

بررسی نتایج درمان کلاسیک در پمفیگوس و لگاریس و مقایسه آن با درمان پالس سیکلو فسفامید و پالس کورتون

Hamide_Azimi@Yahoo.com

دکتر حمیده عظیمی: استادیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
دکتر فریده کلفروشان: استادیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۲/۵/۲۶، بازنگری نهایی: ۸۲/۱۲/۹، پذیرش: ۸۲/۱۲/۱۳

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری پمفیگوس و لگاریس شایع ترین شکل پمفیگوس در سرتاسر جهان از جمله ایران است که در صورت عدم تشخیص و درمان بموقع در ۱۰۰ درصد موارد منجر به مرگ می شود. بیماری به صورت تاول های مزمن پوست و سطوح مخاطی ظاهر می کند. درمان این بیماری همیشه مورد تحقیق و بحث بوده است. هدف از این بررسی، مقایسه اثر درمان کلاسیک (کورتون خوراکی + ایموران خوراکی) با روش درمان پالس سیکلو فسفامید و پالس کورتیکواستروئید است. **روش بررسی:** این مطالعه بر اساس کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی با ماهیت طولی انجام گرفت. در این بررسی ما تصمیم گرفتیم دو روش فوق را با هم مقایسه کنیم. انتخاب بیماران به صورت تصادفی بود. این تحقیق بیماران را از مهرماه ۱۳۷۵ لغایت آبان ماه ۱۳۸۱ مورد مطالعه قرار داد. نتایج درمانی و عوارض مربوطه پس از ۴ ماه مقایسه شدند.

یافته ها: از ۶۰ بیمار درمان شده به روش کلاسیک ۳۷ بیمار (۶۱/۴٪) بهبودی کامل، ۱۶ بیمار (۲۸/۷٪) بهبودی نسبی و ۶ بیمار (۱۰/۸٪) عدم بهبودی داشتند. از ۲۵ بیمار درمان شده به روش پالس ۲۴ نفر (۹۶٪) بهبودی کامل و یک بیمار (۴٪) عدم بهبودی داشتند. اغلب بیماران در گروه سنی ۵۰-۴۰ سال بودند. میانگین مدت زمان بستری در بیماران گروه کلاسیک $42 \pm 8/5$ روز و در بیماران گروه پالس تریایی 16 ± 1 روز بود. عوارض جانبی در گروه دوم کمتر بود و مرگ مشاهده نشد.

نتیجه گیری: با استفاده از روش های آماری به این نتیجه رسیدیم که درمان پالس مؤثرتر بوده و عوارض کمتری داشته است. همچنین طول مدت بستری بیماران با روش پالس کمتر بود. براساس این بررسی پیشنهاد می شود که درمان پالس در تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به پمفیگوس استفاده و نتایج دراز مدت آن در مطالعات آینده نگر بررسی شود.

کلید واژه ها: پمفیگوس و لگاریس، درمان کلاسیک، درمان پالس

مقدمه

به فوت می شود (۲). جهت تشخیص پمفیگوس و لگاریس معیارهای استاندارد و مشخصی وجود دارد که کار تشخیص را راحت تر می کند. اما مشکل اصلی درمان پمفیگوس است. درمان های تضعیف کننده ایمنی اعم از کورتیکواستروئیدها و عوامل steroid-sparing مرگ و میر بیماران را از ۱۰۰ درصد به ۱۰-۵ درصد کاهش می دهند (۱ و ۲). استفاده از درمان های کلاسیک عوارض جانبی شامل عفونت های سیستمیک، عقیمی، دیابت، اختلالات گوارشی و استئوپروز به هم می زند و از طرفی هم بستری های طولانی مدت و هزینه های درمانی هنگفتی را به بیماران تحمیل می کند (۳).

