huyết thanh tương quan với biểu hiện lâm sàng (đặc biệt là tổn thương dạng mày đay hoặc nodule) và hoạt động bệnh[3,4].

- Cơ chế hình thành bọng nước:

+ Hoạt hóa bổ thể: Được thừa nhận rõ ràng, hoạt hóa bổ thể thu hút bạch cầu đa nhân trung tính tiết ra các men phân hủy protein và kết quả là hình thành bọng nước.

+ Ẩm bào: Kháng thể kháng BP180 khi gắn với BP180 gây ra sự ẩm bào BP180, gây rối loạn chức năng tế bào và dễ tổn thường[6].

+ IgE, bạch cầu ái toan, tế bào mast: Thâm nhiễm bạch cầu ái toan trong tổn thương và tăng bạch cầu ái toan máu ngoại vi là đặc điểm rất điển hình của mô bệnh học pemphigoid bọng nước[6,7]. Nồng độ cao của các protein gây độc tế bào được lưu trữ trong các hạt tiết của bạch cầu ái toan, chẳng hạn như protein cation của bạch cầu ái toan và protein cơ bản chính, cũng như môi trường Th2 liên quan đến tăng interleukin - 4 (IL - 4), interleukin - 5 (IL - 5) và interleukin - 13 (IL - 13), các tế bào chính liên quan đến sinh học bạch cầu ái toan, thường thấy cả ở tổn thương da và huyết thanh của bệnh nhân BP[5,8]. Ngoài ra, bạch cầu ái toan cũng được công nhận là một nguồn chính của IL - 31, một cytokin đóng vai trò quan trọng trong triệu chứng ngứa trong BP[9]. Vai trò chính của BCAT là giải phóng matrix metalloproteinase - 9 (MMP - 9) và sản sinh ROS[6,10]. Ngoài ra, bạch cầu ái toan đã được giả thuyết có mối quan hệ chặt chẽ với các tự kháng thể IgE kháng BP180, vai trò gây bệnh của chúng đối với BP ngày càng được công nhận trong những năm gần đây[11,12.] Lin và cộng sự gần đây đã chứng minh rằng, bạch cầu ái toan rất quan trọng đối với sự hình thành bọng nước qua trung gian IgE, cho thấy sự gắn kết của IgE kháng BP180 - NC16A với tế bào đáy gây ra thu hút bạch cầu ái toan trong mô hình ở chuột có thụ thể IgE ái lực cao (FcεRI)[13]. Hơn nữa, tác động qua lại giữa FcεRI, được biểu hiện nhiều trên bạch cầu ái toan ở bệnh nhân BP, và IgE kháng BP180 dẫn đến kết quả thiết yếu trong việc phân hủy bạch cầu ái toan và hậu quả là hình thành bọng nước. Có thể hiểu, FcεRI cũng đóng một vai trò cơ bản trong việc kích hoạt tình trạng viêm do tế bào mast ở vùng da tổn thương BP.

+ Hoạt hóa đông máu: Bạch cầu ái toan cũng đã được chứng minh là nguồn chính của yếu tố mô (TF), một chất khởi đầu quá trình đông máu, trong BP, đại diện cho một liên kết quan trọng với việc kích hoạt dòng thác đông máu, một cơ chế phụ trợ góp phần vào sự hình thành bọng nước.

