

Penfigoide de mucosas: manifestaciones clínicas y tratamiento con corticoides, dapsona y ciclofosfamida en cinco pacientes

Agustín España, Julio del Olmo, Miren Marquina, Secundino Fernández, Carlos Panizo y Miguel Maldonado

Servicio de Dermatología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España.

Resumen.—*Introducción.* El penfigoide cicatrizal incluye varios procesos que se caracterizan por la presencia de ampollas subepidérmicas, y que afectan las mucosas y más raramente a la piel. En la actualidad es más aceptado el término de penfigoide de mucosas (PM) que otros nombres utilizados anteriormente, ya que no definen con claridad el espectro tan amplio que presenta esta enfermedad. El PM puede producir disfunciones importantes, principalmente en las mucosas. Por lo tanto, es necesario realizar un diagnóstico de la enfermedad lo antes posible, con el fin de instaurar pronto el tratamiento inmunosupresor sistémico.

Material y métodos. Presentamos nuestra experiencia en 5 pacientes con PM. Analizamos las manifestaciones clínicas y la respuesta al tratamiento inmunosupresor durante su curso evolutivo.

Resultados. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 41 y 69 años. La localización más frecuente de las lesiones fue la mucosa oral (80%) y la mucosa ocular (80%), seguido de mucosa faríngea (60%), mucosa laríngea (40%), piel (40%), mucosa anal (20%) y mucosa genital (20%). Tres pacientes recibieron corticoides sistémicos, dapsona y ciclofosfamida y, en uno, además se asociaron varias sesiones de plasmaféresis; un paciente se controló con corticoides tópicos y dapsona.

Conclusiones. Muchos de los pacientes con PM pueden presentar complicaciones secundarias graves. Por este motivo, es necesario confirmar pronto el diagnóstico e instaurar el tratamiento adecuado lo antes posible. La asociación de corticoides, dapsona y ciclofosfamida es una combinación que ofrece muy buenos resultados.

Palabras clave: penfigoide cicatrizal, penfigoide de mucosas, enfermedades ampollas subepidérmicas.

MUCOUS MEMBRANE PEMPHIGOID: CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT WITH CORTICOSTEROIDS, DAPSONE AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN 5 PATIENTS

Abstract.—*Introduction.* Cicatricial pemphigoid includes several processes which are characterized by the presence of subepidermal bullae, and which affect the mucous membranes and, more rarely, the skin. At present, the term mucous membrane pemphigoid (MMP) is more accepted than other names used in the past, as they do not clearly define the broad spectrum presented by this disease. MMP can cause significant dysfunctions, primarily in the mucous membranes. Therefore, it is necessary to diagnose the disease as soon as possible, in order to quickly initiate systemic immunosuppressive treatment.

Material and methods. We present our experience with 5 patients with MMP. We analyze the clinical manifestations and the response to immunosuppressive treatment during the evolution of the disease.

Results. The patients were aged 41 to 69 years. The most frequent location of the lesions was the oral mucosa (80%) and the ocular mucosa (80%), followed by the pharyngeal mucosa (60%), laryngeal mucosa (40%), skin, anal mucosa (20%) and genital mucosa (20%). Three patients received systemic corticosteroids, dapsone and cyclophosphamide, and several sessions of plasmapheresis were also associated in one patient. One patient was controlled with topical corticosteroids and dapsone.

Conclusions. Many patients with MMP can present with severe secondary complications. For this reason, the diagnosis must be confirmed quickly and the appropriate treatment started as soon as possible. The association of corticosteroids, dapsone and cyclophosphamide is a combination that gives very good results.

Key words: cicatricial pemphigoid, mucous membrane pemphigoid, subepidermal bullous diseases.

INTRODUCCIÓN

El penfigoide cicatrizal es un grupo heterogéneo de enfermedades ampollas de las membranas mucosas, y más raramente de la piel, mediadas por autoanticuerpos dirigidos frente a proteínas constitutivas de la

unión dermoepidérmica^{1,2}. Este grupo de procesos se ha denominado con distintos nombres, como penfigoide benigno de mucosas, penfigoide ocular y penfigoide oral. No obstante, en ocasiones las lesiones no son benignas produciendo gran morbilidad en el paciente, y no siempre afectan a la mucosa oral o a la mucosa ocular. Por este motivo, recientemente Chan et al³ han propuesto que este grupo de procesos deberían denominarse *penfigoide de mucosas* (PM).

