

PÊNFIGO VULGAR ORAL EM IDOSA: CONDUTAS DE UM CASO DESAFIADOR

ORAL PEMPHIGUS VULGARIS IN OLD WOMAN: CONDUCTS OF A CHALLENGING CASE

João Cesar Guimarães Henriques¹ Jessica Rodrigues de Oliveira²
Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes³ Marcus Alves da Rocha⁴

Resumo

A doença pênfigo é uma enfermidade autoimune que dependendo do nível de acometimento epitelial, pode ser classificada em pênfigo vulgar, vegetante, eritematoso e foliáceo. Além desses, há também o denominado pênfigo paraneoplásico, que ocorre especialmente em casos que há vínculo a neoplasias malignas com destaque para os linfomas. Somente os tipos vulgar e vegetante podem afetar a mucosa oral, sendo o pênfigo vulgar o mais prevalente. O mecanismo fisiopatológico da doença é caracterizado pela ação de autoanticorpos contra as proteínas desmogleínas dos desmossomos encontrados nas células epiteliais, desencadeando assim, a formação de fendas intraepiteliais e bolhas. O manejo dos pacientes com pênfigo vulgar oral é bastante desafiador, especialmente em casos de indivíduos idosos e portadores de comorbidades. O presente trabalho objetiva discutir aspectos contemporâneos do pênfigo vulgar oral e elucidar o caso de uma idosa acometida pela doença, destacando toda a propedêutica utilizada no seu atendimento e o tratamento empregado, com o uso de corticoides sistêmicos e acompanhamento constante da condição da paciente, uma vez que o pênfigo vulgar é uma doença que não tem cura.

Palavras-chave: Pênfigo. Doenças Autoimunes. Mucosa Bucal.

Abstract

Pemphigus is an autoimmune disease that, depending on the level of epithelial involvement, can be classified into pemphigus vulgaris, vegetans, erythematosus and foliaceus. In addition to these, there is also the so-called paraneoplastic pemphigus, which occurs especially when there is a link to malignant neoplasms with emphasis on lymphomas. Only the vulgaris and vegetans types can affect the oral mucosa, with pemphigus vulgaris being the most prevalent one. The pathophysiological mechanism of the disease is characterized by the action of autoantibodies against the desmoglein proteins of the desmosomes found in the epithelial cells, thus triggering the formation of intraepithelial clefts and blisters. The management of patients with oral pemphigus vulgaris is quite challenging, especially in cases of older individuals and patients with comorbidities. This study discusses contemporary aspects of oral pemphigus vulgaris and elucidate the case of an old woman affected by the disease, highlighting all the propaedeutics used in her care and the treatment employed, with the use of systemic corticosteroids and constant follow-up of the patient's condition, since pemphigus vulgaris is a disease that has no cure.

Keywords: Pemphigus. Autoimmune Diseases. Oral Mucosa.

1. Professor Adjunto. Departamento de Diagnóstico Estomatológico, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

2. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

3. Professora Titular. Faculdade de Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil.

4. Professor Titular. Departamento de Diagnóstico Estomatológico, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

Como citar este artigo:

Henriques JCG, Oliveira JR, Guedes CCFV, Rocha MA. Pênfigo vulgar oral em idosa: condutas de um caso desafiador. Rev Nav Odontol. 2021; 48(1): . 16-23

Submetido em 30/09/2020

Aceito em 07/03/2021

INTRODUÇÃO

O termo pênfigo tem origem grega e se refere a formação de bolhas intraepiteliais que está relacionado a um grupo de doenças autoimunes que acomete tanto a pele como a mucosa dos indivíduos acometidos (1). A doença pênfigo engloba uma gama de variantes, tais como, o pênfigo vulgar, vegetante, foliáceo e eritematoso (2). Além destes, há também o denominado pênfigo paraneoplásico que é caracterizado como um tipo associado a neoplasias malignas, especialmente os linfomas (3). Das variantes do pênfigo, os tipos vulgar e vegetante são os únicos que apresentam manifestações orais, sendo que o pênfigo vulgar é mais frequente na boca (2). Neste contexto, é importante destacar que a cavidade oral é comumente o primeiro sítio de manifestação da doença e o último local a desaparecerem as lesões (4, 5).

