

Índice de severidad en penfigo y penfigoide: guía práctica para el monitoreo de la evolución de estas entidades

ELIZABETH M. DE KOK R.*, ADRIANA CALEBOTTA*, ANA MARÍA SÁENZ*

Resumen:

Introducción: El pénfigo y el penfigoide son enfermedades autoinmunes que involucran la piel y las mucosas, clínicamente se manifiestan como ampollas con tendencia a extensión periférica. El monitoreo de la severidad de estas enfermedades y la efectividad de sus tratamientos involucran una evaluación tanto objetiva como subjetiva. **Objetivo:** Proponer una guía simple y reproducible para la cuantificación de la severidad del pénfigo y el penfigoide ampollar. **Diseño:** Estudio prospectivo observacional. **Pacientes:** Un total de 16 pacientes fueron evaluados en nuestra institución entre diciembre 2003 y agosto 2004, 14 con diagnóstico de pénfigo y 2 con diagnóstico de penfigoide ampollar. **Resultados:** La aplicación del índice de severidad resultó, para la visita inicial, en 5 pacientes en categoría leve, 7 moderados y 4 severos, y en los controles de seguimiento, 2 pacientes en remisión, 8 leves, 4 moderados y 2 severos. **Conclusiones:** Proponemos una guía de recolección de datos clínicos simple, rápida y reproducible en pacientes con pénfigo y penfigoide ampollar, que llevan a una guía de severidad, cualitativa y cuantitativa, que serviría, no sólo para el monitoreo de la enfermedad en cada caso individual, sino también para establecer comparaciones en la efectividad de los tratamientos entre los diversos estudios de éstas patologías.

Palabras clave: *Pénfigo – Penfigoide ampollar – Índice de severidad*

Severity index for pemphigus and pemphigoid: a practical guide for monitoring the clinical course in these entities

Abstract:

Background: Pemphigus and pemphigoid are autoimmune diseases that involve the skin and mucous tissue, clinically manifested as blisters with a tendency to extend peripherally. The determination of the severity of these diseases and the effectiveness of treatment involves both objective and subjective assessments. **Objective:** To propose a simple and reproducible guide for the quantification of the severity of pemphigus and bullous pemphigoid. **Design:** Prospective observational study. **Patients:** A total of 16 patients were followed up at our institution between December 2003 and August 2004, 14 with diagnosis of pemphigus and 2 with diagnosis of bullous pemphigoid. **Results:** At the initial consultation, the determination of the severity index established that in 5 patients it was mild, in 7 moderate and in 4 severe. In the follow-up controls, 2 patients were in remission, in 8 it was mild, in 4 a moderate, and in 2 severe. **Conclusions:** We propose a simple, quick, and reproducible form of collecting clinical data in patients with pemphigus and bullous pemphigoid, which gives a severity index, both qualitative and quantitative, which will serve not only to monitor the disease in each individual case, but also to establish comparisons of therapeutic effectiveness between different studies.

Key words: *Pemphigus – Bullous pemphigoid – Severity index*

Dra. Elizabeth M. De Kok R.
Dra. Adriana Calebotta
Dra. Ana María Sáenz
*Dermatólogos.
Departamento de Dermatología
y Sifilografía. Hospital Universitario
de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Piso 8
Plaza Venezuela – Caracas 1040 -
Venezuela
Teléfono : (0058212) 975.0210
l_dekok@yahoo.com

Introducción

El pénfigo y el penfigoide son enfermedades ampollares auto-inmunes órgano-específicas que involucran piel y mucosas. En el pénfigo, la acantolisis es responsable de la separación intra-epidérmica y es mediada por autoanticuerpos patógenos dirigidos contra proteínas desmosomales específicas (Desmogleina 1 y 3)¹. Independientemente de los tipos clínicos de pénfigo de acuerdo a la clasificación utilizada, ya sea la clásica de Civatte de 1947 de tipos vulgar, vegetante, foliáceo y eritematoso² o la más reciente propuesta por Amagai en 1999 con tipos mucoso dominante, mucocutáneo y foliáceo³, siempre tendremos la presencia de lesiones elementales constituidas por ampollas flácidas de diferentes tamaños sobre piel sana o eritematosa, de fácil ruptura, con tendencia a extenderse por los bordes, dejar zonas desnudas al romperse (erosiones) y recubrirse de costras melicéricas, hemorrágicas ó vegetativas. El signo de Nikolsky puede estar presente. Lo mismo ocurre con las variantes descritas en las últimas 3 décadas como son el pénfigo herpetiforme⁴, el pénfigo por IgA⁵ y el pénfigo paraneoplásico⁶.

