

THERAPEUTIC MODALITIES AND COURSE OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE PEMPHIGUS (AP) TREATED AT THE CLINIC OF DERMATOVENEROLOGY IN THE PERIOD 2013-2018

TERAPIJSKI MODALITETI I TOK BOLESTI KOD PACIJENATA SA AUTOIMUNSKIM PEMFIGUSOM LEČENIM NA KLINICI ZA DERMATOVENEROLOGIJU 2013-2018. GODINE

Šućro Madžgalj¹, Dragana Jakovljević¹, Dubravka Živanović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Klinički centar Srbije, Klinika za dermatovenerologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: sucrovski@gmail.com

Abstract

Introduction: Autoimmune pemphigus (AP) is one of the most severe dermatologic diseases. AP belongs to the group of organ-specific autoimmune disorders, with autoantibodies directed against cell- surface antigens on keratinocytes, mostly desmogleins. Three main types of AP have been described, depending on the clinical and histopathological features and the different target antigens: Pemphigus vulgaris (PV), Pemphigus foliaceus (PF), each with its own subtypes and paraneoplastic pemphigus (PNP). The clinical course and prognosis of AP depend on its subtype, therapeutic modalities and their side effects. The main goal of the treatment is to achieve and maintain remission without any systemic therapy or with minimal therapeutic doses (“maintenance therapy”).

Aim: A retrospective study of hospitalized patients with various forms of AP, analysis of clinical course and evaluation of therapeutic modalities employed.

Material and methods: A total of 158 inpatients with diagnosed AP, admitted to the Clinic of Dermatovenerology, Clinical Centre of Serbia, from 2013 to 2018, with a subsequent follow-up of 6 to 12 months, were included in this study. Demographic and clinical data as well as treatment approaches were analyzed using descriptive and analytic statistics.

Results: The most common subtype encountered was PV (72.15%); in the largest number of patients (46.84%) the disease occurred between ages 39-59. Conventional corticosteroid treatment was most frequently used (67.41%), along with azathioprine (66.86%) as the most common immunosuppressive drug. In 60.8% of patients no side effects or disease complications were recorded. During the follow-up, at the end of 2018, 48.1% of patients achieved remission.

Conclusion: We have shown a high incidence of PV. Treatment approaches used in our patients were in accordance with the pemphigus subtype and course of the disease. A significant number of patients achieved clinical remission.

Keywords:

pemphigus,
therapeutic modality,
clinical course,
side effects

Sažetak

Uvod: Autoimunski pemfigus (AP), jedno od najtežih dermatoloških oboljenja, pripada grupi organ-specifičnih autoimunskih bolesti kod kojih su autoantitijela usmjerena prema adhezivnim molekulima na površini keratinocita, uglavnom dezmozogleinima. Na osnovu ciljnih antigena, kliničkih i histopatoloških karakteristika, AP se dijeli u tri glavne grupe: Pemphigus vulgaris (PV), Pemphigus foliaceus (PF), svaki sa svojim varijantama, i paraneoplastični pemfigus (PNP). Tok i prognoza AP zavisi od podvrste pemfigusa, terapijskih modaliteta i neželjenih efekata istih. Glavni cilj terapije jeste postizanje i održavanje kliničke remisije uz potpunu obustavu lijekova ili makar uz minimalne terapijske doze („terapija održavanja“).

Cilj: Retrospektivna studija hospitalno liječenih pacijenata sa različitim formama AP, evaluacija korišćenih terapijskih modaliteta i analiza toka bolesti.

Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 158 hospitalno liječenih pacijenata sa dijagnozom autoimunskog pemfigusa, Klinike za dermatovenerologiju KCS, u periodu 2013. - 2018. godine i naknadnim periodom praćenja od 6 - 12 mjeseci. Analizirani su demografski i klinički parametri, kao i terapijski pristup. Korišćene su deskriptivne i analitičke (grafičko i tabelarno prikazivanje podataka, mjere centralne tendencije, varijabiliteta i korelacije) statističke metode.

Rezultati: Najučestalija forma bio je PV (72,15%); najveći broj pacijenata (46,84%) oboljevao je u uzrastu 39 - 59 godina. Najčešće je korišćena konvencionalna kortikosteroidna terapija (67,41%), a najčešće korišćen imunosupresiv bio je azatioprin (66,86%). Bez komplikacija liječenja/ oboljenja bilo je 60,8% pacijenata. U periodu praćenja, na kraju 2018. godine, 48,1% pacijenata je bilo u remisiji.