A causa do pênfigo vulgar não é totalmente conhecida, havendo algumas medicações associadas ao seu aparecimento, tais como anti-hipertensivos, antibióticos e anticonvulsivantes (6-8). A fisiopatologia da enfermidade envolve uma reação de hipersensibilidade do tipo II, em que autoanticorpos atuam contra antígenos presentes nos desmossomos de células epiteliais, denominados de desmogleínas I e 3. Como consequência, ocorre um processo de acantólise, caracterizado pela separação da camada espinhosa do epitélio, com a formação de fendas intraepiteliais (9,10). O pênfigo vulgar manifesta-se especialmente em pacientes de 40 a 60 anos de idade, com alguns estudos mostrando discreta predileção pelo gênero feminino, muito embora a maioria dos trabalhos sugira um equilíbrio entre os sexos. Indivíduos descendentes de judeus, do sul da Ásia e do Mediterrâneo, parecem ser mais propensos à doença (9,11,12). As lesões na mucosa oral e na pele são vistas, de modo que as lesões cutâneas se manifestam como vesículas ou bolhas que se rompem rapidamente, deixando uma área eritematosa desprotegida, afetando principalmente a pele do tronco (11,12). O envolvimento ocular é menos frequente, manifestando-se, como uma conjuntivite bilateral. Outras mucosas podem ser acometidas, tais como as mucosas

da orofaringe, esôfago, mucosa genital, anal e conjuntiva (13,14).

As lesões na cavidade oral do pênfigo vulgar são as mais comuns, apresentando-se como erosões ou úlceras irregulares, de diversos tamanhos e localizações, podendo causar disfagia e perda de peso corporal (1). Os pacientes relatam dor e a ocorrência prévia de vesículas e bolhas que normalmente não são possíveis de serem identificadas durante o exame clínico, devido serem muito friáveis e adelgaçadas, rompendo-se com facilidade e expondo o tecido subjacente. Diversos locais da boca podem ser acometidos, com destaque para o palato, mucosa labial, mucosa jugal, ventre de língua e gengiva, que tornam-se sensíveis a alimentos condimentados, bebidas alcoólicas e temperaturas extremas (15). A gengiva marginal livre e a borda lateral da língua, devido a escovação e fricção constantes, tendem a ter lesões maiores e mais intensamente sintomáticas. As ulcerações podem ter tamanhos variados e o sinal de Nikolsky, embora não patognomônico desta doença é um teste útil no processo diagnóstico, podendo ser realizado tanto na pele quanto na mucosa oral (16).

Por ser uma doença mucocutânea caracterizada pela manifestação de vesículas e bolhas, o pênfigo vulgar tem diagnóstico diferencial com diversas outras enfermidades autoimunes, tais como, o penfigóide das membranas mucosas, eritema multiforme, líquen plano erosivo, ulcerações aftosas recorrentes e entre outros (17,18). O diagnóstico da doença usualmente ocorre por meio de biópsia incisional perilesional em mucosa, sendo que a imunofluorescência direta é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico, com a marcação dos autoanticorpos junto aos desmossomos entre as células epiteliais (19). Importante destacar que nos estágios iniciais da doença, antes que ocorra a separação suprabasilar e as células de Tzanck, a imunofluorescência pode ser o único meio de diagnóstico da biópsia do tecido removido. Opcionalmente, a imunofluorescência indireta também pode ser utilizada no diagnóstico, com a identificação de auto-anticorpos circulantes no plasma do paciente (1,3). Em linhas gerais, a microscopia do tecido perilesional biopsiado

revela uma separação intraepitelial acima da camada de células basais, caracterizando fendas intraepiteliais. Vê-se acantólise dos queratinócitos, além das células flutuantes de Tzanck e um infiltrado de células inflamatórias crônicas no tecido conjuntivo subjacente. As células de Tzanck caracterizam-se por terem um formato poligonal, serem arredondadas, com citoplasma menos visível ao redor do núcleo (1).

O tratamento do pênfigo vulgar é complexo e normalmente envolve a utilização de corticosteróides, além de imunossupressores e analgésicos. Para as lesões intraorais, os corticóides em orabase manipulados como pomadas devem ter o uso encorajado. Após o início do tratamento com os corticoides nos anos 1950, os níveis de mortalidade diminuíram significativamente sendo de 5 a 10%, atualmente (20-22). No contexto da terapia do pênfigo vulgar, é fundamental ressaltar a importância de um monitoramento periódico e frequente que os profissionais devem ter a fim de cercear as manifestações da doença e ao mesmo tempo minimizar ao máximo os efeitos colaterais dos fármacos (23-26). Por isso, considerando especialmente o uso dos corticosteróides e imunossupressores de forma sistêmica, a aferição da pressão arterial, dosagem da glicemia e dos níveis de cálcio, função hepática, função renal e hemograma completo, são apenas alguns dos diversos parâmetros e cuidados necessários aos pacientes que usualmente fazem o uso contínuo destes fármacos (4). Sendo assim, é imperativo a necessidade de uma equipe multidisciplinar no manejo destes indivíduos, inclusive incentivando-os a manterem uma vida o mais saudável possível com a prática de exercícios físicos frequentes e uma alimentação balanceada e saudável. Diante do exposto, este trabalho tem por objetivo a apresentação de um caso clínico de uma paciente idosa acometida por pênfigo vulgar com manifestações orais, destacando todas as condutas envolvendo o atendimento desde o início, com a terapia implementada e a preservação periódica da paciente.