از این رو، در سال های اخیر استفاده از رژیم درمانی پالس کورتون و پالس سیکلو فسفامید هر روز طرفداران بیشتری می یابد. دوزاژ کلی و عوارض دارو در این روش کمتر بوده ولی تأثیر آن سریعتر و پسرقت بیماری طولانی تر است (۴ و ۵).

پمفیگوس و لگاریس شایع ترین شکل بیماری پمفیگوس است (۱). اصطلاح پمفیگوس به گروهی از بیماری های تاولی خودایمنی پوست و غشاهای مخاطی اشاره می کند که از نظر بافت شناسی با تاول داخل اپیدرمی ناشی از آکانتولیز، از نظر ایمونوپاتولوژیک با ایمونوگلوبولین متصل به کراتینوسیت ها در ایمونوفلورسانس مستقیم (DIF) و IgG در حال گردش علیه کراتینوسیت ها در ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (IIF) مشخص می شود (۲). پمفیگوس اساساً به سه نوع و لگاریس، فولیاسه و پارانتوپلاستیک تقسیم می شود. پمفیگوس و لگاریس به شکل تاول ها و اروزیون های دردناک دهانی با حاشیه نامشخص طی هفته ها و ماهها شروع شده تاول های پوستی، به طور متوسط ۵ ماه بعد، ابتدا در سر و گردن و تنه و سپس در سرتاسر بدن ایجاد می شوند که دردناک و منشا تولید بوی بد هستند. بیماری سیر مزمن و پیشرونده ای دارد و در صورت عدم درمان منجر

در بیماران گروه پالس تراپی آمپول متیل پردنیزولون روزی ۱ گرم داخل ۵۰۰ میلی لیتر سرم دکستروز ۵٪ اضافه و طی دو ساعت به مدت ۴ روز متوالی انفوزیون وریدی می شد. علاوه بر این، در روز اول سیکلوفسفامید ۵۰۰ میلی گرم نیز به داخل سرم افزوده می شد و جهت پیشگیری از عوارض سمی ادراری آن آمپول ۱۰۰ میلی گرم mesna (به مقدار ۲۰٪ مقدار سیکلوفسفامید) در ساعت‌های ۰ و ۴ و ۸ از طریق میکروست طی مدت ۱۵ دقیقه انفوزیون می شد. علائم حیاتی طی پالس هر ۱۵ دقیقه و پس از آن هر دو ساعت و مقدار سدیم و پتاسیم خون هر ۱۲ ساعت کنترل می شد. بیمار روز پنجم مرخص شده و تا پالس بعدی پردنیزولون ۰/۵ mg/kg در روز و سیکلوفسفامید ۵۰ میلی گرم در روز دریافت می کرد. اندیکاسیون درمان مجدد پالس بروز ضایعات جدید، مثبت بودن علامت نیکولسکی و عدم بهبود ضایعات قبلی بود که هر چهار هفته انجام می گرفت.

تمام بیماران از نظر پاسخ درمانی به سه دسته تقسیم شدند. در دسته اول که پاسخ درمانی کامل داشتند ضایعات پوستی و مخاطی هر دو بهبود یافته بود. در دسته دوم بیماران پاسخ درمانی نسبی داشتند، ضایعات پوستی بهبود ولی ضایعات مخاطی وجود داشت. در دسته سوم که عدم پاسخ وجود داشت و ضایعات پوستی و مخاطی پا برجا بودند. پاسخ درمانی ۴ ماه بعد از شروع درمان مورد ارزیابی قرار می گرفت و عوارض جانبی نیز بررسی می شد.

روش های آماری

تجزیه و تحلیل داده با استفاده از آزمون مجذور کای در نرم افزار SPSS انجام شد و $p < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج به دست آمده از ۶۰ بیمار درمان شده به روش کلاسیک و ۲۵ بیمار درمان شده به روش پالس از نظر نتایج درمانی، عوارض، مدت بستری و گروه سنی و جنسی به این شرح بود: گروه بیمارانی که تحت درمان کلاسیک بودند، از ۶۰ بیمار ۳۴ مورد (۵۶٪) مؤنث و ۲۶ نفر (۴۳٪) مذکر بودند (جدول ۱). اغلب بیماران (۵۰٪) در گروه سنی ۵۰-۴۰ سال بودند (جدول ۲). میانگین مدت زمان بستری در این گروه $42 \pm 8/5$ روز بود.