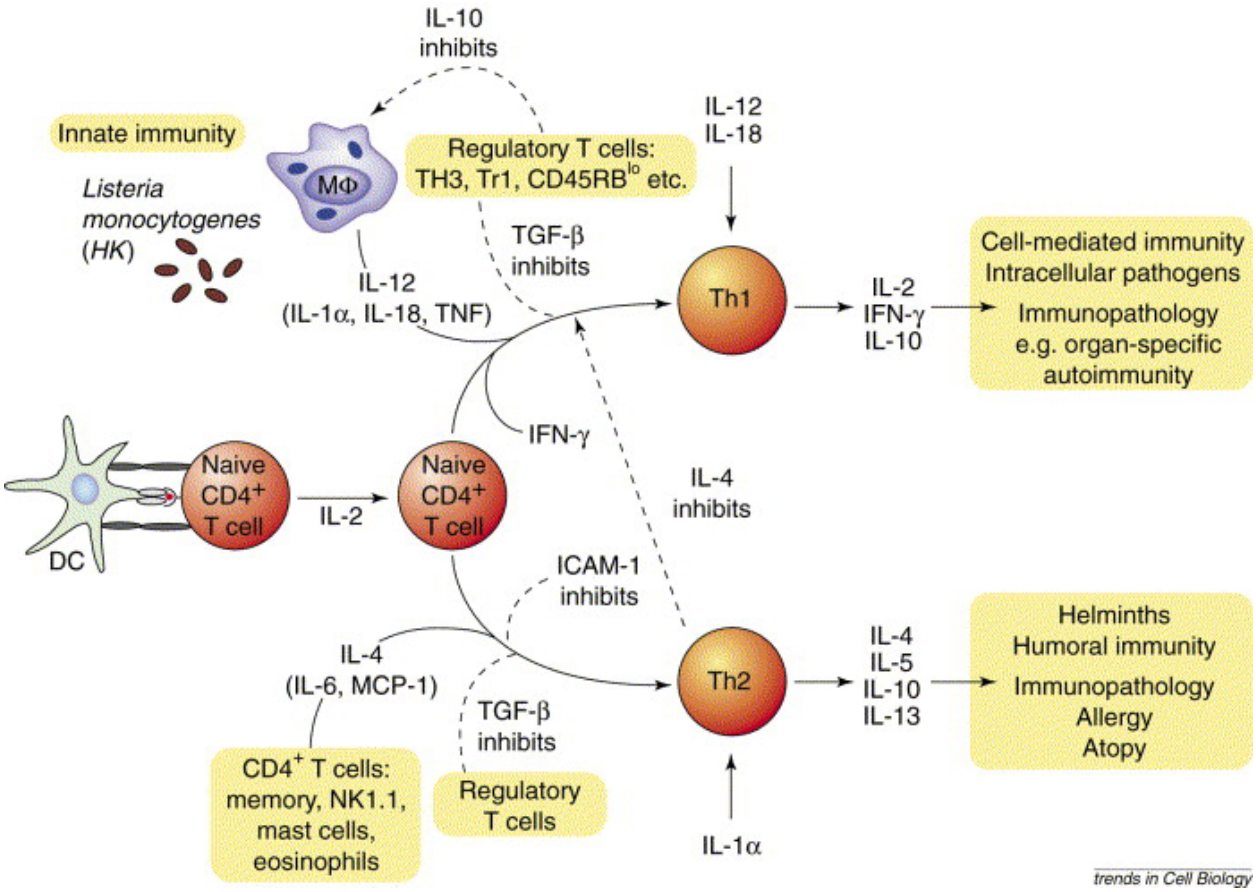
- Rối loạn chức năng Treg và B: Vai trò thiết yếu của tế bào Treg trong việc ngăn chặn tạo ra tự kháng thể tự phát của BP đã được chứng minh gần đây bởi Muramatsu và cộng sự trên mô hình chuột scurfy[14]. Các tác giả này đã xác định các tự kháng thể đối với BP180 và BP230 ở những bệnh nhân bị rối loạn điều hòa miễn dịch, bệnh đa nội tạng, bệnh ruột, hội chứng liên kết X (IPEX) và nhấn mạnh mối liên quan giữa nồng độ kháng thể kháng BP180 và kiểu hình da nổi mày đay[14].

Những điểm mới trong cơ chế bệnh sinh của pemphigoid bọng nước:

Vai trò của IL - 4 và IL - 13, các cytokin chính của Th2:

- Những nét chính về đáp ứng miễn dịch Th2 :

+ Th2 là nhân tố chính của miễn dịch typ 2 đóng vai trò trong miễn dịch dịch thể, chống ký sinh trùng, dị ứng, bệnh cơ địa, bất hoạt độc tố, ức chế miễn dịch (thông qua IL10). Các cytokin chính của Th2 bao gồm: IL - 4, IL - 5, IL - 10 và IL – 13.