RELATO DO CASO

Paciente E.P.L., feminino, leucoderma, 80 anos, mostrando certa fragilidade, compare-

ceu ao Programa de Cuidados Específicos às doenças Odontológicas (PROCEDE) da Faculdade de Odontologia na Universidade Federal de Uberlândia (FOUFU) pela primeira vez em novembro de 2016, queixando-se de muita dor e ardência na boca, destacando especialmente a língua, associadas a grande dificuldade de se alimentar e com aproximadamente 2 meses de duração. A paciente apresentou um laudo de biópsia prévia realizada na língua que era inconclusivo, apresentando apenas "reação inflamatória". A paciente não conseguiu associar o advento das lesões com qualquer medicação ou substância diferente utilizada e na história médica e familiar coletadas, então não houve nada de contributivo para explicar o aparecimento das lesões. (Figura 1. A-B-C-D).

O exame intraoral revelou tratar-se de uma paciente desdentada total, portadora de próteses totais superior e inferior, com presença de extensas erosões e ulcerações localizadas principalmente nas bordas laterais e dorso da língua, que encontrava-se eritematosa, como pode ser observado na figura 1 imagem B. Também apresentava ulcerações no pilar amigdaliano e palato mole do lado direito, rebordo anterior vestibular e mucosa do lábio inferior (Figuras 2. A-B-C-D). Não foram identificadas lesões na pele e nem em outras mucosas do corpo. Diante dos achados clínicos expostos, foram consideradas hipóteses de diagnóstico, doenças autoimunes, tais como pênfigo vulgar, líquen plano erosivo, penfigóide das membranas mucosas ou lúpus eritematoso, além de anemia perniciosa. Então, procedeu-se a realização de biópsias incisionais perilesionais na mucosa labial e na língua. A paciente foi orientada a melhorar sua higienização oral, evitar a ingestão de alimentos condimentados e cítricos, a mesma também foi encaminhada a um médico clínico para avaliação e descarte de lesões em outras mucosas do corpo. Na mesma sessão, a pressão arterial foi aferida com a paciente mostrando-se normotensa e também foram solicitados os seguintes exames laboratoriais, sendo eles: fator antinuclear, hemograma completo, glicemia, eletrólitos diversos, avaliação dislipidêmica, transaminases hepáticas, vitamina B12 e prescrito bochecho de elixir de betametasona 0,5mg/5ml, três vezes ao dia.

