

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Maladies bulleuses auto-immunes de l'enfant

Argumentaire

Centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes

Sommaire

I. Introduction.....	1
II. Pemphigus	2
1. Pemphigus Vulgaire	2
a. Épidémiologie	2
b. Physiopathologie	2
c. Aspects cliniques.....	2
d. Bilan paraclinique.....	3
e. Évolution et pronostic	4
f. Prise en charge thérapeutique	4
2. Pemphigus Superficiel.....	6
a. Épidémiologie	6
b. Aspects cliniques.....	6
c. Bilan paraclinique.....	7
d. Évolution et pronostic	7
e. Prise en charge thérapeutique	7
3. Formes rares de pemphigus.....	8
a. Pemphigus Néonatal.....	8
b. Pemphigus Paranéoplasique.....	9
III. Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques	10
1. Dermatose à IgA Linéaire.....	10
a. Épidémiologie	10
b. Physiopathologie	11
c. Aspects cliniques.....	11
d. Bilan paraclinique.....	12
e. Évolution et pronostic	12
f. Prise en charge thérapeutique	12
2. Dermate Herpétiforme	13
a. Épidémiologie	13
b. Physiopathologie	14
c. Aspects cliniques.....	14
d. Bilan paraclinique.....	15
e. Évolution et pronostic	15
f. Prise en charge thérapeutique	16
3. Pemphigoïde Bulleuse	16

a.	Épidémiologie	16
b.	Aspects cliniques.....	17
c.	Bilan paraclinique.....	17
d.	Évolution et pronostic	18
e.	Prise en charge thérapeutique	18
4.	Épidermolyse Bulleuse Acquise.....	19
a.	Épidémiologie	19
b.	Aspects cliniques.....	19
c.	Bilan paraclinique.....	20
d.	Évolution et pronostic	20
e.	Prise en charge thérapeutique	21
5.	Pemphigoïde des muqueuses	21
a.	Épidémiologie	21
b.	Aspects cliniques.....	21
c.	Bilan paraclinique.....	22
d.	Évolution et pronostic	22
e.	Prise en charge thérapeutique	23
IV.	Références	24

I. Introduction

Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) sont définies par la perte de l'adhésion inter-kératinocytaire ou de l'ancrage dermo-épidermique, conséquence de la présence d'anticorps dirigés contre les structures d'adhésion cellulaire de l'épiderme. En effet, les DBAI se classent en 2 groupes en fonction du siège du clivage : intra-épidermique quand le clivage se situe dans l'épiderme donnant une image histologique d'acantholyse ou sous-épidermique quand le clivage se situe au niveau de la jonction dermo-épidermique (JDE).

Les DBAI sont rares chez l'enfant et la répartition des DBAI de l'enfant est différente de celle de l'adulte. En effet, la dermatose bulleuse à IgA linéaire (DIGAL) est la dermatose bulleuse la plus fréquente chez l'enfant [1–3] alors que chez le nouveau-né, les DBAI susceptibles d'être rencontrées sont celles que la mère a pu transmettre pendant sa grossesse [4]. Les DBAI de l'enfant sont souvent confondues avec des dermatoses infectieuses plus fréquentes (par exemple, l'impétigo, la varicelle, maladie « mains-pieds-bouche »), le retard au diagnostic est habituel dans cette population. Le diagnostic est fondé sur l'examen clinique, l'analyse histologique, les résultats de l'immunofluorescence directe (IFD), l'immunomicroscopie électronique et les examens sérologiques (immunofluorescence indirecte [IFI] standard et sur peau clivée, *ELISA* et immunoblot). De ce fait, la suspicion de DBAI justifie d'éviter l'utilisation de la crème EMLA® pour l'anesthésie locale avant la réalisation de la biopsie cutanée. Les artefacts qu'elle entraîne peuvent mimer une bulle à la JDE [5]. L'évolution à long terme est peu connue. Une série de 38 patients a rapporté une évolution chronique de ces DBAI de l'enfant, rythmée par des rechutes pouvant être tardives. Cependant, le pronostic à long terme semble globalement favorable avec une guérison dans une majorité des cas à l'âge adulte [3].

La prise en charge thérapeutique de ces patients n'est pas standardisée. Il n'existe aucune étude contrôlée randomisée contre placebo chez l'enfant dans le traitement des DBAI de l'enfant, du fait de la rareté de ces pathologies et les recommandations de traitement repose sur les recommandations adultes, et sur des séries de cas et des rapports de cas.

II. Pemphigus

1. Pemphigus Vulgaire

a. Épidémiologie

Le pemphigus vulgaire (PV) correspond à la forme la plus fréquente de pemphigus chez l'enfant. Le pemphigus chez les enfants de moins de 12 ans est aussi appelé pemphigus infantile [6] alors qu'entre 12 et 18 ans, il est dénommé pemphigus juvénile [7]. Sa prévalence varie selon les régions du monde :

- En Inde, 3,7% des patients avaient moins de 15 ans au sein d'une cohorte de 302 patients atteints de PV [8] ;
- En Turquie, 2,9% des patients avaient moins de 16 ans au sein d'une cohorte de 169 patients PV [9] ;
- En Europe (Allemagne), la prévalence du PV était estimée à 30,4/millions d'enfants de moins de 18 ans [10].

L'âge moyen lors de l'apparition des premiers signes cliniques du PV est compris entre 8,3 et 14,9 ans selon les séries [6,7,11]. Le sex-ratio est équilibré [11,12].

b. Physiopathologie

Le PV se caractérise par la présence d'anticorps (Ac) dirigé contre les desmoglénines (Dsg) 1 et 3, responsable par la suite d'une acantholyse, et à la formation *in fine* de bulles puis d'érosions post-bulleuses. Une association avec les allèles HLA DRB1*04 et *14 et HLA DQB1*0503 et *0302 a été démontré dans certaines séries [13,14].

c. Aspects cliniques

Les érosions muqueuses (principalement de la cavité orale) précèdent habituellement les lésions cutanées [15]. Les lésions bulleuses, flasques, sont rares, car elles se rompent très rapidement du fait de leur grande fragilité, laissant place à des érosions post-bulleuses. Les lésions peuvent se localiser aux muqueuses oculaire, oropharyngée, nasopharyngée, laryngée, génitale et anale [16]. L'atteinte de la sphère génitale et oculaire sont d'autant plus fréquentes chez l'enfant [16]. L'atteinte cutanée se caractérise principalement par des bulles flasques laissant place à des érosions, siégeant avec prédilection sur le cuir chevelu, le visage et le haut du tronc [16]. Le signe de Nikolsky est fréquemment mis en évidence (environ 75% des cas).

Les diagnostics différentiels à évoquer chez l'enfant sont en cas d'atteinte de la muqueuse buccale isolée une infection herpétique ou un impétigo sur l'atteinte cutanée bulleuse.

d. Bilan paraclinique

Le **cytodiagnostic de Tzanck** montre des cellules acantholytiques. De réalisation rapide, ce test est particulièrement intéressant pour les récurrences d'atteintes buccales pures pouvant mimer une atteinte virale herpétique [17].

L'**histologie** d'une lésion bulleuse met en évidence un clivage intra-épidermique suprabasal associé à une acantholyse donnant un aspect de « pierre tombale ». Un infiltrat de polynucléaires neutrophiles (PNN) et/ou de polynucléaires éosinophiles (PNE) peut être aussi observé.

L'**IFD**, réalisée sur une biopsie de peau péri lésionnelle, retrouve classiquement des dépôts d'IgG +/- C3 à la surface des kératinocytes, donnant un aspect dit en « résille ».

L'**IFI** (sur œsophage de singe) peut mettre en évidence des Ac circulants, dits anti-substance intercellulaire, dirigés contre les membranes kératinocytaires [18].

Les tests **ELISA** sont réalisés au sein de laboratoire spécialisé dans la détection des Ac anti-Dsg. Ils ont montré une excellente sensibilité et spécificité (>90%) dans la détection de ces auto-Ac [19].

e. Évolution et pronostic

En l'absence de traitement, la survenue de complications telles que la dénutrition, la déshydratation et la surinfection conditionne le pronostic. Depuis la prescription des corticoïdes, le taux de mortalité a été considérablement diminué. En effet, une revue de la littérature publiée en 2011 s'est intéressée au devenir de 33 patients PV de moins de 12 ans. Au sein de cette cohorte, le taux de mortalité était bas avec un patient (3%) décédé en raison d'une infection [6]. Tout comme chez l'adulte, les rechutes peuvent être fréquentes [9].

f. Prise en charge thérapeutique

- Corticothérapie :

Le traitement du PV de l'enfant repose principalement sur une corticothérapie orale (1 à 2 mg/kg par jour) et est diminué progressivement selon l'évolution clinique [6,16,20]. L'effet indésirable le plus fréquent est le retard de croissance touchant environ 50% des PV ainsi que des complications infectieuses.

- Rituximab :

Le rituximab, un Ac monoclonal dirigé contre le CD20 est le traitement de première ligne actuellement chez l'adulte [21]. Il est prescrit dans les PV de l'enfant selon ce schéma d'administration similaire au protocole hématologique : 375 mg/m² hebdomadaires pendant 4 semaines. Cependant, le schéma d'administration peut varier avec des doses fixes de rituximab (500 mg) perfusé à J0 et J15 [22] selon le poids de l'enfant ou 375 mg/m² J0 et J15 [23].

Une récente étude publiée en 2020 rapporte 12 cas de pemphigus traités par rituximab, dont 6 enfants en première ligne de traitement [24]. Parmi ces 12 patients, 8 étaient en rémission complète et 9 patients ont présenté au moins une rechute. L'étude rétrospective de Vinay *et al* a rapporté 10 patients de 9 à 17 ans traités par rituximab et la rémission clinique sans traitement concomitant a été obtenue chez 7 patients en 21 semaines en moyenne [22]. Pour les 3 autres, un patient a obtenu une rémission complète (sous traitement immunosuppresseur), un contrôle

de l'activité de la maladie et une rémission partielle (sous traitement immunosuppresseur) à 15, 8 et 14 semaines, respectivement. Six patients ont présenté au moins une rechute environ 13 mois après la perfusion de rituximab. Deux patients ont reçu un deuxième cycle de perfusions de rituximab avec une bonne réponse clinique. Dans une autre étude portant sur 5 patients avec PV traités par rituximab : 3 patients étaient en rémission complète et 2 en rémission partielle sans effet secondaire [25]. Plusieurs rapports de cas rapportent une efficacité du rituximab après échec des traitements classiques [26–29].