Hình 3: Tế bào T helper 2

+ IL4 có vai trò:

• Biệt hóa Th ngây thơ thành Th2.

• Thu hút và hoạt hóa bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm và tế bào mast.

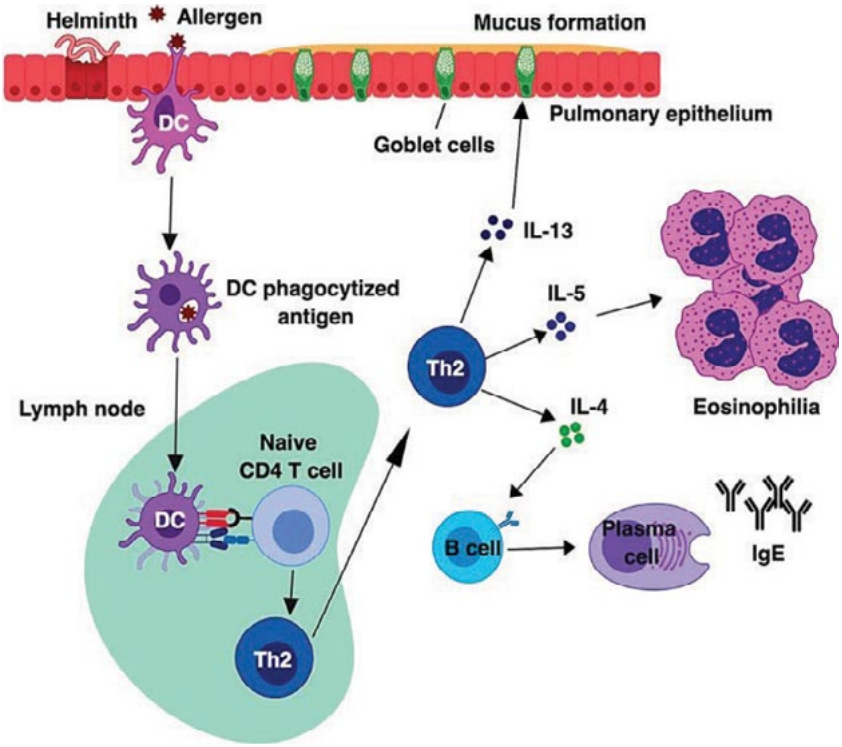
• Kích thước tế bào B chuyển dạng thành tương bào sản xuất IgE và IgG1 (trong đó vai trò sản xuất IgE là thiết yếu, trong khi IL - 4 chỉ tăng cường quá trình sản xuất IgG1).

+ IL - 13 có vai trò:

• Trên đường thở: Tăng sinh tế bào cốc, tăng sản xuất chất nhầy, thu hút nguyên bào sợi

+ IL - 4 và IL - 13 đã được chứng minh là có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của hen phế quản và viêm da cơ địa[8].

- Các nghiên cứu chứng minh vai trò của IL - 4 và IL - 13 trong cơ chế bệnh sinh của pemphigoid bọng nước:



Hình 4 : Vai trò của IL - 4 và IL - 13

+ M.J. Rico và cs đã tiến hành nghiên cứu đặc điểm cytokin tại tổn thương da của bệnh nhân pemphigoid bọng nước bằng phương pháp sinh thiết nhuộm hóa mô miễn dịch và lai acid nucleic tại chỗ, kết quả cho thấy[15]:

• Tại tổn thương và vùng da quanh tổn thương BP:

» Lắng đọng chủ yếu IL - 4 (chiếm 81%, khu trú trong tế bào đơn nhân xâm nhập vào trung bì nông), IL - 13 (chiếm 71%, khu trú trong tế bào đơn nhân xâm nhập vào trung bì nông và sâu) và IL - 5 (chiếm 38%, chủ yếu ở vùng nối thượng - trung bì).

» Lắng đọng tối thiểu IL - 2 và IFN - g.