Una de las complicaciones más importantes observadas en pacientes con PM es la aparición de cicatrices que, dependiendo de la localización, producirán dis-

Correspondencia: Agustín España. Servicio de Dermatología. Clínica Universitaria de Navarra. Apto. 4209. 31080 Pamplona. España. aespana@unav.es

Recibido el 24 de diciembre de 2004.
Aceptado el 20 de abril de 2005.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES CUTÁNEAS Y MUCOSAS DE LOS PACIENTES

Caso n.º	Sexo/ edad	Localización de las lesiones													Tratamiento
		Piel	Ocular	Lesiones en mucosa oral						Nasal	Faringea	Laríngea	Anal	Genital	
				Gingiva	Yugal	Paladar	Alveolar	Lengua	Labios						
1	M/60	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	CT + DP
2	V/41	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	CS + PF + DP + CF
3	V/46	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	CS + DP + CF
4	V/63	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CS + DP + CF
5	M/69	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	CS + DP + CF

V: varón; M: mujer; CT: corticoides tópicos; DP: dapsona; CS: corticoides sistémicos; PF: plasmaféresis; CF: ciclofosfamida en bolo.

funciones importantes, como las observadas en la mucosa ocular, mucosa genital, laringe o esófago. Por este motivo, se debe utilizar en ocasiones medicación sistémica inmunosupresora, como corticoides, azatioprina, ciclofosfamida o inmunoglobulinas intravenosas^{4,6}, aunque en algunos casos la enfermedad progresa a pesar de estos tratamientos. En ocasiones estos tratamientos se han complementado con la realización de plasmaféresis, con resultados satisfactorios⁷.

Presentamos nuestra experiencia en 5 pacientes con PM, en los que la administración de dapsona y dosis medias de prednisona, junto a bolos de ciclofosfamida produjo una mejoría satisfactoria permanente de los pacientes. Con este trabajo, además, planteamos la estrategia terapéutica que debería seguirse en pacientes con PM, dependiendo de las manifestaciones clínicas en cada caso. Este tratamiento debe realizarse lo antes posible, con el fin de evitar secuelas importantes e irreversibles en los pacientes.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Entre 1999 y 2003 atendimos en nuestro departamento de Dermatología a 5 pacientes afectados de PM. Las características inmunológicas de estos pacientes se incluyeron en un artículo anterior, detallando los hallazgos histológicos, de inmunofluorescencia y de biología molecular frente al BP180 en cada

caso⁸. Por este motivo, en este trabajo se revisa la evolución clínica observada después del tratamiento en cada uno de los pacientes. El resumen de las alteraciones clínicas de los 5 pacientes y de los tratamientos indicados se observa en la tabla 1.

Caso 1

Una mujer de 60 años tenía historia de erosiones y ampollas en encías y en mucosa yugal desde hacía varios años. La paciente había sido diagnosticada de herpes simple recidivante, sin mejorar con la administración de antivirásicos. En la exploración física la paciente presentaba eritema de encía superior e inferior, con aparición ocasional de ampollas (fig. 1). No presentaba lesiones en otras localizaciones. Los estudios realizados nos llevaron al diagnóstico de PM⁸. Inicialmente se pautó acetónido de triamcinolona al 0,1 % cuando la paciente tuviera los brotes. Aunque cada uno se controlaba, al ser éstos más frecuentes, se decidió pautar tratamiento con dapsona 100 mg/día (niveles de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa [G6PD] normales) junto a 800 mg/día de vitamina E. En la actualidad la paciente está asintomática y, aunque en alguna ocasión ha presentado mínimos brotes, suelen durar 2 o 3 días y desaparecen de manera espontánea. No ha presentado nuevas lesiones después de 5 años de seguimiento.

