

난치성 보통 천포창에서 항-CD20 단클론항체(Rituximab)의 치료 효과

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소

김 미 리 · 김 수 찬

Effect of Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab) on Recalcitrant Pemphigus Vulgaris

Mi Ri Kim, M.D., Soo Chan Kim, M.D.

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Pemphigus is a severe blistering disorder caused by autoantibodies to desmogleins 1 and 3. Because some patients with pemphigus never enter into remission, new immunosuppressants are warranted. Rituximab is a chimeric monoclonal antibody binding to the CD20 antigen on B cells, which proved to be effective in recalcitrant pemphigus.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of Rituximab in the treatment of refractory pemphigus vulgaris.

Methods: A retrospective analysis was conducted of six patients with recalcitrant pemphigus vulgaris in Yongdong Severance Hospital. Rituximab was administered intravenously at a dosage of 375 mg/m² body surface area. Five patient received 2 cycles of Rituximab treatment with an interval of 7 days. One patient received 5 cycles of treatment. The mean follow-up after treatment was 9.3 months (range, 2 months to 16 months).

Results: All the patients presented clinical improvements. The average pemphigus vulgaris severity score decreased from 12.2 to 2.5 after treatment. No adverse effects were observed.

Conclusion: Rituximab has been proved as an effective and safe treatment for refractory pemphigus vulgaris. (Korean J Dermatol 2008;46(3):319~324)

Key Words: Anti-CD20 monoclonal antibody, Recalcitrant pemphigus vulgaris, Rituximab

서 론

보통 천포창은 B림프구에서 교소체 cadherin인 desmoglein (Dsg) 3/Dsg 1에 대한 자가항체가 생겨 표피의 각질 형성세포들 간의 접착이 소실되어 수포가 발생하는 자가면역 수포성 질환이다¹.

보통 천포창은 부신피질호르몬제가 치료에 사용되기 전인 1950년대에는 발병 2년 사망률이 50%였고 5년까지는 거의 대부분이 사망하게 되는 매우 예후가 나쁜 질환이었

다. 그러나 현재의 사망률은 약 6% 정도이며 가장 흔한 사망원인은 패혈증인데 대부분은 면역억제치료의 부작용에 의한 것이다². 경구 부신피질호르몬제를 장기간 사용할 경우 나타날 수 있는 부작용은 위장 장애, 고혈압, 당뇨, 쿠싱증후군, 골다공증, 녹내장, 백내장 등이며 이러한 부작용을 줄이고 치료 효과를 높이기 위하여 부신피질호르몬제와 면역억제제를 병용 투여하게 된다. 그러나 여러 종류의 면역억제치료(e.g. azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulins, plasmapheresis)를 부신피질호르몬제와 병용하여 사용하였음에도 불구하고 일부의 환자들에 있어서는 호전을 보이지 않고 질병의 활동성 조절이 어려운 경우가 있다.

B림프구 표면에 존재하는 CD20에 대한 마우스의 항-CD20 키메라 단클론항체인 Rituximab은 B세포 림프종 치료제로 미연방 식품의약청 승인을 받아 사용되고 있으며³, 최근에는 기존의 치료제에 잘 반응하지 않는 난치성 보통 천포창

<접수: 2007년 12월 7일>

교신저자: 김수찬

주소: 135-720 서울시 강남구 도곡동 146-92

영동세브란스병원 피부과

전화: 02)2019-3360, Fax: 02)3463-6136

E-mail: kimsc@yuhs.ac

환자에서 Rituximab이 좋은 효과를 보인 예들이 보고되고 있다⁴⁻¹⁴.