» Biểu hiện VCAM - 1 (phân tử kết dính tế bào mạch máu 1) trên tế bào nội mô tăng (44%), được điều hòa tăng lên bởi IL - 4 và IL - 13 = > quan trọng trong quá trình di chuyển của bạch cầu ái toan và ái kiềm.

» Lai acid nucleic tại chỗ chứng minh các cytokin này được tạo ra tại chỗ bởi các tế bào đơn nhân thâm nhiễm vào trung bì (IL4 có trong 10 - 70% tế bào viêm và IL5).

» Gia tăng sự gắn của bạch cầu ái toan, cho thấy rằng các cytokin Th2 có liên quan đến việc thu hút và kết dính bạch cầu ái toan.

• Kết luận:

» Các cytokin và đáp ứng Th2 chiếm ưu thế trong BP.

» Khác biệt với các bệnh tự miễn khác (ưu thế Th1).

» Giống với các bệnh dị ứng và cơ địa.

+ Yuichi Teraki và cs đã nghiên cứu vai trò của các tế bào sản xuất IL - 4 và IL - 13 trong cơ chế bệnh sinh của BP, các tác giả ghi nhận kết quả16:

• Tích tụ chủ yếu các tế bào sản xuất IL - 4,

IL - 10 và IL - 13 trong bọng nước BP.

• Tần số của tế bào sản xuất IL - 4, IL - 10 và IL - 13 (cả TCD4+ và TCD8+) trong bọng nước cao hơn hẳn máu ngoại vi.

• Tần số của tế bào sản xuất IFN (cả TCD4+ và CD8+) và TNF (tế bào TCD4) thấp hơn đáng kể trong bọng nước so với máu ngoại vi.

• Không có sự khác biệt về các tế bào sản xuất IL - 2 giữa bọng nước BP và máu ngoại vi

= > ưu tiên tích tụ các tế bào sản xuất cytokin loại 2 ở BP.

• Tế bào sản xuất các cytokin typ 2 chủ yếu biểu hiện CLA (kháng nguyên tế bào lympho T nhớ ở da).

• Sau điều trị corticoid toàn thân, lâm sàng cải thiện nhiều, thì tần số tế bào sản xuất IL - 13 (skin - homing, nhóm CLA+ chứ không phải CLA -) tại tổn thương da giảm rõ rệt và tăng tế bào sản xuất IL - 10

= > gợi ý rằng các tế bào sản xuất IL - 13 tại chỗ (skin - homing CLA+) đóng vai trò quan trọng nhất trong cơ chế xuất hiện tổn thương BP.

Từ kết quả của những nghiên cứu trên, các tác giả đi đến câu hỏi: Liệu có thể ứng dụng các thuốc kháng IL - 4, IL - 13 (đã dùng điều trị bệnh cơ địa, dị ứng) trong điều trị pemphigoid bọng nước hay không?

4. DUPILUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ PEMPHIGOID BỌNG NƯỚC

Đại cương về dupilumab:

- Dupilumab là kháng thể đơn dòng IgG4 nguồn gốc từ người ức chế con đường tín hiệu IL - 4 và IL - 13 bằng cách gắn với tiểu phần alpha chung của thụ thể IL - 4 và IL – 13.

- Dupilumab đã được FDA chấp thuận trong điều trị:

+ Viêm da cơ địa trung bình đến nặng ở người ≥ 6 tuổi.

+ Hen phế quản type tăng bạch cầu ái toan hoặc phụ thuộc corticoid ở người ≥ 12 tuổi.

