

# Pemphigoid gestationis (synonymum herpes gestationis, dermatitis multiformis gestationis), prehľad a kazuistika

## Pemphigoid Gestationis (Synonyms are Herpes Gestationis, Dermatitis Multiformis Gestationis), a Review and a Case Report

Ryant, T.<sup>1</sup>, Šutka, R.<sup>1</sup>, Kozárová, A.<sup>1</sup>, Pappová, T.<sup>1</sup>, Adamicová, K.<sup>2</sup>, Hrabovská, Z.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Dermatovenerologická klinika, Lekárska fakulta, Univerzita P. J. Šafárika a Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice

korešpondencia: adamicova@jfm.uniba.sk

### Súhrn

Pemphigoid gestationis označovaný tiež ako herpes gestationis je veľmi zriedkavé autoimunitne podmienené intenzívne svrbiace ochorenie, ktoré radíme medzi tehotenské bulózne dermatózy nejasného pôvodu. Ochorenie má svoje typické klinické bulózne prejavy na tele s intenzívnym pruritom nedostatočne reagujúcim na liečbu.

Liečba ochorenia zostáva v súčasnosti symptomatická a vyliečenie ochorenia nastáva až po pôrode. Autori prezentujú zriedkavý prípad pemphigoid gestationis.

**Kľúčové slová:** pemphigoid gestationis, herpes gestationis

### Abstract

Pemphigoid gestationis called also as herpes gestationis is a rare autoimmune disease with intense itching from the group of pregnancy bullous dermatoses of an unknown origin.

The disease has its typical clinical manifestations characterised by intense and less responsive to the treatment of pruritic bullous skin lesions.

The treatment of the disease still remains symptomatic and the cure of the illness occurs after the birth of the child. The authors presented one rare case of pemphigoid gestationis.

**Key words:** pemphigoid gestationis, herpes gestationis

### Definícia pemphigoid gestationis

Pemphigoid gestationis, (synonymá pemphigus gestationis, herpes gestationis) je autoimunitné pľuzgierotvorné intenzívne svrbiace ochorenie, ktoré sa zvyčajne začína v druhom alebo treťom trimestri tehotnosti, zriedka postpartálne. Úzko súvisí s bulóznym pemphigoidom. V malom počte prípadov sa vyskytuje súčasne s mola hydatinosa, nádormi trofoblastu [1], alebo s choriokarcinómom. Pemphigoid gestationis sa hojí spontánne zväčša krátko po pôrode, môže sa však opakovať pri ďalších graviditách. U 15 – 30 % pacientok vzniká potrat alebo predčasný pôrod [2, 3].

### Epidemiológia pemphigoid gestationis

Ochorenie sa radí medzi zriedkavé až raritné tehotenské dermatózy s incidenciou 1:5 000 – 1:10 000, resp. 1:150 000 [3] tehotností. V západnej Európe je to asi 0,5 prípadu na 1 000 000 obyvateľov, veľmi zriedkavé je na ďalekom východe [2].

Typický začiatok ochorenia je počas druhého, častejšie až tretieho trimestra gravidity, v niektorých prípadoch (asi v 10 %) až postpartálne. Môže sa však objaviť už od štvrtého gestačného týždňa až do 5 týždňov *post partum*. Asi 50 % pacientok s prvými prejavmi ochorenia tvoria primigravidy [4].

### Klinický obraz pemphigoid gestationis

Počas gravidity vzniká polymorfná erupcia, intenzívne svrbiaca, klinicky veľmi podobná prejavom pemphigoid bullosus. Základná morfa je urtika, drobná vezikula, alebo až bula na zapálenej červenej spodine. V niektorých prípadoch sa vyskytujú len erytémové makuly. Predilekčným miestom výskytu prvých prejavov ochorenia je periumbilikálna oblasť s následným šírením na horné končatiny, proximálne časti dolných končatín, postihnuté môžu byť aj iné lokality vrátane tváre a asi u päťiny prípadov tiež sliznice [3]. Identické kožné morfy sa tiež pozorujú asi u 5 % novorodencov týchto matiek so spontánnym odoznením prejavov v priebehu niekoľkých týždňov po pôrode [3].