Caso 2

Un varón de 41 años fue remitido por su dentista con el diagnóstico de liquen de mucosa oral, desde hacía un año. Las lesiones le estaban produciendo molestias progresivas, con dificultad para comer y tragar. La aplicación de corticoides no produjo mejoría clínica de las lesiones. La exploración física reveló la presencia de eritema en encía superior e inferior con zonas erosivas (fig. 2). Además, en mucosa yugal se observaban también zonas erosivas. En el margen interno de mucosa conjuntival presentaba inyección leve, con áreas de fibrosis y sinequias incipientes (estadio II de Foster⁹) (fig. 3). La exploración de la mu-



Fig. 1.—Eritema en mucosa gingival asociado a ampollas (paciente 1).



Fig. 2.—Eritema y erosiones, con ampollas rotas localizadas en la mucosa gingiva inferior (paciente 2).



Fig. 3.—Ligera inyección conjuntival con fibrosis incipiente en mucosa conjuntival (estadio II de Foster) (paciente 2).

cosa faríngea reveló eritema y erosiones en esta localización. Los hallazgos clínicos y los estudios llevados a cabo⁸ permitieron diagnosticar al paciente de PM, con afectación oral y ocular (tabla 1). La administración de prednisona al 0,5 mg/kg/día no resultó eficaz, y por este motivo se inició tratamiento con cuatro sesiones de plasmaféresis, al final de las cuales se inició tratamiento con bolo de ciclofosfamida (750-1.000 mg/m²), que se repitieron mensualmente hasta un total de cinco. Este tratamiento se complementó con dapsona (100 mg/día) junto a vitamina E, 800 mg/día, pero que tuvo que suspenderse por colestasis medicamentosa. La mejoría del paciente fue progresiva, el eritema y las úlceras desaparecieron, por lo que se fue disminuyendo progresivamente la administración de prednisona hasta suspenderla. El paciente presenta únicamente lesiones ulcerosas aisladas ocasionales, en las que se aplica dipropionato de betametasona al 0,05 %, con lo que se resolvieron en pocos días. No ha vuelto a presentar molestias oculares ni faríngeas.

Caso 3

Un varón de 46 años tenía antecedentes de erosiones en mucosa oral desde hacía varios años, con dificultad para tragar. No mejoró con la administración de prednisona 30 mg/día. De manera progresiva fue empeorando y apareció enrojecimiento con dolor en ambos ojos y hemorragia nasal frecuente, erosiones en genitales y ano, y presencia de ampollas en cara y extremidades. El paciente fue diagnosticado de PM⁸. Recibió diferentes tratamientos con dapsona (100 mg/día), azatioprina (100 mg/día), micofenolato mofetilo (2 g/día) y ciclosporina (4 mg/kg/día). La situación clínica del paciente fue empeorando. Cuando se valoró inicialmente al paciente presentaba enrojecimiento conjuntival con presencia de sinequias y simbléfaron (estadio III de Foster⁹) (fig. 4), erosiones en la mucosa oral (fig. 5), lesiones erosivas y costrosas en cara, pabellones auriculares y extremidades (fig. 6), mucosa genital y mucosa anal (fig. 7). El



Fig. 4.—Eritema e importante fibrosis en mucosa palpebral y conjuntival, con pérdida de pestañas (estadio III de Foster) (paciente 3).



Fig. 5.—Erosiones secundarias a rotura de ampollas localizadas en todo el paladar duro y parte del paladar blando (paciente 3).



Fig. 6.—Lesiones costrosas en piel, después de rotura de las ampollas (paciente 3).



Fig. 7.—Erosión en mucosa perianal. Es infrecuente encontrar ampollas en esta localización (paciente 3).

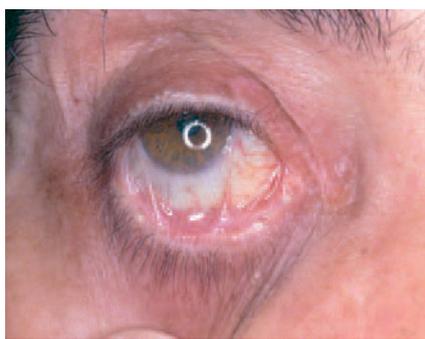


Fig. 8.—Fibrosis e inyección conjuntival con aparición de sinequias y simbléfaron (estadio III de Foster) (paciente 4).



Fig. 9.—Erosiones y presencia de pequeñas ampollas en todo el paladar (paciente 5).