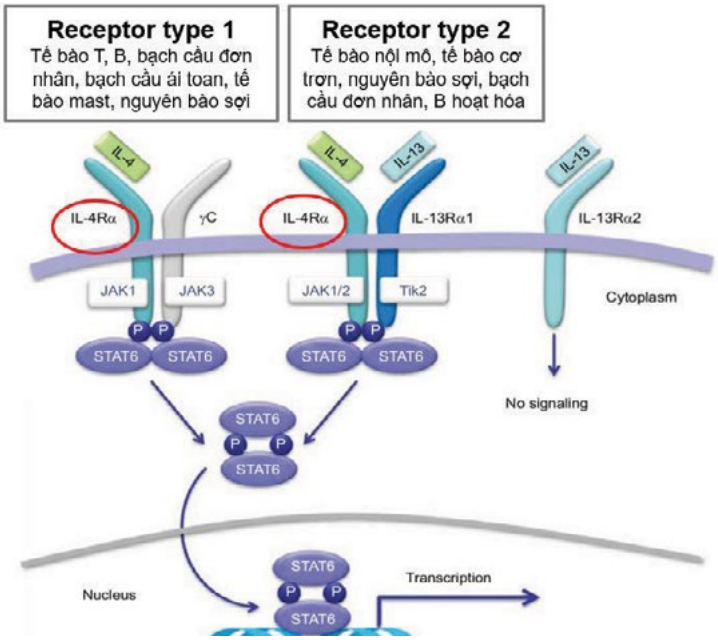
+ Viêm mũi xoang mạn tính với đa polyp mũi ở người trưởng thành.

Cơ chế tác dụng:

- IL - 4 và IL - 13 gây tác động thông qua 3 loại thụ thể:

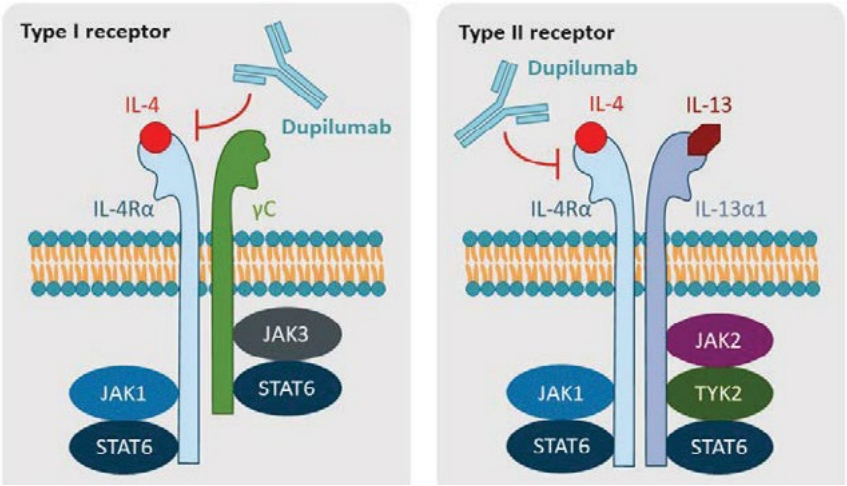
+ Thụ thể loại 1: Cấu tạo bởi 2 tiểu phần IL - 4Ra và gC, sẽ hoạt hóa khi gắn với IL - 4. Thụ thể loại 1 có mặt trên bề mặt tế bào T, B, bạch cầu đơn nhân, bạch cầu ái toan, tế bào mast, nguyên bào sợi.

+ Thụ thể loại 2: Cấu tạo bởi 2 tiểu phần IL - 4Ra và IL - 13Ra1, sẽ hoạt hóa khi gắn với IL - 4 hoặc IL - 13. Thụ thể loại 1 và loại 2 có cấu tạo giống nhau ở tiểu phần IL - 4Ra. Thụ thể loại 2 có mặt trên bề mặt tế bào nội mô, tế bào cơ trơn, nguyên bào sợi, bạch cầu đơn nhân, B hoạt hóa.



Hình 5: Thụ thể IL - 4 và IL - 13

+ Thụ thể loại 3: Cấu tạo bởi tiểu phần IL - 13Ra2, hoạt hóa khi IL - 13 gắn vào nhưng không gây ra tác động.



Hình 6: Cơ chế tác động của Dupilumab

- Dupilumab gắn đặc hiệu với tiểu phần IL - 4Rα - cấu tạo nên phức hợp thụ thể của cả IL - 4 và IL - 13 = > ức chế tín hiệu IL - 4 và IL – 13.