Les rechutes tardives et précoces sont possibles et peuvent justifier l'administration d'une nouvelle perfusion de rituximab [23,27]. Aucun schéma d'entretien n'est établi chez l'enfant.

Dans le cadre du pemphigus, le traitement par rituximab est de manière générale bien toléré avec peu d'effets indésirables graves retrouvés dans la littérature :

- 2 cas d'infections, dont un patient de 17 ans décédé dans les suites d'un sepsis à *Staphylococcus aureus* [23], ont été rapportés dans la revue de Kincaid *et al.* (n=18) ;
- des réactions à la perfusion (par exemple, frisson, malaise, angioedème) ont été décrites dans la revue de Vinay *et al.* (n=10) [22] ;
- un cas de sepsis dans la revue de Kianfar *et al.* (n=12)
- aucun effet indésirable dans la cohorte turque (n=5).

Par ailleurs, Kincaid *et al.* ont rapporté le plus jeune cas de PV traité par rituximab chez un enfant de 4 ans selon le schéma d'administration de 375 mg/m² à J0 et J15 avec une très bonne tolérance du traitement [23].

- *Autres thérapeutiques :*

Plusieurs cas cliniques rapportent des améliorations sous dapsone [16,30,31], azathioprine [32] et du mycophénolate mofétil [6,33,34]. Une série prospective de 12 cas rapporte une efficacité d'un traitement par cyclophosphamide et dexaméthasone par impulsion, sans information sur les effets secondaires à long terme. Une série de 8 cas rapportent l'efficacité des immunoglobulines IV (4 en monothérapie) avec une bonne efficacité chez 7 patients (rémission complète sans traitement) avec une bonne tolérance (céphalées chez 6

patients) [35]. De rares cas de pemphigus très limités (atteinte muqueuse pure) ont répondu aux dermocorticoïdes.

2. Pemphigus Superficiel

a. Épidémiologie

Deux types de pemphigus superficiel (PS) sont décrits dans la littérature : une forme endémique (aussi appelée pemphigus *fogo selvagem*) et non-endémique.

La **forme endémique**, aussi appelée *fogo selvagem*, plus fréquente en Amérique du Sud (Brésil) est multifactorielle : facteurs génétiques (HLA-DRB1), immunitaires et environnementaux (exposition aux piqûres d'insectes hématophages). L'âge moyen au diagnostic est de 7,8 ans [36–38].

Le PS dans sa **forme non-endémique** est très rare avant l'âge de 18 ans. Deux revues de la littérature ont répertorié au total 30 cas de PS pédiatrique [39,40]. L'âge moyen lors du diagnostic était de 7,7 ans avec un sex-ratio (1,33:1) montrant une discrète prédominance masculine [39].

De façon anecdotique, plusieurs facteurs déclenchants ont été rapportés dans la littérature tels que :

- l'amoxicilline [41] ou le montelukast [42] ;
- des infections bactériennes [43] ou virales (CMV) [44] ;
- l'exposition solaire [45].

b. Aspects cliniques

Le PS se caractérise par les lésions prédominantes généralement aux zones séborrhéiques c'est-à-dire le tronc, le cuir chevelu et le visage, pouvant secondairement s'étendre aux membres inférieurs [44,46]. Les bulles flasques très fragiles laissent place à des érosions superficielles, des lésions érythémato-squameuses, croûteuses linéaires ou groupées.

Leur évolution est centrifuge. Ces lésions correspondent classiquement à des plages croûteuses ou des lésions érosives superficielles non prurigineuses [39]. Certaines formes de PS peuvent prendre l'aspect d'une éruption polycyclique, annulaire ou serpiginieuse [40]. Le diagnostic est souvent tardif, avec des diagnostics erronés d'impétigo, de dermatite atopique ou de psoriasis.

c. Bilan paraclinique

L'histologie met en évidence une acantholyse avec un clivage intra-épidermique généralement sous-corné. Les autres examens (IFD, IFI, ELISA) sont identiques au pemphigus vulgaire à l'exception que seuls les Ac anti-Dsg1 sont retrouvés.

d. Évolution et pronostic

Le PS de l'enfant est de bon pronostic. L'évolution est plutôt marquée par les complications inhérentes à la corticothérapie et/ou aux immunosuppresseurs. En effet, environ 60% des patients PS ont rapporté un effet indésirable en lien à la corticothérapie : syndrome de Cushing, gastrite et prise de poids excessive [39].

e. Prise en charge thérapeutique

Seuls des rapports de cas dans le pemphigus superficiel de l'enfant existent du fait de la rareté de la maladie. Les traitements les plus souvent utilisés sont la dapsons, la corticothérapie générale et/ou locale [39,40,47]. Dans les cas réfractaires ou dans les formes érythrodermiques, le rituximab apparaît être une option avec une bonne efficacité [40,48,49,49].

D'autres traitements moins fréquemment prescrits ont été rapportés dans le traitement des PS pédiatriques (rapports de cas unique) : l'hydroxychloroquine [39], le méthotrexate [50], l'azathioprine [51], la sulfapyridine [52].

3. Formes rares de pemphigus

a. Pemphigus Néonatal

i. Épidémiologie

Le pemphigus néonatal (PN) est une DBAI transitoire due au passage transplacentaire des auto-Ac de la mère. Une revue systématique publiée en 2016 a regroupé l'ensemble des cas de PN. Au total, 34 cas de PN ont été décrits avec très majoritairement des cas secondaires à des PV chez la mère (n=31). Très peu de cas secondaires à des PS non-endémiques ont été publiés (n=3) [4]. Cette particularité est expliquée par la distribution respective de Dsg1 et Dsg3. La répartition de Dsg3 est plus ubiquitaire dans l'épiderme du nouveau-né. Elle compense suffisamment le déficit induit par les Ac anti-Dsg1 [53]. Deux cas exceptionnels secondaires à des PS endémiques ont été publiés [54,55].

Une revue systématique s'intéressant aux grossesses chez des patientes atteintes de PV (n=38) a mis en évidence que la moitié des nourrissons ne présentait aucune lésion cutanée à la naissance bien que certaines patientes étaient en phase active de la maladie [56]. En revanche, certaines publications ont rapporté des cas de PN chez des enfants nés d'une mère en rémission clinique du PV [57–59].

ii. Aspects cliniques

Les lésions se caractérisent par des lésions bulleuses et des érosions pouvant toucher la peau et/ou les muqueuses. Parmi les 34 cas de PN, 28% des nourrissons présentaient une atteinte muqueuse [4].

iii. Bilan paraclinique

Les examens complémentaires sont identiques à ceux du PV.

iv. Évolution et prise en charge thérapeutique

L'évolution est classiquement favorable, soit spontanément soit après application de dermocorticoïdes, avec une guérison des lésions en 1 à 4 semaines [56]. Malgré tout, en cas de poussée sévère de PV chez la mère, il a été montré un plus grand risque de prématurité et de décès chez l'enfant [4,56].

b. Pemphigus Paranéoplasique

i. Épidémiologie

Le pemphigus paranéoplasique (PP) est rare chez l'enfant. Le PP peut parfois précéder la détection du cancer. Chez l'enfant, la maladie de Castelman et les lymphomes non hodgkinien sont les pathologies oncologiques les plus souvent associées au PP [60,61]. L'âge moyen au diagnostic est de 13 ans [60].

ii. Aspects cliniques

L'atteinte cutanéomuqueuse est extrêmement polymorphe. Une stomatite invalidante est rapportée chez la quasi-totalité des patients, parfois associée à une éruption lichénoïde [60,61]. Il peut s'y associer une atteinte de la muqueuse génitale [62].

iii. Bilan paraclinique

L'histologie met en évidence un infiltrat lymphoplasmocytaire associé à une acantholyse, une dermite de l'interface et des nécroses kératinocytaires. L'IFD met classiquement en évidence des dépôts d'IgG et C3 au sein de la substance intercellulaire et/ou le long de jonction dermo-épidermique. Dans une cohorte de 28 patients atteints d'un PP, les

Ac anti-desmoplakine 1, envoplakine et périplakine étaient détectés chez tous les patients. Les Ac anti-Dsg1 et 3 étaient présents respectivement chez 3 (10,7%) et 10 (35,7%) patients. Les Ac anti-plectine étaient détectés chez 13 patients (46,4%) [60].

iv. Évolution et pronostic

Le pronostic est sombre avec un taux de mortalité estimé à 70% [63]. Le pronostic du PP est principalement conditionné par la présence d'une bronchiolite obstructive oblitérante pouvant entraîner une défaillance respiratoire. Dans une cohorte de 28 patients atteints de PP associés à une maladie de Castelman, 22 patients étaient décédés en raison d'une défaillance respiratoire [61].

v. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de la tumeur ou de l'hémopathie sous-jacente est nécessaire. Les fortes doses de corticothérapie associées aux chimiothérapies peuvent améliorer les lésions cutanéo-muqueuses du PP. Plusieurs cas cliniques rapportent des améliorations sous rituximab [60,63], immunosuppresseurs [64], immunoglobulines intraveineuses [63].

III. Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques

1. Dermatose à IgA Linéaire

a. Épidémiologie

La dermatose à IgA linéaire (DIGAL) est une dermatose bulleuse auto-immune de la JDE caractérisée par des dépôts linéaires d'auto-anticorps IgA isolés ou prédominants (et dans ce dernier cas, associés à de faibles dépôts d'IgG) à la jonction dermo-épidermique. Chez

l'enfant, elle représente la MBAI la plus fréquente ; son incidence est estimée à 2 cas par million d'habitants et par an [65] alors que l'incidence chez l'adulte est comprise entre 0,25 à 1 cas par million d'habitants et par an [66–68]. La DIGAL débute généralement entre 6 mois et 10 ans et touche un peu plus souvent les garçons que les filles [69–72].

b. Physiopathologie

La DIGAL est due à la présence d'Ac sériques de classe IgA dirigés contre deux fragments protéolytiques de l'antigène BP180 (fragments de 97 kD ou 120 kD) et/ou la protéine BP180 entière, plus rarement, d'autres constituants de la JDE [73].

