
CONSIDERACIONES ODONTOESTOMATOLÓGICAS FRENTE AL TRATAMIENTO DEL PÉNFIGO VULGAR

Víctor Manuel Méndez Blanco⁽¹⁾, Eduardo Chimenos-Küstner⁽²⁾, Rafael Caballero Herrera⁽²⁾,
Leonardo Berini Ayté⁽³⁾, Cosme Gay Escoda⁽⁴⁾

RESUMEN: El pénfigo vulgar es una enfermedad cutáneomucosa de naturaleza autoinmune, que cursa con la producción de ampollas y que en ocasiones puede tener una evolución muy agresiva, pudiendo llegar a acabar con la vida del paciente. En el 50-60% de los casos se inicia en la cavidad bucal, siendo en muchas ocasiones su única localización. De aquí la importancia que tiene para el odontostomatólogo conocer el diagnóstico y tratamiento precoz de esta enfermedad, pudiendo evitar así su progresión y el consiguiente peligro para la vida del paciente.

ABSTRACT: Pemphigus vulgaris is a mucocutaneous disease of autoimmune origin. The bullae appeared in its development are very aggressive, so that can be lethal to the patient. 50 to 60 % of the cases arise in the oral cavity and this is many times the only localization. For this reason is very important to the dentist knowing the diagnosis and early treatment of the disease, so that the progression of the pemphigus vulgaris can be avoided.

Palabras clave: pénfigo vulgar; ampolla; corticoides.

Key words: pemphigus vulgaris; bullae; corticoids.

Blanco VMM e Col. Consideraciones Odontostomatológicas frente al Tratamiento del Pénfigo Vulgar. Rev. Port. de Est. e Cir. Maxilofac. 1996; Vol. 37 (4): págs. 201-214

INTRODUCCIÓN

El pénfigo vulgar es una enfermedad cutáneomucosa de naturaleza autoinmune, que cursa con producción de ampollas y una evolución muy agresiva, si bien actualmente con el empleo de los corticosteroides y otros fármacos se ha conseguido elevar la tasa de supervivencia (1). Es una de las pocas enfermedades

bucal con potencial de desenlace fatal (2). Su incidencia oscila entre el 0,5 y el 3,2 por 100.000 habitantes y año, afectando casi por igual a ambos sexos (3,4). La mayor prevalencia la encontramos entre los 50 y 60 años, siendo raro hallarlo en niños (5,6) y jóvenes adultos (7). Se ha demostrado su importante tendencia hereditaria manifestada de forma especial en los judíos, donde la incidencia representa el 2,7 por 100.000 habitantes (8). Esta predisposición genética ha sido demostrada por la evidencia de ciertos antígenos mayores de histocompatibilidad (HLA-A10, HLA-DR4 y HLA-DRw6) (9-12). Las lesiones se desarrollan en individuos especialmente predispuestos como consecuencia de la unión de anticuerpos tipo IgG y

-
- (1) Odontólogo. Alumno del Máster de Cirugía e Implantología Bucal.
 - (2) Profesor titular de Medicina Bucal.
 - (3) Profesor titular de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Subdirector del Máster de Cirugía e Implantología Bucal.
 - (4) Catedrático de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Director del Máster de Cirugía e Implantología Bucal.

CENTRO: Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.

antígenos que están en o cerca de la superficie de los queratinocitos, lo cual origina acantolisis y posteriores ampollas (2). El antígeno podría tratarse de una molécula de adhesión intercelular localizada en la membrana de los queratinocitos (13), sobre la que actuarían los anticuerpos interfiriendo la adhesividad celular e iniciando la acantolisis. La producción de activador de plasminógeno hístico y la activación del complemento se piensa que serían responsables de la propagación del proceso (14).

Un dato importante es que el 50-60% de los pénfigos se inician en la cavidad oral y en el 50% de los casos la boca es la única zona con manifestaciones (15) (Figura 1). Puede deducirse así la tremenda importancia que tiene el Odontostomatólogo en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta enfermedad. En la mayoría de los casos será el dentista quien visualice las lesiones iniciales en boca, teniendo la oportunidad en este momento de realizar un diagnóstico precoz, que posibilite un tratamiento más conservador con menores dosis de corticosteroides. Ello permitirá un mejor pronóstico y evitará los efectos indeseables que provocan estos fármacos, cuando deben ser administrados a altas dosis, en aquellos casos en los que el pénfigo ya tiene una localización cutánea.

En cuanto a la clínica, en boca es raro hallar ampollas intactas. Suele comenzar con pequeñas



Fig. 1 – Lesiones ampollares de pénfigo vulgar, situadas en la encía próxima al 25. Dado su pequeño tamaño, aún conservan el "techo" epitelial.

ampollas que rápidamente se rompen, dando erosiones que poco a poco van ocupando toda la mucosa bucal (16). Cualquier presión o traumatismo en la periferia es capaz de incrementar rápidamente el tamaño de la lesión. El signo de Nikolsky es a veces positivo, pero nunca tanto como en la piel (17). En casos avanzados se acompaña de halitosis, sialorrea e incluso, en casos graves, imposibilidad para la fonación, deglución o masticación (18). El dolor está en función de la extensión de las lesiones, que se localizan predominantemente en zonas de roce como la mucosa bucal, lengua, paladar, labio inferior y encías (gingivitis descamativa). En cuanto a la lesión dérmica (19), comienza por ser de tipo vesiculoampollar, de tamaño grande y de aspecto alargado no ovoideo; dura varios días con el contenido amarillento y posteriormente se rompe, quedando recubierta de una costra. La localización es múltiple, sobre todo en áreas de roce, preferentemente en el tronco, y en áreas sometidas a presiones, la cara, axilas y cuero cabelludo. El signo de Nikolsky suele ser positivo. La presencia de lesiones en otras mucosas como la laríngea, faríngea, esofágica, uretral, vulvar, cérvix, rectal o conjuntival es infrecuente, pero muy grave cuando se produce (16).

El **diagnóstico** realizado inicialmente por el odontólogo a nivel de la cavidad bucal (16,18) debe establecerse a través de la clínica ya comentada, utilizando como métodos complementarios la citología exfoliativa, la histopatología, la inmunofluorescencia directa e indirecta y las técnicas de inmunoperoxidasas.

Citología exfoliativa. Su utilización no descarta de forma definitiva otros procesos, por lo que su uso no excluye la práctica de una biopsia. Aparecen células acantolíticas denominadas células de Tzanck, redondeadas con un borde desflechado o aserrado y núcleos grandes e hipercrómicos.

Histopatología. La toma de biopsia debe realizarse, a ser posible, en las ampollas orales, por cuanto que los rasgos de acantolisis son aquí más manifiestos. Desde un punto de vista histológico se observa un ampolla intraepitelial, con acantolisis, estando el suelo de la ampolla constituido por el estrato basal y el techo por los estratos epiteliales superiores (Figura 2).