El penfigoide ampollar afecta principalmente a personas de edad avanzada y se caracteriza clínicamente por ampollas grandes y tensas sobre piel normal o eritematosa, con infrecuente afectación de mucosas y signo de Nikolsky negativo. El examen histológico revela ampollas subepidérmicas y presenta anticuerpos circulantes contra la membrana basal epidérmica, específicamente contra antígenos de 180 y 230 kD.

La elección del tratamiento depende del índice de severidad de la enfermedad, índice que ha sido propuesto en diversos trabajos, con disparidad de criterios clínicos tanto objetivos como subjetivos, sin lograr una clasificación estandarizada y comparable, tanto en lesiones en piel como en mucosas⁷. Otros estudios han planteado un patrón de evaluación basado en valores paraclínicos, cuantificando títulos de anticuerpos circulantes contra Dsg 1 y 3⁸⁻⁹,e incluso correlacionando estos niveles con títulos de inmunofluorescencia indirecta¹⁰, métodos éstos de gran utilidad únicamente en centros donde se dispone de dicha tecnología. Además, en forma práctica se ha establecido que la duración del tratamiento debe basarse en la actividad clínica de la enfermedad.¹¹

En el presente trabajo proponemos un método para la cuantificación de la severidad basándonos en parámetros clínicos, relativamente sencillos y en su mayoría objetivos, que pueda ser implementado en cualquier medio sin que requiera estudios de laboratorio.

Creemos que aportará un sistema de determinación de la severidad fidedigno a la realidad clínica de un paciente en un momento dado, permitiendo evaluar la evolución de la enfermedad. Así mismo, su estandarización como herramienta objetiva y reproducible para unificar criterios de gravedad, lo que permitirá su aplicación en diferentes estudios de estas patologías.

Materiales y métodos

Se elaboraron 2 tablas de recolección de datos que llamamos

“Índice de severidad en pacientes con enfermedades ampollares”, una para ser llenada en la 1º consulta (ejemplo tabla 1 y 2 correspondientes al paciente 1 y 2) y otra para los controles sucesivos (Tabla 3 paciente 2, control sucesivo). La primera consta de 2 segmentos: (1) Datos del paciente: nombre, edad, sexo, fecha de inicio de enfermedad, diagnóstico y tratamiento actual y (2) evaluación de las lesiones en (a) áreas afectadas, por región anatómica, (b) tamaño promedio de lesiones, en 3 categorías, donde dicho promedio se obtiene por sumatoria de los tamaños de las lesiones dividido entre el número de regiones, (c) número de lesiones promedio por región, nuevamente obtenido por la sumatoria del número de lesiones en cada región y dividido entre el número de regiones afectadas y (d) número de ampollas nuevas por día; entendiéndose como lesiones: ampollas, erosiones, costras, habones y placas eritematosas. Según estas observaciones se aplica un puntaje específico. En este índice el puntaje máximo es de 20 y el mínimo de 4, y la severidad del caso es catalogada en leve (3-8 puntos), moderada (9-14) y severa (15-20), puntaje arbitrario que se aplica en base a la experiencia del observador.

Tabla 1. Índice de severidad en pacientes con enfermedades ampollares. Primera consulta.

Área afectada	Puntaje	Tamaño promedio de lesiones	Nº de lesiones promedio por región	Nº de ampollas/día	
Cuero cabelludo	1	< 1cm	1	Ocasional	1
Cara	1	1-5cm	2	1-5	2
Ext.superior der.	1	> 5cm	3	>10	3
Ext.superior izq.	1				
Ext.inferior der.	1				
Ext.inferior izq.	1				
Tronco anterior	1				
Tronco posterior	1				
Mucosa oral	1				
Mucosa ocular	1				
Mucosa genital	1				
TOTAL: 20					
Leve:		3-8			
Moderado:		9-14			
Severo:		15-20			





Tabla 2. Índice de severidad en pacientes con enfermedades ampollares. Primera consulta.

