

Rituximab en pénfigo, ¿una alternativa terapéutica?

Rituximab in pemphigus, a therapeutic option?

Gisela Vaglio Giors,¹ Ana Clara Torre,² Victoria Inés Volonteri,³
Alicia Kowalczyk⁴ y Ricardo Galimberti⁵

RESUMEN

El rituximab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20, proteína presente en la superficie de los linfocitos B, células productoras de autoanticuerpos que originan el pénfigo. Se considera un fármaco de segunda línea en el tratamiento de dicha enfermedad cuando fallan los corticoides y otros inmunosupresores de uso habitual. Se presentan cuatro pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar, refractarios a los tratamientos convencionales que recibieron rituximab, tres de los cuales presentaron remisión completa de la enfermedad (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(2): 106-111).

Palabras clave:

pénfigo, rituximab, autoanticuerpos, linfocitos B.

ABSTRACT

Rituximab is a monoclonal humanized antibody against LB cell surface antigen CD20. The autoantibodies that cause pemphigus are originated by these cells. This drug is considered second line therapy in patients who are refractory to conventional treatment. We report complete remission of three of four patients treated with rituximab (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(1): 106-111).

Keywords:

pemphigus, rituximab, autoantibodies, B lymphocytes.

Fecha de recepción: 23/01/2013 | Fecha de aprobación: 22/04/2013

Introducción

El pénfigo es una enfermedad ampollar, crónica y de etiología autoinmune que afecta la piel y las mucosas. Se distinguen dos tipos principales que se caracterizan por la presencia de anticuerpos producidos por los linfocitos B dirigidos contra las desmogleínas 1 y 3.^{1,2} Los corticoides sistémicos han sido el pilar del tratamiento de esta enfermedad. Desde hace muchos años, se han intentado encontrar medicamentos con una acción inmunomoduladora más específica con el objetivo de mejorar el perfil de efectos adversos de los esteroides. Es así como surgieron los llamados “ahorradores de corticoides”, fármacos que facilitan el control de la enfermedad y permiten disminuir o suprimir el uso de esta droga. Lamentablemente, en ocasiones estos inmunomoduladores presentan una baja eficacia para el control de la enfermedad o no

¹ Médica asociada al Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Coordinadora del área de Dermatología del Sanatorio Belgrano de Mar del Plata.

² Médica de planta del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires

³ Médica asociada al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Buenos Aires

⁴ Subjefa del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires

⁵ Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires

Hospital Italiano, Juan D. Perón 4190, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: gisela.vaglio@hospitalitaliano.org.ar

TABLA 1. Score de Murrell

Control de actividad de la enfermedad	Momento en el cual dejan de aparecer lesiones nuevas y las lesiones presentes comienzan a curar.
Fin de la fase de consolidación	Aproximadamente el 80% de las lesiones ha curado y no aparecen lesiones nuevas por 2 semanas.
Remisión completa sin tratamiento	El paciente no presenta lesiones luego de 2 meses de no recibir tratamiento.
Remisión completa con tratamiento mínimo	El paciente no presenta lesiones con una dosis inferior a 10 mg/día de prednisona o mínimas dosis de terapia adyuvante.

pueden indicarse dado su perfil de efectos adversos.³

Con el avance de la medicina y de la terapéutica nacen los anticuerpos monoclonales, y dentro de ellos el rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD20, una proteína de membrana específica de los linfocitos B. La unión del rituximab al CD20 lleva a la depleción de dichos linfocitos por citotoxicidad mediada por anticuerpos, lisis mediada por complemento e interrupción de los mecanismos de señalización, lo que desencadena la apoptosis.⁴ Ha sido aprobado para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin de células B^{5,6} y durante años ha sido usado sin aprobación de los entes reguladores de medicamentos para el tratamiento de otras entidades como el síndrome de Sjögren, la púrpura trombocitopénica trombótica, el lupus eritematoso sistémico, la miastenia gravis y la dermatomiositis.⁷⁻¹¹ En 2003, Schadlow *et al.* publicaron por primera vez el caso de un paciente con pénfigo tratado con este fármaco, y desde entonces se sucedieron numerosas comunicaciones científicas sobre casos refractarios a otras terapéuticas tratados con rituximab.¹² Se describen 4 pacientes con pénfigo vulgar refractario al tratamiento convencional que fueron tratados con rituximab y se compara lo observado con la literatura. Para el manejo de nuestros pacientes y la difusión científica de estos casos hemos utilizado el Score de Murrell (tabla 1) con el fin de objetivar los resultados alcanzados y precisar los logros obtenidos con este tratamiento.¹³