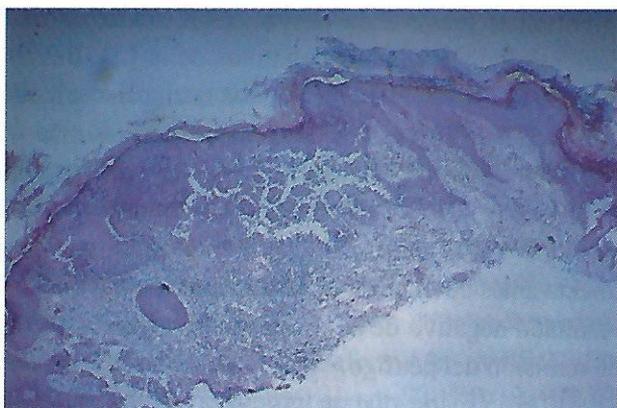


Fig. 2 – Imagen histológica de una lesión de pénfigo, en la que se observa la ampolla intraepitelial, resultado de la acantolisis o destrucción de las uniones desmosómicas intercelulares, de patogenia autoinmunitaria. Se observa asimismo la conservación de la membrana basal, así como estratos epiteliales superiores indemnes (HE x 50).

Inmunofluorescencia directa. Muestra un patrón reticular a nivel del estrato espinoso debido al depósito de inmunoglobulinas IgG, IgM y C3, así como de fibrinógeno. La fijación predominante es para la IgG, presente en el 100 % de los casos y en un 40% para la C3.

Inmunofluorescencia indirecta. Se detectan autoanticuerpos IgG en sangre contra antígenos del espacio intercelular de los epitelios.

Inmunoperoxidasas. Se obtienen resultados similares a los de la inmunofluorescencia directa, pero esta técnica posee además la ventaja de poderse realizar en tejido fijado con formaldehído, no requiere microscopía especializada y se puede almacenar para estudios retrospectivos.

Peck y cols. (20) basándose en datos clínicos, histológicos y de inmunofluorescencia, realizaron una **clasificación del pénfigo vulgar** en diferentes fases o estadios:

1. Caso clínico. Existen lesiones ampollares en la piel y la mucosa oral. Hay presencia de acantolisis en los cortes histológicos y títulos de anticuerpos en la inmunofluorescencia indirecta superiores a 1:40 en los casos no tratados.

2. Caso controlado. Son pacientes que con anterioridad han tenido ampollas y fenómenos de acantolisis, pero que en el momento de la exploración presentan pocas lesiones activas. El título de anticuerpos puede ser inferior a 1:10 bajo tratamiento con corticosteroides. En estos pacientes ya diagnosticados de pénfigo vulgar con anterioridad no se observan lesiones cutáneas ni mucosas y no se detectan títulos de anticuerpos.

3. Pénfigo potencial. Se demuestran títulos de anticuerpos bastante elevados. Además, existe en la piel una erupción no típica de pénfigo vulgar y no se aprecia acantolisis en el microscopio. Estos pacientes muestran eventualmente manifestaciones clínicas e histopatológicas de pénfigo.

En la época previa a los corticosteroides el pénfigo era una enfermedad mortal; actualmente la cifra de desenlaces fatales se ha reducido notablemente, siendo inferior al 10% (1).

En relación con el **pronóstico**, los factores más importantes son los siguientes (1):

- La edad del paciente en el momento del inicio de la enfermedad. Por encima de los 50 años el pronóstico es mucho peor.

- El grado de actividad del pénfigo antes del inicio de la medicación.

- La gravedad de la enfermedad. Esta se valora sobre todo considerando la extensión de las lesiones.

- La mayor o menor dosis de corticosteroides necesaria para controlar las lesiones. Mourellou y cols. (21) presentan un análisis retrospectivo de 48 pacientes con pénfigo vulgar, que fueron visitados entre 1978 y 1988. Se dividieron en tres grupos de tratamiento: 25 (grupo A) recibieron 40-100 mg de prednisona oral diariamente; 8 (grupo B) recibieron más de 100 mg de prednisona al día; y 15 (grupo C) recibieron 40 mg de prednisona oral en días alternos y 100 mg de azatioprina diariamente. Un segundo agente inmunosupresor se añadió subsecuentemente al régimen de tratamiento en 3 pacientes del grupo A y 8 pacientes del grupo B. En 1989 el 10% de los pacientes estaban preparados para cesar toda la terapia y en completa remisión. 65% de los pacientes precisa-

ron una terapia de mantenimiento, pero en remisión clínica. El 25% de los pacientes habían muerto: 8 en el grupo A (31%) y 4 en el grupo B (50%), a consecuencia de la enfermedad o su tratamiento. Ninguno de los pacientes del grupo C había fallecido. La mayoría de las muertes ocurrieron en los 2-3 primeros meses de tratamiento. La morbilidad y la mortalidad se relacionaron a la severidad de la enfermedad, la dosis máxima de prednisona requerida para inducir la remisión de la enfermedad y la presencia de otras enfermedades. Los pacientes que habían necesitado un total de 5 g o más de prednisona para remitir el proceso durante la fase aguda tenían una mayor tasa de mortalidad.

El curso de la enfermedad es muy variable y del todo impredecible, como señala Razzaque (1); no obstante, se puede resumir de la siguiente forma: alrededor del 10% de los pacientes mueren, el 40% no tiene lesiones tras el tratamiento y por tanto, ya no es necesaria la medicación, y otro 20% se mantiene en remisión, pero con dosis bajas de corticosteroides de forma continua. El 30% restante presenta frecuentes reactivaciones y remisiones, que exigen un control y una terapéutica constantes.

Como vemos, el pénfigo vulgar se caracteriza por episodios de recidivas y remisiones y actualmente no existen marcadores sensibles que puedan predecir las mismas. Ratnam y Pang (22) realizaron un estudio tratando de determinar si la inmunofluorescencia directa (I.D.) llevada a cabo durante la remisión clínica del pénfigo es útil en el manejo de la enfermedad. Para ello a 28 pacientes con pénfigo en situación clínica de remisión (pacientes que tomaban bajas dosis de prednisolona, 10 mg/día, y que no habían tenido ampollas en al menos 6 meses) se les realizó una inmunofluorescencia directa. La terapia cesó y los pacientes fueron seguidos prospectivamente durante 5 años. 22 pacientes tuvieron resultados negativos y 6 pacientes positivos en la inmunofluorescencia directa. La enfermedad permaneció en remisión en 3/4 de los pacientes con resultados negativos de la inmunofluorescencia directa. De aquellos que habían tenido una recidiva, el C3 intercelular en la inmunofluorescencia y las lesiones orales de presentación inicial fueron

importantes factores de riesgo; las recidivas en los pacientes con resultados negativos de la I.D. fueron débiles. El sitio en el que se tomaba la biopsia no tenía importancia. Todos los pacientes con resultados positivos de la I. D. tenían recidivas en los 3 meses siguientes al cese del tratamiento. Los autores concluyen que debe realizarse una inmunofluorescencia directa antes de finalizar el tratamiento, puesto que un resultado negativo de la misma es un buen indicador de remisión del pénfigo.