Fig. 10.—Inyección conjuntival y sinequias en mucosa conjuntival (paciente 5).

paciente continuó con la misma dosis de prednisona (30 mg/día) y se inició la administración de bolos de ciclofosfamida (inicialmente 750 mg/m², aumentando a 1 g/m²), recibiendo 8 sesiones, cada una mensualmente. A este tratamiento se añadió dapsona 100 mg/día (G6PD dentro de límites normales) junto a 800 mg/día de vitamina E. La situación clínica del paciente fue mejorando de manera progresiva y desapareció la inyección conjuntival, las lesiones cutáneas y las erosiones de mucosa oral, anal y genital. Al terminar el último bolo de ciclofosfamida el paciente estaba con 7,5 mg/día de prednisona, continuando con la misma dosis de dapsona. Dos años después de terminar el tratamiento con ciclofosfamida no presentó nuevas lesiones activas.

Caso 4

Un varón de 63 años acudió a nuestro departamento con una historia de lesiones ampollosas en piel y en mucosa conjuntival, que fueron diagnosticadas de penfigoide ampollosa en otro centro. El paciente estaba recibiendo 30 mg/día de deflazacor. En la exploración física presentaba lesiones pigmentadas residuales en tronco y extremidades, pero sin lesiones activas. En la mucosa ocular derecha se observaba inyección conjuntival, con sinequias y simbléfaron (estadio III de Foster⁹) (fig. 8). Con los datos clínicos y analíticos⁸, el paciente fue diagnosticado de PM. Se inició tratamiento con dapsona, 100 mg/día (G6PD normal) con 800 mg/día de vitamina E, asociado a 20 mg/día de prednisona. Además, en el plazo de 2 años el paciente recibió seis ciclos de ciclofosfamida (750 mg-1.000/m²). Al cabo de este tiempo, el paciente había suspendido ya la prednisona, encontrándose una ausencia de inflamación ocular, sin molestias subjetivas y sin epífora. Únicamente se apreciaron sinequias residuales. Un año después el paciente continúa asintomático.

Caso 5

Una mujer de 69 años tenía antecedentes de lesiones erosivas en la mucosa oral y dolor ocular bilateral de varios años de evolución. Además, la paciente presentaba lagrimeo permanente de ambos ojos. En la exploración física se observó erosión de todo el paladar duro, con presencia de eritema de encías con ampollas asociadas (fig. 9), inyección conjuntival con sinequias y simbléfaron (estadio III de Foster⁹) (fig. 10) y lesiones similares en fosas nasales y faringe. Ante estas lesiones clínicas y con los resultados de las pruebas realizadas⁸, diagnosticamos a la paciente de PM. Iniciamos tratamiento con prednisona 20 mg/día, junto a dapsona (100 mg/día) más vitamina E (800 mg/día). Además, la paciente recibió siete ciclos de ciclofosfamida (inicialmente 750-1.000 mg/m²) en un plazo de un año. Al terminar este periodo, la

paciente estaba recibiendo únicamente 5 mg/día de prednisona y dapsona 100 mg/día. No existían en ese momento lesiones en mucosas, y únicamente se observaron sinequias residuales en ambos ojos, pero sin molestias subjetivas ni epífora. Un año después la paciente continúa asintomática.

DISCUSIÓN

El PM incluye un grupo de heterogéneo de enfermedades ampollas subepiteliales de membranas mucosas y, ocasionalmente, de la piel, que pueden producir importantes secuelas en los pacientes, principalmente por fibrosis y cicatrización secundaria^{1,2}.

Los pacientes con PM presentan ampollas secundarias a la unión de autoanticuerpos a antígenos localizados en la unión dermoepidérmica. Estos anticuerpos pueden ser IgG o IgA^{8,10-13}, observándose que cuando se asocian ambos el pronóstico de la enfermedad es peor, mostrando el paciente lesiones más inflamatorias¹¹. Además, al igual que en otras enfermedades ampollas autoinmunes, el título de estos autoanticuerpos se correlaciona con la actividad de la enfermedad^{12,14}. Se ha observado que la respuesta específica de autoanticuerpos IgG en el PM podría estar relacionado con la presencia del haplotipo *HLA-DQB1*0301*¹⁵.