Zaključak: Pokazali smo visoku učestalost PV. Terapijski pristup kod naših pacijenata u skladu je sa formom AP i tokom bolesti. Klinička remisija je postignuta kod značajnog broja pacijenata.

Ključne reči:

pemfigus,
terapijski modalitet,
tok bolesti,
neželjeni efekti

Uvod

Autoimunski pemfigus (AP) je teška, hronična, autoimunska, bulozna dermatoza koja se manifestuje stvaranjem plikova na koži i sluznicama. Autoantitijela su usmjerena prema komponentama međucelijskih spojeva (dezmozomima), što rezultira akantolizom (gubitkom adhezije među keratinocitima) (1,2). AP je multifaktorsko oboljenje, a rizik razvoja bolesti zavisi od genetske predispozicije i interakcije različitih faktora iz spoljašnje sredine (3,4). Uobičajena je podela autoimunskog pemfigusa u dvije grupe u zavisnosti od nivoa rascjepa - *pemphigus vulgaris* (PV) i *pemphigus foliaceus* (PF), svaki sa svojim varijantama (2). Paraneoplastični pemfigus se karakteriše varijabilnom kliničkom slikom i simptomatologijom u odnosu na klasične forme pemfigusa (2). Ukoliko se pravovremeno i pravilno ne liječi, ishod oboljenja iz grupe AP može da bude fatalan. Opšti cilj lečenja je postizanje i održavanje remisije i prevencija recidiva, kao i poboljšanje kvaliteta pacijentovog života i sprječavanje neželjenih reakcija na lijek. Kao definitivni terapijski cilj identifikovane su dvije tačke: 1) potpuna remisija (minimum 2 mjeseca) bez terapije (remisija *OFF treatment*), definisana kao odsustvo svih lezija na koži i sluznicama dok je pacijent bez terapije, 2) potpuna remisija na terapiji (remisija *ON treatment*), definisana kao odsustvo svih lezija dok je pacijent na minimalnoj terapiji, tzv. dozi održavanja (≤ 10 mg prednizona i/ ili minimalne adjuvantne terapije - polovina doze od one definisane za neadekvatan odgovor) (5). Recidiv se definiše pojavom tri i više novih lezija mjesečno koje ne epitelizuju

spontano tokom jedne nedjelje, ili širenjem postojećih lezija kod pacijenata koji su postigli stabilnu kontrolu bolesti (5). Sistemski kortikosteroidi (KS) su i dalje terapija izbora oboljenja iz grupe AP, bilo konvencionalna KS terapija, pulsna KS terapija ili pulsna KS terapija po DCP protokolu (deksametazon - ciklofosfamidni puls) (6).

Uprkos njihovom pleotropnom učinku, visoka kumulativna doza KS povezana je sa različitim komplikacijama (7). Stoga je primarni cilj liječenja indukcija remisije sa minimalnom mogućom kumulativnom dozom steroida. Zbog toga se u terapijske protokole uvode imunosupresivi koji imaju tzv „štedeći efekat“ (8). Prema preporukama liječenja, u prvoj liniji terapije, od KS „štedeće“ terapije, uz KS, najčešće se koriste mikofenolat mofetil (MMF), a potom azatioprin; posljednjih godina prednost se daje MMF zbog manje toksičnosti (9,10). Zbog sporijeg postizanja terapijskog efekta, oba lijeka se kao monoterapija mogu davati samo u blažim formama AP (11). Kao alternativna terapijska opcija koriste se i ciklofosamid (zbog brojnijih neželjenih efekata uglavnom se daje za rezistentne oblike AP) (10); metotreksat, mada se, na osnovu dostupnih podataka, sugeriše se da nije efikasan kod pacijenata sa PV (8,10); ciklosporin (zabilježene su veće komplikacije kombinovane terapije KS i ciklosporina) (10,12); dapson, gdje je profil neželjenih efekata dozno zavisian, i reverzibilan (10).

Kod refrakternih i rezistentnih formi AP, intraveniski imunoglobulini (IVIg) i plazmafereza, sa ili bez kombinacije sa KS i/ili drugim imunosupresivom, su se pokazali dobrim terapijskim izborom u indukciji remisije, sa manje neželjenih efekata u odnosu na prethodno navedene

(10,13,14). Rituximab, monoklonalno anti CD20 antitijelo se preporučuje u terapiji rezistentnih formi AP, a zbog zadovoljavajućeg terapijskog uspeha, prema evropskim preporukama indikovano je kao terapija izbora uz KS (15).