Caso 1

Paciente de sexo femenino de 48 años, con pénfigo vulgar, que consultó a nuestra institución mientras se encontraba en tratamiento con meprednisona 120 mg/día (2 mg/kg) y azatioprina (1 mg/kg/día). Había recibido el mismo por dos años, sin evidenciar mejoría clínica. Al examen físico presentaba erosiones de fondo rojizo y borde neto, de entre 1 y 3 cm, dolorosas, que comprometían en mayor medida la mucosa palatina;



Foto 1. Caso 1: erosiones de fondo rojizo y borde neto, de entre 1 y 3 cm, dolorosas, en la mucosa palatina, gingival y lingual antes del tratamiento con rituximab.



Foto 2. Caso 1: remisión completa sin tratamiento a los 6 meses del segundo ciclo de rituximab.

además, se evidenciaban lesiones de menor tamaño en las mucosas gingival y lingual (foto 1). Se realizó una biopsia cuyo estudio histológico evidenció una ampolla suprabasal y la inmunofluorescencia directa (IFD) de la piel perilesional fue positiva para IgG a nivel intercelular (en panal de abejas), lo que confirmó el diagnóstico



Foto 3. Caso 2: erosiones cubiertas por costras serohemáticas, de entre 1 y 4 cm de diámetro, dolorosas, que afectan cuero cabelludo, cuello, tronco y raíz de miembros.



Foto 4. Caso 2: remisión sin tratamiento a los 7 meses de iniciada la infusión de rituximab.

de pénfigo vulgar. Se decidió aumentar la azatioprina a 150 mg/día (3 mg/kg/día). Luego de 3 meses, dado que no se evidenció mejoría clínica, se decidió iniciar tratamiento con rituximab 375 mg/m² de superficie cor-

poral de forma semanal por 4 semanas, con lo cual se logró el control de la enfermedad activa a las 2 semanas. Transcurridos 6 meses persistían algunas lesiones, por lo que se decidió realizar un segundo ciclo de 4 infusiones semanales con la misma dosis. La paciente evolucionó con remisión completa con tratamiento mínimo (10 mg/día de meprednisona) a los 4 meses y remisión completa sin tratamiento a los 6 meses del segundo ciclo (foto 2). Continúa en la actualidad, luego de 32 meses de iniciada la medicación, libre de lesiones.

Caso 2

Paciente de sexo masculino de 72 años, con diagnóstico de pénfigo foliáceo, por lo que recibió meprednisona 40 mg (0,5 mg/kg/día). Tres meses después del inicio del tratamiento con corticoides sufrió una erupción variceliforme de Kaposi que desencadenó el viraje del pénfigo a la forma vulgar, por lo que se decidió aumentar la dosis de meprednisona a 140 mg (1,5 mg/kg/día) y se agregó azatioprina 300 mg/día (3 mg/kg), con lo cual se logró alcanzar el control de la actividad de la enfermedad. Luego de 15 meses, el paciente presentó una exacerbación de su cuadro ampollar (foto 3), asociada a un episodio de trombosis venosa profunda a nivel del miembro inferior izquierdo. En el laboratorio se evidenció anemia y aumento de enzimas hepáticas. Debido a esto se suspendió la azatioprina, y ante la imposibilidad de medicarlo con micofenolato o ciclofosfamida por la anemia, las alteraciones hepáticas y la trombosis, se decidió iniciar tratamiento con rituximab. El paciente recibió 4 dosis semanales de 375 mg/m² de superficie corporal, y evolucionó con control de la enfermedad activa y fin de la consolidación a las 2 y 4 semanas de finalizado el ciclo, respectivamente. Se logró suspender los esteroides a los 7 meses de iniciada la infusión de rituximab (remisión sin tratamiento) (foto 4). Continúa en la actualidad, luego de 29 meses, libre de lesiones.