En el caso de que se produzca la muerte, ésta sobreviene particularmente debido a infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus*; también es posible que se desarrollen septicemias con neumonías. De igual forma, la grave inmunosupresión a la que son sometidos por la terapéutica tan agresiva puede favorecer el desarrollo de infecciones micóticas y víricas de todo tipo y muy agresivas. Asimismo, el pénfigo vulgar sin tratamiento tiene una evolución fatal y el fallecimiento se produce como consecuencia de una causa intercurrente, tal como señalamos antes (23). Kanwar y Dhar (24) refieren el caso de 10 pacientes muertos por pénfigo, que fueron examinados para descubrir los factores que afectaron y contribuyeron a su muerte. El comienzo temprano del tratamiento, la edad de aparición de la enfermedad y el modo de administración de los corticoides (convencional o en forma pulsátil) no parecían afectar a la supervivencia. La septicemia fue la patología más común previa a la muerte; siendo en 4 casos producida por *Staphylococcus aureus*.

TRATAMIENTO

En el tratamiento del pénfigo la estrategia terapéutica debe ser diseñada y controlada por varios especialistas, debido a la afectación casi siempre simultánea de varias mucosas y piel, pero siempre bajo un estricto control médico. Los fármacos de elección son los corticosteroides en dosis elevadas. Previamente a la aparición de los mismos, la tasa de mortalidad asociada al pénfigo oscilaba entre el 60-90%, descendiendo posteriormente hasta el 5-15% (25).

Casos iniciales localizados en boca

Cuando las lesiones se localizan exclusivamente en boca y el proceso aún no se ha generalizado, es el momento de realizar por parte del odontólogo un diagnóstico precoz de la enfermedad. De esta forma podrá prescribirse un tratamiento con corticosteroides a dosis relativamente bajas en comparación con aquellas necesarias para el control de la enfermedad cuando esta tiene ya una afectación dérmica. El odontólogo podrá comenzar con dosis de 40 mg/día de prednisona oral durante 6-10 semanas para luego ir reduciendo, a medida que vamos controlando las lesiones, a 30 mg/día durante 2 semanas más, 25 mg/día otras 2 semanas y finalmente 40 mg a días alternos hasta que desaparezcan totalmente (18). Es conveniente el mantenimiento de una higiene oral y el tratamiento del dolor para que el paciente pueda alimentarse de forma adecuada. Se utilizan colutorios de clorhexidina y soluciones anestésicas; el paciente realizará enjuagues con la solución anestésica antes de las comidas y al acostarse. Por último, no hay que olvidar la gran tendencia al desarrollo de candidiasis orales por los corticosteroides, que se tratarán de forma específica.

Casos generalizados

Cuando la enfermedad es diagnosticada en estadios posteriores y ya se observa una afectación cutáneomucosa, el tratamiento de la misma se complica y el pronóstico empeora. El tratamiento de elección consiste en la administración de corticosteroides a dosis muy altas, lo que puede acarrear graves complicaciones debido a los efectos adversos tan importantes que pueden producir estos fármacos (potenciación de infecciones, riesgo de fracturas, atrofia muscular, hiperglucemia, glicosuria, inhibición del crecimiento, etc.) Hoy en día se intentan reducir las dosis de corticoides administrados realizando tratamientos coadyuvantes con inmunosupresores u otras formas de terapia como puede ser la plasmaféresis o la terapia

"pulse". Presentamos a continuación cuales son las tendencias actuales de tratamiento en el pénfigo vulgar severo. Posiblemente esta situación se escape de las competencias del odontólogo, pero reseñamos una vez más que si se realiza un diagnóstico precoz a nivel bucal, en muchas ocasiones no será necesario llegar a la complicada combinación de todas estas terapéuticas.

Corticosteroides

Los corticosteroides comenzaron a utilizarse en el tratamiento del pénfigo en los años 50. Los estudios mostraron que cuanto antes se comenzaba el tratamiento con corticosteroides, más rápidamente se controlaba el proceso. El protocolo desarrollado por Bystryń (26) se cita frecuentemente en la literatura como el método a seguir cuando estos pacientes son tratados inicialmente. Los pacientes que son diagnosticados de enfermedad severa son tratados con prednisona oral 80 mg / día. Esta dosis puede incrementarse cada cuatro o siete días en un 50% hasta que la enfermedad está controlada. Si el paciente requiere más de 240 mg / día de prednisona, se recomienda una terapia coadyuvante, que incluye corticotropina intravenosa, plasmaféresis, metilprednisolona intravenosa, sales de oro intramusculares o agentes inmunosupresores. Una vez que la mayoría de las lesiones desaparecen, la dosis de prednisona puede disminuirse al 50% cada 2 semanas hasta que se alcanzan los 80 mg/día. En este momento la dosis puede disminuirse más gradualmente. Si el paciente está recibiendo terapia adyuvante, esta también debe reducirse de forma alternante, manteniendo la dosis de prednisona constante durante 2 semanas tras la disminución de la medicación coadyuvante (3,26).

Kuffer recomienda la administración de prednisona oral en dosis de 1-3 mg/kg/día. Junto a ello se puede asociar azatioprina o metotrexato (18). Tras la remisión de las lesiones se establecerá un tratamiento de mantenimiento con prednisona por vía oral en dosis de 0,5 mg/kg cada 2 días, asociado a veces con inmunosupresores hasta comprobar que han desaparecido las

lesiones y que han disminuido ostensiblemente los niveles de autoanticuerpos circulantes.

Otra pauta consiste en el empleo de prednisona oral en dosis de 150 mg/día (27); con ello las lesiones suelen empezar a mejorar a los 5 días. Si en este tiempo no se observa dicha mejoría, se elevan las dosis progresivamente, llegando incluso hasta 360 mg/día (28). Lever considera que manteniendo estas dosis elevadas de prednisona durante 6-10 semanas las posibilidades de recidivas son menores (28). Para reducir en parte los efectos secundarios de los corticosteroides se pueden asociar inmunosupresores como azatioprina, metotrexato o ciclofosfamida (29); también se han descrito muy buenos resultados combinando prednisona con levamisol (30). Una vez que se ha controlado la enfermedad es posible reducir la dosis de prednisona a 40 mg/día durante 1 semana, luego a 30 mg/día otra semana, 25 mg/día la siguiente semana y a partir de entonces 40 mg a días alternos, mientras el paciente tenga lesiones (28). Otros autores como Korman (3) propugnan una reducción menos brusca.

