

Pénfigo vulgar en pacientes menores de 30 años. Informe del manejo clínico y terapéutico de 17 casos

Pemphigus vulgaris in patients younger than 30 years of age. Clinical and therapeutical report of 17 cases.

TANIA MIROSLAVA RODRÍGUEZ CHAVOLLA*, MA. ELISA VEGA MEMIJE**,
ADALBERTO MOSQUEDA TAYLOR***, ELBA LUCÍA RANGEL GAMBOA****

*Pasante de Estomatología en la Especialidad de Patología y Medicina Bucal, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco.

**Médico Adscrito al Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

***Profesor Titular, Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco.

****Residente de Cirugía Dermatológica en el Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Fecha de aceptación: Febrero 2008

RESUMEN

ANTECEDENTES: EL PÉNFIGO VULGAR (PV) ES UNA ENFERMEDAD AMPOLLOSA CRÓNICA DE NATURALEZA AUTOINMUNE, QUE AFECTA PRINCIPALMENTE A ADULTOS MAYORES DE 50 AÑOS Y ES RARA EN PERSONAS JÓVENES.

OBJETIVO: PRESENTAR LA EXPERIENCIA CLÍNICA Y RESULTADOS DEL MANEJO TERAPÉUTICO DE UN GRUPO DE PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON PÉNFIGO VULGAR.

MATERIAL Y MÉTODOS: ESTUDIO RETROLECTIVO DE LOS CASOS DE PÉNFIGO VULGAR EN PACIENTES MENORES A 30 AÑOS REGISTRADOS EN UN PERIODO DE 25 AÑOS EN UN HOSPITAL DE LA CIUDAD DE MÉXICO.

RESULTADOS: DE 135 CASOS DE PV DIAGNOSTICADOS DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO, 17 (12.6%) LO INICIARON ANTES DE LOS 30 AÑOS, DE ELLOS, 8 (47%) LO INICIARON ANTES DE LOS 24 AÑOS. HUBO 13 MUJERES (76.5%) Y 4 VARONES (23.5%), CON UNA RELACIÓN HOMBRE-MUJER DE 1:3.2. EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN PREVIO AL DIAGNÓSTICO VARIÓ DE UNO A OCHO MESES (PROMEDIO DE CUATRO MESES). LA AFECCIÓN CONJUNTA DE LA PIEL Y MUCOSAS SE DESARROLLÓ EN TODOS LOS CASOS, EN 11 DE ELLOS (64.7%) INICIÓ EN CAVIDAD ORAL. EN TODOS EL DIAGNÓSTICO SE BASÓ EN EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LAS LESIONES. EL TRATAMIENTO INICIAL CONSISTIÓ EN CORTICOTERAPIA SISTÉMICA (PREDNISONA EN 16/17 CASOS Y DEFLAZACORT EN UNO), Y EN 15 CASOS SE ADMINISTRÓ SIMULTÁNEAMENTE AZATIOPRINA. EL ESQUEMA DE REDUCCIÓN DE FÁRMACOS SE REALIZÓ DE ACUERDO CON LA RESPUESTA CLÍNICA DEL TRATAMIENTO EN CADA CASO. EN EL SEGUIMIENTO SE OBSERVARON CUATRO PACIENTES QUE NO HAN REQUERIDO MEDICAMENTO POR PERIODOS DE HASTA NUEVE AÑOS, SIN PRESENTAR REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD.

CONCLUSIÓN: EN NUESTRA CASUÍSTICA EL PÉNFIGO VULGAR ES UNA ENFERMEDAD POCO COMÚN, MÁS FRECUENTE EN MUJERES, NO SON RAROS LOS CASOS DE PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS (12.6%) Y A MENUDO PRESENTAN REMISIONES PROLONGADAS DE LA ENFERMEDAD.

PALABRAS CLAVE: PÉNFIGO VULGAR, PÉNFIGO JUVENIL, ENFERMEDAD AUTOINMUNE, PREDNISONA

ABSTRACT

BACKGROUND: PEMPHIGUS VULGARIS IS A CHRONIC AUTOIMMUNE BULLOUS DISEASE THAT AFFECTS MAINLY ADULTS WITH AN AGE AVERAGE OF 50 YEARS AND IT IS UNCOMMON IN YOUNG PEOPLE.