국내에서는 아직 난치성 보통 천포창에서 Rituximab을 사용한 연구가 부족한 상태로 본 연구자들은 기존의 치료에 반응을 보이지 않은 보통 천포창 환자에서 Rituximab을 사용하여 좋은 반응을 보인 6예를 경험하고 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

병리조직검사, 면역형광검사를 시행하여 보통 천포창으로 확진된 6명을 대상으로 하였으며, 6명 모두 구강 점막과 피부에 병변이 생기는 점막피부형 보통 천포창 환자였다. 본 연구는 본원의 임상연구심의위원회(IRB)의 승인하에 진행하였다.

2. 연구방법

1) 치료방법

Rituximab (Mabthera®, 한국로슈)을 375 mg/m²의 용량으로 4~6시간 동안 정맥 내 주입하였으며, Rituximab에 의한 부작용을 예방하기 위한 전 처치로 1시간 전에 해열진통제와 항히스타민제를 투여하였다.

2) 질병의 중증도

보통 천포창 중증도 점수(pemphigus vulgaris severity score)는 질병의 침범 정도(extend of disease)와 치료 강도(intensity of therapy)를 기준으로 경증(mild), 중등(moderate), 중증(severity)으로 나누었다(Table 1~3).

Table 1. Extend of disease

Extend of disease
Scalp, face/neck, chest/abdomen, back, arm, leg - number of body areas involved
Oral mucosa-mild +1/severe +2

Table 2. Intensity of therapy

Intensity of therapy
MPd 10 mg > 1
10~30 mg > 2
30 mg < 3
AZA, MMF, CsA, Dapsone: +1
CTX, MP pulse, IVIG, Rituximab: +2

MPd: Methylprednisolone, AZA: azathioprine, MMF: mycophenolate mofetil, CsA: cyclosporine, CTX: cyclophosphamide, MP pulse: Methylprednisolone pulse, IVIG: intravenous immunoglobulins

3) 치료 효과 판정

완전 관해(complete remission)는 치료 중단 후 6개월 이상 새로운 수포가 발생하지 않을 때로 정의하였으며, 부분 관해(partial remission)는 Methylprednisolone (MPd) 10 mg 이하 용량으로 3개월 이상 새로운 병변이 없을 때로 정의하였다. 질병의 중증도 척도인 보통 천포창 중증도 점수로 환산하면 완전 관해는 0점, 부분 관해는 1점에 해당한다.

결 과

1. 환자

대상 환자 6명(남 2명, 여 4명)의 연령은 33~68세였고, 평균 연령은 48.2세였다. 대상 환자 6명의 Rituximab 치료 전 보통 천포창 중증도 점수는 11~13점으로 중증도는 모두 중증(severe)에 속하였으며, 평균 점수는 12.2점이었다(Table 4).

2. 치료 효과

Rituximab은 375 mg/m² (BSA)의 용량으로 평균 7.2일 간격으로 2주기씩 투여하였으며, 1예에서만 5주기 투여하였다. 평균 추적 관찰 기간은 9.3개월이었으며, 보통 천포창 중증도 점수는 Rituximab 사용 전 평균 12.2점에서 Rituximab 사용 후 평균 2.5점으로 감소하였고, 이 중 3예에서(50%) 부분 관해를 보였다(Table 4).

3. 부작용

6예 모두에서 특별한 부작용은 관찰되지 않았다. 단, 환자 5에서 Rituximab 첫 투여 30분 후에 홍조와 가려움증이 발생하여 수액 주입 후 재투여하였고 이후 특별한 증상은 없었다.

검사실 소견상 환자 1은 Rituximab 사용 전 일반 혈액 검사에서 백혈구 8,700/mm³ (림프구 1,860/μl)였으며, 2주기의 Rituximab 사용 후 림프구가 240/μl로 감소하였다가 5주기 투여 후 추적 관찰에서 1,430/μl로 정상화되었다. Rituximab 사용 전과 사용 후 일반 생화학 검사와 요검사는 정상 범위를 보였다.