Chrysmallis y cols. (31) realizan un estudio en el que 25 pacientes con pénfigo oral fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos. El primer grupo recibió solamente esteroides a una dosis equivalente a 40 mg de prednisona. En los otros dos grupos la misma dosis de corticoides fue administrada pero combinada con 100 mg de ciclofosfamida o 5 mg/kg de ciclosporina como coadyuvante. Se llevaron a cabo estudios de inmunofluorescencia directa sobre las muestras obtenidas de la mucosa bucal y la piel. Los resultados no revelaron diferencias significativas en la duración del tratamiento requerido para obtener una remisión de la enfermedad ni en la tasa de recidivas. La incidencia de complicaciones fue mayor en los tratamientos combinados. Los autores concluyen que el pénfigo oral muchas veces representa un estado inicial de la enfermedad previo a su generalización. La administración únicamente de dosis moderadas de esteroides puede ser efectiva en el control de la enfermedad. Con relación al uso de altas dosis de corticosteroides, Ratnam y cols. (32) demostraron que a largo plazo (5 años) no existen diferencias en la evolución de pacien-

tes tratados con 120 mg/día en comparación con otro grupo que recibía 60 mg/día, pese a que en un primer momento se observen resultados más efectivos con dosis altas. En este mismo sentido se manifiestan otros autores (33).

Ciclosporina

La ciclosporina ha sido utilizada para la prevención y tratamiento del rechazo de órganos transplantados. Esta droga también ha demostrado ser eficaz en trastornos dermatológicos y autoinmunes. Algunas ventajas de usar ciclosporina (comparándola con azatioprina o ciclofosfamida) incluyen ausencia de mielotoxicidad, acción selectiva sobre los linfocitos T y una rápida acción terapéutica. Su efecto parece deberse a la inhibición de las células T inductoras. También inhibe la producción de ciertas linfocinas (interleucina 2 y gamma interferon). El mecanismo exacto a través del cual la ciclosporina es efectiva en el tratamiento de ciertas enfermedades dermatológicas no se conoce. Se ha utilizado en la psoriasis, pioderma gangrenoso, liquen plano, alopecia y pénfigo. Aunque no existen estudios clínicos publicados sobre el uso de la ciclosporina en el pénfigo, existen varios casos publicados en los que el tratamiento con la misma se mostró efectivo (34,35).

Thivolet y cols. (36) publicaron dos casos de pénfigo vulgar que fueron tratados con ciclosporina. Estos dos pacientes habían estado a tratamiento con prednisona, pero la enfermedad reapareció cuando se intentaba reducir la dosis. Cuando el proceso estaba recidivando con una dosis de 1 mg/kg/día, los autores decidieron comenzar a utilizar ciclosporina oral a una dosis de 6 mg/kg/día. Esta dosis fue ajustada para mantener una concentración plasmática entre 80 y 180 µg/l. A los 10-15 días los pacientes comenzaron a mejorar y se comenzó a reducir la dosis de prednisona para acabar eliminándola a los 3 meses. La ciclosporina continuó administrándose. Los autores refieren que no ha existido recidiva desde la eliminación de la prednisona, pero no refieren cual fue el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Barthelemy y cols. (37) refieren nueve casos de pénfigo vulgar tratados con ciclosporina oral a dosis de 6-8 mg/kg/día repartidos en dos tomas. La dosis fue ajustada para mantener una concentración plasmática de 150-250 µg/l. Cuatro pacientes recibieron sólo ciclosporina al inicio del tratamiento añadiendo posteriormente prednisona 0,5 mg/kg/día. Otros cuatro pacientes eran resistentes a los corticosteroideos; el pénfigo vulgar en estos pacientes había recidivado durante la terapia con corticosteroideos o no había mejorado clínicamente después de ser tratados con más de 1 mg/kg/día de prednisona durante 2 meses. Estos pacientes recibieron tratamiento con ciclosporina y prednisona, siendo éste último eliminado una vez instaurado el tratamiento con la primera. El noveno paciente recibió de forma conjunta ciclosporina y prednisona 0,6 mg/kg/día durante todo el tratamiento. En todos los pacientes, una vez que la enfermedad estaba bajo control, se intentó reducir la dosis de ciclosporina. Los pacientes fueron monitorizados de acuerdo a la aparición de nuevas lesiones mucosas, prurito y nuevas ampollas cutáneas. En el primer grupo las lesiones fueron eliminadas con el tratamiento con ciclosporina, pero la enfermedad reapareció dos meses después de realizar un tratamiento discontinuo. En dos de los otros tres pacientes de este grupo, las lesiones desaparecen rápidamente recidivando en uno 2 meses después del cese del tratamiento con ciclosporina y permaneciendo estable con bajas dosis de prednisona (10 mg/día) en el otro. El cuarto paciente de este grupo no respondió al tratamiento. En el segundo grupo, la enfermedad mejoró en 3 semanas, sin embargo, en tres de estos pacientes la enfermedad recidivó tras la disminución en la dosis de ciclosporina. En el noveno paciente la curación se produjo en una semana tras el tratamiento combinado, pero posteriormente recidivó al dejar sólo la ciclosporina. En resumen, en tres de los ocho pacientes que recibieron ciclosporina y prednisona no se produjo una recidiva durante un período de seguimiento de 18 meses. Adicionalmente, aquellos pacientes que inicialmente respondían a la terapia con ciclosporina podían reducir la dosis de prednisona hasta 10 mg/día. Los

efectos adversos que se observaron incluyeron: hipertricosis, elevación de la creatinina sérica y de las concentraciones de enzimas hepáticas e hipertensión arterial. Los autores concluyen que la ciclosporina sola no parece ser efectiva en el tratamiento del pénfigo vulgar, pero podría ser útil para permitir la reducción en la dosis de corticosteroideos necesaria para controlar el proceso.

Alijotas y cols. (38) refieren el uso de ciclosporina en 2 hermanos en 1990. Presentan un niño de 10 años de edad con pénfigo vulgar severo y que respondió al tratamiento con metilprednisolona (4 mg/kg/día). Esta dosis fue disminuyéndose, pero la enfermedad reapareció con una dosis de 2 mg/kg/día. Entonces se añadió azatioprina 1,5 mg/kg/día, con la cual la dosis de metilprednisolona se fue disminuyendo durante un período de 3 años. Sin embargo esta dosis no pudo reducirse por debajo de 0,5 mg/kg/día. El tratamiento con ciclosporina (5 mg/kg/día) decidió iniciarse cuando el paciente comenzó un retraso en crecimiento y otros efectos adversos de los corticoides. Tras 6 semanas de tratamiento la enfermedad respondió y la dosis de ciclosporina se redujo hasta 3 mg/kg/día y la de metilprednisolona hasta 2 mg en días alternos. Los corticosteroideos fueron eventualmente reducidos a dosis discontinuas, administrando la ciclosporina de forma continua durante 30 meses sin observar recidiva. La hermana de este paciente desarrolló un pénfigo vulgar oral 4 años después. Puesto que su hermano no había respondido bien a otras terapias se comenzó el tratamiento con ciclosporina 5 mg/kg/día. La paciente mejoró rápidamente, y la dosis de ciclosporina se redujo a 2 mg/kg/día y se mantuvo durante 1 año. La paciente permanecía libre de pénfigo 20 meses después de haber cesado el tratamiento con ciclosporina.