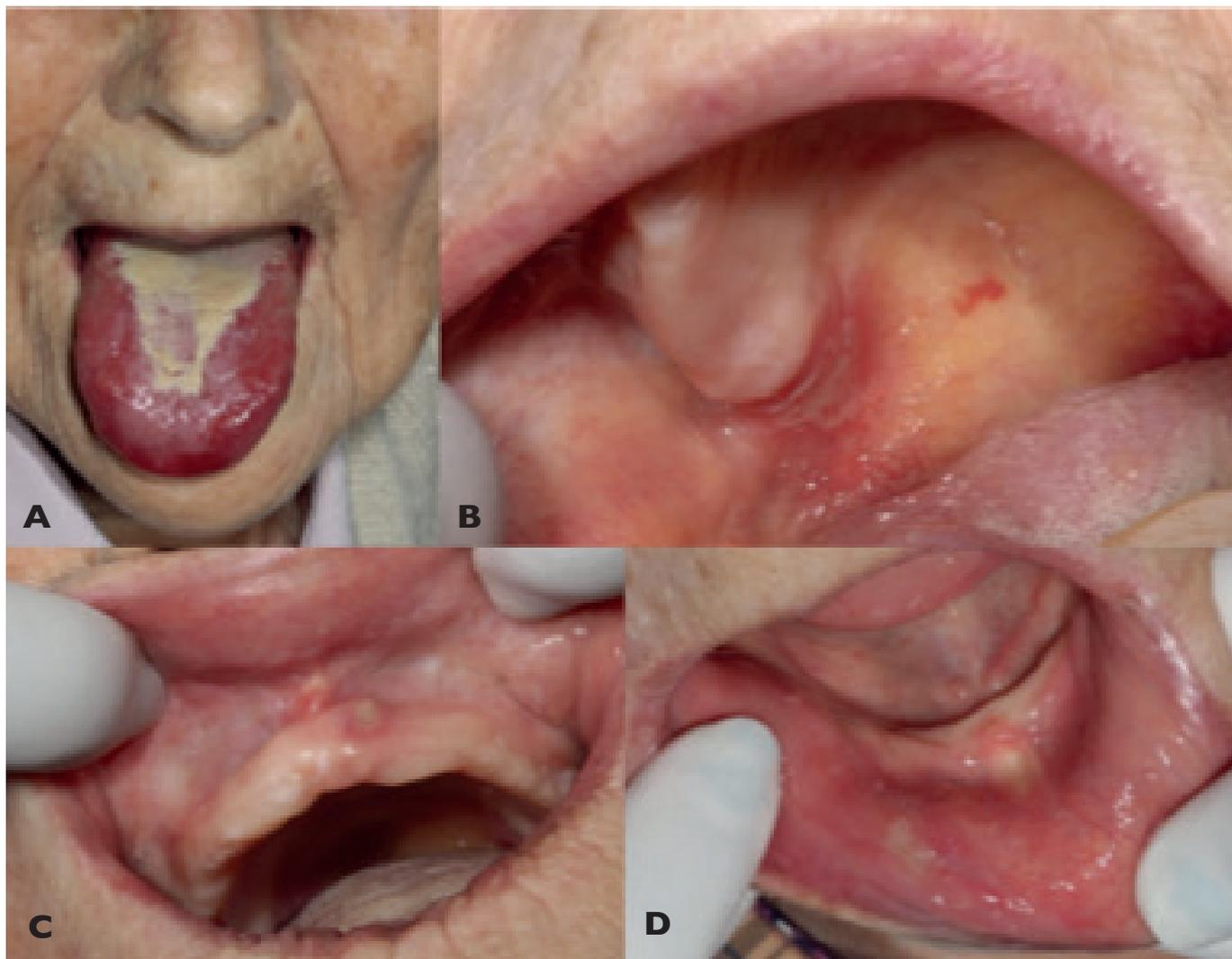


Figura 1 - (A), (B), (C) e (D) - Aspecto clínico inicial - Dorso lingual eritematoso e edemaciado; região do pilar amigdalino e palato mole com áreas eritematosas e necróticas; ulceração no rebordo alveolar vestibular; mucosa do lábio inferior com ulceração.

Ao retornar, sete dias após a consulta inicial seus exames laboratoriais foram analisados mostrando fator antinuclear não reagente e os demais parâmetros dentro da normalidade. Além disso, a descrição histológica mostrava áreas de hiperplasia e atrofia alternadas no epitélio de revestimento, além de áreas de esponjose predominantemente em camadas média e parabasais, exocitose leucocitária com formação eventual de microabscessos, foco de clivagem suprabasal, com retenção de camadas parabasais à lâmina própria. Na lâmina própria percebe-se denso infiltrado inflamatório mononuclear, ectasia vascular, e edema generalizado intenso, sendo, portanto, compatível com pênfigo vulgar (Figura 2. A-B-C). A paciente relatou alguma melhora na sintomatologia, com o uso do corticoide tópico,

entretanto houve a manutenção das lesões e a persistente dificuldade para alimentar-se. Então a equipe decidiu pelo uso de corticoterapia sistêmica. Para isso, a paciente, preencheu um formulário de história médica direcionada ao uso de corticoides sistêmicos, sendo negativo para qualquer comorbidade e foi realizada uma profilaxia contra estrogiloidíase devido a alta dose que seria empregada de corticoide com ivermectina 6mg, sendo 1,5 comprimido inicial e outro após 7 dias, além de vitamina D 1000 UI/dia + cálcio 1200 mg/dia, como forma de minimizar perdas ósseas durante o tratamento. A paciente foi recomendada a utilizar 40 mg de prednisona diariamente, dividido em 2 doses, sendo o primeiro comprimido de 20 mg ingerido às 8h da manhã por 14 dias. Finalmente, considerando que a paciente já não era tabagista

e nem etilista, recomendamos a realização de alguma atividade física semanal, além de se evitar o uso de fármacos anti-inflamatórios e de

qualquer tipo de vacinação no período, devido a corticoterapia. Dado o relativo alívio sintomático, o corticóide tópico foi conjuntamente mantido.

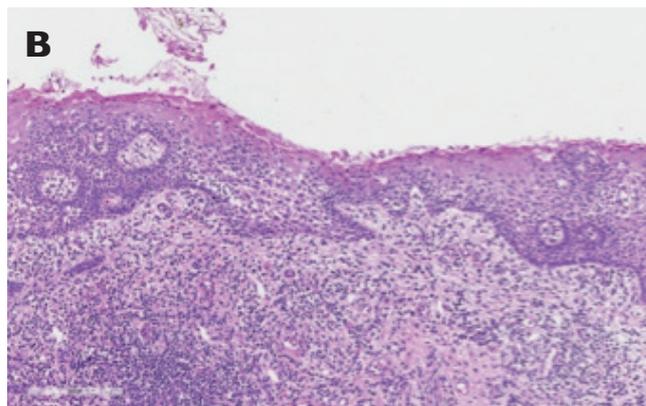
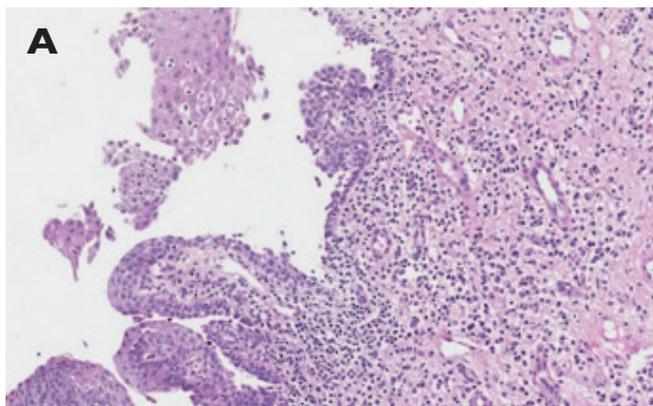


