

Manejo estomatológico y sistémico de pénfigo vulgar: reporte de un caso

Stomatology and Systemic Management of *Pemphigus Vulgaris*: A Case Report

Manejo estomatológico e sistémico de pénfigo vulgar: reporte de un caso

Martha Carmona Lorduy, OD, Esp, MSc¹;

Iván Porto Puerta, OD*²;

Sofía Berrocal Torres, OD²;

Francisco Camacho Chaljub, MD, Esp³

Recibido: 15 de mayo de 2017 / **Aceptado:** 7 de febrero de 2018

Doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6774>

Para citar este artículo: Carmona Lorduy M, Porto Puerta I, Berrocal Torres S, Camacho Chaljub F. Manejo estomatológico y sistémico de pénfigo vulgar: reporte de un caso. Rev Cienc Salud. 2018;16(2):357-367. Doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6774>

Resumen

Introducción: el pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune poco común de piel y mucosas, su etiología es desconocida y presenta una elevada tasa de mortalidad. Las manifestaciones de esta patología son comunes en cavidad bucal; por ende, el odontólogo tiene una gran responsabilidad en realizar un diagnóstico oportuno y, de esta manera, mejorar el pronóstico. **Presentación del caso:** paciente sexo femenino de 63 años con diagnóstico de pénfigo vulgar y lesiones en cavidad bucal y piel; el tratamiento se realizó en equipo entre el departamento de estomatología y dermatología. El manejo sistémico fue con prednisolona en dosis altas que disminuían en periodos determinados; además, se medicó con inmunosupresor, antihistamínico, antibióticos y antimicóticos. Para tratar las lesiones en cavidad bucal se utiliza una fórmula magistral compuesta por hidrocortisona, vitamina A, E, glicerina de bajo peso molecular y xilocaína en orabase aplicada en las lesiones. El tratamiento se realizó por 4 meses, a la primera semana se logró la resolución de la sintomatología en cavidad bucal y piel; se logró la cicatrización completa de todas las lesiones y no se registró recidiva luego de culminado el tratamiento. **Conclusión:** la literatura coincide en que la prednisolona es el medicamento de elección para tratar dicha patología, se encuentra que un diagnóstico oportuno evitaría el uso de estos medicamentos en altas dosis y por largos

1 Grupo de Investigación G170UC, Departamento de Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena.

2 Grupo de Investigación G170UC, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena.

* Autor de correspondencia: iportop@unicartagena.edu.co

3 Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena.

periodos, evitando así reacciones adversas; el uso de la fórmula magistral para lesiones en cavidad bucal no se reporta en la literatura, por ende, se considera importante su divulgación.

Palabras clave: (DeSC) pénfigo, corticosteroides, dermatología, medicina oral.

Abstract

Introduction: Pemphigus vulgaris is a rare autoimmune disease of the skin and mucous membranes, its etiology is unknown and has a high mortality rate. The manifestations of this pathology are common in the oral cavity, so the dentist has a great responsibility in making a timely diagnosis, thus improving the prognosis. *Case presentation:* A 63-year-old female patient with a pemphigus vulgaris diagnosis and lesions in the oral cavity and skin. The treatment was performed in teamwork between the departments of stomatology and dermatology. The systemic management was with prednisolone in high doses that diminished in determined periods of time; also immunosuppressive, antihistaminic, antibiotics and antimycotics medication was conducted. To treat lesions in the oral cavity, a master formula composed of hydrocortisone, vitamins A and E, low molecular weight glycerin and xylocaine in Orabase were applied to the lesions. The treatment was carried out for four months, after the first week, the resolution of the symptomatology in the oral cavity and skin was achieved; complete healing of all lesions was reached and no relapse was recorded after completion of treatment. *Conclusion:* The literature agrees that prednisolone is the drug of choice to treat this condition, it is found that a timely diagnosis would avoid the use of these drugs in high doses and for long periods of time, thus avoiding adverse reactions. The use of the master formula for lesions in the oral cavity is not reported in the literature and therefore its disclosure is considered important.