Bondesson y Hammar (39) describieron el caso de un paciente de 62 años con pénfigo vulgar tratado con ciclosporina. La enfermedad había comenzado 6 años antes y había sido tratada con corticosteroideos así como ciclofosfamida, azatioprina o sales de oro durante un período de tres años. Sin embargo este tratamiento resultó sólo en una remisión parcial. El paciente experimentó una recidiva mientras recibía

una dosis de mantenimiento de prednisona de 50 mg en días alternos y ciclofosfamida 50 mg. Esta recidiva no pudo controlarse con la ciclofosfamida (dosis anterior) y prednisona 100 mg/día. No hubo respuesta a la plasmaferesis y la terapia pulsátil con corticosteroides (metilprednisolona 1g i.v. en días alteinos durante una semana). Consecuentemente el paciente desarrolló infecciones bacterianas y fúngicas, coma hiperosmolar no cetónico y cataratas bilaterales. El paciente se recuperó de estos procesos, pero las ampollas de pénfigo vulgar se mantenían. Se comenzó el tratamiento con ciclosporina (75 mg bid) durante 1 semana sin que se produjeran cambios. Se paró su administración al desarrollar el paciente una hipomagnesemia. Se restableció una dosis de 5 mg/kg/día (175 mg bid) con un suplemento de magnesio y 100 mg/día de metilprednisolona. No se desarrollaron nuevas ampollas tras cinco días de tratamiento y el pénfigo mejoró en las siguientes semanas. El paciente salió del hospital tomando 50 mg de prednisona en días alternos y ciclosporina 175 mg/bid. La enfermedad no remitió durante un año, tras el cual la dosis de ciclosporina se disminuyó a 150 mg bid y 15 mg de prednisona en días alternos. Los efectos adversos referidos incluyeron hipomagnesemia e hipertricosis.

Gupta y cols. (40) refieren también un caso de pénfigo vulgar tratado con ciclosporina. Un paciente de 45 años con una reagudización de la enfermedad seis semanas antes de iniciar el tratamiento con ciclosporina, la cual no había sido tratada anteriormente con ningún otro medicamento. Se comenzó el tratamiento con una dosis de ciclosporina oral de 6 mg/kg/día. Tras una semana de tratamiento la enfermedad empeoró. Ante esta perspectiva se comenzó el tratamiento con prednisona (160 mg/día) y azatioprina (200 mg/día). La curación de las lesiones ocurriría siete días después del inicio de este último tratamiento.

Eisen y cols. (41) refieren el uso de ciclosporina tópica en el tratamiento del pénfigo bucal en tres pacientes. La ciclosporina tópica se utilizó en enjuagues de 5 ml. que el paciente realizó durante 5 minutos tres veces al día. (solución de 100 mg/ml). Este tratamiento se continuó durante ocho semanas. Los

pacientes no debían tragar la solución. Las concentraciones sanguíneas de ciclosporina eran analizadas cada 2 semanas. Uno de los pacientes se excluyó del estudio puesto que la ciclosporina no lograba controlar el pénfigo vulgar. Un segundo paciente había sido mantenido con prednisona 60 mg/día durante cuatro meses previos al inicio del tratamiento con ciclosporina tópica. La prednisona fue reduciéndose hasta 40 mg/día al comienzo del estudio y se mantuvo esta dosis durante el mismo. Se encontró que la ciclosporina tópica causaba una reducción del dolor y una curación parcial de las erosiones orales de este paciente. Tras ocho semanas, se comenzó una administración discontinua de la ciclosporina tópica. En este momento el paciente requirió dosis más altas de corticosteroides, así como la acción de agentes inmunosupresores. Un tercer paciente se mantuvo con prednisona (20 mg/día), así como azatioprina 150 mg/día antes y durante el estudio. Las erosiones orales presentes al comienzo del estudio estaban curadas al final del periodo de tratamiento (ocho semanas). Las concentraciones sanguíneas de ciclosporina oscilaban entre 50 y 150 µg/ml., aunque estos pacientes negaban haber tragado la solución. Las funciones hepática, renal y hematológica no habían sufrido cambios durante el estudio. En estos pacientes no se observaron efectos adversos. Aunque la ciclosporina tuvo algunos efectos en 2 pacientes, el uso concomitante de corticosteroides y/o agentes inmunosupresores hacen esta información difícil de interpretar. La concentración sérica de ciclosporina en estos pacientes es similar a la de los pacientes tratados con ciclosporina oral. Los autores no recomiendan el uso de ciclosporina tópica por el momento puesto que consideran necesarios más estudios clínicos que puedan avalar esta modalidad de tratamiento.

En resumen, la ciclosporina ha sido utilizada en el tratamiento del pénfigo vulgar en pacientes que no responden a las modalidades tradicionales de tratamiento obviamente, las referencias de casos clínicos en los que se utilizó ciclosporina son de ayuda, pero no tienen la fiabilidad de un estudio clínico randomizado a doble ciego. Los pocos pacientes descritos en la

literatura tratados con ciclosporina han recibido dosis diferentes de corticosteroides en diversos períodos de tiempo. No se sabe si la respuesta a la ciclosporina habría sido diferente si alguno de los pacientes hubiese comenzado la terapia con anterioridad. Otro factor a tener en cuenta es que alguno de los pacientes de estos casos también habían sido tratados con agentes inmunosupresores. El uso a largo plazo de la ciclosporina, como una terapia mantenida, no ha sido estudiado adecuadamente para determinar su eficacia, así como sus efectos adversos; debido a los cuales el tratamiento con ciclosporina debe ser discontinuo, refiriéndose en algunos casos una recidiva de la enfermedad al paralizar el tratamiento. La ciclosporina no debe concebirse como una terapia "benigna". Es cara y existen diversos efectos secundarios asociados como: nefrotoxicidad, hipertensión, alteraciones electrolíticas, alteraciones metabólicas, efectos adversos gastrointestinales, elevación de transaminasas e hipertricosis. En conclusión, la ciclosporina puede tener un papel en el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar que no responden a los corticosteroides. Debe realizarse una terapia discontinua una vez que el paciente responde al tratamiento. Dado el elevado coste de la ciclosporina y los efectos adversos asociados con su uso, el mantenimiento de una terapia a largo plazo no puede recomendarse hasta que se lleven a cabo estudios clínicos bien diseñados, que muestren los beneficios de esta modalidad de tratamiento.