Figura 2 - (A) e (B) - Epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado apresentando acantólise e espongirose. A lâmina própria apresentava denso infiltrado inflamatório difuso constituído principalmente por linfócitos e plasmócitos. Coloração: Hematoxilina e Eosina maior aumento. Observa-se na figura B, o destacamento do epitélio acima das camadas basal e parabasal, formando uma fenda intraepitelial, com células acantolíticas em seu interior. Coloração: Hematoxilina e Eosina menor aumento.

Num acompanhamento depois de uma semana da segunda consulta, ou seja, 15 dias após a consulta inicial, a paciente mostrava melhora quase total de todas as lesões iniciais, com restabelecimento de uma alimentação normal e persistência apenas de erosões bilaterais na língua (Figuras 3. A-B-C-D). Então, procedemos uma remoção gradual de 5 mg da prednisona a cada quinze dias, além da verificação da pressão arterial, peso e glicemia em todas as sessões, até que a medicação fosse completamente suspensa. Após três meses de terapia a paciente não apresentava nenhuma lesão remanescente e novos exames laboratoriais foram solicitados para verificar se houve algum prejuízo para paciente com o a utilização da corticoterapia sistêmica, estando todos dentro da normalidade. Com seis meses de acompanhamento, a paciente relatou discretíssima ardência lingual o que motivou o retorno do uso de 5 mg diários de prednisona e elixir de betametasona por 2 semanas, acompanhados da suplementação por vitamina D e cálcio, resultando em nova remissão das lesões. Aos 10 meses de acompanhamento, a paciente mostrava placas brancas compatíveis com candidíase pseudomembrana o que justificou o uso de antifúngico tópicos e sistêmico - nistatina 100.000 UI/ml bochecho por 2 semanas e fluconazol 100 mg – 1 com-

primido por semana por 2 semanas (Figura 4. A-B-C). Após um ano e quatro meses, uma segunda recidiva ocorreu com ulceração no assoalho bucal, erosões nas bordas laterais linguais e queratose no lábio inferior, fazendo com que a equipe optasse por uma dose de 15 mg diários de prednisona por mais 14 dias associado a todo o protocolo farmacológico profilático e de orientações, resultando em mais uma remissão das lesões. Finalmente, após 3 anos de acompanhamento a paciente encontra-se bem, assintomática, em contínuo acompanhamento e seguindo as recomendações dadas no início da terapia com corticoides.

DISCUSSÃO

Pênfigo vulgar é uma doença mucocutânea de hipersensibilidade do tipo II mediada imunologicamente, cuja etiologia possivelmente tenha caráter genético, onde anticorpos atuam contra os autoantígenos desmogleínas 1 e 3, localizados nos desmossomos que conectam células epiteliais, desencadeando destacamentos epiteliais e resultando na formação de vesículas, bolhas, erosões e ulcerações. A destruição dos fatores de adesão das células espinhosas da camada suprabasal, presente no pênfigo vulgar é referida como acantólise (1,9,10). Trata-se de