Son varios los antígenos que se han implicado en el PM. El antígeno 2 del penfigoide ampolloso (BP180) suele ser el más frecuente. Esta misma proteína, pero mediante epítopes diferentes, interviene en otras enfermedades ampollas como el penfigoide ampolloso, el liquen plano-penfigoide y la enfermedad IgA lineal del adulto y de la infancia^{8,16,17}. Mediante la producción de proteínas de fusión derivadas del BP180 puede identificarse la presencia de anticuerpos dirigidos frente a este antígeno, siendo una herramienta muy útil en el diagnóstico de PM^{8,16-19}. Se han observado también otros antígenos en el PM, como son la laminina 5 (epiligrina), en ocasiones asociado también a la laminina 6²⁰⁻²². Es interesante destacar que algunos de estos pacientes han presentado alguna neoplasia asociada, postulándose que quizás este subgrupo podría considerarse como una forma paraneoplásica de PM²³. Por último, se ha descrito también que la integrina $\alpha 6\beta 4$ puede estar implicada en algunos casos de PM, presentando los pacientes anticuerpos frente a la cadena $\beta 4$, especialmente cuando está afectada únicamente la mucosa ocular²⁴⁻²⁶. Por otra parte, Bhol et al²⁷ han observado también que aquellos casos con afectación exclusivamente oral están implicados anticuerpos dirigidos frente a la fracción α de la integrina $\alpha 6\beta 4$. Esta selectividad viene además marcada por los hallazgos inmunopatológicos observados entre los pacientes con PM que además presentan afectación de mucosa ocular, y entre aquellos que solamente presentan afectación ocular²⁸. Es en estos

últimos donde estaría implicada la integrina $\alpha 6\beta 4$. Se han relacionado varios de estos antígenos en lesiones de PM de un mismo paciente^{14,29}, probablemente por una expresión antigénica progresiva como consecuencia de la inflamación producida, fenómeno denominado *epitope spreading*³⁰.

Ahmed y Hombal analizaron la frecuencia de las diferentes localizaciones del PM³¹. Observaron que la mucosa oral estaba afectada en el 85 % de los pacientes, siendo la gingiva la que con más frecuencia presentaba lesiones (64 %), seguida de mucosa yugal (58 %), paladar (26 %), mucosa alveolar (16 %), lengua (15 %), y labio inferior (7 %). Las siguientes localizaciones más frecuentes eran mucosa conjuntival (64 %), piel (24 %), faringe (19 %), genitales (17 %), mucosa nasal (15 %), laringe (8 %), mucosa anal (4 %) y esófago (4 %)³¹. En nuestro estudio se observaron resultados similares. Las lesiones en mucosa oral fueron las más frecuentes. Aparecieron en el 80 % de los casos, destacando las encías y mucosa alveolar en el 80 % de los pacientes, seguido de mucosa yugal (60 %), paladar y lengua (40 %). La mucosa ocular estuvo afectada en un porcentaje idéntico (80 %), seguido de mucosa faríngea (60 %), mucosa nasal y laríngea (40 %), y de mucosa anal y genital (20 %) (tabla 1). Así pues, se puede observar que existen unas localizaciones más frecuentes en los pacientes con PM, sin que hoy en día se conozca la selectividad de esta distribución³².

Es necesario un diagnóstico correcto en este grupo de pacientes³³ para poder realizar un tratamiento lo antes posible, y evitar así las secuelas de esta enfermedad, principalmente en la mucosa ocular. Este tratamiento tendrá que ser multidisciplinar, interviniendo dermatólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos y especialistas con experiencia en la administración de quimioterapia, como los hematólogos. En nuestro hospital, dentro de la Unidad de Enfermedades Ampollas, este tratamiento se lleva a cabo de forma coordinada.