환자 3은 Rituximab 사용 전 일반 혈액 검사에서 백혈구 12,890/mm³ (림프구 4,320/μl)였으며, 일반 생화학 검사는 AST/ALT 21/46 IU/L, 총빌리루빈 6.3 mg/dl였으며, Rituximab 2주기 사용 후 추적 관찰에서 AST/ALT 24/69 IU/L, 총빌리루빈 2.5 mg/dl였다. 요검사는 정상 범위를 보였다.

Table 3. Pemphigus vulgaris severity score

Severity	PV severity score score (total 13)
Mild	1~4
Moderate	5~7
Severe	8~13

Table 4. Clinical characteristics, regimens prior to Rituximab, response to Rituximab

Pt	Sex/ Age	Duration prior to R (mo)	Location/PV severity score (prior to R)	Regimens prior to R	R Tx regimen	PV severity score (after R)/follow up (mo)	Current Tx
1	F/37	24	Scalp, face/neck, chest/abdomen, back, arm, leg, oral mucosa (+1)/12	MP pulse, IVIG, MMF, AZA, CsA, MPd	375 mg/m ² × 5 cycle	1 (PR)/7 m	CsA 100 mg
2	F/68	6	Scalp, face/neck, chest/abdomen, back, arm, leg, oral mucosa (+2)/13	IVIG, MMF, MPd	375 mg/m ² × 2 cycle	1 (PR)/16 m	MPd 4 mg
3	F/45	6	Scalp, face/neck, chest/abdomen, back, arm, oral mucosa (+1)/11	MPd	375 mg/m ² × 2 cycle	1 (PR)/7 m	MPd 4 mg
4	M/55	30	Scalp, face/neck, chest/abdomen, back, arm, leg, oral mucosa (+2)/13	MMF, AZA, CTX, MPd	375 mg/m ² × 2 cycle	4/12 m	MPd 15 mg CsA 100 mg
5	F/33	12	Scalp, face/neck, chest/abdomen, back, oral mucosa (+2)/11	MP pulse, IVIG, MMF, MPd	375 mg/m ² × 2 cycle	5/12 m	MPd 24 mg MMF 2.0 g
6	M/51	9	Scalp, face/neck, chest/abdomen, back, arm, leg, oral mucosa (+1)/13	IVIG, AZA, MPd	375 mg/m ² × 2 cycle	3/2 m	MPd 12 mg MMF 2.0 g

R: rituximab, AZA: azathioprine, CsA: cyclosporine, MP pulse: Methylprednisolone pulse, IVIG: intravenous immunoglobulins, MMF: mycophenolate mofetil, CTX: cyclophosphamide, MPd: Methylprednisolone

환자 2, 4, 5, 6은 Rituximab 사용 전 일반 혈액 검사에서 백혈구 수치가 각각 7,350/mm³ (림프구 990/ μ l), 9,980/mm³ (림프구 1,250/ μ l), 10,540/mm³ (림프구 1,060/ μ l), 10,530/mm³ (림프구 590/ μ l)였으며, 2주기의 Rituximab 사용 후 림프구가 각각 650/ μ l, 580/ μ l, 850/ μ l, 590/ μ l로 감소하였다. 환자 3명 모두 Rituximab 사용 전과 사용 후 일반 생화학 검사와 요검사는 정상 범위를 보였다.

고 찰

천포창은 대표적인 장기 특이성(organ-specific) 자가면역질환으로 자가항체에 의해 피부와 점막에 표피 내 수포를 일으키는 만성수포성질환이다. 항원전달세포에 의해 Dsg 항원을 전달 받은 항원특이성 Th2 세포가 증식하면 이들 Th2 세포에서 IL-4가 분비되면서 B림프구를 자극하여 항원특이 IgG4 항체가 생성된다. 이 IgG4 항체가 각질형성세포 표면의 Dsg에 결합하여 가시세포분리(acantholysis)를 유발함으로써 표피 내 수포가 발생하게 된다.