Hiệu quả:

Việc ứng dụng Dupilumab trong điều trị pemphigoid bọng nước xuất hiện với quy mô lớn dần, ban đầu là những báo cáo ca lâm sàng riêng lẻ, sau đó là báo cáo case series và thử nghiệm lâm sàng.

- Kaye và cộng sự đã báo cáo một ca lâm sàng: Bệnh nhân nam 80 tuổi, chẩn đoán pemphigoid bọng nước, điều trị bằng prednisolon, đáp ứng

kém17. Tuy nhiên, bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm lao và HBV nên không sử dụng được các thuốc ức chế miễn dịch khác. Bệnh nhân được điều trị bằng Dupilumab 600 mg tiêm dưới da, sau đó là 300 mg mỗi 2 tuần.

Kết quả:

Cải thiện triệu chứng ngứa ngay tuần đầu tiên.

• Sau 3 tháng, hết hoàn toàn toàn bọng nước, kháng thể kháng BP180 và BP230 dưới ngưỡng phát hiện.

• Sau 10 tháng theo dõi, không có tổn thương mới nào.

- Jason S Seidman và cộng sự đã báo cáo một ca lâm sàng: Bệnh nhân nam 89 tuổi, đái tháo đường typ 2, được điều trị prednisolon tuy nhiên không kiểm soát được bệnh, đặc biệt triệu chứng ngứa, và không kiểm soát được đường huyết18. Đã dùng omalizumab không hiệu quả và dừng sau 6 tháng. Bệnh nhân được sử dụng Dupilumab liều 600 mg, sau đó 300 mg mỗi 2 tuần.

Kết quả:

• Cải thiện triệu chứng ngứa ngay 2 tuần đầu tiên.

• Các tổn thương bọng nước hết sau 7 tuần.

• Duy trì sạch tổn thương.

- Abdat và cộng sự đã báo cáo kết quả điều trị của chuỗi ca lâm sàng được thực hiện 5 trung tâm y học lớn của Hoa Kỳ19.

+ 13 bệnh nhân BP kháng trị, tuổi trung bình 76,8, thời gian điều trị trước đó trung bình 28,8 tháng, thuốc điều trị: Prednisolon, MTX, MMF, doxycyclin + niacinamid, IVIg, rituximab (số phương pháp điều trị trung bình 2.5).

+ Điều trị nghiên cứu: Theo phác đồ điều trị viêm da cơ địa.

• Tiêm dưới da bắt đầu bằng 600 mg, và 300 mg mỗi 2 tuần sau đó.

• 6 bệnh nhân vẫn tiếp tục dùng prednisolon (giảm liều dần) và MTX.

+ Đánh giá đáp ứng bằng lâm sàng (bọng nước, ngứa):

• Sạch tổn thương: Lành tất cả bọng nước cũ, không có bọng nước mới và ngứa.

• Đáp ứng hài lòng: Cải thiện lâm sàng, bệnh nhân hài lòng và mong muốn tiếp tục điều trị.

+ Kết quả:

• 92,3% (12/13) bệnh nhân sạch tổn thương hoặc đáp ứng hài lòng.

• 53,8% (7/13) bệnh nhân sạch tổn thương.

• 84,6% (11/13) bệnh nhân hết ngứa hoàn toàn.

• Thời gian điều trị trung bình 5 tháng, đáp ứng trung bình xuất hiện sau 2 tháng

Hình 7: Một số kết quả điều trị trong báo cáo của Abdat và cộng sự

Mặc dù có những điểm hạn chế: ở mẫu nhỏ, không có nhóm chứng, không có các công cụ đánh giá chuẩn, thiếu các công cục chuẩn để theo dõi tính an toàn, nhưng báo cáo case series này mở ra hi vọng điều trị thành công BP bằng dupilumab.

- Thử nghiệm LIBERTY – BP:

+ Một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng giả được đánh giá hiệu quả và tính an toàn của dupilumab trong điều trị pemphigoid bọng nước ở người trưởng thành.