Caso 3

Mujer de 38 años, con pénfigo vulgar de 4 años de evolución, por lo que recibió meprednisona 120 mg/día (1,3 mg/kg) y mofetil micofenolato 2 g/día. Al descender de forma gradual el corticoide a 5 mg/día sufrió un rebrote severo, que comprometía el 40% de su superficie corporal. Al examen físico presentaba erosiones de fondo eritematoso y bordes geográficos, algunas cubiertas por costras hemáticas, de entre 3 y 10 cm de diámetro, dolorosas, en todo el cuerpo, y erosiones de fondo eritematoso y borde neto, de 3 cm, dolorosas, en la mucosa de ambos carrillos. Se le tomaron biopsias de piel para estudio histopatológico e IFD, los cuales confirmaron el diagnóstico de pénfigo vulgar. El laboratorio mostró glucemia elevada, y la densitometría de columna evidenció osteoporosis. Ante la dificultad para el control de la enfermedad, los efectos adversos de los esteroi-

des que presentaba la paciente y la imposibilidad de elegir ciclofosfamida por tratarse de una mujer en edad fértil, se decidió realizar tratamiento con rituximab (4 dosis semanales de 375 mg/m²). Se constató control de la enfermedad activa y fin de la consolidación a las 2 y 3 semanas del inicio del tratamiento respectivamente, y luego de completar el ciclo de 4 infusiones regresó a su ciudad de origen. No concurrió al control mensual ni a los controles por su médico de cabecera. Sufrió un cuadro respiratorio (de etiología desconocida) con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica y sostén hemodinámico, a pesar de lo cual falleció.

Caso 4

Mujer de 36 años, con pénfigo vulgar, por el que recibió tratamiento en otro centro con meprednisona 120 mg/día (2 mg/kg) y mofetil micofenolato 2 g/día, con posterior descenso paulatino del esteroide. Luego de 18 meses del mismo presentó nuevas lesiones, por lo que le aumentaron la meprednisona a 120 mg/día, le suspendieron el micofenolato e iniciaron azatioprina 150 mg/día (3 mg/kg). Dieciocho meses después nos consulta por primera vez, presentando un nuevo brote de la enfermedad, habiendo suspendido la azatioprina por motivos económicos y recibiendo 20 mg/día de corticoides. Al examen físico se evidenciaban erosiones cubiertas por costras serohemáticas, de entre 2 y 10 cm de diámetro, dolorosas, dispersas en todo el tegumento (foto 5). Se tomaron biopsias para histología e IFD que confirmaron el diagnóstico de pénfigo vulgar. Por tratarse de una mujer en edad fértil, se alejó la posibilidad de indicarle ciclofosfamida, se decidió aumentar la meprednisona a 1,5 mg/kg/día (80 mg) y efectuar tratamiento con rituximab (4 dosis semanales de 375 mg/m²). La paciente evolucionó con control de la enfermedad activa y fin de la consolidación a las 2 y 3 semanas del inicio del tratamiento, respectivamente. A los dos meses de finalizado el ciclo se encontraba libre de lesiones, y recibía 20 mg/día de meprednisona (foto 6). Logró la remisión clínica con control completo de la enfermedad a los 6 meses. Se encuentra en la actualidad, a 20 meses de finalizado el ciclo, libre de lesiones sin medicación.