Keywords: MeSH, pemphigus, corticosteroids, dermatology, oral medicine.

Resumo

Introdução: o pénfigo vulgar é uma doença autoimune pouco comum de pele e mucosas, a sua etiologia é desconhecida e apresenta uma taxa elevada de mortalidade. As manifestações desta patologia são comuns em cavidade bucal, conseqüentemente o odontólogo tem uma grande responsabilidade em realizar um diagnóstico oportuno e desta forma melhorar o prognóstico. *Apresentação do caso:* paciente de sexo feminino de 63 anos, com diagnóstico de pénfigo vulgar, e lesões em cavidade bucal e pele; o tratamento se realizou em equipe entre o departamento de estomatologia e dermatologia. O manejo sistémico foi com prednisolona em doses altas que diminuía em períodos de tempo determinados; além disso, medicou-se com imunossupressor, anti-histamínico, antibióticos e antifúngico. Para tratar as lesões em cavidade bucal se utiliza uma fórmula magistral composta por hidrocortisona, vitamina A, E, glicerol de baixo peso molecular e xilocaína em orabase aplicada nas lesões. O tratamento realizou-se por 4 meses, à primeira semana se conseguiu a resolução da sintomatologia em cavidade bucal e pele; conseguiu-se a cicatrização completa de todas as lesões e não se registrou recidiva depois de culminado o tratamento. *Conclusão:* a literatura coincide em que a prednisolona é o medicamento de eleição para tratar dita patologia, se encontra que um diagnóstico oportuno evitaria o uso destes medicamentos em altas doses e por longos períodos de tempo, assim evitando reações adversas; o uso da fórmula magistral para lesões em cavidade bucal não se reporta na literatura, conseqüentemente se considera importante a sua divulgação.

Palavras-chave: DeSC; Pénfigo, Corticosteroides, Dermatologia, Medicina oral.

Introducción

Con el nombre de ‘pénfigo’ (del griego *pemphix* o *akantha*) se denomina a un grupo de enfermedades autoinmunes, que generan ampollas en piel y cavidad bucal. Estas son consecuencia de una pérdida de la adhesividad entre las células epidérmicas, proceso conocido como acantólisis (1).

Existen cinco grandes categorías de pénfigo: pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, el pénfigo inducido por fármacos, e IgA. Sin embargo, solo el pénfigo vulgar (PV) y el pénfigo paraneoplásico suelen causar manifestaciones bucales (2).

El PV es una enfermedad mucocutánea autoinmune que se caracteriza por la producción endógena de anticuerpos específicos contra las proteínas transmembranas presentes en los desmosomas epiteliales, conocidas como desmogleína 1 y desmogleína 3, esenciales en la adhesión entre los queratinocitos; por tanto, la unión autoantígeno-autoanticuerpo desencadena una respuesta inflamatoria con la consiguiente separación inmunológica de dichas células llamada acantólisis, la cual conduce a la formación de ampollas suprabasales y a la pérdida de la integridad de la barrera cutánea y/o mucosa (3, 4).

Marchena et al. reportan que esta enfermedad es poco frecuente, presenta una incidencia de 0,5-3,2 casos por 100 000 personas por año en el mundo, con mayor incidencia en personas de raza judía y asiática, sin predilección por determinado sexo o edad (5).

El PV se caracteriza clínicamente por presentar ardor y prurito previo a la aparición de ampollas flácidas en la piel y las mucosas, las cuales, en general, se agrupan y por fricción se rompen dejando superficies erosivas muy dolorosas y sangrantes. Luego, se forman áreas cubiertas por costras mal olientes que al cicatrizar dejan máculas hiperpigmentadas (6, 7).