OBJECTIVE: TO PRESENT THE CLINICAL DATA AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF PATIENTS YOUNGER THAN 30 YEARS, AFFECTED BY PEMPHIGUS VULGARIS.

MATERIAL AND METHODS: A RETROSPECTIVE STUDY OF PEMPHIGUS VULGARIS CASES IN PATIENTS YOUNGER THAN 30 YEARS RECORDED IN 25 YEAR PERIOD (1980-2006) IN THE DERMATOLOGY

CORRESPONDENCIA:

Dra. María Elisa Vega Memije
Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Calzada de Tlalpan # 4800, México, D. F. CP 14000
Tel./fax: 56 65 35 11
Correo electrónico: dra_elisa_vega@yahoo.com.mx

DEPARTMENT AT THE “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ” GENERAL HOSPITAL IN MEXICO CITY.

RESULTS: FROM A TOTAL OF 135 CASES OF PV DIAGNOSED DURING THIS STUDY, THERE WERE 17 (12.6%) DIAGNOSED BEFORE THE AGE OF 30. IN EIGHT OF THEM (47%) THE ONSET OF THE DISEASE WAS BEFORE 24 YEARS OF AGE. THERE WERE 13 FEMALE (76.5%) AND 4 MALE (23.5%) RATIO: 1:3.2. CORRECT DIAGNOSIS WAS DONE IN THE FIRST EIGHT MONTHS (MEAN AVERAGE: FOUR MONTHS). SKIN AND MUCOSAE WERE AFFECTED IN ALL CASES, BUT ORAL INVOLVEMENT WAS THE INITIAL CLINICAL MANIFESTATION IN 11 CASES (64.7%). IN ALL THE CASES DIAGNOSIS WAS CONFIRMED BY HISTOPATHOLOGY. TREATMENT WITH PREDNISONE 1–2 MG/KG/DAY (16/17 CASES), DEFLAZACORT 90 KG/DAY (1/17 CASES) AND IN (15/17) AZATHIOPRIN 100 MG/DAY WAS ADDED TO PREDNISONE AS INITIAL THERAPY. TAPERING OF STEROIDS WAS DONE IN A DOSE-RESPONSE FASHION. JUST FOUR PATIENTS ARE STILL UNDER CONTROL WITHOUT MEDICATION FOR PERIODS OF UP TO NINE YEARS WITHOUT REACTIVATION OF THE DISEASE.

CONCLUSIONS: IN OUR SERVICE PV IS AN UNCOMMON DISEASE. IT OCCURS PRIMARILY IN WOMEN AND IT IS NOT RARE IN PATIENTS YOUNGER THAN 30 YEARS OF AGE, WHICH REPRESENT 12.6% OF ALL OUR CASES AND WE HAVE OBSERVED REMISSIONS FOR LONGER PERIODS WITHOUT TREATMENT.

KEY WORDS: PEMPHIGUS VULGARIS, PEMPHIGUS JUVENIL, AUTOIMMUNE DISEASE, PREDNISONE

Introducción

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollosa crónica, de etiología desconocida y naturaleza autoinmune que afecta a adultos, ambos sexos.¹⁻³ Algunos autores reportan mayor prevalencia en mujeres^{2,4-9} y es rara en jóvenes.^{4,6,10-15} En la literatura se menciona que los pacientes menores de 30 años representan entre 0.2% y 8% del total de afectados.^{4,16} En 1983, Razzaque¹⁷ publicó una revisión sobre pénfigo juvenil, y describió siete casos propios y 19 de la literatura mundial (1950-1981); en 1991 Kanwar⁷ agregó otros seis casos de pénfigo en niños y Lonnevig Graff⁸ un caso más.