در بیمارانی که تحت درمان پالس بودند، از ۲۵ بیمار ۱۱ بیمار (۴۴٪) مؤنث و ۱۴ بیمار (۵۶٪) مذکر بودند. اغلب بیماران (۴۴٪) در گروه سنی ۵۰-۴۰ سال قرار داشتند و میانگین مدت زمان بستری 16 ± 1 روز بوده است که این مدت در ۳ تا ۴ نوبت ماهانه تقسیم می شد. از نظر عوارض در گروه کلاسیک استریا در ۱۰ درصد موارد، بثورات آکنه‌ای شکل ۴۰ درصد، هیرسو تیسم ۱۵/۷۶ درصد، افزایش وزن ۳۰ درصد، افزایش فشار خون ۳/۳۳ درصد، استئوپروز ۱/۶۶ درصد، خونریزی دستگاه گوارش ۱/۶۶ درصد، لکوسیتوز ۶۱/۱۰ درصد، قیافه کوشینگیوید (۸۵ درصد)، کوهان گاوی ۱۰ درصد، هیرکلسترولمی

نخستین بار در ۱۹۹۲ پاسریشا (۶) از پالس دگزامتازون و پالس سیکلوفسفامید برای درمان پمفیگوس ولگاریس استفاده کرد. نتایج این درمان شامل بهبود سریع ضایعات، کاهش بیمارگونگی و طول مدت بستری بود. سیکلوفسفامید همراه با پلاسما فرز در بعضی بیماران استفاده می شود. (۷) با وجود این، روش درمانی پالس هنوز در کشور ما زیاد استفاده نمی شود. با توجه به شیوع بیشتر پمفیگوس ولگاریس در خاورمیانه نسبت به کشورهای اروپایی و آمریکایی و مرکز ارجاع بودن بیمارستان سینای تهریز در منطقه شمال غرب کشور، بر آن شدیم تا دو روش درمانی پالس و کلاسیک را در بیماران مراجعه کننده به این بیمارستان مطالعه و مقایسه کنیم.

مواد و روش ها

این مطالعه براساس کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی با ماهیت طولی انجام گرفت. جامعه مورد مطالعه ما بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس بودند که از اول مهرماه ۱۳۷۵ تا اول آبان ماه ۱۳۸۱ به بخش پوست بیمارستان سینا مراجعه کرده بودند. تقسیم بندی به صورت تصادفی انجام گرفت. بیمارانی که شماره پرونده آنها مضرب ۳ بود، کاندید درمان پالس می شدند و بقیه بیماران تحت درمان کلاسیک قرار می گرفتند.

تمام بیماران در بخش بستری و اقدامات زیر انجام می گرفت:

CBC+Diff, Liver function tests, Na, K, Ca, BUN, Cr, FBS, TG, Chol, ESR, U/A, S/E \times 3, PPD, CXR.

ECG در بیماران بالای ۴۰ سال انجام می گرفت. در صورت طبیعی بودن تمام بررسی های فوق درمان شروع می شد. درمان های موضعی برای هر دو دسته به طور یکسان انجام می شد. درمان سیستمیک کلاسیک مشتمل بود برالف: پردنیزولون خوراکی با دوز روزانه ۱/۵ mg/kg/ که ۶۰ درصد آن صبح و ۴۰ درصد آن عصر همراه با ۳۰ میلی لیتر آنتی اسید تجویز شد. ب: ایموران ۲ mg/kg در روز برای پیشگیری از استئوپروز کلسیم به میزان یک گرم در روز، ویتامین D ده هزار واحد در روز و سدیم فلوراید یک میلی گرم در روز تجویز شد.

