PENFIGÓIDE BOLHOSO - UM DIAGNÓSTICO A CONSIDERAR

BULLOUS PEMPHIGOID - A DIAGNOSIS TO CONSIDER

Autores:
Mariana Seoane[1], Inês Brêda[1], Marta Dias Fernandes[2], Paulo Varela[3]

RESUMO

Introdução: O penfigóide bolhoso (PB) é uma doença cutânea crónica, auto-imune e recidivante, com elevada morbilidade, com crescimento exponencial nos últimos anos. Afeta predominantemente os idosos e caracteriza-se pela presença de lesões cutâneas bolhosas e erosivas. Existe uma forte associação recentemente estudada entre o uso dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4) e o aparecimento de PB.

Descrição do caso: Doente do sexo masculino, 69 anos, com invalidez por psicose afetiva associada a depressão, pertencente a família nuclear de classe social média. Antecedentes de dislipidemia e diabetes *mellitus* tipo 2, tratado com metformina, vildagliptina e empagliflozina. Recorreu à consulta aberta em janeiro de 2020 por lesões cutâneas pruriginosas com três semanas de evolução. Ao exame objetivo, apresentava placas eritematosas e descamativas até 50 mm, dispersas de forma assimétrica pelo dorso, coxa e abdómen. Foi medicado sintomaticamente com anti-histamínico, por suspeita de pitiríase rósea. Após um mês, as placas aumentaram em tamanho, número e evoluíram para vesículas e bolhas com crosta à superfície e mantinha prurido, particularmente noturno, pelo que foi referenciado a consulta de dermatologia (fevereiro). Por manutenção do quadro, recorreu múltiplas vezes aos cuidados de saúde, fez antibioterapia e tratamento sintomático, sem resposta favorável. Em maio, recorreu a consulta privada de dermatologia onde, por suspeita de doença bolhosa auto-imune, realizou biópsia e imunofluorescência indireta positiva para os anticorpos anti-membrana basal da epiderme, que confirmou o diagnóstico de PB. Iniciou metotrexato oral e proprionato de clobetasol tópico com melhoria clínica em dois meses.

Comentário: O papel do médico de família é fundamental para a suspeição diagnóstica, de forma a referenciar rapidamente e articular com os cuidados hospitalares permitindo reduzir a morbilidade inerente a esta patologia. A associação com os iDPP4 deverá estar presente no momento da suspeita de PB assim como na sua prescrição no caso de indivíduos suscetíveis.

Palavras-chave: penfigóide bolhoso; inibidores da dipeptidil peptidase IV; diabetes *mellitus* tipo 2

ABSTRACT

Introduction: Bullous pemphigoid (BP) is a chronic, recurrent, autoimmune dermatosis associated with high morbidity, with exponential growth in the last few years. It is characterized by the presence of skin lesions in the form of blisters and erosions and prevalence is higher among elders. Recently an association was found with the use of dipeptidyl peptidase--IV inhibitors (DPP4-i) and the onset of BP.

Case description: 69- year-old male, from a middle-class nuclear family, with depression and disability caused by affective psychosis. Clinical history of dyslipidaemia and type 2 diabetes, treated with metformin, vildagliptin and empagliflozin. Patient was admitted in January 2020 to an urgent consultation at his primary care unit due to 3 week-old skin lesions causing pruritus. Upon physical examination, red flaky plaques (up to 50 mm) on the surface were observed, with asymmetrical distribution along the back, thigh and abdomen, compatible with pityriasis rosea and antihistamines were administered. One month after plaques increased in size and number, turning into vesicles and bullae with persisting nocturnal pruritus and patient was referred to dermatology (February). Meanwhile, as the disease progressed, patient was assessed by multiple health services, treated with antibiotics and symptomatic treatment, without improvement. In May the patient attended a private dermatology consultation, due to suspicion of an autoimmune blistering disorder. A skin biopsy was performed along with indirect immunofluorescence analysis. Anti-epidermal basement membrane antibodies were positive, confirming BP diagnosis. Treatment with oral methotrexate and topical clobetasol propionate was initiated, resulting in clinical improvement after two months.

Comment: The role of the family doctor is key for a fast clinical suspicion diagnosis and subsequent hospital referral to mitigate the associated disease morbidity. The association between BP and DPP4-I should be acknowledged not only in the moment of clinical suspicion but also during the prescription of these drugs in susceptible individuals.