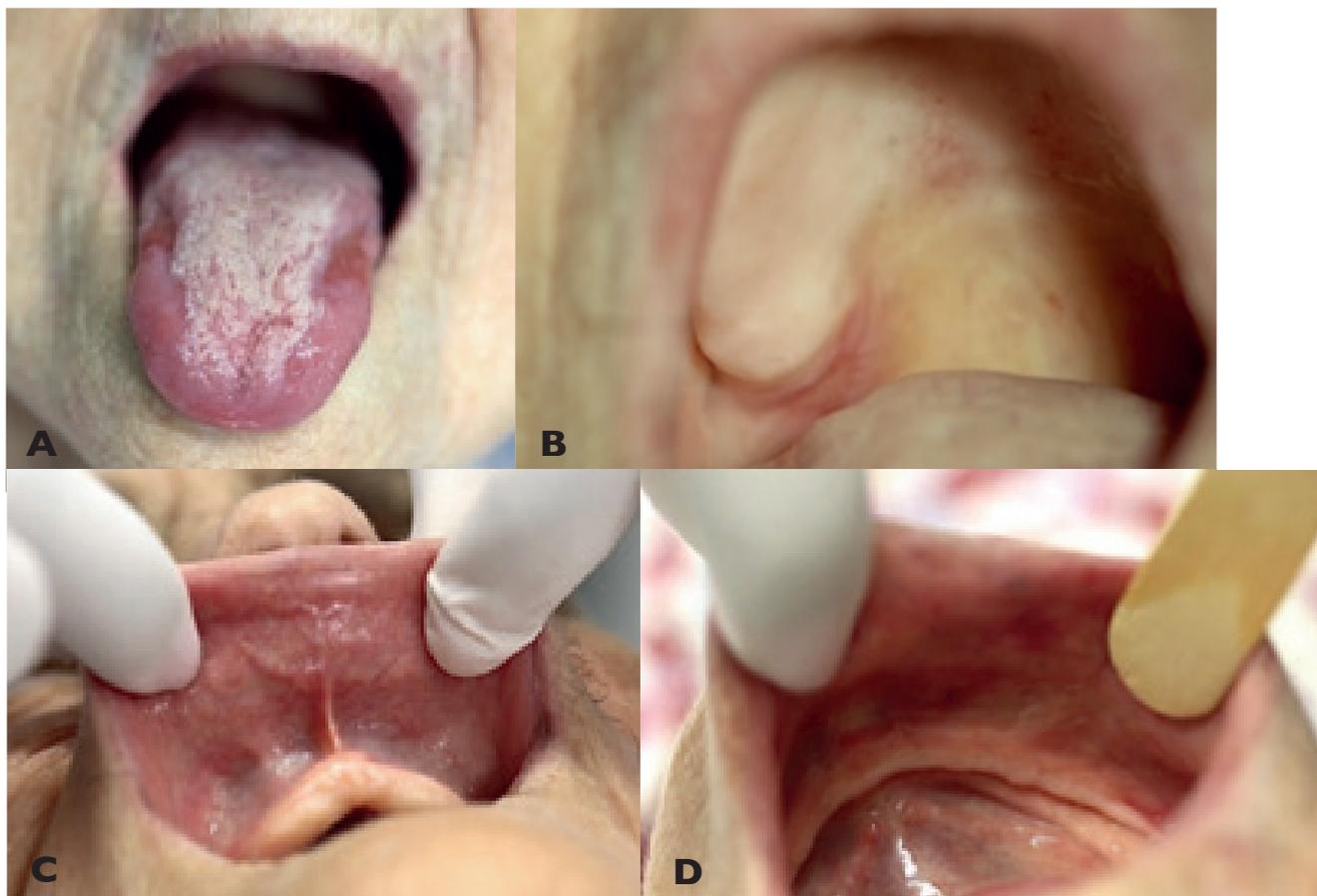


Figura 3 - (A), (B), (C) e (D) - Aspecto das lesões após uma semana de tratamento - Dorso lingual; pilar amigdaliano e palato mole; rebordo alveolar superior; lábio inferior.