جهت پیشگیری از کاندیدای دهان نیستاتین و برای پیشگیری از انگل های فرصت طلب به خصوص استرونیلیویداسترکولاریس مبندازول سه روز اول، روزی دو عدد، تجویز می شد. اقدامات دیگر شامل توزین روزانه، کنترل علائم حیاتی هر ۸ ساعت و تکرار آزمایش ها به طور هفتگی بود. پاسخ درمانی به شکل منفی شدن علامت نیکولسکی، عدم بروز ضایعات جدید و بهبود ضایعات پوستی و مخاطی بود. کنترل بیمار توسط دستیار و استاد انجام می گرفت. در این زمان کورتون بیمار کاهش داده می شد. با دوز حداکثر ۶۰ میلی گرم در روز بیمار مرخص می شد و کنترل بیمار هر دو هفته به صورت سرپایی انجام می گرفت. دوز کورتون بعد از بهبود کامل به دوز نگهدارنده ۱۵-۵ میلی گرم در روز و دوز ایموران بعد از ۳ ماه ۲۵٪ و سپس هر ۶ ماه ۲۵٪ کاهش می یافت.

نتایج درمانی در گروه کلاسیک به ترتیب زیر بود: سی و هفت بیمار (۶۱/۴٪) بهبودی کامل، ۱۶ بیمار (۲۸/۷٪) بهبودی نسبی و ۶ بیمار (۱۰/۸٪) عدم بهبودی داشتند. در گروه پالس ۲۴ بیمار (۹۶٪) بهبودی کامل و ۱ بیمار (۴٪) عدم بهبودی داشتند (جدول ۴).

۸۳ درصد، هیپرتری گلیسریدمی ۱۰ درصد، عفونت‌های بیمارستانی ۱۱/۷ درصد و مرگ ۵ درصد موارد مشاهده شد. در گروه بیمارانی که تحت درمان پالس بودند، بثورات آکنه‌ای شکل در ۸ درصد و صورت کوشینگوید در ۲۴ درصد موارد مشاهده شد. بقیه عوارض ایجاد نشدند (جدول ۳). از نظر شعله ور شدن بیماری در روش کلاسیک ۲۵٪ موارد عود وجود داشت ولی در روش پالس هیچ موردی از عود گزارش نشد که یک علت مهم آن کوتاه بودن طول مدت پیگیری است.

جدول ۱: توزیع جنسی بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس در بیمارستان سینای تبریز (بین سالهای ۱۳۷۵-۱۳۸۱)

جنس	گروه درمان کلاسیک (۶۰ نفر)	گروه درمان پالس (۲۵ نفر)	جمع
مؤنث	۳۴ (۵۶۷٪)	۱۱ (۴۴٪)	۴۵ (۵۶۷٪)
مذکر	۲۶ (۴۳۳٪)	۱۴ (۵۶٪)	۴۰ (۴۳۳٪)

جدول ۲: توزیع سنی بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس در بیمارستان سینای تبریز (بین سالهای ۱۳۷۵-۱۳۸۱)

محدوده سنی	گروه کلاسیک تعداد=۶۰	گروه پالس تعداد=۲۵
۱۰-۲۰ سال	۱ (۱/۶۶٪)	۱ (۴٪)
۲۰-۳۰ سال	۴ (۶/۶۶٪)	۲ (۸٪)
۳۰-۴۰ سال	۹ (۱۵٪)	۵ (۲۰٪)
۴۰-۵۰ سال	۳۰ (۵۰٪)	۱۱ (۴۴٪)
۵۰+ سال	۱۶ (۲۶۷٪)	۶ (۲۴٪)
میانگین سنی	۴۴/۵ ± ۶	۴۳ ± ۵