Keywords: pemphigoid bullous; dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; diabetes mellitus type 2

---

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Fiães, ACeS Feira/Arouca
2. Assistente Graduada em Medicina Geral e Familiar e Coordenadora, USF Fiães, ACeS Feira/Arouca
3. Director do Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

INTRODUÇÃO

Os distúrbios dermatológicos representam 3-3,5% dos motivos de consulta pelos quais os utentes recorrem aos cuidados de saúde primários.[1]

O penfigóide bolhoso (PB) é a dermatose bolhosa autoimune mais comum na Europa Ocidental.[2] Atinge predominantemente a faixa etária com mais de 60 anos, aumentando drasticamente acima dos 80 anos. A sua incidência tem crescido exponencialmente nos últimos 20 anos (1,9-4,3 vezes superior).[3] As razões para este acontecimento incluem o aumento da esperança média de vida e a associação com fármacos prescritos diariamente na prática clínica como os diuréticos, anti-hipertensores, alguns antibióticos e, dos mais importantes, os inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (iDPP4).[2,3] Existe também uma associação positiva com algumas doenças neurológicas como a demência, a doença de *Parkinson*, a esclerose múltipla e o acidente vascular cerebral. Há teorias sobre reações imunológicas cruzadas de antigénios do tecido nervoso e a produção de autoanticorpos que reagem contra a membrana basal da epiderme,[4] no entanto, não existe nenhum mecanismo fisiopatológico consensual para esta relação nem uma temporalidade estabelecida, uma vez que estas doenças neurológicas podem aumentar o risco de desenvolver PB e vice-versa.[5]

O PB é uma doença crónica que se caracteriza pela presença de lesões cutâneas bolhosas e erosivas associadas a prurido intenso.[6] Tem um caráter recidivante e por isso apresenta uma elevada morbilidade associada.[7]

O objetivo deste caso clínico é alertar para a incidência crescente desta patologia que está associada a fármacos de uso na diabetes, assim como para o seu desafio diagnóstico, de forma a poder contribuir para uma orientação atempada e para a redução da morbilidade que é inerente à doença e ao seu tratamento.

DESCRIÇÃO DO CASO

Identificação

Doente de sexo masculino, 69 anos, raça caucasiana, sexto ano de escolaridade, reformado por invalidez por psicose afetiva associada a síndrome depressivo, profissão anterior como motorista de veículos ligeiros de passageiros. Elemento de uma família nuclear, altamente funcional de acordo com o APGAR familiar (9), de classe média na escala de *Graffar* e no estadio VI do ciclo de *Duvall*.

Antecedentes pessoais e familiares

Apresenta como antecedentes de relevo diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) não insulino-tratada, com fraca adesão terapêutica, com 19 anos de evolução, psicose afetiva e dislipidemia. Ex-fumador de 15 unidades maço ano (UMA). Sem antecedentes de consumo excessivo de álcool ou drogas. Sem alergias medicamentosas conhecidas. Ambos os pais com antecedentes de neoplasia do pulmão, sendo a mãe diabética sob insulinoterapia.

Apresenta a seguinte medicação crónica: metformina + vildagliptina, 1000 mg + 50 mg - 1 comprimido ao almoço e 1 comprimido ao jantar; empagliflozina 10 mg - 1 comprimido de manhã; atorvastatina 20 mg - 1 comprimido à noite; sertralina 50 mg - 1 comprimido de manhã; mirtazapina 30 mg - 1 comprimido à noite; clonazepam 0,5 mg - 1 comprimido à noite.

História da doença atual

A 16 de janeiro de 2020 recorreu à consulta aberta com a sua médica de família por lesões cutâneas muito pruriginosas com cerca de três semanas de evolução, sem melhoria com aplicação de iodopovidona. Ao exame objetivo apresentava placas eritematosas e descamativas, algumas erosivas com zonas de crosta, dispersas e com padrão assimétrico localizadas no dorso (Figura 1), na face anterior da coxa direita e no andar inferior do abdómen. As lesões cutâneas foram interpretadas como pitiríase rósea pelo que foi medicado sintomaticamente com bilastina 20 mg e hidroxizina 25 mg. O utente apresentava, concomitantemente, descontrolo da DM2, pelo que se reforçou a adesão terapêutica e alimentar.