Cilj naše studije bio je da kroz retrospektivni prikaz različitih varijabli ustanovimo najčešće terapijske modalitete korišćene u lečenju pacijenata sa autoimunskim pemfigusom, kao i analiza toka i ishoda oboljenja.

Materijal i metode

Sprovedena je retrospektivna studija kojom su obuhvaćeni svi hospitalno liječeni pacijenti sa autoimunskim pemfigusom Klinike za dermatovenerologiju KCS, u periodu od 2013 - 2018. godine. U obzir su uzeti samo pacijenti sa AP, kod kojih je oboljenje potvrđeno imunopatološkim i histopatološkim nalazom. Podaci o pacijentima su prikupljeni iz medicinskih istorija bolesti i iz postojeće elektronske medicinske baze podataka Klinike za dermatovenerologiju. Naknadni period praćenja pacijenata obuhvaćen istraživanjem iznosio je 6-12 mjeseci. Za svakog oboljelog korišćeni su podaci o polu, uzrastu oboljevanja, formi pemfigusa (PV, sa svojim podtipovima- *pemphigus mucosae* (PM), mukokutani pemphigus (MKP) i *pemphigus vegetans*, PF, PNP, IgA pemphigus, *Pemphigus herpetiformis*, *Pemphigus erythematodes* (PE)). Korišćeni su i podaci o terapijskim modalitetima koji su sprovedeni kod pacijenata i podaci o toku bolesti.

Statistička analiza podataka izvršena je primjenom programa SPSS 17,0 (engl. *Statistical Package for Social Sciences, SPSS incorporation Chichago, USA*). U statističkoj analizi korišćena je deskriptivna statistika: apsolutni brojevi, min i max vrednosti, medijana (M) i interkvartilni opseg (IQR 25 - 75). Od statističkih metoda korišćeni su i Spirmanov test korelacije rangova, i izračunavanja mjera centralne tendencije i varijabiliteta. U testovima vjerovatnoće, p vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnim.

Rezultati istraživanja prikazani su tabelarno i grafički.

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 158 pacijenata, 73 muškarca (46,2%) i 85 žena (53,8%) (tabela 1), odnosno odnos M:Ž je 1:1,6.

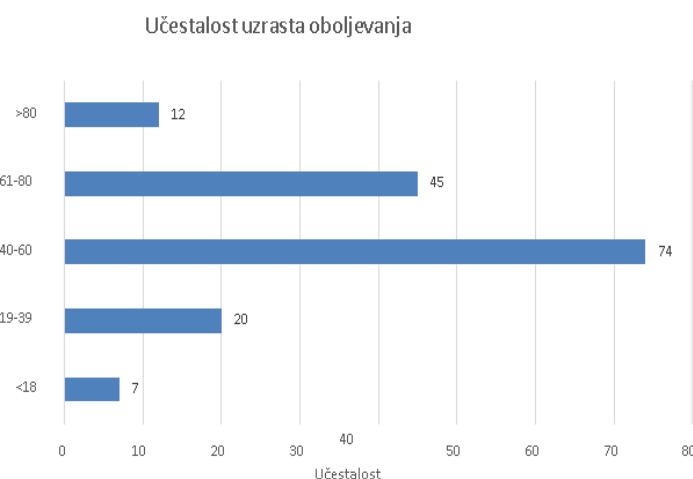
Najveći broj pacijenata sačinjavala je subgroupa uzrasta oboljevanja 40 - 60 godina (46,84%), potom podgrupa uzrasta 61 - 80 godina (28,48%) zatim 18 - 38 (12,66%). Bilo je 7,59% pacijenata u uzrasnoj grupi preko 80 godina, dok je najmanje bilo pacijenata mlađih od 18 godina (4,43%) (grafikon 1).

Najčešća dijagnostikovana forma pemfigusa bila je PV (72,78%), od toga 90,43% pacijenata sa MKP, 7,82% pacijenata sa PM, a 1,73% pacijenata sa *P. vegetans*. PF je bio zastupljen kod 18,98%, PE kod 3,80% pacijenata i ostali sporadični slučajevi IgA pemfigusa (1,90%), *P. herpetiformis*-a (1,27%) i PNP-a, takođe 1,27% (grafikon 2).