جدول ۳: مقایسه شیوع عوارض در روش پالس با روش کلاسیک در بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس در بیمارستان سینای تبریز (بین سالهای ۱۳۷۵-۱۳۸۱)

عوارض	گروه پالس تعداد: ۲۵	گروه کلاسیک تعداد: ۶۰	p-value
استریا	۰	۶ (۱۰٪)	۰/۱۱۴
آکنه	۲ (۸٪)	۲۴	۰/۰۰۳
هیپروتیسم	۰	۶ (۱۰/۶۶٪)*	۰/۱۶۷
افزایش وزن	۰	۱۸ (۳۰٪)	۰/۰۰۲
تظاهرات استئوپوروز	۰	۱ (۱/۶۶٪)	۰/۷۰۵
خونریزی از دستگاہ گوارش	۰	۱ (۱/۶۶٪)	۰/۷۰۵
لکوستیوز	۰	۳۷ (۶۱/۱۰٪)	<۰/۰۰۱
صورت کوشینگوید	۶ (۲۴٪)	۵۱ (۸۵٪)	<۰/۰۰۱
کوهان گاوی	۰	۶ (۱۰٪)	۰/۱۱۴
هیپرکلسترولمی	۰	۵ (۸/۳٪)	۰/۳۱۵
هیپرتری گلیسریدمی	۰	۶ (۱۰٪)	۰/۱۱۴
عفونت های بیمارستانی	۰	۷ (۱۱/۷٪)	۰/۰۹۹
افزایش فشارخون	۰	۲ (۳/۳۳٪)	۰/۴۹۵
مرگ به علت عفونت ناشی از درمان	۰	۳ (۵٪)	۰/۵۵۲

* درصد فوق نسبت به زنان درمان شده ۲۴ نفر محاسبه شده است.

جدول ۴: مقایسه نتایج درمانی روش پالس و روش کلاسیک در بیماران مبتلا به پمفیگوس ولگاریس در بیمارستان سینای تبریز (بین سالهای ۱۳۷۵-۱۳۸۱)

نتایج درمانی	گروه پالس (تعداد=۲۵)	گروه کلاسیک (تعداد=۶۰)	P value
بلون ضایعات پوستی و مخاطی	۲۴ (۹۶٪)	۳۷ (۶۱/۴٪)	۰/۰۰۱
بلون ضایعات پوستی ولی با ضایعات مخاطی	۰	۱۶ (۲۸/۷٪)	۰/۰۰۲
باقی ماندن ضایعات پوستی و مخاطی	۱ (۴٪)	۶ (۱۰/۸٪)	۰/۶۶۸

بحث

علی رغم گذشت بیش از ۲۰۰ سال از توصیف علمی پمفیگوس توسط ویشمن (۱) درمان این بیماری همچنان مورد بحث است. از آنجا که آکانتولیز اولیه در اثر تولید اتوانتی بادی باعث تشکیل تاول (۸) در این بیماری می شود هدف درمان باید کاهش تشکیل اتوانتی بادی ها و آکانتولیز باشد. این بیماری با شیوع جنسی مساوی معمولاً در دهه های ۵ و ۶ بروز می کند. البته بروز آن در کودکی نیز گزارش شده است (۹). در بررسی حاضر تفاوت معنی داری از نظر شیوع جنسی بین زن و مرد وجود نداشت که با مطالب کتب مرجع مطابقت دارد.