Figura 1. Placas eritematosas e descamativas no dorso (10-50 mm).

Por manutenção do quadro, recorreu aos cuidados de saúde privados pelo que foi, nesse mesmo mês, medicado com benzoato de benzilo e ácido fusídico para uso tópico por suspeita de escabiose.

A 14 de fevereiro de 2020, voltou à sua médica de família para consulta de reavaliação mostrando agravamento das lesões com aumento de dimensão e número assim como alastramento para ambos os membros superiores. Na face anterior da coxa direita, as placas evoluíram para vesículas (< 10 mm) e bolhas (algumas > 30 mm), com formas irregulares que, entretanto, romperam e algumas com crosta à superfície (Figura 2). O prurido mantinha-se, particularmente à noite, afetando a qualidade do sono e de vida do utente. Referenciou-se o caso para a consulta de teledermatologia do hospital de referência e, concomitantemente, suspendeu-se a empagliflozina por tonturas que o utente associava ao fármaco. Iniciou-se insulina glargina 10 unidades para melhorar o controlo metabólico e manteve-se a terapêutica com metformina + vildagliptina, 1000 mg + 50 mg (que estaria a tomar desde 2009).

Figura 2. Múltiplas vesículas e bolhas na face anterior da coxa direita.

Em março, recorreu novamente a um médico particular que lhe prescreveu doxiciclina 100 mg durante 8 dias e tacrolimus de uso tópico para aplicar nas lesões. Após um mês, deslocou-se à consulta aberta com as mesmas queixas, tendo sido desta vez medicado com amoxicilina e ácido clavulânico 875 mg + 125 mg durante oito dias.

Em maio, pela ausência de melhoria e de uma resposta eficaz, o utente tomou a iniciativa de ser seguido em consulta privada de dermatologia. Em articulação com os cuidados de saúde primários, o utente realizou biópsia da lesão e foi testado para os anticorpos anti-substância intercelular da epiderme e anti-membrana basal da epiderme, por técnica de imunofluorescência indireta, no sangue periférico. A biópsia realizada a uma erosão do membro superior direito (Figura 3) demonstrou descolamento da epiderme a nível da junção com a derme com moderado infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, perivascular, com ocasionais eosinófilos e neutrófilos, na derme superficial, sem infiltração por células linfóides atípicas. Os anticorpos anti-membrana basal da epiderme foram os únicos que testaram positivo no sangue periférico. Desta forma, obteve-se o diagnóstico de penfigóide bolhoso. Por indicação do dermatologista que o seguia, nesse mesmo mês, iniciou tratamento imunossupressor com metotrexato oral, dose total 10 mg uma vez por semana (2,5 mg, dois comprimidos de manhã e dois comprimidos ao jantar) e tratamentos de penso na sua unidade de saúde familiar, com propionato de clobetatol, três vezes por semana.

Figura 3. Local submetido a biópsia no braço direito.

Em julho, o utente demonstrava resposta favorável ao tratamento, com boa tolerância e melhoria do prurido, revelando um impacto positivo na sua qualidade de vida. Como ainda mantinha disseminação de algumas novas lesões, titulou-se a dose para 15 mg de metotrexato. A nível metabólico, obteve-se maior controlo da DM2.

Em setembro, começou a haver remissão de todas as lesões sob a forma de placas descamativas, despigmentadas ou eritematosas (Figura 4) com mília na coxa direita (Figura 5). Durante este período, foi realizada a vigilância de pancitopenia e de alterações a nível hepático no contexto do tratamento instituído. Por discreta elevação das transaminases, reduziu-se a dose para 10 mg de metotrexato semanal. O tratamento prolongou-se ao longo de um ano, de forma a evitar recidivas, com redução gradual da dose até à mínima possível. Substituiu-se a vildagliptina por sitagliptina e, assim que houve controlo metabólico, suspendeu-se a insulinoterapia.

Figura 4. Placas despigmentadas em fase de cicatrização no braço esquerdo.

Figura 5. Placas eritematosas em fase de cicatrização com mília na coxa direita.