Chez l'adulte, la DIGAL résulte régulièrement d'une prise médicamenteuse, le plus souvent la vancomycine, dans un délai de 2 à 28 jours. Chez l'enfant, le facteur médicamenteux (principalement les antibiotiques de type pénicilline, la triméthoprim-sulfaméthoxazole, les AINS) est plus rare [74–76] ; la recherche d'une cause infectieuse est privilégiée (EBV, VZV) [77,78]. Les antigènes HLA Cw7, B8, DR3 et DQ2 pourraient prédisposer à la maladie [79].

c. Aspects cliniques

Contrairement à l'adulte, les lésions de DIGAL sont beaucoup plus monomorphes, comme la classique rosette, chez l'enfant. La présentation classique de la DIGAL chez l'enfant se caractérise par des vésicules disposées en rosettes ou en bouquets herpétiformes, ou des bulles tendues. Ces lésions peuvent toucher tout le tégument, mais l'atteinte périnéale, fessière, des organes génitaux, des cuisses, de la région péri-buccale et des oreilles est évocatrice [80,81]. L'atteinte muqueuse est peu fréquente [69,80,82]. Elle peut être sévère et touche principalement la muqueuse buccale, nasale et conjonctivale [80,83,84].

En période néonatale la DIGAL est exceptionnelle, mais l'atteinte muqueuse, plus fréquente, explique sa sévérité fonctionnelle (sténose œsophagienne ou pharyngée). Le pronostic vital peut être engagé. La guérison est souvent plus tardive que dans les autres DBAI [4,85,86].

d. Bilan paraclinique

L'histologie de la DIGAL se caractérise par la présence d'une bulle sous-épidermique associée à un infiltrat de PNN, occasionnellement associé à des PNE, se localisant au sommet des papilles [87]. L'IFD est le *gold standard* pour le diagnostic de DIGAL. Faite en peau péri-bulleuse, elle permet de mettre en évidence des dépôts fins et linéaires d'IgA +/- C3 sans IgG (ou IgA prédominante) le long de la JDE.

Les Ac circulants anti-JDE de classe IgA peuvent être mis en évidence en IFI sur œsophage de singe (sensibilité de 60-70%) ou en IFI sur peau clivée par du NaCl molaire montrant une fixation des anticorps de classe IgA au toit de la bulle et/ou sur le plancher (sensibilité de 70-95%) [88,89]. Des auto-Ac de classe IgA dirigés contre des Ag de 97 ou 120 kDa (correspondant à des fragments du domaine extracellulaire de BP180) peuvent être détectés par immunotransfert [90,91].

e. Évolution et pronostic

Dans les formes de DIGAL induite par un médicament, la résolution est en règle général rapide après l'arrêt du traitement imputable [69]. L'évolution de la DIGAL est favorable avec une rémission complète bien que l'évolution soit longue [3,69,72,92]. Il existe des formes résistantes nécessitant le recours à des immunosuppresseurs [93].

f. Prise en charge thérapeutique

Concernant les DIGAL induites par un médicament, la résolution est en général rapide après l'arrêt du traitement [94]. La thérapeutique imputable doit être contre-indiquée à vie.

Concernant les autres formes de DIGAL, la dapsone est le traitement de référence prescrit à la posologie de 1 à 1,5 mg/kg par jour (voire 2 mg/kg par jour en cas de bonne tolérance) [94,95]. L'efficacité de ce traitement est bonne. Au sein d'une cohorte de 10 DIGAL pédiatriques, Genovese *et al.* ont montré que 90% étaient en rémission complète après avoir été traité par dapsone [96]. La corticothérapie orale est utilisée dans les formes sévères ou résistantes en association avec la dapsone ou la sulfasalazine. D'autres thérapeutiques ont été

rapportées dans le traitement de la DIGAL : la colchicine, le méthotrexate, le mycophenolate mofétil, les immunoglobulines IV [93,97–100]. Un macrolide de type érythromycine, à visée anti-inflammatoire (par inhibition de la chimiotaxie des neutrophiles), a été rapporté dans la littérature, mais avec une efficacité très modeste, et peu durable dans le temps [101,102].

L'application de tacrolimus topique a été décrite afin de traiter des lésions oculaires, buccales ou génitales [103–105]. L'application de corticoïde topique seul a été décrite dans le traitement de formes peu sévères de DIGAL a priori non suffisant pour traiter une DIGAL même si peu sévère [106].

2. Dermatite Herpétiforme

a. Épidémiologie

La dermatite herpétiforme (DH) touche de manière prédominante la population caucasienne, adultes comme enfants [107], et très peu de cas ont été décrits dans les populations asiatiques [108] ou noires américaines [109]. Chez l'adulte, son incidence est de l'ordre de 2 cas par million d'habitants et par an avec un sex-ratio homme/femme de 1,8 [110,111]. Elle est plus fréquente en Europe du Nord où l'incidence annuelle en Finlande est plus élevée, de l'ordre de 3,5 pour 100 000 habitants chez l'adulte.

La DH de l'enfant est rare et pendant de nombreuses années, son tableau a été associé avec le diagnostic de DIGAL rendant ainsi difficile l'estimation précise de sa prévalence [107]. Chez l'enfant, l'incidence annuelle est beaucoup plus faible et a été estimée à 0,56 pour 100 000 habitants. De plus l'incidence de la DH chez l'enfant est environ 20 fois inférieure à l'incidence de la maladie cœliaque infantile en Finlande [112]. Chez l'enfant, on note plutôt une prédominance féminine [111,113]. L'âge moyen de survenue de la DH chez l'enfant varie selon les études, dans une série de 76 enfants atteints de DH, les cas se sont présentés le plus souvent entre la 2e et la 7e année de vie, et aucun cas ne s'est présenté avant l'âge de 10 mois [113]. À noter que le cas le plus jeune rapporté est celui d'un nourrisson de 8 mois [114].

La dermatite herpétiforme (DH) est la manifestation extra-digestive la plus fréquente de la maladie cœliaque (MC) et peut apparaître plusieurs années avant les manifestations digestives [115,116].

b. Physiopathologie

La physiopathologie de la DH est complexe et multifactorielle puisqu'elle associe des facteurs génétiques, une intolérance au gluten et des mécanismes d'auto-immunité avec pour principale cible la transglutaminase épidermique. Les patients atteints de DH sont porteurs des Ag d'histocompatibilité de classe II HLA-DQ2 (DQA1*05, DQB1*02) ou HLA-DQ8 (DQB1*0302) [117,118]. Ces mêmes antigènes confèrent aux enfants une susceptibilité à la MC, mais ne suffisent pas pour poser le diagnostic [115,119,120]. De plus, de nombreux cas familiaux de DH associés ou non à une maladie cœliaque ont été rapportés [121,122].

Dans la DH, il existe une réponse anormale immunitaire aux Ag du gluten entraînant une entéropathie jéjunale avec une production excessive d'Ac de classe IgA formant par la suite des dépôts granuleux associés au complément. Dans la peau, des microabcès papillaires à polynucléaires vont se former aboutissant *in fine* à un décollement de la JDE. À noter que contrairement aux autres DBAI, il n'y a pas dans la DH d'Ac sériques dirigés contre des protéines de la JDE. En effet, la cible est la transglutaminase épidermique. Chez les patients atteints de DH, la maladie coeliaque est le plus souvent latente et asymptomatique. Des modifications histologiques du duodénum ont été rapportées chez 75% des patients avec une DH. On ne sait toujours pas pourquoi une petite proportion de patients avec MC développeront une DH. Actuellement, l'hypothèse physiopathologique la plus valable est que la DH commence à partir d'une maladie cœliaque asymptomatique avec une réponse en anticorps anti-transglutaminase, évoluant finalement vers un dépôt de complexes immuns d'anticorps IgA de haute avidité avec l'enzyme TG3 dans le derme papillaire [123].

c. Aspects cliniques

Les manifestations cliniques sont identiques à celles présentées par les adultes. L'intensité du prurit ainsi que la topographie symétrique typique des lésions cutanées caractérisent cette dermatose. Les premières lésions apparaissent sous la forme de papule

urticarienne et/ou de vésicules excoriées tendant à se regrouper afin de former de petite bulle. Cependant, ces lésions sont rarement visibles et la plupart des patients ne présentent que des excoriations peu spécifiques [107]. Ces lésions siègent avec prédilection sur les faces d'extension des coudes (90%), genoux (30%), sur les fesses, dans le dos et sur les épaules [124]. Quelques DH pédiatriques peuvent se présenter sous la forme d'une atteinte palmoplantaire inaugurale, parfois à type de purpura ou de vésicules hémorragiques palmoplantaires [125–127].

En raison des lésions excoriées et du caractère prurigineux, le diagnostic de dermatite atopique (DA) peut être fait à tort, d'autant plus qu'une authentique DA peut être associée à la DH. La DH diffère de la DA par la topographie des lésions, la présence de vésicules, la faible efficacité des dermocorticoïdes, et un âge d'apparition plus tardif.

d. Bilan paraclinique

L'histologie cutanée met en évidence des bulles sous-épidermiques avec un infiltrat du derme superficiel dense constitué principalement de PNN groupés en microabcès au sommet de papilles dermiques [128] et doit être réalisée chez un patient en dehors de tout régime sans gluten.

L'IFD est indispensable afin de poser le diagnostic de DH et a une sensibilité et spécificité proche de 100% dans la DH. Elle met en évidence des dépôts granuleux d'IgA +/- C3 au sommet des papilles dermiques [124].