Klinické prejavy pemphigoid gestationis trvajú asi 6 mesiacov, no niekedy ochorenie ostáva aktívne aj niekoľko rokov. Zvýšené riziko pretrvávania klinických prejavov ochorenia predstavujú vyšší vek rodičky, viac gravidít a prejavy ochorenia na slizniciach. Zvýšené riziko predčasného pôrodu a nízkej pôrodnej hmotnosti plodu predstavuje skorý nástup klinických prejavov pemphigoidu už počas prvého alebo druhého trimestra a prítomnosť pľuzgierov [5].

Zdá sa, že ochorenie je úzko prepojené s hladinou hormónov estrogénu a progesterónu, nakoľko sa pozoruje aj u negravidných pacientok, ktoré užívajú hormonálne kontraceptíva. Progesterón, ktorého hladina sa zvyšuje posledné týždne gravidity znižuje tvorbu faktora pemphigoid gestationis a tým sa klinický obraz ochorenia zmierni, naproti tomu zvyšujúca sa hladina estrogénov pôsobí na tvorbu faktora pemphigoid gestationis stimulačne s klinickým zhoršením chorobných prejavov. Toto by mohlo vysvetliť prečo sa klinické prejavy ochorenia zlepšia pár týždňov pred pôrodom (v priemere 6), s náhlym vzplanutím ochorenia po pôrode, kedy s pôrodom placenty hladina progesterónu v krvi rodičky prudko klesá. Ochorenie môže počas nasledujúcej gravidity opäť vzplanúť, skôr ako v predchádzajúcej gravidite, s možným veľmi rozdielnym klinickým priebehom [6, 7, 8].

### Imunopatogenéza pemphigoid gestationis

Vo fyziologických tehotenstvách existuje imunologická homeostáza medzi matkou a plodom, kde matka toleruje geneticky alogénne fetálne tkanivo, ktoré v nej rastie. Porucha tejto homeostázy môže vyústiť do autoimunitného ochorenia, kam patrí aj pemphigoid gestationis. Bunky trofoblastu na svojom povrchu neexprimujú molekuly MHC triedy I a II, čím je zabezpečená tolerancia imunitného systému matky voči rastúcemu plodu [9]. Hlavný antigén, ktorý je pri pemphigoid gestationis atakovaný je kolagén XVII, molekula s hmotnosťou BP 180 kD. Ide o transmembránový hemidesmozomálny glykoproteín, ktorý sa nachádza v bazálnej membráne epidermis a v amniotickom epiteli placentárneho tkaniva. Imunohistochemickým vyšetrením zóny bazálnej membrány a extracelulárnej matrix fyziologického amnionu bolo zistené, že množstvo kolagénu XVII BP 180 kD bolo výrazne znížené v porovnaní s nereprodukčným epitelom. Pri pemphigoid gestationis je tento antigén vystavený imunitnému systému matky kvôli abnormálne sa vyskytujúcim molekulám HLA II v placente. Protilátky, najmä imunoglobulíny G a komplement C3 sú namierené na extracelulárnu časť molekuly kolagénu XVII [5]. To je tá istá imunodoména - BP 180 kD, ktorá je postihnutá pri bulóznom pemphigoidu [10]. V minulosti sa považovala frakcia IgG1 a IgG3 za príčinu ochorenia, nazývaná tiež ako faktor herpes gestationis, novšie výskumy však odhalili, že sa jedná o frakciu IgG4. Molekuly IgG4 môžu prejsť placentárnou bariérou a môžu byť príčinou postihnutia plodu. V ostatnej dobe boli objavené protilátky IgE aj IgA proti BP 180 kD, molekula IgE namierená proti doméne NC16A BP 180 kD a molekula IgA proti

ektodoméne BP 180 kD u pacientok s výrazným postihnutím ústnej dutiny [11]. Navyše bolo zistené, že sérum pacientok s pemphigoid gestationis dokáže rozoznať BP 230 kD antigén [1]. Molekula BP 230 kD sa stáva antigénom, proti ktorému sa tvoria protilátky triedy IgG pri ochorení pemphigoid bullosus.