Tetraciclina y nicotinamida

La combinación de tetraciclina y nicotinamida ha sido utilizada con resultados variables en el tratamiento de diversas enfermedades ampollares (42-45). Además, esta combinación ha sido referida como efectiva en el tratamiento del pénfigo. La principal ventaja de esta terapia comparada con las formas clásicas de tratamiento es su baja toxicidad y su amplio margen de seguridad. Alpsy y cols. (46) realizaron un estudio tratando de investigar si la combinación de tetraciclina y nicotinamida por sí sola

era efectiva en el tratamiento del pénfigo. Para ello escogieron a 15 pacientes: 10 con pénfigo vulgar, 1 con pénfigo vegetante, 2 con pénfigo foliáceo y 2 con pénfigo eritematoso. El diagnóstico se basó en el examen clínico, el estudio histopatológico y la inmunofluorescencia directa. A los pacientes se les administró 2g de tetraciclina y 1,5g de nicotinamida diaria durante un período de tratamiento de 2 meses. Se eliminó cualquier terapia concurrente. Los pacientes eran evaluados semanalmente y las respuestas fueron recogidas en orden al siguiente gradiente: respuesta completa con eliminación de todas las lesiones; respuesta parcial con eliminación de más del 50% de las lesiones; y no respuesta, con una mínima desaparición de las lesiones (< 50%) o empeoramiento de la enfermedad. A los dos meses de tratamiento, la terapia fue eliminada en aquellos pacientes en los que no se obtuvo respuesta y aquellos con respuesta parcial o completa fueron observados mensualmente en un seguimiento. La dosis de tetraciclina se disminuyó 500 mg cada mes hasta alcanzar una dosis total de 500 mg/día; la nicotinamida se mantuvo en la misma dosis. Se realizaron analíticas sanguíneas en todos los pacientes antes de comenzar el estudio y posteriormente cada mes. De los 10 pacientes con pénfigo vulgar, 2 tuvieron una respuesta completa, tres una respuesta parcial y 5 no tuvieron respuesta. La formación de ampollas en los 2 pacientes con respuesta completa se redujo en dos semanas en uno y en tres en el otro. Mientras que uno de estos pacientes no tuvo recurrencias en 12 meses de seguimiento, el otro tuvo una recurrencia al mes, cuando se le administraba una dosis de tetraciclina de 1500 mg/día. Debido a la progresión de la enfermedad, la terapia se suspendió a las cinco semanas en uno de los pacientes y a las seis en otro. El período de seguimiento tras los dos meses iniciales osciló entre 8 y 12 meses. El paciente con pénfigo vegetante y los dos pacientes con pénfigo foliáceo no tuvieron respuesta al tratamiento. Uno de los pacientes con pénfigo eritematoso tuvo una respuesta parcial a las 6 semanas de seguimiento y el otro no respondió. No hubo cambios significativos en las analíticas de control y solamente tres pacientes mos-

traron ligeras molestias gastrointestinales. Estos resultados indican que la combinación de tetraciclina y nicotinamida por sí solas no son una alternativa efectiva a las formas clásicas de tratamiento en pacientes con pénfigo vulgar. El mecanismo de acción de las tetraciclinas y nicotinamidas en el tratamiento del pénfigo es desconocido. Ambos agentes inhiben la quimiotaxis de las células polimorfonucleares y eosinófilas, y esto parece jugar un importante papel en su mecanismo de acción.

Plasmaféresis

Los glucocorticoides y los agentes inmunosupresores pueden inducir una remisión clínica en la mayoría de los pacientes con pénfigo (47,48), pero la mortalidad permanece entorno al 5-15% debido a las complicaciones que acarrea este tipo de medicación. Así los glucocorticoides pueden producir una potenciación de las infecciones, osteoporosis con múltiples fracturas de la columna vertebral y atrofia muscular, mientras que los agentes citotóxicos pueden acarrear una depresión de la médula ósea, siendo la toxicidad renal el efecto adverso más importante de la ciclosporina (49). La plasmaféresis ha sido sugerida como un procedimiento para espaciar las dosis de esteroides administradas en el pénfigo. Fue introducida en el tratamiento del pénfigo por Ruocco y cols. (50) y por Cotteril y cols. (51) en 1978 y posteriormente referida en casos clínicos y otro tipo de estudios (52-58). Roujeau y cols. (55) refirieron en un pequeño estudio sin control sobre 3 a 20 cambios plasmáticos llevados a cabo en períodos que oscilaban entre 1 y 16 semanas. Solamente dos estudios controlados (59,60) se han realizado y ambos fueron investigaciones a corto plazo con la plasmaféresis realizada en un máximo de 4 semanas. El papel de la plasmaféresis a largo plazo en el pénfigo es desconocido.

Sondergaard y cols. (61) presentan ocho pacientes con pénfigo (7 hombres y 1 mujer con edades comprendidas entre los 42 y 77 años) tratados con plasmaféresis durante un período de 5 a 73 meses, 7 pacientes

presentaban un pénfigo vulgar y el otro un pénfigo foliáceo. 3 pacientes presentaban lesiones cutáneas, 3 presentaban lesiones cutáneas y mucosas y 2 solamente lesiones mucosas. En la fase inicial de la enfermedad los pacientes recibieron 30-120 mg de prednisona al día. Todos los pacientes cumplían los criterios clínicos, histopatológicos y de inmunofluorescencia para diagnosticar un pénfigo. La actividad de la enfermedad se caracterizó como: enfermedad activa, remisión parcial o remisión total. La remisión parcial se definió como "pocas lesiones", "lesiones solitarias" o menos de 5 lesiones. 2 pacientes tenían una remisión total y 6 una enfermedad activa cuando comenzaron la terapia con plasmaféresis. En 3 casos la plasmaféresis formó parte de la terapia inicial del tratamiento. El resto de los pacientes habían padecido el pénfigo entre 7 y 82 meses antes de comenzar la plasmaféresis. En 4 de estos casos el pénfigo había sido resistente a la terapia previa. Al comienzo de la plasmaféresis la terapia inmunosupresora adyuvante incluyó azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina. A los pacientes se les permitió utilizar tratamiento tópico. Decidieron, como regla general, reducir el tratamiento con glucocorticoides previo a la reducción de otros agentes inmunosupresores. A los pacientes se les practicó inicialmente dos tratamientos de gran volumen cada cuatro semanas, con un día de descanso entre ambos. Cuando los pacientes estaban en remisión durante varios meses y tenían unos niveles aceptables de glucocorticoides, la plasmaféresis se reducía a un tratamiento cada cuatro semanas. A los pacientes se les practicaron de 5 a 89 tratamientos de plasmaféresis. Cada procedimiento eliminaba 1,5 a 3 l de volumen plasmático. Albúmina humana al 5%, citrato isotónico y cloruro de sodio isotónico fueron utilizados para reemplazarlo, dando además a los pacientes un suplemento oral de calcio. Antes de la plasmaféresis se determinaba el volumen eritrocítico sanguíneo, un conteo trombocítico y la determinación del calcio sérico. Los resultados se analizaron estadísticamente a través del test de Wilcoxon. Combinando la plasmaféresis con la terapia inmunosupresora fue posible reducir la dosis diaria de glucocorticoides en

todos los casos. Al comienzo de la plasmaféresis las dosis de corticoides oscilaban entre 15 y 80 mg/día, con una media de 38 mg/día. Al final del tratamiento con plasmaféresis las dosis de corticoides eran de 5 a 35 mg/día, con una media de 10 mg/día. La dosis diaria de prednisona se redujo significativamente tras el tratamiento con plasmaféresis. La duración del tratamiento varió entre 5 y 73 meses, con una media de 22 meses. 2 pacientes recibieron plasmaféresis durante solamente 5 meses. Uno de ellos consiguió una remisión tras 7 años de enfermedad activa. El otro quedó excluido tras dos episodios de hipotensión durante la plasmaféresis. La ciclosporina se añadió en un caso (200 mg/día). Al principio del tratamiento con plasmaféresis el 75% de los pacientes tenían una enfermedad activa; tras dos meses de terapia combinada con plasmaféresis e inmunosupresores todos los pacientes tuvieron remisión. Los efectos secundarios fueron raros y con una pequeña o nula trascendencia clínica, limitándose a náuseas, fiebre y espasmos musculares. Los autores concluyen que el tratamiento a largo plazo mediante plasmaféresis asociada a glucocorticoides y otros agentes inmunosupresores es efectiva en el pénfigo. En opinión de los autores el tratamiento a largo plazo con plasmaféresis, una o dos veces al mes, puede ser un procedimiento relativamente seguro y efectivo.