Los pacientes que presentan esta enfermedad muestran compromiso importante de su salud general, por las pérdidas hidroelectrolíticas. Las ampollas que aparecen en boca se rompen muy fácilmente por fricción durante la masticación, lo que provoca la aparición rápida de lesiones erosivas dolorosas que causan dificultad para masticar, hablar y deglutir los alimentos; por ende, el paciente prefiere no comer, lo que ocasiona principalmente anemia y/o desnutrición. Además de esto, son frecuentes las complicaciones infecciosas sistémicas por penetración de gérmenes, a través de las lesiones erosivas de la mucosa bucal y la piel, y por la susceptibilidad causada por la acción inmunosupresora de su terapéutica (8).

Para el diagnóstico de PV se toma en cuenta la prueba clínica del signo Nikolsky positivo. La prueba Nikolsky directa se refiere a la aplicación directa de presión en una ampolla, haciendo que esta se extienda. La prueba Nikolsky indirecta ocurre cuando la aplicación de fricción en la piel clínicamente normal induce a la formación de ampollas. Otros hallazgos clínicos incluyen distrofia ungueal, paroniquia y hematomas subungueales (9).

Los hallazgos clínicos antes mencionados, sumados a los hallazgos histopatológicos característicos, como la acantólisis de los queratinocitos en capa suprabasal y parte baja

de capa espinosa, dan el diagnóstico definitivo. Sin embargo, también puede confirmarse por medio de la realización del inmunoblot que reporta autoanticuerpos IgG1, IgG4 contra desmogleína 3 y C3 (10).

Es importante realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías que causan lesiones similares, tales como eritema multiforme, penfigoide benigno de las mucosas, liquen plano ampollar, lupus eritematoso discoide, penfigoide cicatrizal y dermatitis herpetiforme (11).

El tratamiento para el pénfigo se realiza principalmente con esteroides sistémicos, en combinación con agentes inmunosupresores, estos son el pilar de la terapia contra el pénfigo, pero los efectos adversos y complicaciones de la terapia a largo plazo siguen contribuyendo sustancialmente a su morbimortalidad. La terapia a una dosis diaria de 1 a 2 mg de prednisolona por kilo de peso, o la dosis equivalente de otro corticosteroides es la terapéutica ideal (12-14).

La combinación de corticosteroides con inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato mofetil) ha mostrado buenos resultados en el control de la enfermedad, lo que ha permitido reducir la dosis de corticosteroides. Cuando hay una lesión bacteriana asociada, también se implementa la terapia con antibióticos. La supervisión clínica y el control de laboratorio debe ser constante, a fin de evaluar tanto la evolución de la enfermedad como los efectos no deseados (15-17).

Además de los agentes antes mencionados, existen otras estrategias terapéuticas para PV como inmunoadsorción, plasmaféresis y fotoquimioterapia extracorpórea.

Inmunoadsorción: por medio de esta estrategia terapéutica se puede lograr la eliminación rápida de autoanticuerpos circulantes contra Dsg1 y Dsg3. Está indicada en pacientes con PV refractaria cuando los corticosteroides combinados con azatioprina o micofenolato no controlan la enfermedad. Cuatro tratamientos de inmunoadsorción en cuatro días consecutivos (volumen plasmático de 2,5 veces / d), repetidos después de cuatro semanas, si es necesario, son el calendario recomendado. Aunque la inmunoadsorción es muy superior a la plasmaféresis en términos de eficacia y seguridad, el alto costo de los adsorbentes es el principal factor limitante (18).

La plasmaféresis es una técnica extracorpórea de purificación de sangre, en la que esta se elimina continuamente del paciente y se separa en componentes celulares. Los compartimentos celulares se devuelven a los pacientes junto con la albúmina de reemplazo similar a un fluido. El intercambio de plasma se ha descrito como un tratamiento adyuvante eficaz en pacientes con PV severa en el control de la actividad de la enfermedad mediante la reducción de los niveles séricos de autoanticuerpos. El intercambio de plasma puede realizarse utilizando un dispositivo de centrifugación utilizado en bancos de sangre. La plasmaféresis de filtración doble es un procedimiento más reciente que en la actualidad prevalece debido a su ventaja de seguridad (19).