+ Đây là một thử nghiệm pha 2 được tiến hành tại 5 quốc gia (Mỹ, Pháp, Đức, Australia, Nhật Bản), đã tiến hành vào ngày 28/10/2020, dự kiến thu tuyển 98 bệnh nhân, dự kiến kết thúc nghiên cứu vào ngày 15/9/2023.

+ Nghiên cứu dựa trên các tiêu chuẩn lựa chọn chính: Chẩn đoán xác định BP bằng LS, MBH, MDHQ; điểm hoạt động BPDAI ≥ 24, điểm ngứa NRS ≥ 4.

+ Mục đích: Đánh giá hiệu quả lui bệnh và duy trì sạch tổn thương, cải thiện triệu chứng cho đến tuần 36... cũng như tính an toàn.

= > rất đáng để mong đợi kết quả.

Chống chỉ định, tác dụng không mong muốn của dupilumab:

- Chống chỉ định:

+ Dị ứng với dupilumab.

+ Phụ nữ có thai và cho con bú.

+ Cơn hen cấp tính.

+ Đang nhiễm ký sinh trùng.

- Tác dụng không mong muốn: Các thử nghiệm lâm sàng lớn trong điều trị viêm da cơ địa, hen phế quản cho thấy dupilumab khá an toàn. Các tác dụng không mong muốn chủ yếu:

+ Phản ứng tại vị trí tiêm.

+ Viêm kết mạc và viêm giác mạc (1 - 4%).

+ Tăng bạch cầu ái toan, ghi nhận trường hợp tăng nặng ở bệnh nhân hen, có thể biểu hiện viêm phổi hoặc viêm mạch tăng bạch cầu ái toan.

+ Một số biến cố bất lợi khác không khác biệt với giả dược: Viêm bờ mi, ngứa mắt, nhiễm HSV miệng, đau hầu họng, mất ngủ.

Chế phẩm, liều lượng:

- Dupixent bơm tiêm dưới da nạp sẵn 300 mg, 200 mg.

- Tiêm dưới da.

Hình 8: Dupixent

- Liều lượng đã được FDA chấp thuận:

+ Viêm da cơ địa.

Người lớn: Khởi đầu 600 mg, sau đó 300 mg mỗi 2 tuần.

Trẻ em: 15 - < 30kg: 600 mg, 300 mg mỗi 4 tuần.

30 - 60kg: 400 mg, 200 mg mỗi 2 tuần.

≥ 60kg: Như người lớn.

+ Hen:

600 mg, 300 mg mỗi 2 tuần hoặc 400 mg, 200 mg mỗi 2 tuần.

+ Viêm xoang mũi mạn tính với đa polyp mũi:

300 mg mỗi 2 tuần.

5. KẾT LUẬN

- Những bằng chứng gần đây cho thấy vai trò của các cytokin Th2 (IL - 4, IL - 13), IgE, bạch cầu ái toan trong cơ chế bệnh sinh của pemphigoid bọng nước.

- Dupilumab - kháng thể đơn dòng nguồn gốc từ người, kháng lại tiểu phần alpha của receptor IL - 4 và IL - 13, đã được FDA chấp thuận trong điều trị viêm da cơ địa, hen, có thể là một điều trị bổ sung cho pemphigoid bọng nước.

- Nghiên cứu này có thể mở ra hướng điều trị mới hoàn toàn có thể mong đợi trong tương lai

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ujiie, H., Iwata, H., Yamagami, J., Nakama, T., Aoyama, Y., … Ikeda, S. (2019). Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita). The Journal of Dermatology. doi:10.1111/1346 - 8138.15111.

2. Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, et al. Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. Br J Dermatol. (2017) 177:141-51. doi: 10.1111/bjd.15114.

3. Van Beek N, Lüttmann N, Huebner F, Recke A, Karl I, Schulze FS, et al. Correlation of serum levels of ige autoantibodies against BP180 with bullous pemphigoid disease activity. JAMA Dermatol. (2017) 153:30-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.3357.