La recherche par ELISA des auto-Ac de classe IgA anti-transglutaminase ou endoysium est systématique lors du diagnostic et est utile aussi pour le suivi du patient afin d'évaluer son observance au traitement [124]. Le taux de ces Ac est corrélé à l'intensité de l'entéropathie et des symptômes digestifs et est donc utile pour le suivi des patients sous régime sans gluten. Les anticorps IgA-transglutaminase sont considérés comme des marqueurs sérologiques spécifiques et sensibles de la DH. La recherche d'Ac circulants anti-JDE est toujours négative.

e. Évolution et pronostic

L'évolution de la DH est généralement favorable sous dapsone et/ou régime sans gluten. La régression des manifestations cutanées est relativement rapide (1 à 6 mois) [113]. Plusieurs études ont montré un sur-risque de lymphomes non-hodgkiniens B ou T [129–131], mais le régime sans gluten diminue ce risque d'apparition de lymphome [130].

La DH de l'adulte est fréquemment associée à d'autres maladies auto-immunes ce qui ne semble pas être le cas particulièrement chez l'enfant [111], mais il est à noter que les apparentés au premier degré développent plus fréquemment une DH ou une MC. En revanche, la DH de l'enfant est associée de façon significative à la DA [115].

f. Prise en charge thérapeutique

Le principal traitement de la DH en cas d'entéropathie est le régime sans gluten (l'éviction stricte et à vie de tous les aliments contenant du blé, de l'orge et du seigle) indispensable à la résolution des symptômes digestifs et cutanés, mais aussi dans la prévention du développement de lymphome [124,132]. L'évaluation lors du suivi des auto-Ac anti-transglutaminase peut être utile afin d'évaluer l'observance au régime sans gluten. Bien qu'il faille en moyenne 1 à 2 ans de régime pour la résolution complète des lésions cutanées, les symptômes gastro-intestinaux disparaissent généralement en 3 à 6 mois en moyenne.

La dapsone est le médicament de première intention le plus souvent prescrit en association au régime sans gluten [107,124], permettant une amélioration de la symptomatologie le temps que le régime sans gluten soit efficace. Ce traitement est habituellement débuté à la posologie de 1 à 2 mg/kg par jour et permet une régression rapide des signes cutanés [133]. Dans une étude de suivi à long terme sur 18 enfants, la dapsone a été arrêtée dans les 3 à 24 mois chez tous les enfants sauf un [111]. Cependant, la dapsone n'a pas d'action sur l'entéropathie au gluten ni sur le taux d'anticorps [107]. Les dermocorticoïdes peuvent être utilisés pour soulager le prurit, bien que leur efficacité soit considérée comme faible.

3. Pemphigoïde Bulleuse

a. Épidémiologie

La pemphigoïde bulleuse (PB) est une DBAI très rare chez l'enfant avec moins de 100 cas répertoriés dans la littérature [134]. Son incidence précise est inconnue. Seule une étude publiée en 2008 a montré une incidence estimée à 2,38/100 000 par an au sein de la population des enfants de moins d'un an [134].

Concernant la distribution des cas durant l'enfance, Waisbourd-Zinman *et al.* ont montré deux pics d'apparition de la maladie : l'un en dessous de 1 an et l'autre aux alentours de 8 ans [134]. Cependant, la PB est encore plus rare chez l'adolescent. En effet, une revue de la littérature publiée en 2019 a répertorié 14 cas de PB chez l'adolescent [135]. Le sex ratio des PB chez l'enfant est estimé à 1:1.9 [134].

Plusieurs cas ont répertorié l'apparition d'une PB dans les suites d'une vaccination sans lien causal clairement établi [136–141] et aucune récurrence n'a été observée avec la poursuite de la vaccination. Notons que trois patients atteints de syndrome IPEX (entéropathie et polyendocrinopathie auto-immune liée à X) ont présenté une PB. Cette association pourrait résulter d'un dysfonctionnement des cellules T régulatrices et à la production auto-anticorps anti-BP 230 secondaires à des mutations du gène *FOXP3* [142,143]. De rares PB néonatale (<3%) ont été décrites : elles résultent du transfert passif à l'enfant d'anticorps anti-BP180 de mères suivies pour une pemphigoïde de la grossesse [4].

b. Aspects cliniques

Les lésions cutanées de la PB de l'enfant sont identiques à celles des adultes, c'est-à-dire des bulles tendues associées à des placards érythémateux, des érosions post-bulleuses suivies de lésions croûteuses. Les lésions guérissent habituellement sans cicatrice.

Avant un an, ces lésions touchent avec prédilection les paumes, les plantes (« aspect en grappe de raisin ») et la face [144]. Les lésions muqueuses sont observées chez 15 à 35% des patients [134]. Cependant cette atteinte des muqueuses est beaucoup moins fréquente chez les nourrissons [134]. Des atteintes isolées au niveau vulvaire ont été décrites [145,146].

c. Bilan paraclinique

L'histologie de la PB se caractérise par la présence d'une bulle sous-épidermique, sans nécrose kératinocytaire contenant de nombreux PNE. Il s'y associe un infiltrat dermique polymorphe (lymphocyte, PNN, PNE).

L'IFD réalisée en peau péri-bulleuse met en évidence des dépôts linéaires d'IgG +/- C3 le long de la JDE. L'IFD sur peau clivée par du NaCl met en évidence les dépôts sur le versant épidermique. L'IFI retrouve des Ac anti-JDE et sur peau clivée par du NaCl, elle met en évidence des Ac anti-JDE se fixant sur le toit de la zone de clivage [141]. Ceci permet d'écarter le diagnostic d'épidermolyse bulleuse acquise où les auto-Ac se fixent sur le versant dermique du toit.

L'ELISA permet de détecter les Ac dirigés contre BP180 (ou BPAG2) et BP230 (ou BPAG1). À noter que dans une revue de la littérature incluant 81 cas de PB pédiatrique, Schwieger-Briel *et al.* ont montré que seuls 25,9% des cas ont bénéficié d'un dosage des auto-Ac par ELISA. Tous les patients avaient des auto-Ac dirigés contre le domaine NC16A de BP180 [141]. Le taux des Ac anti-BP180 est corrélé à l'étendue des lésions cutanées [141].

d. Évolution et pronostic

En effet, la guérison est souvent obtenue en moins d'un an. De plus, les rechutes sont rares et sont présentes chez environ 15% des patients [134,141,147].

e. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de la PB varie en fonction de la sévérité de l'atteinte cutanéomuqueuse. La thérapie comporte systématiquement l'application de corticoïde topique [141]. Dans les formes étendues, l'utilisation de corticoïde systémique a été rapportée [141]. La dapsons, la sulfapyridine, l'érythromycine [134] et les Ig IV [148] ont été rapportées dans le traitement de la PB systématiquement en association aux corticoïdes systémiques. De manière plus anecdotique, le rituximab et l'omalizumab ont été rapportés dans le traitement de PB résistante et sévère [149–151].

En 2014, Schwieger-Briel *et al.* ont proposé un algorithme de prise en charge des PB de l'enfant en se basant sur une analyse exhaustive de la littérature [141]. Il est en outre recommandé dans les formes généralisées répondant lentement au traitement initial de prescrire des corticoïdes systémiques et topiques associés à la prise de dapsons.

4. Épidermolyse Bulleuse Acquisée

a. Épidémiologie

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est une MBAI secondaire à la production d'auto-Ac dirigés contre le collagène VII qui est un constituant des fibrilles d'ancrage du derme superficiel, permettant l'adhésion des kératinocytes à la membrane basale (MB) des épithéliums malpighiens. Elle peut donc toucher la peau et les muqueuses buccales, conjonctivales, nasales, pharyngées, laryngées, œsophagiennes, génitales et anales. C'est une des MBAI dans laquelle le rôle pathogène des autoanticorps a été prouvé.

L'incidence de l'EBA chez l'adulte est estimée entre 0.2 et 0.5 cas/millions d'habitants/an [66,67,152]. Aucune donnée spécifique à la population pédiatrique n'a été publiée. Moins de 70 cas ont été décrits dans la littérature [153]. L'âge moyen au diagnostic est de 7 ans [153,154]. Un cas d'EBA néonatale secondaire à une transmission materno-foetale a été rapporté [155]. L'association entre les HLA-DR2 et DRB1*15 :03 et l'EBA a été décrite dans la littérature [156,157].

b. Aspects cliniques

L'EBA est hétérogène cliniquement. Cinq formes différentes ont été reconnues lors de la conférence internationale sur le diagnostic de l'EBA, avec un passage possible d'une forme à l'autre au cours de l'évolution. La forme « classique » de l'EBA, dite « mécanobulleuse » se caractérise par une fragilité cutanée, des bulles et érosions post-bulleuses non inflammatoires provoquées par des traumatismes, prédominant aux faces d'extension et aux extrémités (coudes, genoux, dos des mains et des pieds) et guérissant avec des cicatrices et des grains de milium [158].

Les autres formes « non classiques », « non mécanobulleuses » sont trompeuses, notamment en cas de lésions inflammatoires : les EBA PB-like ressemblent à des PB, les MMP-EBA (MMP pour Mucous Membrane Pemphigoid) ont des lésions prédominantes sur les muqueuses et sont intégrées dans les pemphigoïdes des muqueuses. Les EBA à IgA ayant des auto-anticorps anti-collagène VII de classe IgA ont souvent cliniquement des lésions en rosette, comme les DIGAL. Enfin les EBA à type de pemphigoïde de Brunsting-Perry ont des lésions purement cutanées prédominant à la tête et au cou.

Chez l'enfant, l'analyse de la littérature montre que les formes « non classiques » « non mécanobulleuses » sont beaucoup plus fréquentes que les formes « classiques » « mécanobulleuses », puisqu' environ 70% des enfants présentent des lésions inflammatoires et 80% une atteinte muqueuse. [153]. Les lésions muqueuses sont fréquentes et peuvent toucher la bouche, les organes génitaux, la muqueuse anale, mais aussi les muqueuses ORL, conjonctivale et trachéale, ce qui, compte tenu de l'évolution volontiers fibrosante, peut menacer le pronostic fonctionnel, voire vital [159].

c. Bilan paraclinique

L'histologie cutanée met en évidence un décollement sous-épidermique ne comportant qu'un faible infiltrat de PNN et de lymphocytes [160]. L'IFD objective des dépôts granuleux le plus souvent de classe IgG +/- C3 le long de la JDE [161]. L'IFD sur peau clivée retrouve des dépôts sur le versant dermique.