La fotoquimioterapia extracorpórea implica la recolección de células mononucleares con un separador celular, su irradiación con luz ultravioleta-A (UV-A) en presencia de 8-metoxipso-ralen y la reinfusión de las células tratadas en el paciente. El mecanismo de acción no ha sido totalmente iluminado (20).

A continuación, se reporta un caso clínico de una paciente con PV que desarrolló lesiones en mucosa bucal previamente a las lesiones en piel; el tratamiento se realizó multidisciplinario entre dermatología y estomatología.

Presentación de caso clínico

Paciente de sexo femenino con 63 años de edad, quien consulta la unidad de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Cartagena por presentar lesiones dolorosas en cavidad bucal de ocho meses de evolución. Durante la anamnesis, la paciente refiere que desconoce la causa de la aparición de estas lesiones; además, relata no presentar antecedentes personales o familiares de importancia médica. Comenta que las lesiones ulcerativas aparecieron en piel y boca repentinamente, acompañadas de dolor, disfagia, disgéusia, marcada halitosis y sangrado espontáneo; la paciente presenta antecedentes personales de hipertensión y depresión; además consume una larga lista de medicamentos como: Losartan, ASA, Lovastatina, Metoprolol, Hidroclorotiazida, Omeprazol y Fluozetina. Al examen físico extraoral la paciente presenta peso por debajo de lo normal, palidez generalizada y fatiga permanente como consecuencia de la mala alimentación de la paciente debido a que lleva semanas sin consumir alimentos sólidos (dieta líquida).

Al examen de la zona perioral se evidencian ulceraciones dolorosas cubiertas de pseudomenbranas amarillentas y costras en semimucosa labial inferior (figura 1); al examen intraoral se observan ulceraciones cubiertas por pseudomembranas blanco-amarillentas que desprenden al raspado, rodeadas por un halo eritematoso, dolorosas a la palpación, de aproximadamente 3 cm a 4 cm de diámetro, ubicadas específicamente en paladar blando, cara dorsal de lengua, carrillos, piso de boca, frenillo labial inferior y frenillo lingual (figura 2). Además se pueden observar lesiones ampollares a nivel del ala nasal izquierda.

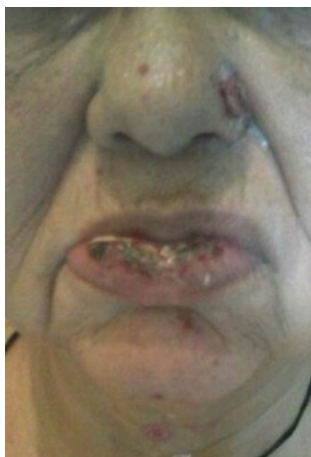


Figura 1. Lesiones ulcerativas de labial inferior y ala nasal izquierda



Figura 2. lesiones ulcerativas en cara dorsal de la lengua, bordes linguales, paladar blando y mucosa yugal

Debido al diagnóstico presuntivo de PV, se realiza interconsulta con el servicio de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. En el examen clínico dermatológico se observan múltiples lesiones ampollares de contenido seroso, ubicadas en espalda, cuero cabelludo, piernas, ala nasal izquierda, hombros y ombligo. Se reporta prueba de Nikolsky positiva y además se evidencian zonas erosivas muy dolorosas a la palpación, con sangrado leve en espalda y hombros (figura 3).



Figura 3. Múltiples lesiones ampollares cutáneas en zona superior de la espalda

El servicio de dermatología ordena exámenes de laboratorio: hemograma completo, PT, PTT, glicemia, los cuales presentaron valores normales y se decidió realizar biopsia escisional de lesiones formadas luego de realizar la prueba de Nikolsky en espalda.