در بررسی ما گروه شایع سنی ۵۰-۴۰ سال بود که در مقایسه با کتاب مرجع فیتزپاتریک (۲) بیماران ما ده سال جوان تر بودند. براساس کتاب های مرجع (۲ و ۱) میزان مرگ و میر در صورت درمان با روش کلاسیک در ۱۰-۵ درصد بیماران دیده می شود که همگی آن ها در اثر عوارض درمان اتفاق می افتند. در مطالعه ما نیز ۵٪ فوت به علت عوارض ناشی از درمان وجود داشت. عوارض درمانی که در بیماران ما مشاهده شد همگی در کتب مرجع و مقالات منتشر شده وجود دارد (۱۰، ۱۱ و ۱۲). ولی به میزان بروز آنها حتی در کتب مرجع فارماکولوژی اشاره نشده است. در مطالعه حاضر بروز عوارضی مثل آکنه، افزایش وزن، لکوسیتوز و صورت کوشینگوید بطور معنی داری در بیماران گروه پالس کمتر از گروه کلاسیک بود (جدول ۳). از طرفی، با توجه به این که بیماران ما جهت پیشگیری از برخی عوارض مثل خونریزی گوارشی و عفونت کاندیدیایی و استئوپروز دارو دریافت می کردند، عوارض کمتر از حد انتظار بود. از نظر نتایج در گروه کلاسیک ۶۱٪ درصد بیماران بهبودی کامل یافتند، ۲۸٪ درصد بهبود نسبی و ۱۰٪ درصد هیچگاه بهبودی نیافتند که نهایتاً برای آنها رژیم درمانی دیگر نظیر طلا استفاده شد.

نتایج درمانی بیماران گروه کلاسیک در مطالعه حاضر به علت دوز مصرف پایین کورتون پایین تر از درمان های کلاسیک در کتب مرجع بود. میانگین مدت زمان بستری بیماران، ۸/۵ ± ۲ بود که طولانی بوده، هزینه های درمانی را افزایش می دهد.

میزان فروکشی کامل در بیماران ما بیشتر از میزان یاد شده در کتب مرجع بوده است، شاید یک دلیل مهم عدم پیگیری بیماران ما به مدت طولانی (بیش از ۵ سال) به دلیل محدود بودن زمان مطالعه است. در بررسی ما ۹۶ درصد بیمارانی که درمان پالس گرفته بودند بهبودی کامل داشتند و ۴ درصد (یک نفر) بهبودی نداشتند. برای این بیمار قبل از درمان های پالس اکثر درمان های پمفیگوس امتحان شده بود. بعد از ۴ پالس بدون اثر بیمار تحت درمان با ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) قرار می گرفت.

علت پایین بودن درصد بهبود بیماران ما با گروه تحت مطالعه پاسریشا (۶) این است که بیماران ما تنها سه نوبت پالس دریافت کردند ولی گروه مورد مطالعه آنها ۴۸-۱۴ بار درمان پالس را دریافت کرده بودند. مدت زمان بستری بیماران ۱ ± ۱۶ بود که مثل مطالعات دیگر رقم پایینی است.

در مقایسه دو روش درمان کلاسیک و درمان پالس در بیماران ما از نظر نتایج درمانی بعد از ۴ ماه بهبود کامل در بیماران گروه کلاسیک ۶۱/۴ درصد و در گروه بیماران پالس ۹۶ درصد بود (۶۱٪ در برابر ۹۶٪، $p < ۰/۰۵$). به این ترتیب مشخص شد که درمان پالس از نظر بهبودی کامل، درمان مؤثری است.

از نظر میانگین تعداد روزهای بستری در بیماران گروه کلاسیک ۸/۵ ± ۴۲ بسیار بیشتر از گروه بیماران پالس (۱ ± ۱۶) بود که باعث شد هزینه های درمانی در گروه اول بالا رود و بیماران به مدت طولانی تری از فعالیت های اجتماعی و اقتصادی دور بمانند. از نظر عود بیماری ۲۵٪ بیماران کلاسیک دچار عودهای مکرر شدند، در حالی که گروه پالس عود نداشتند. البته به دلیل محدود بودن زمان مطالعه مدت پی گیری در بیماران پالس کمتر بود. میزان عوارض با توجه به جدول در بیماران گروه کلاسیک مشخصاً بیشتر بود.