### Prognóza pemphigoid gestationis

Prevažná časť ochorení sa hojí *post partum*. Ku kompletnej remisii však môže dôjsť za týždne, mesiace až roky po pôrode [6]. V ojedinelých prípadoch pemphigoid gestationis prechádza do bulózneho pemphigoidu. Vzplanutie ochorenia býva výrazné po nasadení hormonálnej antikoncepcie, v prípade že ochorenie je ešte aktívne. Po vyhojení kožných prejavov pemphigoid gestationis, s odstupom času je možné antikoncepciu nasadiť. Počas nasledujúcej gravidity ochorenie exacerbuje, len 8 % následných gravidít prebieha asymptomaticky bez novej ataky ochorenia [6]. Zmena partnera nemá vplyv na riziko vzniku exacerbácie ochorenia [11]. Ochorenie nie je absolútnou kontraindikáciou k ďalšej gravidite.

Pemphigoid gestationis zvyšuje riziko pôrodu nedonoseného plodu s nízkou pôrodnou hmotnosťou. Toto riziko je tým väčšie, čím je skorší nástup ochorenia a zrejme súvisí s dlhšie trvajúcou placentárnou insuficienciou. Prítomnosť pľuzgierov zvyšuje riziko postpartálnych komplikácií. Ochorenie však nezvyšuje riziko abortu alebo pôrodu mŕtveho plodu [5]. Riziko vzniku prejavov pemphigoid gestationis u porodeného plodu je raritné (Ázia?) [7]. Neonatálny pemphigoid [1] sa môže objaviť až u 3 % tehotenstiev vzhľadom na možnosť prechodu protilátok cez placentu. Zvyčajne sa rýchlo vyhojí spontánne, bez liečby [8, 11].

Pôrod pacientky s pemphigoid gestationis by mal byť v každom prípade nasmerovaný na gynekologicko-pôrodnícke a neonatologické pracoviská s intenzívnou starostlivosťou o predčasne narodené deti [11].

### Asociované ochorenia s pemphigoid gestationis

U 14 % pacientok s pemphigoid gestationis sa zistilo aj iné autoimunitné ochorenie. Asi 10 % pacientok malo súčasne aj Graves-Basedowu chorobu, ďalej to boli hypofunkcia štítnej žľazy, vitiligo, alopetia areata a autoimunitná trombocytopenia. Z časti sa tento jav dá vysvetliť prítomnosťou HLA-DR3 a DR4 antigénov, pretože tieto boli nezávisle na prítomnosti ochorenia pemphigoid gestationis asociované s inými autoimunitnými ochoreniami vrátane autoimunitnej tyreoiditidy [1].

### Liečba pemphigoid gestationis

Pri miernej forme ochorenia je snaha o vyhnutie sa systémovej liečbe z psychologických dôvodov. Lokálne sa aplikujú stredne silné až silné kortikosteroidy v krémových základoch, prípadne v lóciu [3]. Do kombinácie sa dávajú so systémovými antihistaminikami, ktoré nie sú

kontraindikované v gravidite, napríklad cetirizín. V prípade objavenia sa pľuzgierov je obvykle nutné do liečby pridať systémové kortikosteroidy v dávkach 20 – 30 mg denne, výnimočne až 80 mg prednisolonu alebo jeho ekvivalentu denne. Po stabilizácii chorobných prejavov je možná postupná a pomerne rýchla detrakcia dávky kortikosteroidu [3]. Pri mokvaní lézií sú indikované antiseptické obklady, kúpeľ, prípadne topické antibiotiká. Zdá sa, že použitie systémových kortikosteroidov nemá výrazný nežiaduci efekt na priebeh tehotenstva. Vzhľadom na veľmi častú exacerbáciu ochorenia post partum je vhodné zvýšenie dávky steroidu už pri prvých známkach exacerbácie. Plazmaferéza by mala byť rezervovaná pre najťažšie prípady. Úloha dapsónu je nejasná pre riziko vzniku hemolytickej anémie plodu. Pyridoxín sa v liečbe pemphigoid gestationis neosvedčil.

Postpartálna terapia matky môže byť problémom v prípade, že chce dieťa koiť vzhľadom na skutočnosť, že steroidy prechádzajú do materského mlieka. Dávky vyššie ako 40 mg prednisolonu denne môžu u novorodenca vyvolať adrenálnu supresiu, vysoké dávky antihistaminík sedáciu. V takomto prípade je nutná konzultácia s pediatrom ohľadom celkovej liečby matky. U nekojaciach matiek sú hlásené prípady úspešnej liečby cyklofosfamidom [12], úspešná bola tiež imunomodulačná terapia intravenóznym gamaglobulínom [13, 14], aj liečba rituximabom [15]. Po pôrode je vhodné vyhnúť sa hormonálnej antikoncepcii.