El reporte histológico informa que a nivel de la epidermis se encuentra ampolla suprabasal y en su interior células acantolíticas; en dermis subyacente se observó moderado infiltrado linfoplasmocitario perivascular. Lo que da como diagnóstico definitivo pénfigo vulgar (figura 4).

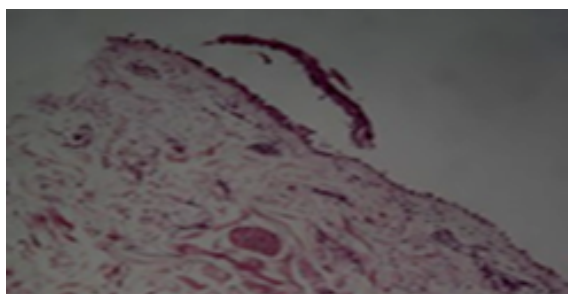


Figura 4. Histología de la lesión donde se observa la ampolla suprabasal

Luego del diagnóstico definitivo, el servicio de dermatología instauro tratamiento que inicia con dosis altas de prednisolona 75 mg cada 24 horas con inmunosupresor azatioprina; clorfeniramina para controlar el prurito en las lesiones, acetato de aluminio polvo como antiséptico y astringente para la piel y sulfadiazina de plata tópico como antibiótico. El servicio de Estomatología y Cirugía Oral, para tratar las lesiones de cavidad bucal, retira focos infecciosos, enseña técnicas de higiene bucal y prescribe fórmula magistral compuesta por hidrocortisona al 2 %, vitamina A con 250 000 mg, y vitamina E 300 UI, glicerina de bajo peso molecular y xilocaína en orabase aplicadas en las lesiones cada 4 horas; además, se medicó con fluconazol 150 mg dosis diaria por 14 días, para tratar candidiasis secundaria a inmunosupresión en boca; la paciente inicia su tratamiento asistiendo cada semana a control.

Luego de una semana de tratamiento local y sistémico instaurado, las lesiones en piel y cavidad bucal disminuyeron notablemente de tamaño; además, la sintomatología desapareció completamente, lo cual permitió que la paciente volviera a comer alimentos sólidos de una manera normal. Transcurridas dos semanas más, la paciente presentó solo área eritematosa en paladar blando que no causaba molestia alguna.

Continuó el tratamiento con 75 mg de Prednisolona cada 24 horas y el preparado para la cavidad bucal durante 3 semanas más. Al examen estomatológico la mucosa oral estaba sin lesión alguna y al examen físico por dermatología se evidenció que las lesiones cutáneas desaparecieron por completo dejando solo máculas hiperpigmentadas no dolorosas (figura 5). Debido a esto, el tratamiento bucal con la fórmula magistral se suspendió y el servicio de Dermatología comenzó terapia para evitar recidiva de la enfermedad disminuyendo el 20% de la dosis de prednisolona cada 2 semanas hasta llegar a los 15 mg, luego de dos semanas se disminuye a 5 mg, y por 4 semanas más se instaura dosis de 10 mg cada 48 horas.



Figura 5. Máculas hiperpigmentadas en zona superior de la espalda

Se realizó seguimiento a la paciente por dos años, de controles mensuales y no se evidenció recidiva; tampoco se generaron complicaciones mayores producto de la inmunosupresión por la terapia aplicada.

Discusión

El pénfigo vulgar es una enfermedad considerada por la mayoría de los autores de pronóstico sombrío, debido a que puede ser mortal en el 90% de los casos no tratados. Su diagnóstico y tratamiento oportuno se consideran cruciales para evitar dicha resolución (21-26).