L'IFI sur peau clivée par le NaCl retrouve des Ac se fixant sur le plancher du clivage permettant d'écarter une PB. Les auto-Ac dirigés contre les domaines NC1 et NC2 du collagène de type VII peuvent être mis en évidence par ELISA ou BIOCHIP.

d. Évolution et pronostic

Le pronostic de l'EBA chez l'enfant est meilleur que chez l'adulte. Hignett *et al.* ont montré que 65 % (n=26/40) des patients étaient en rémission avec ou sans traitement de fond. Cependant, l'évolution de la maladie peut être émaillée de poussée responsable de cicatrices atrophiques et de synéchies. Les phanères peuvent être atteints et laisser des séquelles à type

d'alopécie cicatricielle ou d'onychodystrophie. Des cas d'EBA (avec Ac sériques de classe IgA) responsable de synéchie oculaire et de cécité ont été décrits dans la littérature [162,163].

e. Prise en charge thérapeutique

Au sein de la littérature, le traitement initial inclut majoritairement la dapsons [164–168]. Certaines publications rapportent l'utilisation de la dapsons seul en première ligne de traitement [168,169]. En cas d'échec et/ou en cas d'atteinte muqueuse sévère, d'autres traitements ont été rapportés dans la littérature : la ciclosporine, le mycophénolate mofétil [170], le rituximab [171], et les Ig IV [172].

5. Pemphigoïde des muqueuses

a. Épidémiologie

La pemphigoïde des muqueuses (anciennement connue sous le nom de pemphigoïde cicatricielle ou pemphigoïde bénigne des muqueuses) est très rare chez l'enfant avec seulement 22 cas publiés à ce jour [173–178]. L'âge moyen au diagnostic est de 9,3 ans dont le cas le plus jeune a été décrit chez un garçon de 20 mois [173]. Il existe une nette prédominance féminine avec 77% des cas décrits chez de jeunes filles.

L'association entre HLA-DQB1*0301 et la pemphigoïde des muqueuses a été décrite chez un enfant en Égypte [174].

b. Aspects cliniques

La pemphigoïde des muqueuses se présente classiquement au diagnostic comme une gingivite desquamative laissant très rarement en place des cicatrices. Ces érosions buccales et/ou nasales peuvent être responsables de saignements, de douleurs et de difficulté à

l'alimentation. L'atteinte du nasopharynx et du larynx a aussi été décrite. Concernant l'atteinte du nasopharynx, celle-ci peut être responsable d'une destruction du septum nasal.

La pemphigoïde des muqueuses peut atteindre la sphère génitale. Neuf cas ont rapporté une atteinte vulvaire [173,178] dont 3 cas étaient une pemphigoïde des muqueuses touchant exclusivement la muqueuse génitale [179–181]. L'atteinte génitale se caractérise par une vulvite érosive secondairement synéchiante responsable d'un prurit, de douleur vulvaire et de dysurie. Les diagnostics différentiels incluent le lichen scléreux vulvaire, lichen plan érosif vulvaire, une pemphigoïde bulleuse avec atteinte vulvaire et des lésions secondaires à un abus sexuel et surtout une EBA.

L'atteinte ophtalmologique a été décrite chez 8 patients [173,175,177], dont 2 cas avec une atteinte exclusive au niveau ophtalmologique [175,177]. L'atteinte ophtalmologique se caractérise par une conjonctivite chronique, des symblépharons, un entropion pouvant être responsables d'un trichiasis entraînant des ulcères cornéens et *in fine* un risque de cécité par opacification cornéenne.

c. Bilan paraclinique

L'IFD met en évidence des dépôts linéaires continus d'IgG et/ou de C3 le long de la JDE, parfois d'IgA. L'IFD peut être négative dans 30% des biopsies conjonctivales [175]. L'IFI sur peau clivée par le NaCl n'est pas discriminante, car elle peut détecter la présence d'Ac anti-JDE pouvant se fixer sur le toit et/ou le plancher de la zone de clivage.

Dans 30 à 60% des cas, des auto-Ac sont détectables par ELISA et immunoblot. Ils reconnaissent très préférentiellement l'antigène BP180 (BPAG2) [173] et beaucoup plus rarement la laminine 332 (laminine 5) [176].

d. Évolution et pronostic

Le pronostic de la pemphigoïde des muqueuses est variable. Au sein d'une revue de la littérature incluant 18 cas de pemphigoïde des muqueuses chez l'enfant, Kharfi *et al.* ont

démontré que les 6 patients ayant une atteinte buccale étaient en rémission clinique après application de corticoïde topique et/ou prise de dapsone [173].

Le pronostic fonctionnel est lié à l'atteinte oculaire pouvant conduire à la cécité. Le pronostic vital est engagé en cas d'atteinte laryngée évolutive. Kahn *et al.* ont décrit une pemphigoïde des muqueuses chez une enfant de 9 ans présentant une atteinte laryngée ayant nécessité une intubation orotrachéale et l'introduction de dapsone et d'une corticothérapie générale [176].

e. Prise en charge thérapeutique

Les objectifs du traitement sont la cicatrisation des lésions inflammatoires et la prévention de l'apparition de nouvelles lésions. La dapsone est généralement le traitement de première intention. Certains cas ont décrit une bonne réponse sous dapsone des atteintes oculaire ou vulvaire [173,180]. La corticothérapie systémique peut être utile en début de traitement en cas de formes très inflammatoires et permet une amélioration rapide en attendant que les traitements associés soient efficaces (dapsone, immunosuppresseur) [176]. L'application de corticoïde topique a été aussi rapportée permettant la cicatrisation de lésion buccale. De manière plus anecdotique, certaines publications ont rapporté des pemphigoides des muqueuses traités par azathioprine [182], mycophénolate mofetil [178] ou rituximab [177].

IV. Références

1. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol*. 2004;43(12):876-881. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02292.x
2. Kong YL, Lim YL, Chandran NS. Retrospective Study on Autoimmune Blistering Disease in Paediatric Patients. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(6):845-852. doi:10.1111/pde.12684
3. Welfringer-Morin A, Bekel L, Bellon N, et al. Long-term evolving profile of childhood autoimmune blistering diseases: Retrospective study on 38 children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):1158-1163. doi:10.1111/jdv.15456
4. Zhao CY, Chiang YZ, Murrell DF. Neonatal Autoimmune Blistering Disease: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(4):367-374. doi:10.1111/pde.12859
5. Cazes A, Prost-Squarcioni C, Bodemer C, Heller M, Brousse N, Fraitag S. Histologic cutaneous modifications after the use of EMLA cream, a diagnostic pitfall: review of 13 cases. *Arch Dermatol*. 2007;143(8):1074-1076. doi:10.1001/archderm.143.8.1074
6. Mabrouk D, Ahmed AR. Analysis of Current Therapy and Clinical Outcome in Childhood Pemphigus Vulgaris. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(5):485-493. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01514.x
7. Asarch A, Gürcan HM, Ahmed AR. A current review of juvenile pemphigus vulgaris: analysis of data on clinical outcomes. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(1):21-33. doi:10.2165/11310380-000000000-00000
8. Kanwar AJ, Ajith AC, Narang T. Pemphigus in North India. *J Cutan Med Surg*. 2006;10(1):21-25. doi:10.1007/7140.2006.00010
9. Yazganoğlu KD, Baykal C, Küçükoğlu R. Childhood pemphigus vulgaris: five cases in 16 years. *J Dermatol*. 2006;33(12):846-849. doi:10.1111/j.1346-8138.2006.00193.x
10. Hübner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2495-2498. doi:10.1016/j.jid.2016.07.013
11. Bjarnason B, Flosadóttir E. Childhood, neonatal, and stillborn pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol*. 1999;38(9):680-688. doi:10.1046/j.1365-4362.1999.00764.x
12. Welfringer-Morin A. Les dermatoses bulleuses auto-immunes de l'enfant. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie - FMC*. 2021;1(3):151-157. doi:10.1016/j.fander.2020.08.005
13. Yan L, Wang JM, Zeng K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2012;167(4):768-777. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11040.x
14. Scharf SJ, Friedmann A, Brautbar C, et al. HLA class II allelic variation and susceptibility to pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(10):3504-3508. doi:10.1073/pnas.85.10.3504
15. Sillevs Smitt JH. Pemphigus vulgaris in childhood: clinical features, treatment, and prognosis. *Pediatr Dermatol*. 1985;2(3):185-190. doi:10.1111/j.1525-1470.1985.tb01049.x

16. Gürcan H, Mabrouk D, Razzaque Ahmed A. Management of pemphigus in pediatric patients. *Minerva Pediatr.* 2011;63(4):279-291.
17. Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(6):958-964. doi:10.1016/j.jaad.2008.07.059
18. Feibelman C, Stolzner G, Provost TT. Pemphigus vulgaris. Superior sensitivity of monkey esophagus in the determination of pemphigus antibody. *Arch Dermatol.* 1981;117(9):561-562. doi:10.1001/archderm.117.9.561
19. Tampoia M, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):121-126. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.006
20. Bjarnason B, Flosadóttir E, Fischer T. Reactivity at edges of corticosteroid patch tests may be an indicator of a strong positive test response. *Dermatology.* 1999;199(2):130-134. doi:10.1159/000018219
21. Maladies bulleuses auto-immunes : Pemphigus. Haute Autorité de Santé. Accessed February 1, 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2636265/fr/maladies-bulleuses-auto-immunes-pemphigus
22. Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Ishii N, Hashimoto T. Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):669-675. doi:10.1016/j.jaad.2014.05.071
23. Kincaid L, Weinstein M. Rituximab Therapy for Childhood Pemphigus Vulgaris. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(2):e61-64. doi:10.1111/pde.12744
24. Kianfar N, Dasdar S, Mahmoudi H, Tavakolpour S, Balighi K, Daneshpazhooh M. Rituximab in childhood and juvenile autoimmune bullous diseases as first-line and second-line treatment: a case series of 13 patients. *J Dermatolog Treat.* Published online July 7, 2020:1-6. doi:10.1080/09546634.2020.1788702
25. Bilgic-Temel A, Özgen Z, Harman M, Kapıcıoğlu Y, Uzun S. Rituximab therapy in pediatric pemphigus patients: A retrospective analysis of five Turkish patients and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(5):646-650. doi:10.1111/pde.13926
26. Kanwar AJ, Sawatkar GU, Vinay K, Hashimoto T. Childhood pemphigus vulgaris successfully treated with rituximab. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(5):632-634. doi:10.4103/0378-6323.100587
27. Fuertes I, Guilabert A, Mascaró JM, Iranzo P. Rituximab in childhood pemphigus vulgaris: a long-term follow-up case and review of the literature. *Dermatology.* 2010;221(1):13-16. doi:10.1159/000287254
28. Reguiat Z, Tabary T, Maizières M, Bernard P. Rituximab treatment of severe pemphigus: long-term results including immunologic follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):623-629. doi:10.1016/j.jaad.2011.12.019