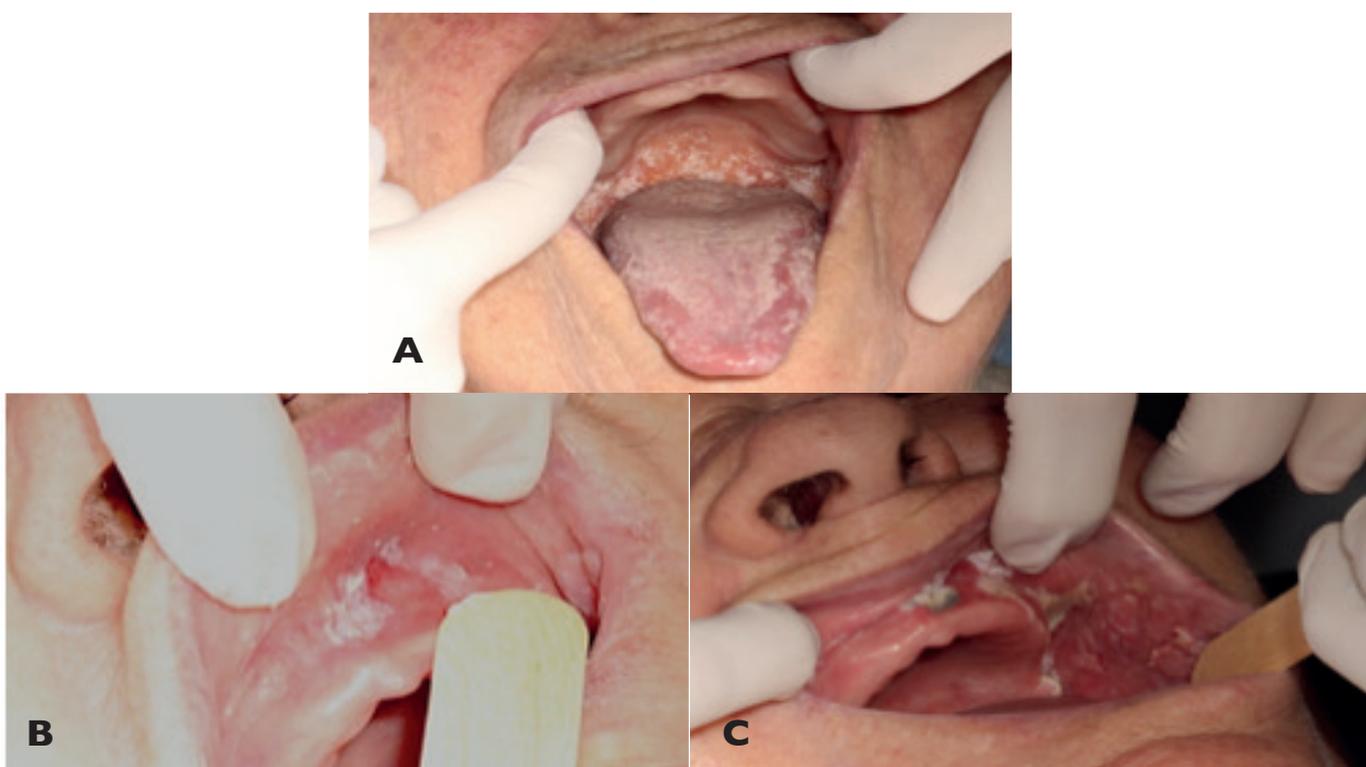


Figura 4 - (A), (B) e (C) - Aos 10 meses de acompanhamento houve candidíase pseudomembranosa - acometimento do palato mole; placas extensas acometendo mucosa jugal e vestibulo superior; destacamento das placas por espátula de madeira.

uma doença com alta morbidade e mortalidade quando não tratada, especialmente em indivíduos idosos, com comorbidades diversas e com complicações causadas pela própria terapia empregada. Alguns fármacos tais como, anti-hipertensivos, antibióticos e anticonvulsivantes, têm sido associados ao desencadeamento da doença (6-8).

As manifestações orais da doença frequentemente são as primeiras a aparecerem e as últimas a desaparecerem, causando usualmente considerável desconforto e dor aos pacientes (4,5). Palato, mucosa jugal, lábio, gengiva e ventre de língua são alguns dos locais possivelmente afetados pela doença, que se apresenta inicialmente como vesículas que rapidamente se rompem desencadeando a formação de erosões e/ou ulcerações diversas (15). Pele e outras mucosas, como a ocular, também podem ser acometidas e o diagnóstico ocorre mais comumente dos 30 a 50 anos de idade (13,14,23). O presente relato mostra o caso de uma idosa de 80 anos que relatou nunca ter tido manifestações semelhantes na cavidade oral, não apresentando nenhuma outra manifestação na pele ou em outra mucosa corporal no momento do diagnóstico. Pilar amigdaliano, rebordo alveolar, lábio e especialmente dorso e bordas laterais da língua foram acometidos na paciente, especialmente a língua que não é um local comum de manifestação dessa doença e foi a principal causa da procura por atendimento.

O tratamento do pênfigo oral envolve usualmente a utilização de fármacos corticosteróides de ação tópica e sistêmica (27). Os medicamentos tópicos devem ser preferencialmente utilizados como a primeira tentativa de tratamento, dado o seu pequeno potencial de causar efeitos colaterais(28,29). Entretanto, a corticoterapia sistêmica implica em uma série de efeitos deletérios aos pacientes, especialmente se utilizados em longo prazo, como por exemplo, aumento dos níveis pressóricos, hiperglicemia, osteopenia e imunossupressão (30). Pacientes idosos e portadores de comorbidades, tais como as doenças crônicas não transmissíveis, são particularmente vulneráveis a este tipo de fármaco, devendo haver muita cautela e acompanhamento durante a terapia. No caso apresentado, embora a paciente não

tivesse uma comorbidade identificada, mostrava certa debilidade física devido aos 80 anos que tinha. A corticoterapia tópica e as orientações nutricionais e de higiene oral, embora tenham melhorado os sintomas, foi insuficiente para a remissão das lesões, justificando o emprego de glicocorticóides sistêmicos. Assim, previamente ao uso dos fármacos, a paciente precisou passar por uma ampla avaliação laboratorial e também por uma profilaxia contra eventual infecção parasitária – estrogiloidíase – e de osteopenia/osteoporose (4). Ademais, em todas as consultas de acompanhamento a paciente tinha sua pressão arterial, glicemia e peso avaliados, além de ter sido orientada a fazer uso de uma dieta mais saudável, realizar exercícios físicos e evitar o uso associado de anti-inflamatórios. A cada três meses, todos os exames laboratoriais eram repetidos para um adequado monitoramento da paciente. O pênfigo vulgar, similar a outras doenças autoimunes, dificilmente tem cura definitiva e dessa forma a paciente segue com os retornos programados e em criterioso acompanhamento clínico (23-26).