보통 천포창은 B림프구에서 교소체 cadherin인 Dsg 3/Dsg 1에 대한 자가항체가 생겨 표피의 각질형성세포들 간의 접착이 소실되어 수포가 발생하는 자가면역 수포성 질환이다¹.

천포창 치료제로 경구 부신피질호르몬제는 반드시 사용해야 하며 심한 경우 초기에 체중 1 kg당 약 1 mg의 pred-

nisolone을 투여하며 증상에 따라 서서히 감량하여 하루에 5 mg 정도로 유지하는 것을 목표로 한다. 부신피질호르몬제의 장기간 사용은 많은 부작용을 야기시키기 때문에 부신피질호르몬제의 용량을 줄이고 치료효과도 높이기 위해 여러 가지 면역억제제를 사용한다. 그러나 여러 종류의 면역억제치료를 부신피질호르몬제와 병용하여 사용하였음에도 불구하고 호전이 안 되는 경우가 있다.

Rituximab은 B림프구 표면에 존재하는 CD20에 대한 마우스의 항-CD20 키메라 단클론항체로서 (1) 항체 의존 세포 매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), (2) 보체 매개 세포독성(complement-mediated cytotoxicity), (3) B림프구의 세포고사 등을 유도하여 B림프구의 수를 감소시킨다. 반면에 림프양 줄기세포(lymphoid stem cell)와 형질세포(plasma cell)는 CD20을 표현하지 않으므로 Rituximab에 의해 감소되지 않는다¹⁵.

Rituximab은 재발하는 난치성의, 저등급의 여포형 B세포 비호지킨 림프종의 치료제로 미연방 식품의약청 승인을 받았으며³, 그 이후 다른 type의 악성 종양과 여러 자가면역성 질환에까지 치료 영역이 확대되고 있다¹⁶.

천포창 환자에서 Rituximab의 사용은 2001년 Borradori 등¹⁷과 Heizmann 등¹⁸이 처음 보고하였다. 이들은 CD20 양성 여포형 림프종을 동반한 중양 수반성 천포창 2명을 성공적으로 치료하였는데 이 효과가 기존의 림프종에 대한 치료 효과인지, 천포창 특이 B림프구에 대한 반응인지에

대한 해답을 주지는 못하였다. 그 이듬해인 2002년, 난치성 보통 천포창 환자에서 Rituximab 사용 후 부분 관해를 얻었다는 보고가 있었으며, 그 이후 기존의 치료제에 잘 반응하지 않는 보통 천포창 환자에서 Rituximab이 좋은 효과를 보인 예들이 보고되고 있다⁴⁻¹⁴. Rituximab 치료 사용법은 대부분의 보고에서 림프종 치료에 사용되는 방법을 따랐다¹⁹. 즉, 375 mg/m² (BSA) 용량으로 4주 동안 주 1회 연속으로 주입하였으며, 기존의 부신피질호르몬제와 면역억제제도 Rituximab과 동시에 사용하였다. 본 연구에서는 평균 7.2일 간격으로 5명의 환자에서 2주기 사용하였으며, 2주기 사용 후에 현저한 증상의 호전을 보였다. 그러나 Rituximab을 2주기 사용한 후에도 질병의 재발을 보인 환자 1에서는 5주기 사용하였다(Fig. 1).

저자들은 Rituximab에 의한 환자의 호전 여부를 객관적으로 판정하기 위해 질병의 침범 정도와 치료 강도를 기준으로 점수를 매기고 이를 합산한 보통 천포창 중증도 점수를 고안하였다. 보통 천포창 중증도 점수는 총합 13점이 최고점이며, 1~4점은 경증(mild), 5~7점은 중등(moderate), 8~13점은 중증(severe)으로 나누어 등급화하였다. 또한 완전 관해는 치료 중단 후 6개월 이상 새로운 수포가 발생하지 않을 때로 정의하였으며, 부분 관해는 MPd 10 mg