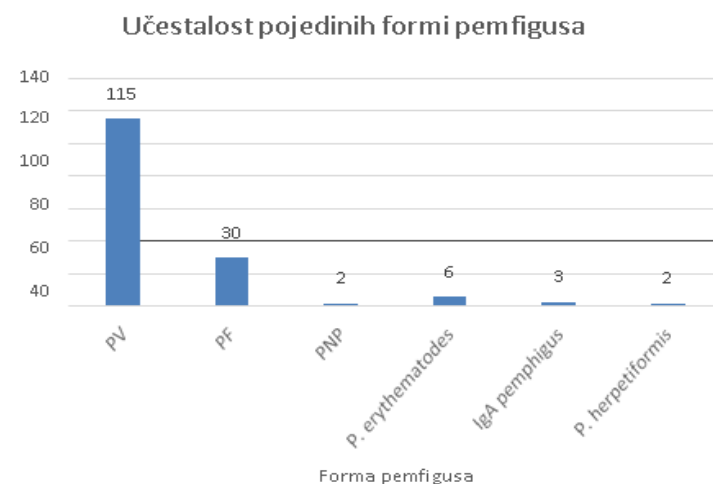
Tabela 1. Prikaz apsolutnog broja ispitanika i procenta varijabli grupisanih na osnovu pola i vrste pemfigusa.

	N	%
Pol		
Muški	73	43,2
Ženski	85	56,8
Vrsta pemfigusa		
PV	115	72,78
MKP	104	90,43
PM	9	7,82
<i>P. vegetans</i>	2	1,73
PF	30	18,98
PNP	2	1,27
PE	6	3,80
IgA	3	1,90
<i>P. herpetiformis</i>	2	1,97

PV- *Pemphigus vulgaris*, MKP- mukokutani PV, PM- *Pemphigus mucosae*, PNP- paraneoplastični pemfigus, PF- *Pemphigus foliaceus*



Grafikon 1. Prikaz učestalosti uzrasta oboljevanja.



Grafikon 2. Prikaz učestalosti pojedinih formi pemfigusa. Od 115 pacijenata sa PV, 9 je imalo PM, 104 pacijenta MKP, dok su 2 pacijenta imala *P. vegetans*.

U najvećem broju slučajeva primenjivana je konvencionalna KS terapija (99 pacijenata, 62,65%). Kod 35 (22,15%) primenjivana je pulsna KS, a kod najmanjeg broja pacijenata (24 pacijenta, 15,18%) kombinacija pulsne i konvencionalne KS (**grafikon 3**).

Na **grafikonu 4** je prikazana učestalost pojedinih terapijskih modaliteta gdje je pokazano da je, kao što je gore navedeno, najviše bila zastupljena konvencionalna KS terapija, a najmanji broj pacijenata lečen je pulsnom KS terapijom po DCP protokolu.

Samo KS terapija, bez imunosupresiva primjenjivana je kod 14,79% pacijenata, što zbog prethodno zabilježenih komplikacija i neželjenih efekata, što zbog starije uzrasne grupe odnosno bolesti niskog stepena aktivnosti.

Azatioprin je bio najčešće korišćen imunosupresiv (68,63%), zatim ciklofosfamid (5,32%), dok je značajno manji broj pacijenata liječen dapsonom (4,14%), metotreksatom (3,55%), ciklosporinom (2,36%) ili kombinacijom IVIg-a i plazmafereze (1,18%). (**grafikon 5**)

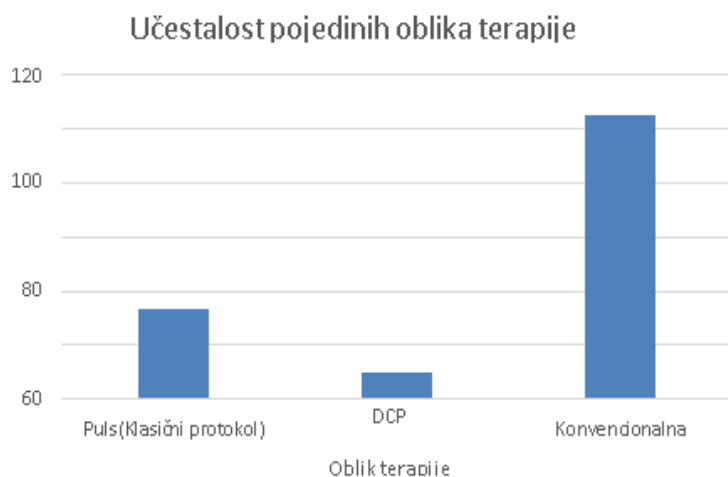
Različite komplikacije su sa različitom učestalošću zabeležene kod pacijenata. Na **tabeli 2** prikazane su vrste