#### Kazuistika

39-ročná pacientka bola v 5. mesiaci štvrtej gravidity prijatá s 11 dní trvajúcim toxoalergickým makulopapulóznym enantémom, liečeným cetirizinom a lokálne aplikovanými silnými kortikosteroidmi v kréme. Prvé prejavy ochorenia boli ružovočervené makuly na stehnách bilaterálne siahajúce až na predkolenia, svrbivé, páľivé. Počas prvej gravidity pred 6 rokmi pozorovala pacientka drobný výsev unilaterálne na predlaktí vpravo. Odvtedy bola bez podobných prejavov. Ostatné dve gravidity boli fyziologické, bez exantému. Kožné prejavy v podobe mokvajúcich pľuzgierov s čírym obsahom sa postupne tvorili okrem dolných končatín (Obr. 1) na trupe (Obr. 2, 3, 4, 5), chrbte, na predlaktiach, bez postihnutia slizníc, bez vzniku angioedémov a bez periférnej lymfadenopatie. V krvnom obraze z periférnej krvi bola zaznamenaná eozinofília (5,5 %) s absolútnym počtom eozinofilov 0,5, a lymfopénia (19,7 %), tiež bola mierne zvýšená sedimentácia erytrocytov (15/33). Biochemicky boli v rámci referenčných hodnôt mineralogram, vrátane kalcia, fosforu, magnézia, glykémie, urea aj kreatinín, imunoglobulíny IgG, IgA, IgM, IgE, C3 aj C4 zložka komplementu, kyselina močová, tiež antisteptolyzín 0. Diagnostikovaná bola mierna hypoalbuminémia (30,2) tiež celkové bielkoviny (56,5) a elevovaný bol aj C-reaktívny proteín (26,9). Negatívne boli panel coeliakia, laktózová intolerancia, ako aj antinukleárne protilátky (ANA) a tiež protilátky proti dvojláčkovej kyseline deoxy nukleovej (anti dsDNA), ďalej boli negatívne aj perinukleárne protilátky proti myeloperoxidáze neutrofilov (p-ANCA), a cytoplazmatické antinukleárne protilátky

(c-ANCA). Negatívne boli všetky vyšetrenia moču vrátane jeho kultivácie. Sonografické vyšetrenie ciev dolných končatín nepotvrdilo flebotrombózu, ultrasonografia uteru potvrdila fyziologický nález plodu v termíne gravidita v piatom mesiaci.



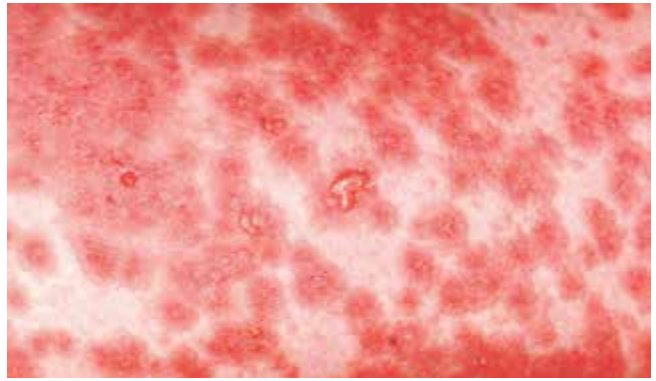
**Obr. 1** • Celkový pohľad na makulózny exantém na povrchu s tvorbou vezikúl situovaných na dolných končatinách, pred liečbou



**Obr. 2** • Jednotlivé lézie pemphigoid gestationis s vezikuláciou na povrchu, pred liečbou



Histologické vyšetrenie biopsie z kože stehna - epidermis nepravidelne akantotická so zrýchlením "turn over", exulceráciou, prítomnosťou tenznej subepidermálnej vezikuly, ktorá má kontakt s dermou, ako aj s náznakom spongiózy a prítomnosti viacerých intraepidermálnych pľuzgierikov, papilárna dermis s erytémom a edémom s prítomnosťou zápalového infiltrátu tak v okolí ciev, ako aj v pľuzgieri a hemoragicko-edematózne zmenenej derme. Zápalové bunky boli prevažne lymfocyty a eozinofilné leukocyty (Obr. 6).