Camacho et al. reportan 14 casos de pacientes con pénfigo vulgar. En estos, el diagnóstico se realiza por medio de estudios anatomopatológicos por biopsia escisional similar al descrito en este artículo, aplicaron además prueba de inmunofluorescencia directa. Con

respecto al tratamiento también existen similitudes debido a que en la totalidad de los casos fueron tratados con prednisolona en altas dosis; sin embargo, utilizaron corticoides tópicos e infiltrativos intralesionalmente no utilizados en el caso descrito (22)

Gharote et al. publicaron un reporte de tres casos en los cuales el tratamiento fue muy similar al expuesto en el presente artículo: altas dosis de prednisolona las cuales fueron modificadas con el transcurso de las semanas. Las lesiones bucales fueron tratadas con antisépticos y anestésicos locales, en vez de la aplicación de la fórmula magistral (23).

La terapéutica empleada en este artículo es muy similar a la reportada por Alvear et al. en los 12 casos de pénfigo reportados, los cuales fueron tratados con Prednisolona en altas dosis en combinación con azatioprina y dapsona. Ninguno de los pacientes de dicho estudio tuvo manifestaciones orales, del total de pacientes uno murió por sepsis (24).

En esta investigación, se coincide totalmente con la terapia de reducción de dosis para evitar la recidiva de la enfermedad luego de la remisión de las lesiones reportada por Gregoriou et al. (25).

Rai et al. reportan un caso con grandes similitudes al redactado en este artículo (26). Al examen estomatológico se evidenciaron lesiones ulcerativas bilaterales en mucosas yugales, este paciente no reportaba lesiones en piel u otras mucosas del cuerpo. El diagnóstico se realizó con estudio histológico luego de una biopsia y la terapia sistémica consistió en dosis de 60 mg de prednisolona por cuatro días, luego su reducción a 20 mg por cuatro días más. Sin embargo, las lesiones bucales solo se trataron con enjuague bucal analgésico. Esto demuestra que un diagnóstico oportuno es clave para evitar la progresión de la enfermedad y para evitar que la terapia farmacológica sea prolongada y en altas dosis, lo que generaría las reacciones adversas reportadas.

Descargos de responsabilidad:

La financiación del trabajo se realizó con recursos propios y no hubo otras fuentes. Los autores no declaran conflictos de interés. La responsabilidad de los conceptos que se publican es íntegramente de los autores.

Referencias

1. Bianciotto C, Herreras J, Álvarez M, Méndez M. Conjunctival blistering associated with Pemphigus Vulgaris: Report of a case. Arch Soc Esp Oftalmol. 2005;80(6):365-8.
2. Santoro F, Stoopler E, Werth, V. Pemphigus. Dent Clin North Am. 2013;57(4):597-610. doi: [10.1016/j.cden.2013.06.002](https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.06.002)