이하 용량으로 3개월 이상 새로운 병변이 없을 때로 정의하였다. 본 연구에서는 Rituximab 치료 후 평균 9.3개월의 추적 관찰을 하였으며, 보통 천포창 중증도 점수는 Rituxi-

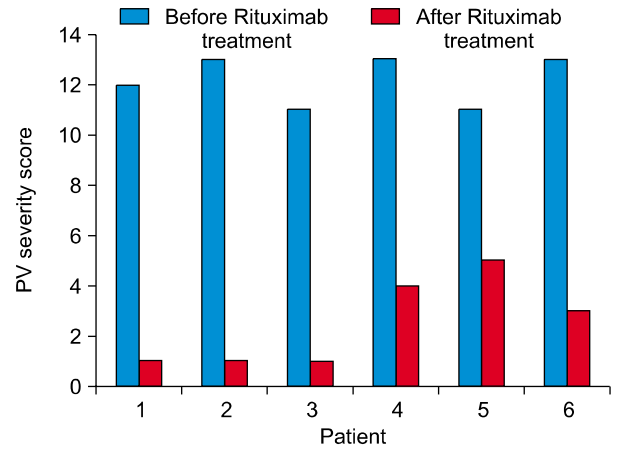


Fig. 2. Comparison of PV severity score before and after Rituximab treatment

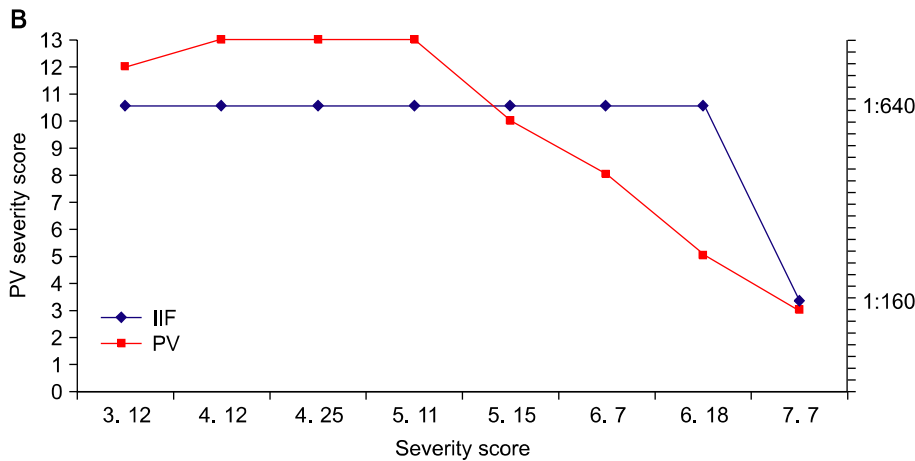
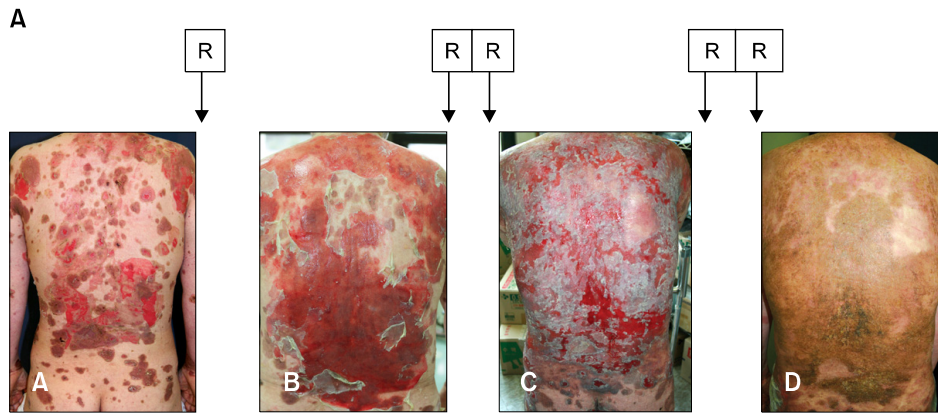