4. Bing L, Xiping Z, Li L, Jun P, Yi - Xia W, Min Y, et al. Levels of antiBP180 NC16A IgE do not correlate with severity of disease in the early stages of bullous pemphigoid. Arch Dermatol Res. (2015) 307:849-54. doi: 10.1007/s00403 - 015 - 1598 - 3.

5. Simon D, Borradori L, Simon HU. Eosinophils as putative therapeutic targets in bullous pemphigoid. Exp Dermatol. (2017) 26:1187-92. doi: 10.1111/exd.13416.

6. de Graauw E, Sitaru C, Horn M, Borradori L, Yousefi S, Simon HU, et al. Evidence for a role of eosinophils in blister formation in bullous pemphigoid. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. (2017) 72:1105-13. doi: 10.1111/all.13131.

7. Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. Br J Dermatol. (2018) 179:1141-7. doi: 10.1111/bjd.16679.

8. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E - mediated autoimmunity. Front Immunol. (2018) 9:689. doi: 10.3389/fimmu.2018.00689.

9. Rüdrich U, Gehring M, Papakonstantinou E, Illerhaus A, Engmann J, Kapp A, et al. Eosinophils are a major source of interleukin - 31 in bullous pemphigoid. Acta Derm Venereol. (2018) 98:766-71. doi: 10.2340/00015555 – 2951.

10. Amber KT, Valdebran M, Kridin K, Grando SA. The role of eosinophils in bullous pemphigoid: a developing model of eosinophil pathogenicity in mucocutaneous disease. Front Med. (2018) 5:201. doi: 10.3389/fmed.2018.00201.

11. Dresow SK, Sitaru C, Recke A, Oostingh GJ, Zillikens D, Gibbs BF. IgE autoantibodies against the intracellular domain of BP180. Br J Dermatol. (2009) 160:429-32. doi: 10.1111/j.1365 - 2133.2008.08858.x

12. Cozzani E, Gasparini G, Di Zenzo G, Parodi A. Immunoglobulin E and bullous pemphigoid. Eur J Dermatol. (2018) 28:440-8. doi: 10.1684/ejd.2018.3366.

13. Lin L, Hwang BJ, Culton DA, Li N, Burette S, Koller BH, et al. Eosinophils mediate tissue injury in the autoimmune skin disease bullous pemphigoid. J Invest Dermatol. (2018) 138:1032-43. doi: 10.1016/j.jid.2017.11.031.

14. Muramatsu K, Ujiie H, Kobayashi I, Nishie W, Izumi K, Ito T, et al. Regulatory T - cell dysfunction induces autoantibodies to bullous pemphigoid antigens in mice and human subjects. J Allergy Clin Immunol. (2018) 142:1818-30.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.014.

15. Rico, Benning, Weingart, Streilein, & Hall. (1999). Characterization of skin cytokines in bullous pemphigoid and Pemphigus vulgaris. British Journal of Dermatology, 140(6), 1079-1086. doi:10.1046/j.1365 - 2133.1999.02907.x

16. Teraki, Y., Hotta, T., & Shiohara, T. (2001). Skin - Homing Interleukin - 4 and - 13 - Producing Cells Contribute to Bullous Pemphigoid: Remission of Disease is Associated with Increased Frequency of Interleukin - 10 - Producing Cells. Journal of Investigative Dermatology, 117(5), 1097-1102. doi:10.1046/j.0022 - 202x.2001.01505.x

17. Kaye, A., Gordon, S. C., Deverapalli, S. C., Her, M. J., & Rosmarin, D. (2018). Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Bullous Pemphigoid. JAMA Dermatology. doi:10.1001/jamadermatol.2018.2526.

18. Jason S Seidman, Dawn Z Eichenfield et al (2019), Dupilumab for bullous pemphigoid with intractable pruritus, Dermatology Online Journal, 25(11):12.

19. Abdat, R., Waldman, R. A., de Bedout, V., Czernik, A., Mcleod, M., King, B., … Rosmarin, D. (2020). Dupilumab as a Novel Therapy for Bullous Pemphigoid: A Multicenter Case Series. Journal of the American Academy of Dermatology. doi:10.1016/j.jaad.2020.01.089 .