Terapia "pulse"

Los pacientes con pénfigo vulgar ocasionalmente pueden presentar la forma más activa y extendida de la enfermedad, o quizá ser resistentes al tratamiento convencional con corticosteroides orales, o incluso manifestar efectos adversos significativos debido al tratamiento prolongado con altas dosis de prednisona. Chrysomallis y cols. (62) realizan un estudio tratando de evaluar la eficacia del tratamiento pulsátil (pulse therapy) con esteroides. Para ello a 8 pacientes afectados de pénfigo se les administró en días alternos, durante una hora, infusiones de 8,9 o 10 mg/kg de succinato sódico de metilprednisolona. Prednisona

oral y un segundo agente inmunosupresor se administraron simultáneamente, y éstos se redujeron rápidamente cuando se consiguió controlar la enfermedad. Todos los pacientes respondieron inicialmente bien a la terapia. La enfermedad recurrió en 4 pacientes tras 3,4,9 y 16 meses de la remisión. Tres de estos pacientes fueron tratados de nuevo con una terapia pulsátil y se volvió a observar una remisión. Ninguno de los pacientes que recibieron ciclofosfamida tuvo una recurrencia. Un paciente murió de un ataque cardíaco 12 días después de comenzar la terapia. En el seguimiento a los 59 (\pm 25) meses desde la última recidiva, los pacientes continuaban en remisión. Los autores concluyen que la terapia pulsátil se recomienda como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar severo. La utilización de ciclofosfamida puede prevenir las recurrencias. El riesgo de insuficiencia cardíaca debe ser considerado e historiar las arritmias supraventriculares como posible factor de riesgo:

Parischa y Das (63) administran un régimen consistente en 100 mg de dexametasona en 500 mg de glucosa al 5% en perfusión intravenosa lenta durante 3 días consecutivos, junto a 500 mg de ciclofosfamida aplicada un solo día; esto se repite una vez al mes. Entre estas aplicaciones se prescriben al paciente 50 mg de ciclofosfamida oral al día, mientras que los corticosteroides sólo se administran si se agrava el proceso, o sea, si es necesario. Tras realizar entre 14 y 18 secuencias de tratamiento todos los pacientes estaban sin lesiones y en continua remisión completa durante un período que osciló entre 2 y 7 años.

Correspondência:

Dr. Eduardo Chimenos Küstner
Vía Augusta 124, 1.º 3.º
08006 - Barcelona

BIBLIOGRAFIA

1. RAZZAQUE A. Pemphigus vulgaris: clinical features. *Dermatol Clin* 1983; 1: 171-86.
2. WILLIAMS DM. Vesicubullous mucocutaneous disease: pemphigus vulgaris. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 544-53.

CONSIDERACIONES ODONTOESTOMATOLÓGICAS FRENTE AL TRATAMIENTO DEL PÉNFIGO VULGAR

3. KORMAN N. Pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1219-38.
4. SAHFER WG, HINE MK, LEVY BM. A textbook of oral pathology. 4.^a ed. Filadelfia: WB Saunders, 1983.
5. KANWAR AJ, KAUR S. Pemphigus in children. *Int J Dermatol* 1991; 30: 343-6. 6. Shoda Y, Hashimoto K, Matsura Y, Yoshikawa. A case of pemphigus vulgaris in a six year old girl. *J Dermatol* 1991; 18: 175-7.
7. FIRTH N, RICH A, VARIGOS G, READE PC. Oral pemphigus vulgaris in young adults. *Int J Dermatol* 1991; 30: 352-6.
8. PISANTI S, SHARAR Y, KAUFMAN E, POSNER LN. Pemphigus vulgaris incidence in Jews of different ethnic groups according to age, sex and initial lesion. *Oral Surg* 1974; 38: 382-7.
9. KRAINLS, TERASAKI I, NEWCOMER VD, MIKEY MR. Increased frequency of HLA-A10 in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1973; 108: 803-5.
10. HASHIMOTO K, MIKI Y, NAKATA S, MATSUYAMA M. HLA-A10 in pemphigus vulgaris among Japanese. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1518-9.
11. PARK MS, TERASAKI PI, AHMED AR, TIRVANI JL. HLA-DRw4 in 91% of Jewish pemphigus vulgaris patients. *Lancet* 1979; II: 441-2.
12. BRAUTBAR C, MOSCOVITZ M, LIVSHITS T. HLA-DRw4 in pemphigus vulgaris patients in Israel. *Tissue Antigens* 1980; 16: 238-43.
13. JONES JCR, YOKOO KM, GOLDMAN RD. Further analysis of pemphigus autoantibodies and their use in studies on the heterogeneity, structure and function on desmosomes. *J Cell Biol* 1986; 102: 1109-17.
14. KAWANA S, GEOGHEGAN WD, JORDAN RE. Deposition of the membrane attack complex of complement in pemphigus foliaceus skin. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 588-92.
15. AHMED AR, SALM M. Juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 799-807.
16. BAGÁN SEBASTIÁN JV. Atlas de enfermedades de la mucosa oral. Barcelona: Ed. Sintex Latino, 1995: 93-8.
17. FERGUSON CHD, TAYBOS GM. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Quintessence Int* 1985; 16: 473-6.
18. BAGÁN SEBASTIÁN JV, CEBALLOS SALOBREÑA A, BERMEJO FENOLL A, AGUIRRE URÍZAR JM, PEÑARROCHA DIAGO M. *Medicina Oral*. Barcelona: Ed. Masson, 1995: 220-6.
19. DE LUCAS TOMÁS M. *Medicina Oral*. Barcelona: Ed. Salvat 1988: 101-2.
20. Peck SM, Osserman KE, Weiner LB. Studies in bullous diseases. Immunofluorescent serologic test. *N England J Med* 1968; 279: 951-8.
21. MOURELLOU O, CHAIDEMENOS GC, KOUSSIDOU T, KAPETIS E. The treatment of pemphigus vulgaris. Experience with 48 patients seen over an 11-year period. *Br J Dermatol* 1995; 133: 83-7.
22. RATNAM KV, PANG BK. Pemphigus in remission: value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 547-50.
23. KEMPLER PL, SCHOTT TR. Pemphigus vulgaris. *JADA* 1980; 101: 273-5.
24. KANWAR AJ, DHAR S. Factor responsible for death in patients with pemphigus. *J Dermatol* 1994; 21: 655-9.
25. LUISI AF, STOUKIDES CA. Cyclosporine for the treatment of pemphigus vulgaris. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1183-5.
26. BYSTRYN JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984; 120: 941-51.
27. LEVENE GM. The treatment of pemphigus and pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7: 643-52.
28. EYRE RW, STANLEY JR. Human autoantibodies against a desmosomal protein with a calcium-sensitive epitope are characteristic of pemphigus foliaceus patients. *J Exp Med* 1987; 165: 1719-24.
29. PASRICHA JS, THANZAMA J, KHAN UK. Intermittent high dose dexamethasone-cyclophosphamide therapy for pemphigus. *Br J Dermatol* 1988; 119: 73-7.
30. LOZADA F, SILVERMAN S, CRAM D. Pemphigus vulgaris: A study of six cases treated with levamisol and prednisone. *Oral Surg* 1982; 54: 161-5.
31. CHRISOMALLIS F, IOANNIDES D, TEKNETZIS A, PANAGIOTIDOU D, MINAS A. Treatment of oral pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1994; 33: 803-7.
32. RATNAM KV, PHAY KL, TAU CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol* 1990; 29: 363-7.
33. LAMEY PJ, REES TD, BINNIE WH. Oral presentation of pemphigus vulgaris and its response to systemic steroid therapy. *Oral Surg* 1992; 74: 54-7.
34. HO VC, ZLOTY DM. Immunosuppressive agents in dermatology. *Dermatol Clin* 1993; 11: 73-85.
35. GROISSER DS, GRIFFITHS CEM, ELLIS CN, VOORHEES JJ. A review and update of the clinical uses of cyclosporine in dermatology. *Dermatol Clin* 1991; 9: 805-17.
36. THIVOLET J, BARTHELEMY H, RIGOT-MULLER G, BENDELAC A. Effects of cyclosporine on bullous pemphigoid and pemphigus. *Lancet* 1985; 1: 334-5.
37. BARTHELEMY H, FRAPPAZ A, CAMBAZARD F, MANDUIT G, ROUCHOUSE B, KANITAKIS J, y cols. Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1262-6.
38. ALIJOTAS J, PEDRAGOSA R, BOSCH J, VILARDELL M. Prolonged remission after cyclosporine therapy in