Comentarios

El rituximab fue inicialmente diseñado para el tratamiento de las neoplasias malignas por células B. Su aplicación en enfermedades dermatológicas o enfermedades sistémicas con manifestaciones cutáneas se encuentra en constante crecimiento. En el pénfigo vulgar, se lo considera un fármaco de segunda línea y se utiliza cuando falla la terapéutica convencional.¹⁴ En nuestro país esta indicación aún no ha sido aprobada por las entidades reguladoras de medicamentos, pero está siendo utilizado en un número creciente de casos, en los que resulta una alternativa terapéutica válida, debido



Foto 5. Caso 4: erosiones cubiertas por costras serohemáticas, de entre 2 y 10 cm de diámetro, dolorosas, dispersas en todo el tegumento, previo al tratamiento con rituximab.



Foto 6. Caso 4: a los dos meses de finalizado el ciclo se encontraba libre de lesiones, luego de recibir 20 mg/día de meprednisona.

a la ineficacia o a los efectos adversos de los medicamentos considerados hasta el momento como de primera línea.

El mecanismo de acción propuesto para el rituximab en el tratamiento del pénfigo se basa en la unión del mismo al antígeno proteico transmembrana CD20, expresado en los linfocitos B, en los linfocitos pre-B y en las pre-células plasmáticas. El antígeno CD20 no se expresa en las células *stem cell* hematopoyéticas ni en las células plasmáticas, por lo que éstas no se verían afectadas. La unión del anticuerpo al CD20 conllevaría a una depleción de las células B mediante los diferentes mecanismos antes descritos y el consiguiente descenso de los autoanticuerpos que desencadenan la enfermedad.⁴ La dosis de rituximab descrita inicialmente para el tratamiento de pénfigo vulgar fue 375 mg/m² en infusión endovenosa, de aplicación semanal, por cuatro semanas consecutivas. En nuestros pacientes seguimos este esquema terapéutico. En la actualidad, ciertas comunicaciones refieren el uso eficaz de dosis menores.¹⁵⁻¹⁷

Schmidt E. *et al.*, en un estudio de revisión que reúne 136 pacientes presentados en series de casos y controles, describen la eficacia del rituximab en el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar o foliáceo, refieren que en los mismos se logró la remisión completa (curación clínica, sin necesidad de tratamiento) en el 40% de los pacientes, la remisión clínica (curación de las lesiones, con requerimiento de inmunosupresión) en el 40%, y la remisión parcial (curación superior al 50% de las lesiones) en el 15%. Según estos autores, el 2% de los mismos permaneció estable, y en el 3% progresó la enfermedad. En la mayoría de los casos, así como en nuestros pacientes, las lesiones comenzaron a curar en unas pocas semanas (2 a 4) después de la infusión de rituximab, y el efecto máximo se alcanzó luego de 3 o 4 meses.^{14,17,19} Otras pocas publicaciones describen una respuesta tardía a los 6-12 meses del inicio de la aplicación.^{17,19} Es por esto que se esperaron 6 meses nuestra primera paciente antes de repetir el ciclo de rituximab.

Si bien en 3 de nuestros 4 pacientes pudimos observar una remisión sin tratamiento que supera el año de seguimiento, se describe en la literatura que alrededor del 12% de los pacientes puede presentar recaídas y en el 3% de los casos es posible que empeore la enfermedad luego del tratamiento con rituximab.¹⁹ Múltiples mecanismos fueron propuestos para intentar explicar las remisiones incompletas y las recaídas, incluyendo la posibilidad de la existencia de células B de memoria, la producción en la médula ósea de células B *naïve*, células plasmáticas autorreactivas que continuarían generando autoanticuerpos o células T autorreactivas. También se mencionan la existencia de CD20 circulante, que neutralizaría la acción del rituximab, o la presencia de anticuerpos contra el rituximab.²⁰⁻²⁵