En los pacientes con pénfigo vulgar se ha visto una asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-DRB1*0402, especialmente en judíos Ashkenazi^{13,14,19,20} y en personas de origen mediterráneo que aparentemente son más sensibles a presentar esta enfermedad.^{3,4,21} En pacientes de ori-

gen europeo,^{5,19,22} norteamericanos^{12,13,19,23-26} y asiáticos¹⁹ se ha asociado a antígenos HLA-DR4 y DRW, DRB1*1401/04 y DQB1*0503^{17,25} y en pacientes mexicanos HLA-DRI4 (DR6).²⁷ Debido a esto, es posible que exista un gen de baja penetrancia y expresividad multifactorial involucrado en la etiología de la enfermedad. Su incidencia se calcula en aproximadamente 0.5 casos por 100,000 habitantes al año.^{2,3,12,21} El mayor número de pacientes se encuentran entre la cuarta y sexta décadas de la vida^{8,12,13,18,20,22,25,28,29} y se considera muy raro en jóvenes y niños.^{9,10,24,29}

El propósito de este trabajo es presentar los hallazgos clínicos, demográficos, la experiencia del manejo terapéutico, los efectos colaterales y la evolución de un grupo de pacientes afectados por pénfigo vulgar que iniciaron su enfermedad antes de los 30 años de edad.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional y retrospectivo en el que se revisaron los archivos del Departamento de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, en la ciudad de México, y se seleccionaron los casos de pénfigo vulgar diagnosticados y tratados en el periodo comprendido entre enero de 1980 y el primer semestre de 2006.

De cada caso se obtuvo la información relativa a edad, sexo, tiempo de evolución del padecimiento antes de su diagnóstico, localización de las lesiones, métodos de diagnóstico, tratamiento utilizado, dosis, tiempo de uso de cada fármaco, respuesta terapéutica y efectos secundarios observados.

Resultados

En nuestra revisión de 25 años se encontraron 135 casos de pénfigo vulgar, de los cuales 17 iniciaron el padecimiento antes de los 30 años (12.6%). La edad al momento del diagnóstico varió entre 15 y 29 años con una media de 22 años. Cabe hacer notar que ocho pacientes iniciaron el padecimiento antes de los 24 años de edad (47%) y nueve entre los 24 y 30 años (53%). Con respecto al género, hubieron 13 mujeres y cuatro varones, con una relación hombre:mujer de 1:3.2.

La mucosa bucal estuvo afectada en la mayoría de los pacientes (14 casos), seis de los cuales tenían además afectación en mucosa genital (35%), un caso con afección ocular (6%), ocho casos presentaban también lesiones en piel (47%) y hubo dos casos que adicionalmente tenían lesiones en mucosa genital y en la piel de la cara (12%) (cuadro 1).

En cuanto al sitio de aparición inicial de las lesiones en piel, cinco pacientes presentaron lesiones en cara, cinco en

CUADRO 1

Topografía de las lesiones en el momento del diagnóstico

Área afectada	Porcentaje
Piel	100
Mucosas	100
Bucal	91.67%
Genital	8.33%

tórax posterior, tres en tórax anterior, dos en ala de la nariz, uno en tronco superior y uno en espalda (gráfica 1).

El sitio de aparición más comúnmente afectado en la mucosa de la cavidad bucal fue la encía con tres casos, seguida por la mucosa de los carrillos en dos casos, región retromolar en dos casos, paladar blando en dos casos, la lengua en un caso y el labio inferior en un caso (foto 1 y cuadro 2).

En la morfología de las lesiones cutáneas se observó un predominio de las vesículas y ampollas sobre las ulceraciones, eritema y costras (foto 2) al inicio de la enfermedad.

En ocho de los 17 casos en los que se conocía el tiempo de evolución al momento de la primera consulta, el rango varió de uno a ocho meses, con un promedio de cuatro meses y los diagnósticos clínicos presuntivos con los que ingresaron fueron: seis casos herpes simple, cuatro casos pénfigo vulgar, tres eritema multiforme, dos gingivitis inespecífica, un caso gingivitis úlcero-necrosante aguda (GUNA) y un caso como herpes zoster.



Foto 1. Lesiones de pénfigo en la encía inferior a nivel de los incisivos.