El tratamiento depende de la localización de las lesiones y de las secuelas que se presenten. Varios autores establecieron las pautas a seguir en este grupo de pacientes^{33,34} (tabla 2). Durante el primer Simposio internacional de consenso sobre penfigoide de membranas mucosas, varios autores establecieron que el riesgo de morbilidad en la enfermedad es bajo cuando existen únicamente lesiones en la mucosa oral, o asociado a lesiones en la piel. En estos casos es de gran importancia la higiene oral. Se recomiendan también productos como agua oxigenada asociados a difenhidramina y dexametasona³⁵, anestésicos locales con difenhidramina¹, corticoides tópicos o intralesionales^{36,37} o también la administración de tetraciclinas clorhidrato junto a nicotinamida^{38,39}, o ciclosporina tópica⁴⁰. Cuando además de la mucosa oral existe también afectación de la piel, o cuando los pacientes no mejoran con los tratamientos anteriores suele utili-

TABLA 2. TRATAMIENTO Y DIRECTRICES TERAPÉUTICAS EN EL PENFIGOIDE DE MUCOSAS

Tipo de pacientes	Tipo de tratamiento y manejo
Pacientes con alto riesgo. Afectación de: Mucosa ocular Mucosa genital Mucosa nasolaríngea Mucosa esofágica	Si es rápidamente progresiva o es grave: – Dapsona, 50-200 mg/día, 3 meses. Si no cede, utilizar prednisona (1-1,5 mg/kg/día + ciclofosfamida oral (1-2 mg/kg/día) o en bolo – Una alternativa es azatioprina (1-2 mg/kg/día) que sustituye a la ciclofosfamida – Asociación de prednisona + micofenolato mofetilo Con enfermedad leve: – Dapsona, 50-200 mg/día, 3 meses. Si no mejora, utilizar prednisona más ciclofosfamida Alternativas terapéuticas, junto a otros inmunosupresores: – Inmunoglobulinas – Plasmaféresis – Anticuerpos anti-TNF
Pacientes con bajo riesgo. Afectación de: Solamente en mucosa oral Afectación de mucosa oral y piel	Tratamiento recomendado: – Corticoides tópicos o intralesionales – Tetraciclina clorhidrato (1-2 g/día) + niacinamida (2-2,5 g/día) – Ciclosporina tópica Si no se observa mejoría: – Dapsona, 50-200 mg/día, 3 meses Si no se observa mejoría: – Prednisona 0,5 mg/kg/día + azatioprina e incluso asociado a ciclofosfamida en bolo

TNF: factor de necrosis tumoral.

zarse dapsona entre 50-200 mg/día^{6,41}, y muchas veces es necesaria la administración de prednisona junto a azatioprina⁴² o ciclofosfamida³³, principalmente en forma de bolos ya que, de esta manera, los efectos secundarios son menores.

Por el contrario, cuando el riesgo de complicaciones es mayor (afectación de mucosa ocular, genital, nasofaríngea, esofágica y laríngea), puede ser interesante iniciar de entrada el tratamiento con dapsona. Si el paciente no mejora con este fármaco en un plazo de tiempo de 3 meses, se iniciará la administración conjunta de prednisona a una dosis de 1 mg/kg/día. Si a pesar de todo los pacientes no mejoran, se administrarán además bolos de ciclofosfamida⁴³⁻⁴⁶. Este tratamiento puede aumentar su eficacia si se asocia a plasmaféresis⁴⁷.

Existen en la literatura médica casos aislados donde la administración de otros agentes ha producido mejoría en estos pacientes. Así, se han empleado el micofenolato-mofetilo⁴⁸, anticuerpos anti-TNF⁴⁹, inmunoglobulinas intravenosas⁵⁰⁻⁵³, minociclina⁵⁴, sulfapiridina^{55,56} o la inyección de mitomicina C subconjuntival en las formas oculares⁵⁷.

Un último aspecto importante en estos pacientes es la corrección quirúrgica de la disfunción resultante del proceso de cicatrización. Se debe tener especial cuidado en la mucosa ocular, esofágica y laríngea².