- pemphigusvulgaris: report of two young siblings. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 701-3.
39. BONDESSON L, HAMMAR H. Treatment of pemphigus vulgaris with cyclosporine. *Dermatologica* 1990; 181: 308-10.
 40. GUPTA AK, ELLIS CN, NICKOLOFF BJ, GOLDFARB MT, HO VC ROCHER LL, y cols. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and non inflammatory dermatoses: a clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990; 126:339-50.
 41. EISEN D, ELLIS CN, VOORHEES JJ. Topical cyclosporine for oral bullous disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 936-7.
 42. BERK MA, LORINCZ AL. The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and nicotinamide: a preliminary report. *Arch Dermatol* 1986; 122: 670-4.
 43. ZEMTSOV A, NELDNER KH. Successful treatment of dermatitis herpetiformis with tetracycline and nicotinamide in a patient unable to tolerate dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 505-6.
 44. CHAFFINS ML, COLLISON D, FIVENSON DP. Treatment of pemphigus and linear IgA dermatosis with nicotinamide and tetracycline: a review of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 998-1000.
 45. PEOPLES D, FIVENSON DP. Linear IgA bullous dermatosis: successful treatment with tetracycline and nicotinamide. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:498-9.
 46. ALPSOY E, YILMAZ E, BASARAN E, YAZAR S, CETIN L. Is the combination of tetracycline and nicotinamide therapy alone effective in pemphigus?. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1339-40.
 47. ROSENBERG FR, SANDERS S, NELSON CT. Pemphigus: a 20 year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976; 112: 962-70.
 48. SANDERS SL, BRODEY M, NELSON CT. Corticosteroid treatment of pemphigus: experience with fifty cases over a period of ten years. *Arch Dermatol* 1960; 82: 717-24.
 49. PENN I. Tumor incidence in human allograft recipients. *Transplant Proc* 1979; 11: 1047-51.
 50. RUOCCO V, ROSSI A, ARGENZIANO G, AATARITA C, ALVIGGI L, FARZATI B, y cols. Pathogenicity of the intercellular antibodies of pemphigus and their periodic removal from the circulation by plasmapheresis. *Br J Dermatol* 1978; 98: 237-41.
 51. COTTERIL JA, BARKER DJ, MILLARD LG. Plasma exchange in the treatment of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1978; 98: 243.
 52. AUERBACH R, BYSTRYN JC. Plasmapheresis and immunosuppressive therapy. *Arch Dermatol* 1979; 115: 728-30.
 53. SWANSON DL, DAHL MU. Pemphigus vulgaris and plasma exchange: clinical and serological studies. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 325-8.
 54. ROUJEAU JC, KALIS B, LAURET P, FLECHET ML, JONEAU FABRE M, ANDRÉ C, y cols. Plasma exchange in corticosteroid-resistant pemphigus. *Br J Dermatol* 1982; 106:103-4.
 55. ROUJEAU JC, ANDRÉ C, JONEAU FABRÉ M, LAURET P, FLECHET ML, KALES B, y cols. Plasma exchange in pemphigus: uncontrolled study in ten patients. *Arch Dermatol* 1983; 119: 215-21.
 56. RUOCCO V, ASTARITA C, PISANI M. Plasmapheresis as an alternative or adjunctive therapy in problem cases of pemphigus. *Dermatologica* 1984; 168:219-23.
 57. WALTON S, KECZKES K, ROBINSON AE. A case of penicillamine-induced pemphigus, successfully treated by plasma exchange. *C1 in Exp Dermatol* 1987; 123: 1205-10.
 58. FINE JD, APPELL ML, GREEN LK, SAMS WMJ. Pemphigus vulgaris. Combines treatment with intravenous corticosteroid pulse therapy, plasmapheresis and azathioprine. *Arch Dermatol* 1988; 124: 236-9.
 59. GUILLAUME JC, ROUJEAU JC, MOREL P, DOUTRE MS, GUILLOT B, LAMBERT D, y cols. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1659-63.
 60. TAN LIM R, BYSTRYN JL. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 35-40.
 61. SONDERGAARD K, CARSTENS J, JORGENSEN J, ZACHARIAE H. The steroid-sparing effect of long-term plasmapheresis in pemphigus. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 150-2.
 62. CHRYSOMALLIS F, DIMITRIADES A, CHAIDEMENOS GC, PANAGIOTIDES D, KARAKATSANIS G. Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow up. *Int J Dermatol* 1995; 34: 438-42.
 63. PASRICHA JS, DAS SS. Curative effect of dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1992; 31: 875-7.