komplikacija kod pojedinih pacijenata. Najveći broj pacijenata bio je bez komplikacija (60,8%), kod 9,3% došlo je do razvoja toksične (medikamentozne) lezije jetre, dok su sljedeće po učestalosti bile citopenije (5,6%). Reaktivacija psihoze i gljivične infekcije (kože, sluzokoža) zabeležene su sa podjednakom učestalošću- 4,3%. Razvoj jatrogenog diabetesa zabeležen je kod 3,7% pacijenata. Ostale komplikacije su zabilježene u znatno manjem procentu.

Na kraju perioda istraživanja i u daljem periodu praćenja, remisija je postignuta kod 48,1% pacijenata. Od

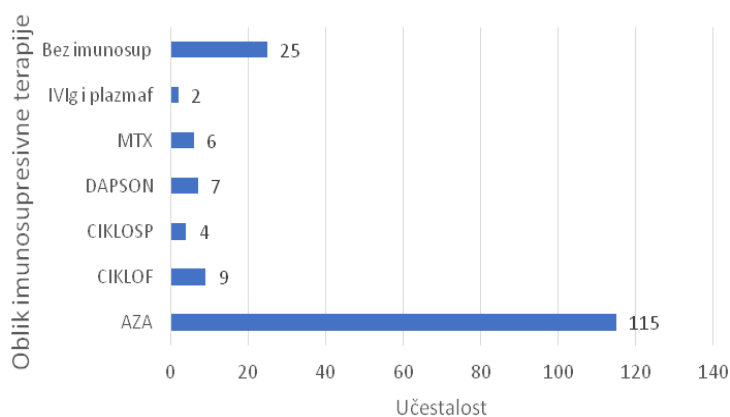


Grafikon 3. Tortasti dijagram prikaza zastupljenosti pojedinih oblika terapije.



Grafikon 4. Prikaz učestalosti i apsolutnog broja zastupljenosti pojedinih oblika terapije.

Učestalost oblika imunosupresivne terapije



Grafikon 5. Prikaz zastupljenosti pojedinih oblika imunosupresivne terapije

Tabela 2. Tabelarni prikaz vrste komplikacije, apsolutnog broja komplikacija razvijenih kod pacijenata i njihov procent.

Komplikacije	Broj komplikacija	%
Akne	3	1,8
Laesio hepatitis	15	9,3
Gljivične infekcije	7	4,3
Psihoza	7	4,3
Kušingov sindrom	3	1,8
GIT- tegobe	2	1,2
Diabetes mellitus	6	3,7
Citopenije (anemije i leukopenije)	9	5,6
Sepsa	3	1,8
Ulkus, hronični gastritis	3	1,8
Alopecija	1	0,6
Disorsdo gl. adrenalis	1	0,6
Medikamentozni glaukom	1	0,6
Methemoglobinemija na dapson	1	0,6
Trnjenje i perutanje	1	0,6
Strije	1	0,6
Bez komplikacije	98	60,8

Tabela 3. Prikaz apsolutnog broja i procenta pojedinih varijabli grupisanih na osnovu toka bolesti.

Tok bolesti	N	%
Remisija*	76	48,10
Remisija NA terapiji	59	37,34
Remisija BEZ terapije	17	10,76
Recidiv	44	27,82
Novooboljeli	8	5,06
Izgubljeni iz daljeg praćenja	20	12,66
Umrli	10	6,33

*Odnosi se na remisiju na kraju 2018. godine.

toga, 59 (37,34%) pacijenata je bilo u remisiji na terapiji održavanja, a 17 (10,76%) u remisiji bez ikakve terapije (**tabela 3**).