CUADRO 2

Sitios de inicio de aparición en la cavidad oral

Área afectada	Número de casos
Encía	3
Paladar blando	2
Carrillos	2
Región retromolar	2
Labio inferior	1
Lengua	1

GRÁFICA 1

Localización topográfica

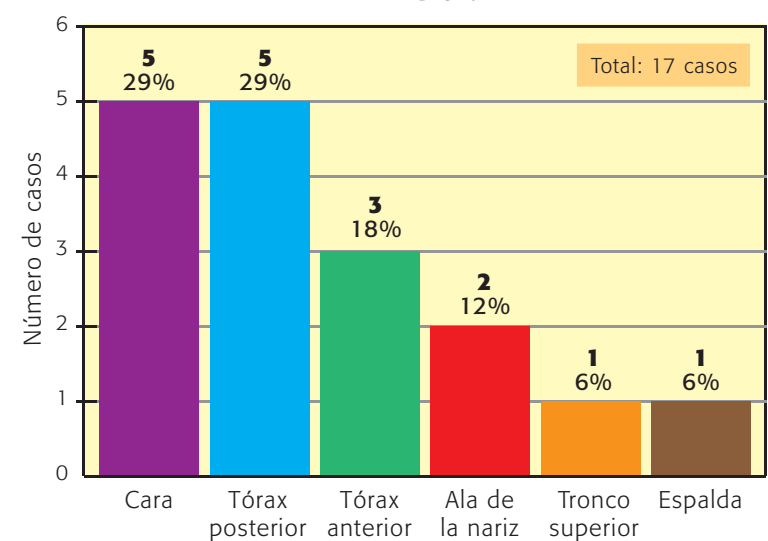


Foto 2. Lesiones vesículo erosivas en la piel del dorso de la nariz y en el borde bermellón.

Para todos los pacientes se elaboró la historia clínica completa, se efectuaron exámenes de laboratorio generales (biometría hemática, química sanguínea, perfil hepático, examen general de orina, enzimas, proteínas y electrolitos séricos, radiografía de tórax) y estudios específicos o complementarios cuando presentaban alguna enfermedad concomitante. En todos los casos se realizó biopsia de piel, en ellas se encontró la imagen diagnóstica característica del pénfigo vulgar con presencia de acantólisis y formación de ampollas suprabasales (foto 3).

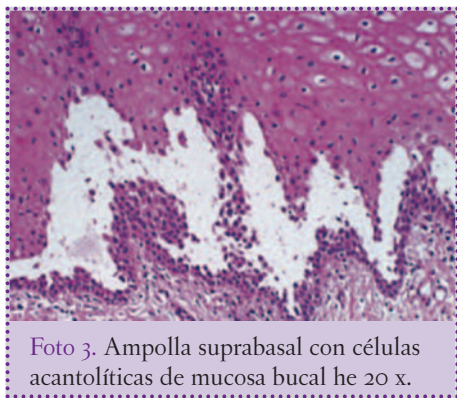


Foto 3. Ampolla suprabasal con células acantolíticas de mucosa bucal he 20 x.

Para el tratamiento se utilizó como manejo inicial prednisona en 16 de 17 casos con dosis única matutina, dosis de inicio de 1 a 2 mg/kg/día; azatioprina (en 15 casos) en dosis de 100 mg/día, iniciando concomitantemente a la prednisona; ciclofosfamida (en cinco casos), esteroides tópicos (en nueve casos) y se usó deflazacort como terapia de inicio en el caso que no recibió prednisona, en dosis de 90 mg/día. En todos los casos se siguió un esquema de reducción gradual de la dosis del esteroide, comenzando cuando se observó por lo menos 50% de remisión de las lesiones. El tiempo de tratamiento varió de dos meses a seis años (promedio de tres años un mes), se obtuvo la remisión total del cuadro (desaparición de lesiones y suspensión del tratamiento sin recurrencia hasta la fecha) en cuatro casos (24%); remisión parcial (desaparición de lesiones sólo durante el tratamiento) en seis casos (35%) y remisiones incompletas con tratamiento actual (persistencia de lesiones en la mucosa oral) en siete casos (41%) que fueron tratados con clobetasol tópico al 0.25%.

En todos los casos el tratamiento farmacológico se acompañó de la eliminación de factores traumáticos locales a nivel bucal (eliminación de sarro, corrección de prótesis, eliminación de bordes dentales, entre otros). Frecuentemente se empleó tratamiento antimicótico tópico, principalmente en

los casos con lesiones orales extensas que requirieron la aplicación de esteroide tópico dos o tres veces al día por periodos largos (ocho casos).