29. Kanwar AJ, Tsuruta D, Vinay K, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in Indian pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):e17-23. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04391.x
30. Szép Z, Danilla T, Buchvald D. [Treatment of juvenile pemphigus vulgaris with intravenous immunoglobulins]. *Cas Lek Cesk*. 2005;144(10):700-703.
31. Bjarnason B, Skoglund C, Flosadóttir E. Childhood pemphigus vulgaris treated with dapsone: a case report. *Pediatr Dermatol*. 1998;15(5):381-383. doi:10.1046/j.1525-1470.1998.1998015381.x
32. Wananukul S, Pongprasit P. Childhood pemphigus. *Int J Dermatol*. 1999;38(1):29-35. doi:10.1046/j.1365-4362.1999.00618.x
33. Baratta A, Camarillo D, Papa C, et al. Pediatric Pemphigus Vulgaris: Durable Treatment Responses Achieved with Prednisone and Mycophenolate Mofetil (MMF). *Pediatr Dermatol*. 2013;30(2):240-244. doi:10.1111/j.1525-1470.2012.01730.x
34. Antonucci R, Locci C, Biondi G, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of childhood pemphigus vulgaris. *Pediatr Int*. 2020;62(9):1123-1124. doi:10.1111/ped.14327
35. Asarch A, Razzaque Ahmed A. Treatment of juvenile pemphigus vulgaris with intravenous immunoglobulin therapy. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(2):197-202. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00808.x
36. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, et al. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol*. 1989;92(1):4-12. doi:10.1111/1523-1747.ep13070394
37. Hans-Filho G, Aoki V, Bittner NRH, Bittner GC. Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):638-650. doi:10.1590/abd1806-4841.20188235
38. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA, Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *J Dermatol*. 2015;42(1):18-26. doi:10.1111/1346-8138.12675
39. Metry DW, Hebert AA, Jordon RE. Nonendemic pemphigus foliaceus in children. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):419-422. doi:10.1067/mjd.2002.119647
40. Evans MS, Culton DA, Diaz LA, Googe PB, Morrell DS. Childhood pemphigus foliaceus presenting as a polycyclic eruption: Case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(2):236-241. doi:10.1111/pde.13750
41. Escallier F, Gaudard S, Boulitrop-Morvan C, et al. [Superficial pemphigus in children. Induction role of amoxicillin?]. *Ann Dermatol Venereol*. 1991;118(5):381-384.
42. Cetkovská P, Pizinger K. Childhood pemphigus associated with montelukast administration. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(3):328-329. doi:10.1046/j.1365-2230.2003.01266.x
43. Kowalska M, Blaszyk M, Kupis B. [Pemphigus erythematosus in an 8-year-old boy. A likely effect of a bacterial factor on the course of the disease]. *Przegl Dermatol*. 1975;62(5):705-708.

44. Ruocco V, Rossi A, Satriano RA, Sacerdoti G, Astarita C, Pisani M. Pemphigus foliaceus in a haemophilic child: cytomegalovirus induction? *Acta Derm Venereol.* 1982;62(6):534-537.
45. Schroeter A, Sams WM, Jorden RE. Immunofluorescent studies of pemphigus foliaceus in a child. *Arch Dermatol.* 1969;100(6):736-740.
46. Galambrun C, Cambazard F, Clavel C, Versini P, Stephan JL. Pemphigus foliaceus. *Arch Dis Child.* 1997;77(3):255-257.
47. García-Meléndez ME, Eichelmann K, Salas-Alanís JC, Gomez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Pemphigus foliaceus in an 11-year-old mexican girl with response to oral dapsone. *Case Rep Pediatr.* 2013;2013:291256. doi:10.1155/2013/291256
48. Connelly EA, Aber C, Kleiner G, Nousari C, Charles C, Schachner LA. Generalized erythrodermic pemphigus foliaceus in a child and its successful response to rituximab treatment. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(2):172-176. doi:10.1111/j.1525-1470.2007.00369.x
49. Loh TY, Paravar T. Rituximab in the management of juvenile pemphigus foliaceus. *Dermatol Online J.* 2017;23(6):13030/qt0415n1r5.
50. Petratos MA, Andrade R. Pemphigus erythematosus. Report of a case in a child less than 6 years of age. *Am J Dis Child.* 1967;113(3):394-397. doi:10.1001/archpedi.1967.02090180154019
51. Larrègue M, Bressieux JM, Bureau B, et al. [Pemphigus foliaceus in a child. A two years follow-up under steroid. An immunosuppression therapy (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol.* 1980;107(5):389-395.
52. Goodyear HM, Abrahamson EL, Harper JL. Childhood pemphigus foliaceus. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16(3):229-230. doi:10.1111/j.1365-2230.1991.tb00357.x
53. Wu H, Wang ZH, Yan A, et al. Protection against pemphigus foliaceus by desmoglein 3 in neonates. *N Engl J Med.* 2000;343(1):31-35. doi:10.1056/NEJM200007063430105
54. Walker DC, Kolar KA, Hebert AA, Jordon RE. Neonatal pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol.* 1995;131(11):1308-1311.
55. Hirsch R, Anderson J, Weinberg JM, et al. Neonatal pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2 Suppl Case Reports):S187-189. doi:10.1067/mjd.2003.339
56. Kardos M, Levine D, Gürçan HM, Ahmed RA. Pemphigus vulgaris in pregnancy: analysis of current data on the management and outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(11):739-749. doi:10.1097/OGX.0b013e3181bea089
57. Bonifazi E, Milioto M, Trashlieva V, Ferrante MR, Mazzotta F, Coviello C. Neonatal pemphigus vulgaris passively transmitted from a clinically asymptomatic mother. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(5 Suppl):S113-114. doi:10.1016/j.jaad.2005.03.064
58. Fenniche S, Benmously R, Marrak H, Dhaoui A, Ammar FB, Mokhtar I. Neonatal pemphigus vulgaris in an infant born to a mother with pemphigus vulgaris in remission. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(2):124-127. doi:10.1111/j.1525-1470.2006.00195.x

59. Tope WD, Kamino H, Briggaman RA, Rico MJ, Prose NS. Neonatal pemphigus vulgaris in a child born to a woman in remission. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(3):480-485. doi:10.1016/0190-9622(93)70216-g
60. Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol*. 2002;147(4):725-732. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04992.x
61. Nikolskaia OV, Nousari CH, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. *Br J Dermatol*. 2003;149(6):1143-1151. doi:10.1111/j.1365-2133.2003.05659.x
62. Cervini AB, Tosi V, Kim SH, et al. [Paraneoplastic pemphigus or paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. Report of 2 cases in children and a review of the literature]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(10):879-886.
63. Han SP, Fu LS, Chen LJ. Masked pemphigus among pediatric patients with Castleman's disease. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(1):121-131. doi:10.1111/1756-185X.13407
64. Daneshpazhooh M, Moeineddin F, Kiani A, et al. Fatal paraneoplastic pemphigus after removal of Castleman's disease in a child. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(5):656-657. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01670.x
65. Marsden RA, McKee PH, Bhogal B, Black MM, Kennedy LA. A study of benign chronic bullous dermatosis of childhood and comparison with dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid occurring in childhood. *Clin Exp Dermatol*. 1980;5(2):159-176. doi:10.1111/j.1365-2230.1980.tb01684.x
66. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(5):434-440. doi:10.1111/j.1610-0387.2008.06976.x
67. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol*. 2002;147(3):476-480. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04919.x
68. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T, Bröcker EB. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol*. 1995;131(8):957-958. doi:10.1001/archderm.131.8.957
69. Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B, Black MM. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(5 Pt 1):792-805. doi:10.1016/s0190-9622(88)70236-4
70. Monia K, Aida K, Amel K, Ines Z, Becima F, Ridha KM. Linear IgA bullous dermatosis in tunisian children: 31 cases. *Indian J Dermatol*. 2011;56(2):153-159. doi:10.4103/0019-5154.80406
71. Nanda A, Dvorak R, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Linear IgA bullous disease of childhood: an experience from Kuwait. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(5):443-447. doi:10.1111/j.1525-1470.2006.00279.x
72. Kharfi M, Khaled A, Karaa A, Zaraa I, Fazaa B, Kamoun MR. Linear IgA bullous dermatosis: the more frequent bullous dermatosis of children. *Dermatol Online J*. 2010;16(1):2.