Iz daljeg praćenja izgubljeno je 12,66% pacijenata. Do smrtnog ishoda je došlo kod 10 pacijenata (6,33%), od toga kod 3 pacijenta tokom perioda istraživanja, vjerovatno kao posledica komplikacija same bolesti/ lečenja. Dalje, u periodu praćenja bilo je 8 (5,06%) novooboljelih pacijenata (pacijenti su oboljeli krajem 2017. godine, i u periodu praćenja vodili su se kao novoboleli). Kod 27,82% pacijenata tokom istraživanja došlo je do recidiva oboljenja, nakon kraćeg ili dužeg perioda kliničke remisije (**tabela 3**).

Diskusija

Cilj istraživačkih napora u okviru AP je razvijanje efikasnog terapijskog modaliteta koji bi omogućio kontrolisanje oboljenja, brzo postizanje i održavanje stabilne kliničke remisije i smanjenje komplikacija terapije.

AP je globalno različito zastupljen među ženama i muškarcima. U zavisnosti od ispitivane populacije, odnos M:Ž se kreće od 1:1 - 1:2,25 (2,16,17). U našem istraživanju postoji nešto veći broj žena u odnosu na muškarce (M:Ž = 1:1,16), bez nivoa statističke značajnosti, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja (2).

AP se klasifikuje u tri glavne kategorije: PV, PF, svaki sa svojim podgrupama i PNP (2). PV i PF su dva najčešća zabilježena podtipa pemfigusa u našoj studiji (72,78% pacijenata sa PV i 18,98% sa PF), što je u skladu sa drugim istraživanjima (2,16,17). Ostale forme AP se javljaju u značajnije manjem procentu (17), kao što je bilo i u našoj studiji.

Prosječni uzrast oboljevanja pacijenata od PV u ovom istraživanju iznosio je 57 godina, slično prosječnoj starosti oboljevanja od PV kao i u zemljama Balkanskog poluostrva i drugim evropskim zemljama (17). Najveći broj pacijenata oboljevaao je u petoj (46,84%) i šestoj (28,48%) deceniji, slično dosadašnjim istraživanjima (2,17). Zanimljivo je što u najmlađem uzrastu dominirao PE, odnosno u najstarijoj uzrasnoj kategoriji postojali su samo PV i PF.

Kao što je navedeno, sistemski KS se smatraju terapijom izbora za AP. Zbog visoke kumulativne doze KS, javljaju se različite komplikacije. Iako nema još dovoljno dokaza da je pulsni KS modalitet superiorniji u odnosu na konvencionalnu KS terapiju kod većine slučajeva AP, prvenstveno PV-a (7,10), dosadašnja iskustva ukazuju da je pulsna KS terapija naročito korisna za brzu kontrolu bolesti kod pacijenata sa teškim i rezistentnim formama pemfigusa, posebno u slučaju refraktarnosti na visoke oralne doze KS (14,16). Pulsna terapija po DCP protokolu se više decenija sprovodi za liječenje teških formi PV, posebno u zemljama sa visokom incidencijom oboljenja i težim kliničkim formama bolesti (18,19), mada nije terapija izbora prema evropskim preporukama liječenja (20). U našem istraživanju, pokazali smo da je najčešće korišćena konvencionalna, ređe pulsna KS, a najmanji broj pacijenata je liječen pulsnom terapijom po DCP protokolu, slično kao i u drugim evropskim zemljama i shodno preporukama (20,21). Isto tako, u cilju stabilizacije bolesti ili zbog rezistentnog toka ili smanjenja neželjenih efekata terapije, pacijentima je potrebno ordinirati više terapijskih modaliteta (8,10,14,20), što je bio slučaj i u našem istraživanju gde je najveći broj pacijenata tretiran sa dva terapijska modaliteta, a najmanji broj pacijenata sa 3 ili više modaliteta.

Konvencionalna KS terapija je bila podjednako zastupljena kod svih uzrasnih grupa, i kod svih podtipova AP, dok su kombinacija pulsne i konvencionalne KS terapije statistički značajno manje bile zastupljene kod graničnih, vulnerabilnih grupa (najstarija i najmlađa populaciona grupa), što govori u prilog implementaciji strategija personalizovane medicine i holističkog pristupa.