Los efectos colaterales de los medicamentos utilizados fueron cara de luna llena en cinco casos (29.4%), edema corporal en dos (11.7%), acné esteroideo en dos casos (11.7%) y se presentaron las siguientes alteraciones en un solo paciente: hiperglucemia, depresión, onicomicosis, candidosis bucal, osteoporosis, debilidad muscular y parestesia, herpes zoster y polihipermenorrea (5.8%) (cuadro 3).

Sólo cinco pacientes fueron hospitalizados debido a la extensión de las lesiones y deterioro del estado general, los cuales presentaron una buena evolución. Cabe mencionar que no hubo ninguna defunción a lo largo del seguimiento.

CUADRO 3			
Efectos colaterales derivados del tratamiento			
Cara de luna llena	5	Candidosis bucal	1
Edema corporal	2	Polihipermenorrea	1
Acné esteroideo	2	Herpes zoster	1
Hiperglucemia	1	Osteoporosis	1
Depresión	1	Debilidad muscular y parestesia	1
Onicomicosis	1		

Discusión

El pénfigo vulgar es un padecimiento poco común cuya frecuencia aumenta con la edad. Su incidencia se calcula en 0.1 a 0.5 casos por 100,000 habitantes por año.^{2-12,17,24} El mayor número de pacientes se encuentra entre la cuarta y sexta décadas de vida^{8,12,13,20,22,25,28} y se considera rara en jóvenes^{4,6,10-15} y niños.^{9,10,23,29} La casuística de Rosenberg¹⁶ incluyó 107 casos de ellos, sólo el 0.28% iniciaron antes de los 30 años de edad. En su estudio Micali,⁴ incluyó cinco pacientes (8%) que iniciaron antes de los 30 años; en el de Camacho-Alonso *et al.*¹⁴ dos de 14 pacientes iniciaron antes de los 30 años de edad y en el de Amagai *et al.*²⁴ dos de 16 pacientes comenzaron también antes de los 30 años. En 1983 Razzaque *et al.*¹⁷ hicieron una revisión sobre pénfigo juvenil y describen 19 casos en la literatura mundial (1950-1981) y agregaron a esa casuística siete casos. En 1991 Kanwar *et al.*⁷ agregaron otros seis casos de pénfigo en niños y Lonnevig Graff *et al.*¹⁹ un caso más. Como se puede observar, los pacientes niños y adultos menores de 30 años con pénfigo son poco frecuentes.

En este estudio ocho (47%) pacientes iniciaron la enfermedad antes de los 24 años y los otros nueve (53%) lo hicieron antes de los 30 años, cifra que corresponde a 12.6% de los casos de pénfigo atendidos en nuestro servicio, lo que difiere notablemente de lo registrado en la literatura. Micali *et al.* en su serie de 63 casos reportan que la edad media de aparición de la enfermedad fue de 56 años, y sólo cinco de sus casos (8%) desarrollaron la enfermedad durante la tercera década de vida, siendo la más joven.⁴

No está claro si estos resultados se deben realmente a que la enfermedad inicia a menor edad en nuestra población o si son el resultado de un diagnóstico temprano adecuado, basado en un trabajo conjunto entre dermatólogos y estomatólogos.

En todos los casos se encontró afección conjunta en piel y mucosa bucal al momento de que los pacientes se presentaron a nuestro servicio, aunque en 65% de los casos las lesiones bucales fueron la manifestación inicial. La frecuencia de afección y la extensión de las lesiones de otras mucosas diferentes a las de boca fueron menores.

Debido al elevado número de casos en los que predominó la afección gingival fue necesario descartar otras enfermedades periodontales erosivas crónicas que pueden simular al pénfigo vulgar, tales como penfigoide y liquen plano.

El tiempo de evolución previo al diagnóstico presentó un intervalo de uno a ocho meses, lo que nos hace pensar en lo temprano que podría establecerse el diagnóstico, y por tanto se podría reducir el sufrimiento y los gastos excesivos debidos a un manejo inadecuado de la enfermedad.

En este estudio el diagnóstico se basó principalmente en las alteraciones clínicas, estudios de laboratorio y exámenes histopatológicos de las lesiones, ya que no se contó con estudios de anticuerpos antiepiteliales por inmunofluorescencia y/o ELISA, las cuales, aunque ciertamente son confirmatorias, no son indispensables cuando existe una correcta correlación clínico-patológica de los hallazgos registrados en nuestros casos.