COMENTÁRIO

O PB é a mais comum das doenças bolhosas subepidérmicas[3] e caracteriza-se pela presença de auto-anticorpos, nomeadamente IgG, que se dirigem a antigénios específicos, *bullous pemphigoid* (BP) 180 e BP 230, que integram os hemidesmossomas, estruturas que facilitam a adesão dos queratinócitos à membrana basal da epiderme.[2] Esta reação resulta na lesão e na descontinuação desta membrana e consequentemente na formação de bolhas subepidérmicas.[8]

Clinicamente, o quadro inicia-se habitualmente com prurido, que pode ser intenso, e aparecimento de placas semelhantes à urticária ou placas eritematosas descamativas que evoluem geralmente para bolhas num período de semanas ou meses. As bolhas são normalmente claras, tensas e ao fim de alguns dias acabam por romper. Afetam principalmente os membros e o tronco e assumem uma distribuição generalizada na maior parte dos casos. Raramente afetam as mucosas.[2,8] Em ⅕ dos casos não existe formação de bolhas,[3] sendo que várias dermatoses podem assemelhar-se com o PB como o prurigo, a urticária e o eczema, o que conduz a um atraso do diagnóstico que pode ir, em média, até os dois anos.[3,7]

Como diagnósticos diferenciais podem-se considerar a *bullosis diabeticorum* que está associada à diabetes,[9] as outras doenças bolhosas auto-imunes, como o pênfigo vulgar e o pênfigo foliáceo, assim como as doenças bolhosas que afetam as camadas subepidérmicas da pele, nomeadamente a epidermólise bolhosa adquirida, a dermatose bolhosa linear de imunoglobulina A (IgA), o líquen plano penfigóide e o penfigóide da membrana mucosa.[10] A idade, a presença de tecido cicatrizante e de distrofia ungueal e a forma de apresentação e de localização das bolhas são aspetos que podem ajudar a diferenciar entre estas distintas patologias. No PB não existe distrofia ungueal ao contrário de um subtipo da epidermólise bolhosa adquirida, nem habitualmente tecido cicatrizante após a remissão das lesões. No entanto, as manifestações clínicas e características geralmente não são suficientes e distingui-las ao nível imuno-histoquímico é fundamental para conseguir fazer o diagnóstico correto. Desta forma, é fundamental realizar uma biópsia da lesão, em que habitualmente se observa um infiltrado inflamatório predominantemente eosinofílico e a descontinuação da membrana basal. Associadamente, através do método de imunofluorescência direta é possível observar o padrão de deposição linear de IgG e/ou C3 na camada basal da

epiderme, característicos do penfigóide bolhoso, ou, através de imunofluorescência indireta, determinar a presença de anticorpos dirigidos especificamente à membrana basal, através do soro do doente. Outra técnica mais sensível, a *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), permite obter e dosear os anticorpos específicos contra os antigénios BP180 e o BP 230, característicos do penfigóide bolhoso.[11] Doses séricas elevadas do anticorpo anti-BP 180 estão correlacionadas com maior gravidade da doença.[12]

Assim sendo, para fazer o diagnóstico de penfigóide bolhoso,é necessário ter dois em três dos seguintes critérios: 1) presença de prurido e/ou de bolhas cutâneas; 2) deposição linear de IgG e/ou C3c na camada de membrana basal por imunofluorescência direta; e ou IgG na camada epidérmica por imunofluorescência indireta, que corresponde ao anticorpo anti-membrana basal da epiderme, obtido do soro do doente.[10]

Outros tipos de pênfigo apresentam características distintas. No pênfigo vulgar as mucosas podem estar envolvidas e no pênfigo foliáceo, estas estão tipicamente poupadas mas, neste último, as bolhas estão distribuídas pela face, tronco e estendem-se por todo o corpo evoluindo para erosões descamativas e com crosta. Como afeta igualmente idosos e as lesões podem ser semelhantes, este último diagnóstico foi excluído pela ausência de anticorpos contra a substância intercelular da epiderme.[13]