Fig. 1. (A) Clinical course of patient 1. A clinical remission is noticeable after 5 cycle of Rituximab treatment (A: before treatment, B: after 1 cycle of Rituximab treatment, C: after 3 cycle of Rituximab treatment, D: after 5 cycle of Rituximab treatment). (B) Time course of PV severity score and IIF titer in patient 1

mab 사용 전 평균 12.2점에서 Rituximab 사용 후 평균 2.5점으로 감소하였고, 중증도는 치료 전 모두 중증에 속하였으나 치료 후 5예가 경증으로, 1예가 중등으로 중증도가 감소하였다(Fig. 2). 이 중 3예에서(50%) 부분 관해를 보였는데 이는 MPd 10 mg 이하 용량으로 3개월 이상 새로운 수포가 생기지 않은 것을 의미하며, 보통 천포창 중증도 점수로 환산하였을 때에는 침범 정도는 0점, 치료 강도는 1점으로 이들을 합산하여 1점이 된다. El Tal 등²⁰은 보통 천포창 환자를 Rituximab으로 치료한 보고들을 요약하여 치료결과를 발표하였는데 17명 중 14명(88%)에서 임상적으로 상당한 효과가 있었고, 환자 반 수 이상에서 6개월 이상의 추적 관찰 기간 동안 질병의 재발이 없었다고 보고하였다. 본 연구에서는 평균 9.3개월의 추적 관찰에서 6예 모두(100%) 소량의 부신피질호르몬제 사용으로도 새로운 수포가 생기지 않았다.

심한 천포창 환자에서 여러 주기의 Rituximab과 면역글로불린 정맥투여가 효과적이라는 보고가 있었다²¹. Joly 등²²은 고용량의 부신피질호르몬제에 반응하지 않거나 고용량의 부신피질호르몬제의 지속적인 투여에도 자주 재발하거나, 부신피질호르몬제가 금기인 심한 21명의 천포창 환자의 치료에서 Rituximab의 1주기 투여법의 효과를 평가하였다. 환자들은 375 mg/BSA의 용량의 Rituximab을 1주일마다 4회 투여하여 1주기의 치료를 마쳤다. 21명의 환자 중 18명에서 3개월 후 증상의 소실을 보였으며, 평균 34개월 후에는 18명(86%)에서 재발 없이 완전 관해를 보였다. 이 중 8명은 부신피질호르몬제 투여를 중단하여도 증상이 없었으며, 부신피질호르몬제에 반응 없던 환자들에서는 94 mg에서 12 mg으로 스테로이드 일일 투여 용량이 평균 7.8배 감소하였다($p=0.04$).

본 연구에서는 모든 환자에서 Rituximab 사용에 의한 특별한 부작용은 관찰되지 않았다. 저자들은 Rituximab 주입 전 아세트아미노펜과 항히스타민 제제를 전처치하였으며, 환자 5에서 첫 주입 시 홍조와 가려움증이 발생하였으나, 수액 주입 후에 증상은 30분 정도 지속되다 사라져 다시 Rituximab을 재투여하였다. 일반적으로 Rituximab에 의한 가장 흔한 부작용은 대부분 첫 투여 시 발생하는 저혈압과 발열 등이며²³, 장기적으로는 면역 억제로 인한 감염의 위험성이 증가하는 것으로 알려져 있다. Joly 등²²이 한 연구에서는 환자 21명 중 한 환자에서 Rituximab 사용 18개월 후에 패혈증이 발생하여 사망하였고, 다른 한 환자에서는 Rituximab 사용 12개월 후에 신우신염이 발생하였다.