La respuesta terapéutica en general fue buena, tal vez porque se atendieron adultos jóvenes, sin enfermedades sistémicas concomitantes, en quienes los efectos secundarios de los medicamentos fueron superados sin mayores problemas. Además, se emprendió un tratamiento antimicótico tópico para prevenir o eliminar candidiasis, principalmente en los casos con lesiones orales extensas que requirieron la aplicación de esteroide tópico dos o tres veces al día por periodos largos (ocho casos).

Es de llamar la atención el hecho de que sólo en un caso se utilizó como tratamiento profiláctico la isoniacida, en dosis de 100 mg/día, para evitar la posible activación de un foco fímico, padecimiento relativamente frecuente en nuestra población. El uso de ciclofosfamida (cuatro casos) no presentó complicaciones ya que se utilizó de forma temporal y complementaria al uso de esteroides. Quince pacientes fueron tratados inicialmente con azatioprina en dosis de 100 mg/día, lo que hizo posible que gradualmente se redujera la dosis de esteroides.

Solamente en uno de los casos en que se utilizó prednisona se presentó como efecto colateral osteoporosis, ya que éste paciente se mantuvo con dosis de 80 mg/día durante un año.

Es frecuente observar persistencia de las lesiones bucales cuando las cutáneas ya han desaparecido, por lo que se recomienda usar esteroides tópicos de alta potencia^{13,20} que se pueden aplicar en aparatos tipo guarda oclusal para las lesiones de encía o en enjuagues en solución acuosa o en protectores de mucosa cuando se trata de lesiones diseminadas, lo que permite reducir progresivamente la dosis del corticosteroide sistémico. Los pacientes que requirieron hospitalización fueron aquellos que tuvieron lesiones muy extensas que ponían en riesgo la vida.

Se ha extendido la vigilancia de los pacientes hasta por nueve años, de ellos, cuatro casos no han recibido tratamiento durante un periodo de siete a nueve años, sin presentar reactivaciones de la enfermedad, cuatro pacientes sólo utilizan tratamiento tópico, sin presentar más lesiones desde hace tres años, y los nueve restantes con tratamiento sistémico tienen dosis mínimas para su control.

Conclusiones

En los servicios de estomatología y dermatología el pénfigo vulgar es una enfermedad poco frecuente. En este estudio predominaron las mujeres y la frecuencia que representan los adultos jóvenes (menores de 30 años) es mayor (12.6%) a la observada en otras series. La mucosa de la cavidad bucal y la piel son los sitios más comúnmente afectados; presenta una buena respuesta al tratamiento combinado con prednisona y azatioprina desde el inicio, y al uso de esteroides tópicos como medida de control local. El pronóstico actual de esta enfermedad en este grupo etario se considera mejor que el observado en población mayor, en la que la coexistencia de afecciones sistémicas diversas dificulta su manejo y tiende a agravar los efectos secundarios de los medicamentos empleados para su control.