A relação entre penfigoide bolhoso e os iDPP4

Existe uma forte associação estudada recentemente entre o uso dos iDPP4 e o aparecimento de PB. Os iDPP4 que apresentam maior relação são a linagliptina e a vildagliptina, sendo esta última a que tem maior evidência. O período de latência desde o início do tratamento com estes fármacos até ao aparecimento das lesões é altamente variável (de um mês a quatro anos) sendo que a média será por volta dos 15 meses.[14] Casos de PB em que suspenderam o uso de iDPP4, apresentaram melhoria clínica.[15] O patomecanismo ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que os iDPP4 promovem o desenvolvimento de autoanticorpos que se ligam maioritariamente à mesma região do epítopo do BP 180, o antigénio que está na origem do desenvolvimento do PB.[16] Dos estudos realizados com iDPP4, foram reportados mais casos de PB em homens, com maior extensão e envolvimento das mucosas, do tronco e da cabeça.[17] Ainda está por confirmar se a relação entre os iDPP4 e o PB é causal, aumentando a predisposição nos indivíduos mais suscetíveis para o PB ou se pode ser considerada como um efeito adverso farmacológico.[12]

Tratamento

A terapia de primeira linha preconizada para o PB consiste em glicocorticóides tópicos ou sistémicos (nível de evidência A). O uso de corticóides tópicos de alta potência como o propionato de clobetasol a 0,05% com duas aplicações diárias, demonstra uma alta eficácia e segurança, podendo ser também utilizado na doença mais extensa.[7] Em relação à terapêutica oral, não existe consenso em relação à dose inicial recomendada ou ao esquema terapêutico, sendo dependente da gravidade e da extensão da doença. Esquemas para doença extensa ou grave iniciam-se com 0,5-0,75 mg/kg/dia de prednisolona oral,[8] mantendo essa dose pelo menos durante duas semanas até ao desaparecimento da inflamação e do prurido e à ausência de crescimento de novas bolhas.[17] Caso haja resposta, diminui-se gradualmente a dose até obter a dose mínima eficaz tolerada devido aos efeitos adversos consideráveis. O tratamento oral ou tópico poderá ser prolongado entre seis a doze meses, de forma a evitar recidivas. Para prevenir a perda mineral óssea, deverá ser considerado adicionar bifosfonatos, suplementar com cálcio e vitamina D e usar inibidores da bomba de protões para proteção gástrica.[7]

Fármacos imunossupressores/imunomodeladores poderão ser adicionados de forma a reduzir os efeitos adversos dos glicocorticóides e aumentar a sua eficácia. O micofenolato de mofetil, clorambucil, metotrexato, azatioprina, antibióticos como as tetraciclinas (doxiciclina) com nicotinamida ou a dapsona poderão ser utilizados. Não se podem igualmente menosprezar os efeitos laterais destes fármacos, sendo importante reavaliar periodicamente, conforme o tratamento, através de análises ao sangue, as contagens hematológicas, a glicemia, o perfil hepático e serológico, entre outros.[7] A escolha pelo metotrexato neste caso foi pela sua acessibilidade, segurança e baixo impacto na diabetes, ao contrário dos corticosteróides sistémicos.

Em relação aos cuidados da pele, de forma a evitar o crescimento lateral das bolhas, devem-se romper as bolhas de maior dimensão com a ajuda de uma agulha estéril. Erosões extensas que estejam expostas devem ser cobertas de forma a reduzir o risco de infeção e dor, evitando pensos com adesivos.[7,17] Os doentes e os cuidadores devem ser alertados para o alto risco de infeção, sobretudo nos casos de doença extensa e tratamento imunossupressor.

Casos de PB potencialmente induzido por fármacos devem ser avaliados com uma história clínica completa e, caso haja alguma causalidade e seja possível, descontinuar o tratamento.[12]

Neste caso clínico em particular, o doente estava a tomar metformina com vildagliptina há mais de 11 anos sem nunca ter interrompido e não apresentava antecedentes de patologia dermatológica, o que torna a associação com o PB neste doente menos provável. Adicionalmente, a ausência de lesões em sítios mais típicos, assim como a melhoria clínica obtida ainda sob vildagliptina, apoiam esta premissa. Apesar disto, suportada pela revisão bibliográfica efetuada, decidiu-se substituir a vildagliptina por sitagliptina sem agravamento/reaparecimento de lesões, sendo que se procederia à sua suspensão caso não houvesse uma evolução favorável.

Prognóstico e considerações finais

Durante a fase ativa, o PB apresenta alta morbilidade e nos casos mais graves, pode ser potencialmente fatal com uma mortalidade global estimada num ano que varia entre os 11-48%. Os efeitos adversos associados ao tratamento e as comorbilidades associadas a estes doentes são os motivos principais para a mortalidade, sendo as doenças cardiovasculares, neurológicas e as infeções cutâneas, causas de morte comuns.[18]

Assim sendo, o papel do médico de família é fundamental pela proximidade com o doente e pela articulação com os cuidados de saúde secundários, uma vez que na fase ativa estes doentes precisam de cuidados de enfermagem, de seguimento próximo em consulta para o controlo dos sintomas, das comorbilidades e dos potenciais efeitos laterais associados ao tratamento.