Najčešće korišćen imunosupresiv kod naših pacijenata bio je azatioprin, kod 66,86%, što je opet u skladu sa terapijskim preporukama (20,21). IVIg i plazmafereza su ordinirani kod manjeg broja pacijenata sa refrakternim formama PV, što je u skladu sa drugim istraživanjima (10,14,20,21). Dapson je u našem istraživanju četvrti po učestalosti, što je u skladu sa rezultatima dosadašnjih istraživanja, s obzirom da je u ordiniran kod pacijenata sa *P. herpetiformisom*. Takođe, MMF nije korišćen u terapiji naših pacijenata iako se prema preporukama MMF daje prioritet u odnosu na azatioprin. To se može objasniti činjenicom da se MMF ne nalazi na Listi lijekova koji se finansiraju iz sredstava zdravstvenog osiguranja za liječenje PV i pacijenti ga moraju sami nabavljati, što zbog cijene lijeka nije bilo moguće.

Kao što je napomenuto, cilj liječenja je postizanje stabilne remisije i sprječavanje recidiva tj. sveukupna kontrola bolesti. U našem istraživanju, kod najvećeg broja pacijenata nisu zabilježene komplikacije. Rjeđe zabilježene komplikacije su u skladu sa očekivanim i slične kao i u drugim istraživanjima (8-11,14,15,18,19). Najveći broj komplikacija bile su posledica KS terapije, dok malom broju komplikacija, s obzirom na multiple terapijske modalitete i zajedničke profile neželjenih efekata KS i imunosupresivne terapije, nije se mogao jasno definisati uzrok. Zabeležena je i izuzetno rijetka komplikacija - trnjenje i perutanja kod jednog pacijenta starosne dobi od tri godine tretiranog

dapsonom. Najteža zabeležena komplikacija sa smrtnim ishodom bila je sepsa kod 3 pacijenta. Kod skoro polovine pacijenata (48,1%) postignuta je remisija duža od 6 meseci (nakon varijabilne dužine lečenja). Od toga, 10,76% pacijenata su bez ikakve terapije (remisija *off treatment*)

Zaključak

Našom studijom smo potvrdili već dokazanu najveću učestalost PV u odnosu na druge forme AP, pokazali smo da je terapijski pristup oboljelima bio u skladu sa formom AP i kliničkim tokom oboljenja. Takođe, pokazali smo minimalan broj zabilježenih komplikacija kao i postignutu remisiju dužu od 6 mjeseci kod značajnog broja pacijenata.

Literatura

1. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). Clin Dermatol 2011; 29: 432-6.
2. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22: 1478-96.
3. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. Clin Dermatol 2013; 31:374-81.
4. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. Clin Dermatol 2011; 29:455-7.
5. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus J Am Acad Dermatol. 2008; 58:1043-6
6. Mimouni D, Nousari CH, Cummins DL, Kouba DJ, David M, Anhalt GJ. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris, J Am Acad Dermatol 2003; 49:1059-62
7. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. Respir Med 2009; 103:975-94.
8. Meurer M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. Clin Dermatol 2012; 30:78-83.
9. Vyas N, Patel NS, Cohen GF. Mycophenolate mofetil as a first-line steroid-sparing agent in the treatment of pemphigus vulgaris. J Drugs Dermatol 2013; 12:210-16.
10. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. Clin Dermatol 2012; 30:84-94.
11. Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, Davatchi F, Balighi K, Esmaili N. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris, J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27:1285-92.
12. Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J, Labecka H, Cwikla J, Natowska U, et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (cyclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris, Am J Clin Dermatol 2007; 8:85-92.
13. Kawakami T, Koga H, Saruta H, Ueda A, Inoue Y, Soma Y, et al. Four mild but refractory cases of pemphigus foliaceus successfully treated with intravenous immunoglobulin. J Dermatol 2013; 40:869-73.
14. Tavakolpour S. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments? Int Immunopharmacol 2017; 53:133-42.
15. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. Lancet 2017; 389:2031-40.
16. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. Crit Rev Oral Biol Med 2002; 13:397-408.
17. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995). Int J Dermatol 2000; 39:104-8.
18. Kanwar AJ, Kaur S, Thami GP. Long-term efficacy of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. Dermatology 2002; 204:228-31.
19. Saha M, Powell AM, Bhogal B, Black MM, Groves RW. Pulsed intravenous cyclophosphamide and methylprednisolone therapy in refractory pemphigus. Br J Dermatol 2010; 162:790-7
20. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz Luis A, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol 2018, doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
21. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves R.W, Hampton PJ, Mohd Mustapa M, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. Br J Dermatol 2017; 177:1170-201.