REFERENCIAS

1. Vega Memije ME, Villatoro Ugalde V y Mosqueda Taylor A, *Pénfigo vulgar. Informe del manejo de 40 casos*. Dermatología Rev Mex 1998; 42 (6): 244-249.
2. Calebotta A, Cirocco A, Rodríguez MA y Sáenz AM, *Oral Pemphigus vulgaris antedating cutaneous lesions*, Derma Venez 2002; 40: 6-10.
3. Aldama A, Correa J, Rivelli V y Mendoza G, *Tipos y variantes de pénfigo en el Hospital Nacional de Paraguay. Revisión de 70 casos*, Med Cutan Iber Lat Am 2000; 28 (5): 242-247.
4. Micali G, Musumeci ML y Nasça MR, *Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily*, Int J of Dermatol 1998; 37: 197-200.
5. Firth N, Rich A, Varigos G y Reade PC, *Oral pemphigus vulgaris in young adults*, Int J of Dermatol 1991; 30 (5): 352-356.
6. Scully C y Challacombe SJ, *Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management*, Crit Rev Oral Biol Med 2002; 13(5): 397-408.
7. Amrinder J, Kanwar y Surrinder Kaur, *Pemphigus in children*, Int J of Dermatol 1991; 30: 343-346.
8. Brenner S, Tur E, Shapiro J, Ruocco V, D'Avino M, Ruocco E, Tsankov N, Vassileva S, Drenovska K, Brezoev PM, Branadas A, González MJ, Grant Anhalt N, Ramos H, Silva M, Teixeira Pinto K y Miranda MF, *Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire*, Int J of Dermatol 2001; 40: 562-569.
9. Olivares LM, Pizzariello GEA, Starck F, Jaled M y Restito EJ, *Estudio retrospectivo de pacientes con pénfigo, en un periodo de diez años*, Dermatol Argent 1998; 1: 27-32.
10. Weston WL, Morelli JG y Huff JK, *Misdiagnosis, treatments, an outcomes in the immunobullous diseases in children*, Pediatric Dermatol 1997; 14 (4): 264-272.
11. Herbst A y Bystryń J, *Pattern of remission in pemphigus vulgaris*, J Am Acad Dermatol 2000; 42: 422-427.
12. Bezold G, Sander CA, Flaig MJ, Peter RU y Messer G, *Lack of detection of human herpesvirus (HHV)-8 DNA in lesional skin of German pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus patients*, J Invest Dermatol 2000; 114: 739-741.
13. Ioannides D, Chrysomallis F y Bystryń JC, *Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus*, Arch Dermatol 2000; 136: 868-872.
14. Camacho Alonso F, López Jornet P y Bermejo Fenoll A, *Pemphigus vulgaris. A presentation of 14 cases and review of the literature*, Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005; 10: 282-288.
15. Black M, Mignogna MD y Scully C, *Pemphigus vulgaris*, Oral Diseases 2005; 11: 119-130.
16. Rosenberg FR, Sanders S y Nelson CT, *Pemphigus. A 20 year review of 107 patients treated with corticosteroids*, Arch Dermatol 1976; 112: 962-970.
17. Razzaque AA y Salm M, *Juvenile pemphigus*, J Am Acad Dermatol 1983; 8: 799-807.
18. Graff, Lonnevig y Kaaman, T *Juvenile pemphigus vulgaris*, Acta Pediatric Scand 1991; 80: 262-265.
19. Hahn K, Kippes W, Amagai M, Rzany B, Broker EB y Zillikens D, *Clinical aspects and immunopathology in 48 patients with pemphigus*, Hautarzt 2000; 51 (9): 670-677.
20. Claude B y Rudolph JL, *Pemphigus*, The Lancet, 2005; 366: 61-67.
21. Beutner EH y Chorzelski TP, *Studies on etiologic factors in pemphigus*, J. Cutaneous Pathology. 1976; 3: 67-74.
22. Weinberg MA, Insler MS y Campen RB, *Mucocutaneous features of autoimmune blistering diseases*, Oral Surg, Oral Med, Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84: 517-534.
23. Bezold G, Sander CA, Flaig MJ, Peter RU y Messer G, *Lack of detection of human herpesvirus (HHV)-8 DNA in lesional skin of German pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus patients*, J Invest Dermatol 2000; 114: 739-741.
24. Mignogna MD, Lo Muzio L, Galloro G, Satriano RA, Ruocco V y Bucci E, *Oral pemphigus: clinical significance of esophageal involvement: report of eight cases*, Oral Surg, Oral Med, Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84: 179-184.
25. Parlowky T, Welzel J, Amagai M, Zillikens D y Wygold T, *Neonatal pemphigus vulgaris: IgG4 autoantibodies to desmoglein 3 induce skin blisters in newborns*, J Am Acad Dermatol 2003; 48 (4): 623-625.
26. Thivolet J, *Pemphigus: past, present and future*, Dermatol 1994; 189 (suppl 2): 26-29.
27. Vega Memije ME, Sáez de Ocariz M, Cortés M, Franco R, Domínguez-Soto L y Granados Arriola J, *Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo*, Gac Med Méx 2001; 137 (6): 535-540.
28. Contran RS, Kumar V, Robbins SL. "La piel, pénfigo vulgar". En Robbins SL, *Patología estructural y funcional*, 6ª ed., McGraw-Hill-Interamericana, Madrid, 2000, 1289-1330.
29. Lever WF y Schaumburg-Lever Gundula, *Treatment of pemphigus vulgaris*, Arch Dermatol 1984; 120: 44-47.