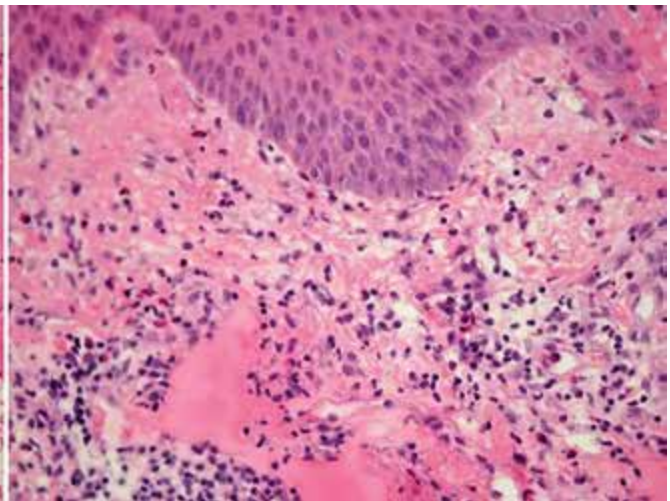
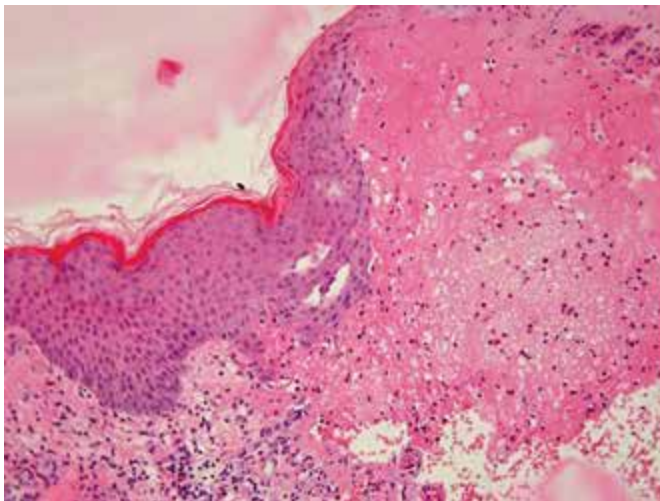
**Obr.4** • Vezikulácia lézií pemphigoid gestationis pred liečbou - detail



**Obr. 3** • Detailný pohľad na jednotlivé morfy pemphigoid gestationis, na periférii lézií vezikulácia a infiltrovaný lem, pred liečbou



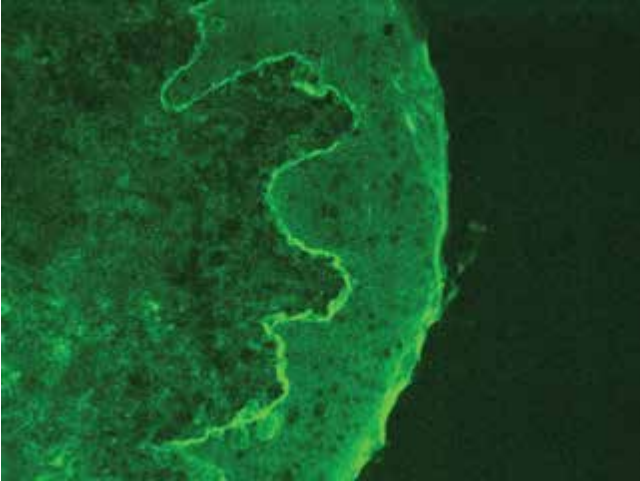
**Obr.5** • Vezikulácia lézií pemphigoid gestationis pred liečbou - detail



**Obr. 6** • Histologický obraz pemphigoid gestationis. Prítomná tenzná subepidermálna vezikula, spongióza epidermis, papilárna dermis s edémom. Prítomný zápalový infiltrát prevažne zložený z lymfocytov a eozinofilov

V obraze priamej imunoflorescencie (PIF) kože stehna bola zachytená drobná subepidermálna vezikulka so stredne silnou pozitivitou (++) IgG, teda najviac triedy IgG viazanej na spodine pľugiera tzv. junkciolytický pľuzgier (Obr. 7), tiež s pozitivitou IgA, IgM, C3 a C4 zložky komplementu, tiež bola pozorovaná slabá lineárna pozitivita (+)

albumínu v oblasti granulárnej vrstvy a v oblasti dermoepidermálnej junkcie, a výrazná pozitivita fibrinogénu (+++) v obsahu vezikúl, stredne intenzívna pozitivita fibrinogénu (++) perivaskulárne v derme aj v podkoží. Ide o prejav exsudatívneho vezikulujúceho zápalu kože.