Antes de comenzar el tratamiento con rituximab, se deben solicitar los mismos estudios que en cualquier paciente que va a ser sometido a un tratamiento inmunosupresor. En

este fármaco en particular se destaca, por el perfil de efectos adversos, la importancia del hemograma, las serologías para virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis A, B (VHB) y C, la radiografía de tórax y la prueba de tuberculina. Es fundamental considerar que se deben observar con especial atención los estudios relativos al VHB, debido a que la infusión del rituximab en un paciente con una infección latente podría causar una reactivación con una elevada mortalidad.¹⁸ Debido a esto, cuando el paciente presente serologías negativas y si se dispone del tiempo apropiado, se recomienda realizar la vacunación contra dicho virus.¹⁸

La frecuencia de efectos adversos inmediatos o posteriores a la infusión de rituximab es cercana al 10%. Los estudios han demostrado que la incidencia de los mismos aumenta a medida que se incrementa la dosis^{28,29} y podrían asociarse a determinadas características del paciente, como la edad avanzada, inmunosupresión previa y presencia de neoplasias malignas.^{26,30} Las reacciones durante la infusión como cefalea, fiebre, escalofríos, urticaria, prurito e hipotensión pueden controlarse mediante la premedicación con paracetamol y prednisona.^{19,26,27} Si bien no observamos estos efectos colaterales en nuestros pacientes, debemos considerar que todos ellos fueron medicados de forma previa a la infusión con paracetamol y difenhidramina, y recibían esteroides por su enfermedad, por lo que no es un dato que podamos valorar.

Entre los efectos adversos posteriores a la administración del fármaco se describen las infecciones secundarias a la inmunosupresión que genera, las cuales son el efecto adverso tardío más frecuente, y en algunas series su mortalidad alcanza el 3%. Otros efectos adversos comunicados son la hipogammaglobulinemia persistente, la neutropenia, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la trombosis venosa.^{19,26,27} Una de nuestras pacientes falleció 2 meses y medio después de recibir la medicación. Si bien no se logró identificar la causa del cuadro respiratorio que le ocasionó la muerte, dado el cuadro clínico de la paciente referido por los médicos tratantes podría sospecharse que una infección respiratoria, un cuadro de sepsis con disfunción pulmonar asociada o un tromboembolismo de pulmón pueden haber sido los responsables.

Por último, es importante considerar el costo de esta medicación. Si bien el tratamiento del pénfigo con rituximab representa en sí un valor económico elevado, debemos considerar que al reducir los gastos de hospitalización (por acortar el tiempo de la misma), de fármacos de administración tópica y sistémica y de lucro cesante, aumentarían las posibilidades del rituximab de competir con otras medicaciones.³¹

Desafortunadamente, todo lo expuesto se basa en casos y series de casos o revisiones, aún no se han publicado datos de estudios prospectivos randomizados a largo plazo. Si bien los resultados publicados hasta la fecha son prometedores, nos encontramos a la espera del estudio prospectivo de fase III, que se está llevando a cabo en el Hospital Universitario

de Ruan, en Francia, con el anhelo de que brinde información fehaciente respecto del uso de esta droga tan prometedora para una enfermedad tan difícil de tratar.³²