73. Bernett CN, Fong M, Rosario-Collazo JA. Linear IGA Dermatitis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed August 3, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526113/>
74. Ho JCC, Ng PLP, Tan SH, Giam YC. Childhood linear IgA bullous disease triggered by amoxicillin-clavulanic acid. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(5):E40-43. doi:10.1111/j.1525-1470.2007.00438.x
75. Polat M, Lenk N, Kürekçi E, Oztas P, Artüz F, Alli N. Chronic bullous disease of childhood in a patient with acute lymphoblastic leukemia: possible induction by a drug. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(6):389-391. doi:10.2165/00128071-200708060-00010
76. Godfrey K, Wojnarowska F, Leonard J. Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. *Br J Dermatol*. 1990;123(4):447-452. doi:10.1111/j.1365-2133.1990.tb01448.x
77. Baldari U, Raccagni AA, Celli B, Righini MG. Chronic bullous disease of childhood following Epstein-Barr virus seroconversion: a case report. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21(2):123-126.
78. Thune P, Eeg-Larsen T, Nilsen R. Acute linear IgA dermatitis in a child following varicella. *Arch Dermatol*. 1984;120(9):1237-1238.
79. Collier PM, Wojnarowska F, Welsh K, McGuire W, Black MM. Adult linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood: the association with human lymphocyte antigens Cw7, B8, DR3 and tumour necrosis factor influences disease expression. *Br J Dermatol*. 1999;141(5):867-875. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.03110.x
80. Genovese G, Venegoni L, Fanoni D, Muratori S, Berti E, Marzano AV. Linear IgA bullous dermatitis in adults and children: a clinical and immunopathological study of 38 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):115. doi:10.1186/s13023-019-1089-2
81. Jabłońska S, Chorzelski TP, Rosinska D, Maciejowska E. Linear IgA bullous dermatitis of childhood (chronic bullous dermatitis of childhood). *Clin Dermatol*. 1991;9(3):393-401. doi:10.1016/0738-081x(91)90031-f
82. Horiguchi Y, Ikoma A, Sakai R, Masatsugu A, Ohta M, Hashimoto T. Linear IgA dermatitis: report of an infantile case and analysis of 213 cases in Japan. *J Dermatol*. 2008;35(11):737-743. doi:10.1111/j.1346-8138.2008.00561.x
83. Langeland T. Childhood cicatricial pemphigoid with linear IgA deposits: a case report. *Acta Derm Venereol*. 1985;65(4):354-355.
84. Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B, Black MM. Childhood cicatricial pemphigoid with linear IgA deposits. *Clin Exp Dermatol*. 1984;9(4):407-415. doi:10.1111/j.1365-2230.1984.tb00825.x
85. Giraud L, Welfringer-Morin A, Boccara O, et al. Neonatal and self-healing linear immunoglobulin A dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):e86-e87. doi:10.1111/jdv.15989
86. Kishida Y, Kameyama J, Nei M, Hashimoto T, Baba K. Linear IgA bullous dermatitis of neonatal onset: case report and review of the literature. *Acta Paediatr*. 2004;93(6):850-852.
87. Blenkinsopp WK, Haffenden GP, Fry L, Leonard JN. Histology of linear IgA disease, dermatitis herpetiformis, and bullous pemphigoid. *Am J Dermatopathol*. 1983;5(6):547-554. doi:10.1097/00000372-198312000-00005

88. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011;147(3):293-298. doi:10.1001/archdermatol.2011.21
89. Kippes W, Schmidt E, Roth A, Rzany B, Bröcker EB, Zillikens D. [Immunopathologic changes in 115 patients with bullous pemphigoid]. *Hautarzt*. 1999;50(12):866-872. doi:10.1007/s001050051001
90. Zone JJ, Taylor TB, Kadunce DP, Meyer LJ. Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest*. 1990;85(3):812-820. doi:10.1172/JCI114508
91. Marinkovich MP, Taylor TB, Keene DR, Burgeson RE, Zone JJ. LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells. *J Invest Dermatol*. 1996;106(4):734-738. doi:10.1111/1523-1747.ep12345782
92. Burge S, Wojnarowska F, Marsden A. Chronic bullous dermatosis of childhood persisting into adulthood. *Pediatr Dermatol*. 1988;5(4):246-249. doi:10.1111/j.1525-1470.1988.tb00896.x
93. Farley-Li J, Mancini AJ. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 2003;139(9):1121-1124. doi:10.1001/archderm.139.9.1121
94. Mintz EM, Morel KD. Treatment of chronic bullous disease of childhood. *Dermatol Clin*. 2011;29(4):699-700. doi:10.1016/j.det.2011.08.013
95. Mintz EM, Morel KD. Clinical features, diagnosis, and pathogenesis of chronic bullous disease of childhood. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):459-462, ix. doi:10.1016/j.det.2011.03.022
96. Genovese G, Venegoni L, Fanoni D, Muratori S, Berti E, Marzano AV. Linear IgA bullous dermatosis in adults and children: a clinical and immunopathological study of 38 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):115. doi:10.1186/s13023-019-1089-2
97. Cooper SM, Powell J, Wojnarowska F. Linear IgA disease: successful treatment with erythromycin. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(8):677-679. doi:10.1046/j.1365-2230.2002.01133.x
98. Benbenisty KM, Bowman PH, Davis LS. Localized linear IgA disease responding to colchicine. *Int J Dermatol*. 2002;41(1):56-58. doi:10.1046/j.1365-4362.2002.01321.x
99. Aram H. Linear IgA bullous dermatosis. Successful treatment with colchicine. *Arch Dermatol*. 1984;120(7):960-961.
100. Nanda A, Khawaja F, Nanda M, et al. Linear immunoglobulin a bullous disease of childhood responsive to intravenous immunoglobulin monotherapy. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(4):529-532. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01475.x
101. de las Heras MN. Linear IgA bullous dermatosis of childhood: good response to antibiotic treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(3):395-397. doi:10.1111/ced.12220
102. Farrant P, Darley C, Carmichael A. Is erythromycin an effective treatment for chronic bullous disease of childhood? A national survey of members of the British Society for Paediatric Dermatology. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(4):479-482. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00741.x

103. Hall VC, Liesegang TJ, Kostick DA, Lookingbill DP. Ocular mucous membrane pemphigoid and ocular pemphigus vulgaris treated topically with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol*. 2003;139(8):1083-1084. doi:10.1001/archderm.139.8.1083
104. Lebeau S, Mainetti C, Masouyé I, Saurat JH, Borradori L. Localized childhood vulval pemphigoid treated with tacrolimus ointment. *Dermatology*. 2004;208(3):273-275. doi:10.1159/000077319
105. Assmann T, Becker J, Ruzicka T, Megahed M. Topical tacrolimus for oral cicatricial pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(6):674-676. doi:10.1111/j.1365-2230.2004.01619.x
106. Gil Sáenz FJ, Durán Urdániz G, Fernández Galar M, Ballester JG, Herrero Varasa A, Garcés Bordege R. [Topical corticosteroids as a therapeutic alternative in linear immunoglobulin A bullous dermatosis in childhood: case report]. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(6):e440-e443. doi:10.5546/aap.2016.e440
107. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1017-1024; quiz 1025-1026. doi:10.1016/j.jaad.2010.09.777
108. Shibahara M, Nanko H, Shimizu M, et al. Dermatitis herpetiformis in Japan: an update. *Dermatology*. 2002;204(1):37-42. doi:10.1159/000051808
109. Hall RP, Clark RE, Ward FE. Dermatitis herpetiformis in two American blacks: HLA type and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(3):436-439. doi:10.1016/0190-9622(90)70060-u
110. Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ. The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol*. 1992;128(12):1608-1610.
111. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):354-359. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10385.x
112. Savilahti E, Kolho KL, Westerholm-Ormio M, Verkasalo M. Clinics of coeliac disease in children in the 2000s. *Acta Paediatr*. 2010;99(7):1026-1030. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01740.x
113. Ermacora E, Prampolini L, Tribbia G, et al. Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis in children. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(1):24-30. doi:10.1016/s0190-9622(86)70137-0
114. Lemberg D, Day AS, Bohane T. Coeliac disease presenting as dermatitis herpetiformis in infancy. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(5-6):294-296. doi:10.1111/j.1440-1754.2005.00614.x
115. Kauppi S, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Atopic Dermatitis Is Associated with Dermatitis Herpetiformis and Celiac Disease in Children. *J Invest Dermatol*. 2021;141(1):191-193.e2. doi:10.1016/j.jid.2020.05.091
116. Persechino F, Galli G, Persechino S, et al. Skin Manifestations and Coeliac Disease in Paediatric Population. *Nutrients*. 2021;13(10):3611. doi:10.3390/nu13103611
117. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES, Knutsen I, Sollid LM, Thorsby E. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*02) or the HLA-DQ (alpha 1*03, beta 1*0302) heterodimers. *Tissue Antigens*. 1997;49(1):29-34. doi:10.1111/j.1399-0039.1997.tb02706.x

118. Katz SI, Hertz KC, Rogentine N, Strober W. HLA-B8 and dermatitis herpetiformis in patients with IgA deposits in skin. *Arch Dermatol*. 1977;113(2):155-156.
119. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017;49(1):23-31. doi:10.1080/07853890.2016.1222450
120. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-156. doi:10.1097/MPG.0000000000002497
121. Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1996;134(3):394-398.
122. Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K, Collin P, Reunala T. First-degree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(1):51-55. doi:10.1080/003655202753387356
123. Doffoel-Hantz V, Cogné M, Sparsa A, Bonnetblanc JM, Drouet M, Bédane C. [Physiopathology of herpetiform dermatitis. Current data]. *Ann Dermatol Venerol*. 2008;135(11):784-788; quiz 783. doi:10.1016/j.annder.2008.02.030
124. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2009;23(6):633-638. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x
125. Heinlin J, Knoppke B, Kohl E, Landthaler M, Karrer S. Dermatitis herpetiformis presenting as digital petechiae. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(2):209-212. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01401.x
126. McGovern TW, Bennion SD. Palmar purpura: an atypical presentation of childhood dermatitis herpetiformis. *Pediatr Dermatol*. 1994;11(4):319-322. doi:10.1111/j.1525-1470.1994.tb00096.x
127. Karpati S, Torok E, Kosnai I. Discrete palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis Duhring. *Cutis*. 1986;37(3):184-187.
128. Rose C, Bröcker EB, Zillikens D. Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Duhring. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(4):265-270, 265-271. doi:10.1111/j.1610-0387.2009.07292.x
129. Kane EV, Newton R, Roman E. Non-Hodgkin lymphoma and gluten-sensitive enteropathy: estimate of risk using meta-analyses. *Cancer Causes Control*. 2011;22(10):1435-1444. doi:10.1007/s10552-011-9818-4
130. Hervonen K, Vornanen M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol*. 2005;152(1):82-86. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06345.x
131. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2006;38(6):374-380. doi:10.1016/j.dld.2006.03.002

132. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):121-135. doi:10.1177/2050640614559263
133. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(2):103-124. doi:10.1007/s00403-013-1409-7
134. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen A, ... Bullous pemphigoid in infancy: clinical and epidemiologic characteristics. *Journal of the American* 2008;(Query date: 2021-01-22 20:49:30). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962207012947>
135. Patsatsi A, Kyriakou A, Werth VP. Bullous pemphigoid in adolescence. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(2):184-188. doi:10.1111/pde.13717
136. de la Fuente S, Hernández-Martín Á, de Lucas R, et al. Postvaccination bullous pemphigoid in infancy: report of three new cases and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(6):741-744. doi:10.1111/pde.12231
137. Cambazard F, Thivolet J, Mironneau P. Bullous pemphigoid in a 4-month-old boy. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):449-451. doi:10.1111/j.1365-2133.1994.tb08540.x
138. Baykal C, Okan G, Sarica R. Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(2 Suppl):348-350. doi:10.1067/mjd.2001.103034
139. Mérida C, Martínez-Escribano JA, Frías JF, Sánchez-Pedreño P, Corbalán R. [Bullous pemphigoid in an infant after vaccination]. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(4):255-257. doi:10.1016/s0001-7310(05)73081-7
140. Neri I, Greco A, Bassi A, et al. Bullous pemphigoid in infant post vaccination: Myth or reality? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):295-299. doi:10.1177/0394632015603796
141. Schwieger-Briel A, Moellmann C, Mattulat B, ... Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare* 2014;(Query date: 2021-01-22 20:49:30). <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-014-0185-6>
142. McGinness JL, Bivens MMC, Greer KE, Patterson JW, Saulsbury FT. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) associated with pemphigoid nodularis: a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(1):143-148. doi:10.1016/j.jaad.2005.08.047
143. Muramatsu K, Ujiie H, Kobayashi I, et al. Regulatory T-cell dysfunction induces autoantibodies to bullous pemphigoid antigens in mice and human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(6):1818-1830.e6. doi:10.1016/j.jaci.2018.03.014
144. Wisuthsarewong W, Viravan S, Kulthanan K. Bullous pemphigoid in an infant: a case report and literature review. *J Med Assoc Thai*. 1997;80(4):270-274.
145. Edwards S, Wakelin S, Wojnarowska F, ... Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: presentation, prognosis, and immunopathology in 11 children. *Pediatric* 1998;(Query date: 2021-01-22 20:49:30). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1525-1470.1998.tb01311.x>

146. Oranje AP, Vuzevski VD, van Joost T, ten Kate F, Naafs B. Bullous pemphigoid in children. Report of three cases with special emphasis on therapy. *Int J Dermatol*. 1991;30(5):339-342. doi:10.1111/j.1365-4362.1991.tb03871.x
147. Nemeth A, Klein A, Gould E, ... Childhood bullous pemphigoid: clinical and immunologic features, treatment, and prognosis. *Archives of* 1991;(Query date: 2021-01-22 20:49:30). <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/552831>
148. Sugawara N, Nagai Y, Matsushima Y, Aoyama K, Ishikawa O. Infantile bullous pemphigoid treated with intravenous immunoglobulin therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(6):1084-1089. doi:10.1016/j.jaad.2007.08.005
149. Schulze J, Bader P, Henke U, Rose MA, Zielen S. Severe bullous pemphigoid in an infant--successful treatment with rituximab. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(4):462-465. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00751.x
150. Dufour C, Souillet AL, Chaneliere C, et al. Successful management of severe infant bullous pemphigoid with omalizumab. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1140-1142. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10748.x
151. Fuertes I, Luelmo J, Leal L, Romaní J, ... Refractory childhood pemphigoid successfully treated with rituximab. *Pediatric* 2013;(Query date: 2021-01-22 20:49:30). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pde.12057>
152. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol*. 1995;131(1):48-52.
153. Guerra L, Pacifico V, Calabresi V, et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita during squaric acid dibutyl ester immunotherapy for alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):491-494. doi:10.1111/bjd.14764
154. Schultz B, Hook K. Bullous Diseases in Children: A Review of Clinical Features and Treatment Options. *Paediatr Drugs*. 2019;21(5):345-356. doi:10.1007/s40272-019-00349-3
155. Abrams ML, Smidt A, Benjamin L, Chen M, Woodley D, Mancini AJ. Congenital epidermolysis bullosa acquisita: vertical transfer of maternal autoantibody from mother to infant. *Arch Dermatol*. 2011;147(3):337-341. doi:10.1001/archdermatol.2010.317
156. Zumelzu C, Le Roux-Villet C, Loiseau P, et al. Black patients of African descent and HLA-DRB1*15:03 frequency overrepresented in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol*. 2011;131(12):2386-2393. doi:10.1038/jid.2011.231
157. Gammon WR, Heise ER, Burke WA, Fine JD, Woodley DT, Briggaman RA. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with autoantibodies to epidermolysis bullosa acquisita antigen: evidence that the expression of autoimmunity to type VII collagen is HLA class II allele associated. *J Invest Dermatol*. 1988;91(3):228-232. doi:10.1111/1523-1747.ep12470317
158. Roenigk HH, Ryan JG, Bergfeld WF. Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol*. 1971;103(1):1-10. doi:10.1001/archderm.103.1.1
159. Bauer JW, Schaeppi H, Metze D, et al. Ocular involvement in IgA-epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol*. 1999;141(5):887-892. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.03163.x

160. Prost-Squarcioni C, Caux F, Schmidt E, et al. International Bullous Diseases Group: consensus on diagnostic criteria for epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):30-41. doi:10.1111/bjd.16138
161. Kushniruk W. The immunopathology of epidermolysis bullosa acquisita. *Can Med Assoc J*. 1973;108(9):1143-1146.
162. Caux F, Kirtschig G, Lemarchand-Venencie F, et al. IgA-epidermolysis bullosa acquisita in a child resulting in blindness. *Br J Dermatol*. 1997;137(2):270-275. doi:10.1046/j.1365-2133.1997.18191915.x
163. Bauer JW, Schaeppi H, Metze D, et al. Ocular involvement in IgA-epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol*. 1999;141(5):887-892. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.03163.x
164. Hignett E, Sami N. Pediatric epidermolysis bullosa acquisita: A review. *Pediatric Dermatology*. n/a(n/a). doi:10.1111/pde.14722
165. Callot-Mellot C, Bodemer C, Caux F, et al. Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. *Arch Dermatol*. 1997;133(9):1122-1126.
166. Arpey CJ, Elewski BE, Moritz DK, Gammon WR. Childhood epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of literature. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(5 Pt 1):706-714.
167. Inauen P, Hunziker T, Gerber H, Bruckner-Tuderman L, Braathen LR. Childhood epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol*. 1994;131(6):898-900. doi:10.1111/j.1365-2133.1994.tb08598.x
168. Russo I, Ferrazzi A, Zanetti I, Alaibac M. Epidermolysis bullosa acquisita in a 17-year-old boy with Crohn's disease. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015210210. doi:10.1136/bcr-2015-210210
169. Bordier-Lamy F, Eschard C, Coste M, et al. [Epidermolysis bullosa acquisita of childhood]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136(6-7):513-517. doi:10.1016/j.annder.2009.01.012
170. Tran MM, Anhalt GJ, Barrett T, Cohen BA. Childhood IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita responding to mycophenolate mofetil as a corticosteroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):734-736. doi:10.1016/j.jaad.2005.07.009
171. McKinley SK, Huang JT, Tan J, Kroshinsky D, Gellis S. A case of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita responsive to rituximab therapy. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(2):241-244. doi:10.1111/pde.12006
172. Baican A, Chiriac G, Torio-Padron N, Sitaru C. Childhood epidermolysis bullosa acquisita associated with severe dental alterations: A case presentation. *The Journal of Dermatology*. 2013;40(5):410-411. doi:10.1111/1346-8138.12107
173. Kharfi M, Khaled A, Anane R, Fazaa B, Kamoun MR. Early onset childhood cicatricial pemphigoid: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(2):119-124. doi:10.1111/j.1525-1470.2009.01079.x
174. Mostafa MI, Zarouk WA, El-Kamah GY. Class II alleles HLA-DQB1* 0301 among a seven-membered Egyptian family of a child with oral pemphigoid. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(10):591-594.

175. Lavallée A, Bourret-Massicotte D, Laughrea PA. Childhood Mucous Membrane Pemphigoid: A Case With Exclusively Ocular Involvement. *Cornea*. 2013;32(10):1399-1401. doi:10.1097/ICO.0b013e3182a0ce6e
176. Kahn E, Spence Shishido A, Yancey KB, Lawley LP. Anti-laminin-332 mucous membrane pemphigoid in a 9-year old girl. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):e76-79. doi:10.1111/pde.12210
177. Flores-Climente V, Rozas-Muñoz E, Martínez-Grau A, Aucouturier F, Luna S, Baselga E. Childhood ocular mucous membrane pemphigoid successfully treated with rituximab. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(6):984-985. doi:10.1111/pde.13971
178. Rodriguez Baisi K, Wentworth A, Chattha AJ, et al. A rare case of childhood mucous membrane pemphigoid involving the oral and genital mucosa. *Pediatr Dermatol*. Published online May 11, 2021. doi:10.1111/pde.14627
179. Rogers M, Painter D. Cicatricial pemphigoid in a four-year-old child: A case report. *Australas J Dermatol*. 1981;22(1):21-23. doi:10.1111/j.1440-0960.1981.tb00773.x
180. Schoeffler A, Roth B, Causeret A, Kanitakis J, Faure M, Claudy A. Vulvar cicatricial pemphigoid of childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(1):51-53. doi:10.1111/j.0736-8046.2004.21110.x
181. Hoque SR, Patel M, Farrell AM. Childhood cicatricial pemphigoid confined to the vulva. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(1):63-64. doi:10.1111/j.1365-2230.2005.01955.x
182. Farrell AM, Kirtschig G, Dalziel KL, et al. Childhood vulval pemphigoid: a clinical and immunopathological study of five patients. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):308-312. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.02668.x