**Obr. 7** • Lineárna pozitívita IgG v junkčnej zóne tvoriacej sa subepidermálnej vezikuly

Záverečný nález po vyhodnotení histologického a PIF obrazu bol uzavretý ako herpes gestationis (pemphigoid gestationis). Placenta bola makroskopicky veľkosti 16x14x3 cm, hmotnosť 360 g s marginálne odstupujúcim pupočníkom dĺžky 16 cm. Na reze bola placenta bez ložiskových zmien. Histologický obraz pupočníka zobrazil fyziologický počet a usporiadanie ciev, bez známkov zápalu. Plodové obaly boli bez zápalovej alterácie. Placenta bola s bohato ramifikovanými chorióvymi klkmi, bez známkov čerstvých alebo starších infarktov, či iných zrejmych patologických zmien.

Pre neefektivitu antihistaminík bola zahájená liečba metylprednisolonom 20 mg denne, lokálne boli aplikované kortikosteroidy (prednikarbatum), emolienciá, kompresívne bandáže predkolení. Liečba bola pacientkou dobre tolerovaná s primeraným terapeutickým efektom, s postupným hojením exantému od centra na perifériu, bez tvorby nových vezikúl (Obr. 8). Po dohode bola pacientka prepustená do ambulantnej starostlivosti v celkovo dobrom stave. V liečbe bol ponechaný metylprednisolon v dávke 20 mg denne, postupne bola jeho dávka redukovaná na 16 mg denne s ďalšou detrakciou vždy o 2 mg denne, v kombinácii s omeprazolom 20 mg denne, podľa ústupu klinického obrazu ochorenia.

Na konci siedmeho mesiaca gravidity pre predčasný odtok plodovej vody bol indukovaný pôrod sekciou. Novorodenec narodený v 32. gestačnom týždni s pôrodnou hmotnosťou 1520 g, dĺžkou 42 cm, s Apgarovej skóre 7, 8, 8, bol umiestnený do neonatologického inkubátora, kde bol až do prepustenia (po 24 dňoch) dojčený matkou. Dieťa bolo bez prejavov bulóznej dermatózy kože a slizníc a bez známkov kortikálnej supresie. Lokálny nález pemphigoid gestationis bol vo výraznej regresii, bez exacerbácie ochorenia po pôrode placenty. Ďalšiu graviditu pacientka vzhľadom na vek už neplánovala, bola tiež poučená o nevhodnosti hormonálnej antikoncepcie.



**Obr. 8** • Počas liečby systémovo podávanými kortikosteroidmi, pomerne rýchla regresia prejavov ochorenia, ústup vezikulácie, tiež zápalu, reziduálne naznačené hyperpigmentácie

#### Diskusia

Podozrenie na pemphigoid gestationis by mali vzbudiť akékoľvek vezikulózne až bulózne prejavy kdekoľvek na tele tehotnej, ktoré sa nedajú vysvetliť exogénnym vplyvom, napríklad alergická, eventuálne toxická kontaktná dermatitída. Ďalším dôležitým klinickým symptómom býva nadmerne intenzívny pruritus začervenaných kožných prejavov neutíchajúci ani po užití antihistaminík, ani po aplikácii lokálnej kortikosteroidnej liečby, nereagujúci na diietické opatrenia [1, 3, 4].

Ochorenie pemphigoid gestationis predstavuje značné riziko pre plod, preto je dôležité čo najskôr stanoviť diagnózu a zahájiť imunosupresívnu liečbu, čím sa zamedzí progresii ochorenia v placente a zabezpečí sa tiež dostatočný prívod živín a odstraňovanie odpadových produktov metabolizmu pre intrauterinne sa vyvíjajúci plod. Dôležité je tiež pamätať na pridružené komorbidity, najmä na autoimunitnú tyreoiditídu, alebo na hormonálne vysoko aktívnu Graves-Basedowu chorobu [16]. Definitívna diagnóza pemphigoid

gestationis je stanovená pomocou histologického vyšetrenia a vyšetrenia priamou imunoflorescenciou biopsií vezikúl kože tehotných žien.