نتیجه گیری

با استفاده از اطلاعات به دست آمده از بررسی ما مشخص شد که درمان پالس سیکلوفسفامید به اضافه پالس کورتیکواستروئید تأثیر بیشتری (از نظر درصد بیماران با بهبود کامل) نسبت به درمان کلاسیک کورتون و ایموران خوراکی دارد. در عین حال، روش پالس عوارض کمتری دارد و تعداد روزهای بستری به میزان قابل توجهی کمتر است. میزان بهبودی بیشتر، عوارض کمتر و مدت زمان کمتر جهت بستری باعث می شود تا اعتماد و همکاری بیمار جلب شود. از نظر طول دوره فروکشی در این مطالعه نمی توان با قطعیت اظهار نظر کرد، چون میزان پی گیری در بیماران دریافت کننده درمان پالس کمتر بود.

پیشنهادها

آزمایش ایمونوفلورسانس در تشخیص و پی گیری بیماران پمفیگوس اهمیت اساسی دارد. پیشنهاد می شود امکان انجام این آزمایش به طور معمول در بخش پوست فراهم شود. جهت پی گیری و مطالعات بیشتر پیشنهاد می شود تعداد بیشتری بیماران مبتلا به پمفیگوس تحت درمان پالس قرار گیرند.

تقدیر و تشکر

در خاتمه لازم است از کارکنان زحمت کش بخش پوست بیمارستان سینا به خصوص سرکار خانم مرادی و دستیاران محترم که در انجام این مطالعه نهایت همکاری را در درمان بیماران داشته اند و بیماران عزیز که گوهر گرانبهای مطالعه ما بوده اند، تشکر و قدردانی کنیم.

References

1. Grant JA: Pemphigus Vulgaris and the Pemphigus disease spectrum, In: Arndt, Leboit, Robison, Wintroub, Cutaneous Medicine and surgery, 1st ed, Philadelphia, W.B.Saunders, 1996; 651-664.
2. John RS: Pemphigus, In: Fitzpatrick, Dermatology in General Medicine, 5 th ed. NewYork, Mc Graw- Hill, 1998; 654-663.
3. Werth VP: Treatment of Pemphigus Vulgaris With Brief, High- Dose Intravenous Glucocorticoids: Arch Dermatol, 1996; 132: 1435-39.
4. Werth VP: Pulse Intravenous Cyclophosphamide for Treatment of Autoimmune Blistering Disease. Arch Dermatol. 1997; 133: 229-30.
5. Pandya AG, Sontheimer RD: Treatment of Pemphigus Vulgaris with Pulse Intravenous Cyclophosphamide. Arch Dermatol, 1992; 128: 1626-30.
6. Pasricha JS, Das SS: Curative Effect of Dexamethasone- Cyclophosphamide Pulse Therapy for the Treatment of Pemphigus Vulgaris. Int J Dermatol. 1992; 31: 875-77.
7. Guillaume JC, Routeau JC, Morel P., Doutre MS, Guillot B, Lambert D et al: Controlled study of Plasma Exchange in Pemphigus. Arch Dermatol. 1988; 124: 1656-63.
8. Lisam A: Noninfectious Vesiculobullous and Vesiculopustular disease, In: David Elder, Lever's Histopathology of the skin, Philadelphia, Lippincott-Raven: 1997; 218-221.
9. Arnold. H: Chronic Blistering or Pustular Dermatoses, Arnold, odom. Andrew's Disease of the skin. Philadelphia, B. Saunders, 1990: 534-538.
10. Rathnam KV: Pemphigus Therapy with Oral Prednisolone Regimens. A 5- year study. Int J Dermatol. 1990; 29: 363-65.
11. Fleischi ME, Valk R.H, Pandya AG: Pulse Intravenous Cyclophosphamide Therapy in Pemphigus. Arch Dermatol. 1999; 135: 57-61.
12. Nousari CH, Brodsky R, Anhalt GJ. Evaluating the role of immunoablative high- dose cyclophosphamide therapy in Pemphigus Vulgaris. American Academy of Dermatology. 2003; 49(1): 148-150