또한 매우 고가약이므로 환자에게 경제적 부담이 된다는 점이 사용에 제한점이다. 따라서 Rituximab의 사용은 기존의 부신피질호르몬제와 면역억제제 복합 치료에 반응을 보이지 않거나 기존 치료제에 대한 부작용이 있는 환자인 경우에만 제한적으로 사용해야 한다.

본 연구에서는 기존의 부신피질호르몬제와 면역억제제 복합 치료에 반응을 보이지 않는 난치성 보통 천포창 환자 6명을 대상으로 치료하여 좋은 치료 효과를 볼 수 있

었다.

결 론

이상의 결과로 Rituximab은 난치성 보통 천포창 환자에서 특별한 부작용 없이 사용할 수 있는 안전하고, 효과적인 치료제라 할 수 있다. Rituximab에 의한 치료 효과는 치료 시작 3~4주 후 나타났으며, 평균 9.3개월의 추적 관찰 결과 3예에서(50%) 부분 관해를 보였으며, 다시 질병의 재발을 보인 예는 없었다. 따라서 저자들은 기존의 부신피질호르몬제와 면역억제제 복합 치료에 반응을 보이지 않는 난치성 보통 천포창 환자에서 Rituximab을 좋은 치료법의 하나로 제시하고자 한다.

참 고 문 헌

- Nishifuji K, Amagai M, Kuwana M, Iwasaki T, Nishikawa T. Detection of antigen-specific B cells in patients with pemphigus vulgaris by enzyme-linked immunospot assay: requirement of T cell collaboration for autoantibody production. *J Invest Dermatol* 2000;114:88-94
- Herbst A, Bystryjn JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:422-427
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83:435-445
- Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (Rituximab) for the treatment of recalcitrant, lifethreatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:785-788
- Hermann G, Hunzelmann N, Engert A. Treatment of pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab). *Br J Dermatol* 2003;148:602-603
- Cooper HL, Healy E, Theaker JM, Friedmann PS. Treatment of resistant pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab). *Clin Exp Dermatol* 2003;28:366-368
- Virgolini L, Marzocchi V. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. Successful result in refractory pemphigus vulgaris: report of a case. *Haematologica* 2003;88:ELT24
- Goebeler M, Herzog S, Bröcker EB, Zillikens D. Rapid response of treatment-resistant pemphigus foliaceus to the anti-CD20 antibody Rituximab. *Br J Dermatol* 2003;149: 899-901
- Dupuy A, Viguier M, Bédane C, Cordoliani F, Blaise S, Aucouturier F, et al. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Arch Dermatol* 2004;140:91-96

10. España A, Fernández-Galar M, Lloret P, Sánchez-Ibarrola A, Panizo C. Long-term complete remission of severe pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody therapy and immunophenotype correlations. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:974-976
11. Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (Rituximab). *J Am Acad Dermatol* 2004;51:817-819
12. Wenzel J, Bauer R, Bieber T, Tütting T. Successful Rituximab treatment of severe pemphigus vulgaris resistant to multiple immunosuppressants. *Acta Derm Venereol* 2005;85:185-186
13. Arin MJ, Engert A, Krieg T, Hunzelmann N. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol* 2005;153:620-625
14. Belgi AS, Azeez M, Hoyle C, Williams RE. Response of pemphigus vulgaris to anti-CD20 antibody therapy (Rituximab) may be delayed. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:143
15. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. Treatment of SLE with anti-CD20 monoclonal antibody. *Curr Dir Autoimmun* 2005;8:193-205
16. Chambers SA, Isenberg D. Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Lupus* 2005;14:210-214
17. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hügli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20+ follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:269-272
18. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment of paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol* 2001;66:142-144
19. Rastetter W, Molina A, White CA. Rituximab: expanding role in therapy for lymphomas and autoimmune diseases. *Annu Rev Med* 2004;55:477-503
20. El Tal AK, Posner MR, Spigelman Z, Ahmed AR. Rituximab: a monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:449-459
21. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006;355:1772-1779
22. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of Rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545-552
23. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833