U prezentovanej pacientky sa prvé prejavy ochorenia objavili v priebehu druhého trimestra gravidity. Prítomné drobné vezikuly predstavovali zvýšené riziko predčasného pôrodu a zníženej pôrodnej hmotnosti plodu, čo sa aj po pôrode potvrdilo. Napriek literárnym údajom, ktoré popisujú výraznú remisiu prejavov ochorenia asi 6 týždňov pred pôrodom a následnú exacerbáciu pemphigoidu po pôrode placenty, pravdepodobne vďaka imunosupresívnej liečbe (20 mg metylprednisolonu denne) uvedené prejavy u pacientky neboli zaznamenané. Detrakcia dennej dávky

methylprednisolonu bola postupná pri kontrole klinických prejavov ochorenia a biochemických parametrov. Celkovo sa pacientka cítila výrazne lepšie, pruritus bol znesiteľný, spánok nerušil. Narodené dieťa okrem nízkej pôrodnej hmotnosti pri celkovej hypotrofii a zníženému skóre Apgarovej nevykazovalo nijaké zásadné klinické ani biochemické odchýlky. Porodená hypotrofická placenta s hmotnosťou 360 g (norma okolo 500 g) bola bez makroskopických alebo mikroskopických patologických zmien.

Prezentovaný prípad gravidnej pacientky dokazuje, že ochorenie sa v populácii skutočne vyskytuje a je nutné naň napriek nízkej incidencii myslieť.

## Literatúra

1. Wojnarowska F, Venning VA: Immunobullous diseases, p. 1895-1956. In: Rook's textbook of dermatology; 8th ed. 2010, Blackwell Science, Oxford, 4362.
2. Jin P, Shao C, Ye G: Chronic bullous dermatoses in China. *Int J Dermatol* 1993; 32:89-92.
3. Meurer M, Prinz J: Pľuzgierotvorné ochorenia, s. 553-594. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatológia a venerológia*. Prvé slovenské a české vydanie 2001, Osveta, Martin, 1475.
4. Jenkins RE, Hern S, Black MM: Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:255-259.
5. Noe MH, Messingam KA, Brandt DS, et al: Pregnant women have increased incidence of IgE antibodies reactive with the skin and placental antigen BP 180 (type XVII collagen). *J Reprod Immunol* 2010; 85:198-204.
6. Mokni M, Fourati M, Karoui I, et al: Pemphigoid gestationis: a study of 20 cases. *Ann Dermatol Venerol* 2004; 131:953-956.
7. Aoyama Y, Asai K, Hioki K, et al: Herpes gestationis in a mother and newborn. *Arch Dermatol* 2007; 143:1168-1172.
8. Boudaya S, Turki H, Meziou TJ, et al: Pemphigoid gestationis: a study of 15 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32:30-34.
9. Lizbeth RA, Intong, DPDS, Dédecé F, Murrell MA: Pemphigus gestationis: Pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin* 2011; 29:447-452.
10. Di Zenzo G, Calabresi V, Grosso F, et al: The intracellular and extracellular domains of BP 180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2007; 127:864-873.
11. Intong LRA, Murrell DF: Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin* 2011; 29:447-452.
12. Castle SP, Mather-Mondrey M, Bennion S, et al: Chronic herpes gestationis and antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with cyclofosfamide. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:333-336.
13. Hern S, Harman K, Bhogal BS, et al: A severe persistent case of pemphigoid gestationis treated with intravenous immunoglobulins and cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23:85-188.
14. Kreuter A, Harati A, Breuckmann F, et al: Intravenous immune globulin in the treatment of persistent pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:1027-1028.
15. Cinchini G, Masini C, Lupi F, et al: Severe persistent pemphigoid gestationis: long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol* 2007; 157:388-389.
16. Millington GWM, Graham-Brown RAC: Skin and skin diseases throughout life, p. 191-220. In: Rook's Textbook of dermatology; 8th ed. 2010, Blackwell Science, Oxford, 4362.