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers III RS. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:987-1001.
- Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:571-91.
- Chan LS, Yancey KB, Hammerberg C, et al. Immune-mediated subepithelial blistering diseases of mucous membranes: pure ocular cicatricial pemphigoid is a unique clinical and immunopathological entity distinct from bullous pemphigoid and other subsets identified by antigenic specificities of autoantibodies. *Arch Dermatol*. 1993; 129:448-55.
- Bohn J, Benfeldt E, Dabelsteen E, Menné T. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with intravenous gamma-globulin. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1998;78:316-7.
- Pandya AG. Cicatricial pemphigoid successfully treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol*. 1997;132:245-7.
- Tauber J, De la Maza MS, Foster CS. Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea*. 1991;10: 185-95.
- Bohn J, Jonsson S, Holst R. Successful treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with a combination of plasma exchange and cyclophosphamide. *Br J Dermatol*. 1999; 141:536-40.
- España A, Del Olmo J, Marquina M, Sitaru C. Penfigoide de membranas mucosas: Anticuerpos IgG e IgA frente al antígeno BP180. *Actas Dermosifiliogr*. En prensa 2005.

9. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol.* 1986;84:527-663.
10. Schmidt E, Skrobek C, Kromminga A, et al. Cicatricial pemphigoid: IgA and IgG autoantibodies target epitopes on both intra- and extracellular domains of bullous pemphigoid antigen 180. *Br J Dermatol.* 2001;145:778-83.
11. Setterfield J, Shirlaw PJ, Kerr-Muir M, et al. Mucous membrane pemphigoid: a dual circulating antibody response with IgG and IgA signifies a more severe and persistent disease. *Br J Dermatol.* 1998;138:602-10.
12. Setterfield J, Shirlaw PJ, Bhogal BS, Tilling K, Challacombe SJ, Black MM. Cicatricial pemphigoid: serial titres of circulating IgG and IgA antibasement membrane antibodies correlate with disease activity. *Br J Dermatol.* 1999;140:645-50.
13. Christophoridis S, Büdinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol.* 2000;143:349-55.
14. Leverkus M, Bhol K, Hirako Y, et al. Cicatricial pemphigoid with circulating autoantibodies to $\beta 4$ integrin, bullous pemphigoid 180 and bullous pemphigoid 230. *Br J Dermatol.* 2001;145:998-1004.
15. Setterfield J, Theron J, Vaughan RW, et al. Mucous membrane pemphigoid: HLA-DQB1*0301 is associated with all clinical sites of involvement and may be linked to antibasement membrane IgG production. *Br J Dermatol* 2001; 145:406-14.
16. Zillikens D, Giudice GJ. BP180/type XVII collagen: its role in acquired and inherited disorders or the dermal-epidermal junction. *Arch Dermatol Res.* 1999;291:187-94.
17. Schumann H, Baetge J, Tasanen K, et al. The shed ectodomain of collagen XVII/BP180 is targeted by autoantibodies in different blistering skin diseases. *Am J Pathol* 2000;156:685-95.
18. Bernard P, Prost C, Lecerf V, et al. Studies of cicatricial pemphigoid autoantibodies using direct immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *J Invest Dermatol.* 1990;94:630-5.
19. Balding SD, Prost C, Díaz LA, et al. Cicatricial pemphigoid autoantibodies react with multiple sites on the BP180 extracellular domain. *J Invest Dermatol.* 1996;106:141-6.
20. Domloge-Hultsch N, Gammon WR, Briggaman RA, Gil SG, Carter WG, Yancey KB. Epiligrin, the major human keratinocyte integrin ligand, is a target in both an acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering skin disease. *J Clin Invest.* 1992;90:1628-33.
21. Kirtschig G, Marinkovich M, Burgeson RE, Yancey KB. Anti-basement membrane antibodies in patients with anti-epiligrin cicatricial pemphigoid bind the α subunit of laminin 5. *J Invest Dermatol.* 1995;105:543-8.
22. Chan LS, Majumdar AA, Tran HH, et al. Laminin-6 and laminin-5 are recognized by autoantibodies in a subset of cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 1997;108:848-53.
23. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Cote T, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet.* 2001;357:1850-1.
24. Tyagi S, Bhol K, Natarajan K, Livir-Rallatos C, Foster CS, Ahmed AR. Ocular cicatricial pemphigoid antigen: partial sequence and biochemical characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:14714-9.
25. Bhol KC, Dans MJ, Simmons RK, Foster CS, Giancotti FG, Ahmed AR. The autoantibodies to $\alpha 6\beta 4$ integrin of patients affected by ocular cicatricial pemphigoid recognize predominantly epitopes within the large cytoplasmic domain of human $\beta 4$. *J Immunol.* 2000;165:2824-9.
26. Chan RY, Bhol K, Tesavibul N, et al. The role of antibody to human $\beta 4$ integrin in conjunctival basement for ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40:2283-90.
27. Bhol KC, Goss L, Kumari S, Colon JE, Ahmed AR. Autoantibodies to human $\alpha 6\beta$ integrin in patients with oral pemphigoid. *J Dent Res.* 2001;80:1711-5.
28. Hoang-Xuan T, Robin H, Demers PE, et al. Pure cicatricial pemphigoid. A distinct immunopathologic subset of cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 1999;106:355-61.
29. Kawahara Y, Amagai M, Ohata Y, et al. A case of cicatricial pemphigoid with simultaneous IgG autoantibodies against the 180 kD bullous pemphigoid antigen and laminin 5. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:624-7.
30. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol.* 1998;110:103-9.
31. Ahmed AR, Hombal SM. Cicatricial pemphigoid. *Int J Dermatol.* 1986;25:90-6.
32. Laskaris G, Sklavounou A, Stratigos J. Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and pemphigus vulgaris: a comparative clinical survey of 278 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982;54:656-62.
33. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid. Definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002;138:370-9.
34. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:859-77.
35. Ahmed AR, Rogers RS III. Therapy and management of bullous pemphigoid. *Clin Dermatol.* 1987;5:146-54.
36. Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou G. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculo-erosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71:283-7.
37. Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-blinded clinical trial of 0.05 % clobetasol propionate ointment in orabase and 0.05 % flucanide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77:598-604.
38. Poskitt K, Wojnarowska F. Treatment of cicatricial pemphigoid with tetracycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20:258-9.
39. Reiche L, Wojnarowska F, Mallon E. Combination therapy with nicotinamide and tetracycline for cicatricial pemphigoid: further support for its efficacy. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23:254-7.
40. Azana JM, De Misa RF, Boixeda JP, Ledo A. Topical cyclosporine for cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:134-5.
41. Rogers RS III, Seehafer JR, Perry HO. Treatment of cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with dapsona. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:215-23.