Bibliografía

- Eyre R.W., Stanley J.R. Human antibodies against a desmosomal protein with a calcium-sensitive epitope are characteristic of pemphigus foliaceus patients, *J. Exp. Med.*, 1987, 165: 1719-1724.
- Amagai M., Klaus-Kovtun V., Stanley J. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion, *Cell*, 1991, 67: 869-877.
- Strowd L.C., Taylor S.L., Jorizzo J.L., Namazi M.R. et al. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis in achieving complete remission, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011, 64: 490-494.
- Carr D.R., Hefferman M.P. Off-label uses of rituximab in dermatology, *Dermatol. Ther.*, 2007, 20: 277-287.
- McLaughlin P., White C.A., Grillo López A.J., Maloney D.G. et al. Clinical status and optimal use of rituximab for B cell lymphomas, *Oncology*, 1998, 12: 1763-1769.
- Furst D.E., Keystone E.C., Braun J., Breedveld F.C. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009, *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69: 12-29.
- Ramos-Casals M., Tzioufas A.G., Stone J.H., Sisó A. et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review, *JAMA*, 2010, 304: 452-460.
- George J.N. Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura, *Am. J. Hematol.*, 2012, 87: 88-91.
- Hachulla É. What's new in internal medicine: emerging treatments for systemic lupus erythematosus, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2011, 138: 241-244.
- Ibrahim H., Dimachkie M.M., Shaibani A. A review: the use of rituximab in neuromuscular diseases, *J. Clin. Neuromuscul. Dis.*, 2010, 12: 91-102.
- Marie I., Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis, *Autoimmun. Rev.*, 2011, 11: 6-13.
- Schadlow M.B., Anhalt G.J., Sinha A.A. Using rituximab (anti CD 20 antibody) in a patient with paraneoplastic pemphigus, *J. Drug. Dermatol.*, 2003, 2: 564-567.
- Murrell D.F., Dick S., Ahmed J.D., Amagai M. et al. Consensus statement on definitions of disease, endpoints, and therapeutic response for pemphigus, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 58: 1043-1046.
- Kasperkiewicz M., Schmidt E., Zillikens D. et al. Current therapy of the pemphigus group, *Clin. Dermatol.*, 2012, 30: 84-94.
- Simanovich I., Nitschke M., Rose E., Grabbe J. et al. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoadsorption, rituximab and immunoglobulins, *Br. J. Dermatol.*, 2008, 158: 382-388.
- Horvath B., Huijzinga J., Pas H.H., Mulder A.B. et al. Low dose rituximab is effective in pemphigus, *Br. J. Dermatol.*, 2012, 166: 405-412.
- Joly P., Mouquet H., Roujeau J.C., D'Incan M. et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus, *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357: 545-552.
- Disposición 0149, Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos ANMAT, Buenos Aires, 7 de enero de 2011. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2011/Dispo_0149-11.pdf. Fecha de última consulta: 15-1-2013.
- Schmidt E., Goebeler M., Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2009, 1173: 683-691.
- Vugmeyster Y., Howell K. Rituximab-mediated depletion of cynomolgus monkey B cells in vitro in different matrices: possible inhibitory effect of IgG, *Int. Immunopharmacol.*, 2004, 4: 1117-1124.
- Leandro M.J., Cambridge G., Ehrenstein M.R., Edwards J.C. et al. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.*, 2006, 54: 613-620.
- Mouquet H., Musette P., Gougeon M.L., Jacquot S. et al. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses, *J. Invest. Dermatol.*, 2008, 128: 2859-2869.
- Browning J.L. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2006, 5: 564-576.
- Manshoury T., Do K.A., Wang X., Giles F.J. et al. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance, *Blood*, 2003, 101: 2507-2513.
- Schmidt E., Hennig K., Mengede C., Zillikens D. et al. Immunogenicity of rituximab in patients with severe pemphigus, *Clin. Immunol.*, 2009, 132: 334-341.
- Schmidt E., Seitz C.S., Benoit S., Bröcker E.B. et al. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects, *Br. J. Dermatol.*, 2007, 156: 352-356.
- Looney R.J., Anolik J.H., Campbell D., Felgar R.E. et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I / II dose-escalation trial of rituximab, *Arthritis Rheum.*, 2004, 50: 2580-2589.
- Maloney D.G., Liles T.M., Czerwinski D.K., Waldichuk C. et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma, *Blood*, 1994, 84: 2457-2466.
- Maloney D.G., Grillo-López A.J., Bodkin D.E., White C.A. et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15: 3266-3274.
- Schmidt E., Brocker E.B., Goebeler M. Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders, *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2008, 34: 56-64.
- Marzano A.V., Fanoni D., Venegoni L. Berti E. et al. Treatment of refractory pemphigus with the anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab), *Dermatology*, 2007, 214: 310-318.
- Long-term clinical and biological evaluation of patients with severe forms of pemphigus treated by rituximab (<http://clinicaltrials.gov>). Fecha de última consulta: 15-1-2013.