3. De Oliveira Ribas M, Bisinelli J, Denis W. Pemphigus Vulgaris - Clinical Manifestation and Diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Rad.* 2017;123(2):39-45. doi: [10.1016/j.oooo.2016.09.037](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.09.037)
4. Rossi C, Terrilli V, Rivero A, Chinchilla D, Bourren, P, Rodríguez E. Virus herpes en paciente con pénfigo vulgar. *Arch Argent Dermatol.* 2014;64(1):25-9.
5. Marchena L, Sánchez M, Osorio M. Manejo odontológico del pénfigo vulgar: caso clínico. *J Dent.* 2011;1(4): 158-161
6. Valencia O, Velásquez M. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *Iatreia.* 2012;24(3):272.
7. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S. Pemphigus. S2 guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:405-14. doi: [10.1111/jdv.12772](https://doi.org/10.1111/jdv.12772)
8. Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mirshams-Shahshahani M, Esmaili N1, Heidari K2, Aghazadeh N, et al. Pemphigus disease activity measurements pemphigus disease area index, autoimmune bullous skin disorder intensity score, and pemphigus vulgaris activity score. *J Am Acad Dermatol.* 2014;150(3):266-72. doi: [10.1001/jamadermatol.2013.8175](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8175)
9. Nunes R, Moresco V, Marley, G, Silva B, Matesanz P. Pénfigo vulgar: Caso clínico. *Av. Odontoestomatol.* 2005;21(4): 189-193
10. Salgado A. Pénfigo vulgar localizado: presentación atípica del pénfigo vulgar. Reporte de caso. *CES Medicina.* 2010;24(2):99-103
11. Herrera I, Miranda J. Pénfigo vulgar: criterios actuales. *Rev. Haba. Cien. Med.* 2009;8(5):45-51
12. Lamey P, Rees T, Binnie W, Wright J, Rankin K, Simpson N. Oral presentation of pemphigus vulgaris and its response to systemic steroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74(1):54-7.
13. Hams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, Davatchi F, Balighi K, Esmaili N, et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. Prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(10):1285-92.
14. Kanwar A, Vinay K, Sawatkar G, Dogra S, Minz R, Shear N, et al. Clinical and immunological outcomes of high and low dose rituximab treatments in pemphigus patients: a randomized comparative observer blinded study. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1341-49. doi: [10.1111/bjd.12972](https://doi.org/10.1111/bjd.12972)
15. Souza E, Aiello B, Dias E, Montenegro L. Manifestaciones bucales del pénfigo vulgar: consideraciones generales. Reporte de caso clínico. *Acta Odontol Venez.* 2012;50(2).
16. Hall R, Fairley J, Woodley D. A multicentre randomized trial of the treatment of patients with pemphigus vulgaris with infliximab and prednisone compared with prednisone alone. *Br J Dermatol.* 2015;172:760-8. doi: [10.1111/bjd.13350](https://doi.org/10.1111/bjd.13350)
17. Ellebrecht CT, Payne AS. Setting the target for pemphigus vulgaris therapy. *JCI Insight.* 2017;2(5): 1-11. doi: [10.1172/jci.insight.92021](https://doi.org/10.1172/jci.insight.92021)
18. Behzad M, Möbs C, Kneisel A, Möller M, Hoyer J, Hertl M, et al. Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2012;166:844-52. doi: [10.1111/j.1365-2133.2011.10732.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10732.x)

19. Kasuya A, Moriki M, Tatsuno K, Hirakawa S, Tokura Y. Clearance efficacy of autoantibodies in double filtration plasmapheresis for pemphigus foliaceus. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(2):181-2. doi: [10.2340/00015555-1444](https://doi.org/10.2340/00015555-1444)
20. Ranugha P, Kumari R, Kartha L, Parameswaran S, Thappa D. Therapeutic plasma exchange as a crisis option in severe pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;78:508-10. doi: [10.4103/0378-6323.98092](https://doi.org/10.4103/0378-6323.98092)
21. Baican A, Chiorean R, Leucuta D, Baican C, Danescu S, Ciuce D, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:48. doi: [10.1186/s13023-015-0263-4](https://doi.org/10.1186/s13023-015-0263-4)
22. Camacho F, López P, Bermejo A. Pénfigo vulgar. Presentación de catorce casos y revisión de la literatura. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10:282-8.
23. Gharote H, Nair P, Kasetty S, Thomas S, Kulkarni A. Pemphigus vulgaris - a report of three cases. *BMJ Case Reports.* 2012;10(11): 1-6. doi: [10.1136/bcr.11.2011.5239](https://doi.org/10.1136/bcr.11.2011.5239)
24. Pires CA, Viana V, Araújo F, Müller S, Oliveira M, Carneiro F. Evaluation of cases of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus from a reference service in Pará state, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2014;89(4):556-61.
25. Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:521-7. doi: [10.2147/CCID.S75908](https://doi.org/10.2147/CCID.S75908)
26. Arpita R, Monica A, Venkatesh N, Atul S, Varun M. Oral Pemphigus Vulgaris: Case Report. *Ethiop J Health Sci.* 2015;25(4):367-72.