42. Lozada F. Prednisone and azathioprine in the treatment of patients with vesiculoerosive oral diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;52:257-60.
43. Musette P, Pascal F, Hoang-Xuan T, et al. Treatment of cicatricial pemphigoid with pulse intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol.* 2001;137:101-2.
44. Pandya AG, Warren KJ, Bergstresser PR. Cicatricial pemphigoid successfully treated with pulse intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol.* 1997;133:245-7.
45. Elder MJ, Lightman S, Dart JK. Role of cyclophosphamide and high dose steroid in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:264-6.
46. Appelhans M, Bonsmann G, Orge C, Brocker EB. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in bolus autoimmune dermatoses. *Hautarzt.* 1993;44:143-7.
47. Bohn J, Jonsson S, Holst R. Successful treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with a combination of plasma exchange and cyclophosphamide. *Br J Dermatol.* 1999;141:536-40.
48. Megahed M, Schmiedeberg S, Becker J, Ruzicka T. Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:256-9.
49. Sacher C, Rubbert A, König C, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:113-5.
50. Ahmed AR, Colon JE. Comparison between intravenous immunoglobulin and conventional immunosuppressive therapy regimens in patients with severe oral pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2001;137:1181-9.
51. Urcelay ML, McQueen A, Douglas WS. Cicatricial pemphigoid treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol.* 1997;137:467-84.
52. Bohn J, Benfeldt E, Dabelsteen E, Menne T. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with intravenous gammaglobulin. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1998;78:316-7.
53. Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study. *Ophthalmol.* 1999;106:2136-43.
54. Poskitt L, Wojnarowska F. Minimizing cicatricial pemphigoid orodysnia with minocycline. *Br J Dermatol.* 1995;132:784-9.
55. Rogers RS. Dapsone and sulfapyridine therapy of pemphigoid diseases. *Australas J Dermatol.* 1986;27:58-63.
56. Elder MJ, Leonard J, Dart JKG. Sulphapyridine: a new agent for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:549-52.
57. Donnenfeld ED, Perry HD, Wallerstein A, et al. Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 1999;106:72-9.