Neste caso, houve um atraso no diagnóstico de meses associado a um excesso de utilização dos serviços de saúde. A clínica insidiosa e inespecífica culminaram em tratamentos sintomáticos e com antibióticos, devido à sobreinfeção das lesões, potencialmente evitáveis. De forma a poder melhorar é fundamental ter presente este diagnóstico para referenciar para os cuidados hospitalares o mais precocemente possível.

Na prática clínica, o uso de iDPP4 em doentes mais idosos sobretudo com algumas doenças neurológicas (demência, doença de *Parkinson*, doença cerebrovascular)[5] deverá ser feito com cautela pelo risco de desenvolver PB.

A descompensação da diabetes deverá ser um fator a considerar neste caso, uma vez que o doente apresentava descontrolo metabólico imediatamente antes do aparecimento das lesões, mas ainda não existe evidência demonstrada desta relação, o que poderá ser algo a investigar futuramente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Barreiro D, Santiago LM. Motivos de consulta em Medicina Geral e Familiar no distrito de Coimbra no ano de 2010. *Rev Port Med Geral Fam.* 2013;29(4):236-43.

2- Primary Care Dermatology Society - Bullous Pemphigoid [consultado em Setembro de 2020]. Disponível em: http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/bullous-pemphigoid1

3- Kridin K, Ludwig RJ. The growing incidence of Bullous pemphigoid: Overview and potential explanations. *Front Med.* 2018;5(220):1-7.

4- Papakonstantinou E, Limberg MM, Gehring M, Kotnik N, Kapp A, Gibbs BF, *et al.* Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):925-9.

5- Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(12):2007-15.

6- Epidemiology and pathogenesis of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. *UpToDate.* [consultado em Setembro de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-bullous-pemphigoid-and-mucous-membrane-pemphigoid

7- 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(4):867-77.

8- Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1200-14.

9- Minelli L, Bungart Nonino A, Cantarelli Salmazo J, Neme L, Marcondes M. Diabetes mellitus and cutaneous affections. *An Bras Dermatol.* 2003;78(6):735-47.

10- Introdução a doenças bolhosas. *MSD Manual.* [consultado em Setembro de 2020]. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-dermatológicos/doenças-bolhosas/introdução-a-doenças-bolhosas

11- Lamberts A, Rashid H, Pas HH, Diercks GFH, Meijer JM, Horváth B. Pemphigoid variants affecting the skin. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(7):721-7.

12- Nishie W. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: a recently recognized autoimmune blistering disease with unique clinical, immunological and genetic characteristics. *Immunol Med.* 2019;42(1):22-8.

13- Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus. UpToDate. [consultado em Setembro 2020] Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pemphigus?search=pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosisof%20pemphigus&source=search_result&selectedTitle=1~87&usage_type=default&display_rank=1

14- Phan K, Charlton O, Smith SD. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bullous pemphigoid: A systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol.* 2020;61(1):e15-21.

15- Kridin K, Bergman R. Association of Bullous Pemphigoid with Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients with Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients. *JAMA Dermatol.* 2018;154(10):1152-8.

16- Mai Y, Nishie W, Izumi K, Shimizu H. Preferential reactivity of dipeptidyl peptidase-IV inhibitor-associated bullous pemphigoid autoantibodies to the processed extracellular domains of BP180. *Front Immunol.* 2019;10:e1224.

17- Kridin K. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors (DPP4i)-associated bullous pemphigoid: Estimating the clinical profile and exploring intraclass differences. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):1-6.

18- Management and prognosis of bullous pemphigoid. UpToDate. [consultado em setembro de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-and-prognosis-of-bullous-pemphigoid?topicRef=16864&source=related_link#H24368200

CONFLITOS DE INTERESSE:
Os autores declaram não haver financiamento nem qualquer outro tipo de conflito de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:
Mariana Seoane Serrano
m.seoane.serrano@gmail.com

RECEBIDO: 31 de janeiro de 2021 | ACEITE: 09 de maio de 2021