CONCLUSÃO

O pênfigo vulgar é uma doença autoimune frequentemente diagnosticada por importantes manifestações primárias em cavidade oral. O cirurgião-dentista é fundamental no manejo dessa patologia e deve estar preparado para casos incomuns como o presente relato que versa sobre uma paciente idosa de 80 anos, com lesões em língua.

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

Autor de correspondência: Jessica Rodrigues de Oliveira

Endereço: Alameda Paulo César Santana, nº 530/204

Minas Gerais Brasil

E-mail: jessics.rod94@gmail.com

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia oral e maxilofacial. Pênfigo. Elsevier editora; 2009. p. 767- 771.
2. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne, AS, et al. Pemphigus. Nat Rev Dis Primers 3(1):1-18.
3. Ben Lagha N, Poulesquen V, Roujeau JC, Alantar A, Maman

- L. Pemphigus vulgaris: a case-based update. *J Can Dent Assoc.* 2005 Oct;71(9):667-72.
4. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSS. Pemphigus vulgaris. *An. Bras. Dermatol.* 94(3):264-278.
 5. Wojnarowska F, Venning VA. *Immunobullous Diseases. Rook'S Textbook Of Dermatology, Wiley-Blackwell;* 2010. p. 1-62.
 6. Parameswaran A, Attwood K, Sato R, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):729-38.
 7. Arbabi M, Ghodsi Z, Mahdanian A, Noormohammadi N, Shalileh K, Darvish F, et al. Mental health in patients with pemphigus: an issue to worth consideration. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;56(5):541-5.
 8. Ambiel MV, Roselino AM. Prevalence of Metabolic Syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):752-6.
 9. Tsunoda K, Ota T, Saito M, Hata T, Shimizu A, Ishiko A, et al. Pathogenic relevance of IgG and IgM antibodies against desmoglein 3 in blister formation in pemphigus vulgaris. *Am J Pathol.* 2011;179(2):795-806.
 10. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:175-97.
 11. Di Zenzo G, Amber KT, Sayar BS, Muller EJ, Borradori L. Immune response in pemphigus and beyond: progresses and emerging concepts. *Semin Immunopathol.* 2016;38(1):57-74.
 12. Pan M, Liu X, Zheng J. The pathogenic role of autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(7):703-7.
 13. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol.* 2011;29(4):432-6.
 14. Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet.* 2005;366(9479):61-73.
 15. Mustafa MB, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):930-51.
 16. Ganapati S. Eponymous dermatological signs in bullous dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;59(1):21-3.
 17. Ohta M, Osawa S, Endo H, Kuyama K, Yamamoto H, Ito T. Pemphigus vulgaris confined to the gingiva: a case report. *International journal of dentistry.* 2011;2011:207153.
 18. Dagistan S, Goregen M, Miloglu O, Cakur B. Oral pemphigus vulgaris: a case report with review of the literature. *J. Oral Sc.* 2008;50(3):359-62.
 19. Santos TS, Piva MR, Kumar PN, Martins Filho PRS, Reinheimer DM, Acevedo CR. Importância do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce do pênfigo vulgar. *RGO.* 2009;57(3):5.
 20. Tavakolpour S. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments? *Int Immunopharmacol.* 2017;53:133-42.
 21. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment-guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):405-414.
 22. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Archives of dermatology.* 1996;132(2):203-12.
 23. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunologic research.* 2018;66(2):255-70.
 24. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):1-25.
 25. Broussard KC, Leung TG, Moradi A, Thorne JE, Fine JD. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: Cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica. *Clin Dermatol.* 2016;34(2):205-13.
 26. Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, et al. Japanese guidelines for the management of pemphigus. *J Dermatol.* 2014 Jun;41(6):471-86.
 27. Arpita R, Monica A, Venkatesh N, Atul S, Varun M. Oral Pemphigus Vulgaris: Case Report. *Ethiop J Health Sci.* 2015;25(4):367-72.
 28. Robati RM, Rahmati-Roodsari M, Dabir-Moghaddam P, Farnaghi A, Mahboobi-rad F, Rahimi H, et al. Mucosal manifestations of pemphigus vulgaris in ear, nose, and throat; before and after treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):249-52.
 29. Hale EK, Bystryn JC. Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(4):609-11.
 30. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Advances in therapy.* 2016;33(6):910-58.