Área afectada	Puntaje	Tamaño promedio de lesiones	Nº de lesiones promedio por región	Nº de ampollas/día
Cuero cabelludo	1	< 1cm 1	1-5 1	Ocasional 1
Cara	1	1-5cm 2	6-10 2	1-5 2
Ext.superior der.	1	> 5cm 3	>10 3	>5 3
Ext.superior izq.	1			
Ext.inferior der.	1			
Ext.inferior izq.	1			
Tronco anterior	1			
Tronco posterior	1			
Mucosa oral	1			
Mucosa ocular	1			
Mucosa genital	1			
TOTAL:16				
Leve:	3-8			
Moderado:	9-14			
Severo:	15-20			

Tabla 3. Índice de severidad en pacientes con enfermedades ampollares. Consulta sucesiva.

Área afectada	Puntaje	Tamaño promedio de lesiones	Nº de lesiones promedio por región	Nº de ampollas/día
Cuero cabelludo	1	< 1cm 1	1-5 1	Ocasional 1
Cara	1	1-5cm 2	6-10 2	1-5 2
Ext.superior der.	1	> 5cm 3	>10 3	>5 3
Ext.superior izq.	1			
Ext.inferior der.	1			
Ext.inferior izq.	1			
Tronco anterior	1			
Tronco posterior	1			
Mucosa oral	1			
Mucosa ocular	1			
Mucosa genital	1			
TOTAL: 4				
Remisión:	0			
Leve:	1-7			
Moderado:	8-14			
Severo:	15-20			

Aumento de tamaño: (+) 1
 Cicatrización: (-) 1
 Mejoría subjetiva: (-) 1





Para las consultas sucesivas (controles) se agrega a lo anterior: (1) extensión periférica de lesiones preexistentes (2) cicatrización y (3) mejoría subjetiva (aportado por el paciente), con un puntaje máximo de 21 y mínimo de 0, clasificándose la severidad de la enfermedad en remisión (0 puntos), leve (1-7), moderada (8-14) y severa (15-21) (ejemplo Foto 3 con Tabla 3).

Se aplicó estas tablas a todos los pacientes que acudieron a la consulta externa de enfermedades ampollares y hospitalización del Servicio de Dermatología del H.U.C. entre diciembre de 2.003 y agosto de 2.004. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían tener un diagnóstico claro previo de pénfigo o penfigoide ampollar, basado en criterios clínicos, histopatológicos e inmunofluorescencia directa.

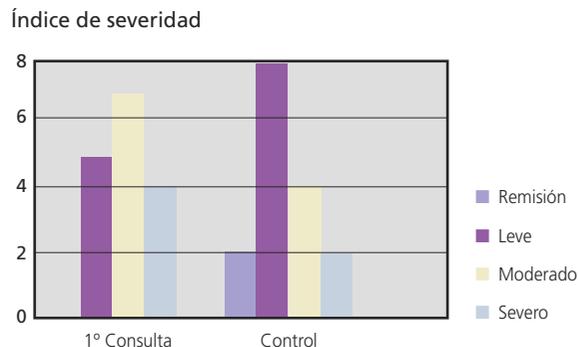
El análisis estadístico se realizó con prueba de Student pareada, prueba de kappa de Cohen y prueba exacta de Fischer; comparando los hallazgos de los pacientes durante la primera consulta con los datos en la segunda consulta, para evaluar estadísticamente la escala propuesta.

Resultados

Fueron evaluados un total de 20 pacientes: 10 casos de pénfigo vulgar mucocutáneo, 1 de pénfigo vulgar mucoso, 4 de pénfigo foliáceo, 1 de pénfigo herpetiforme y 4 de penfigoide ampollar, con 20 historias de primera y 35 sucesivas (5 pacientes con 1 solo control, 6 con 2 controles, 3 con 3 controles, 1 con 4 controles y 1 con 5 controles).

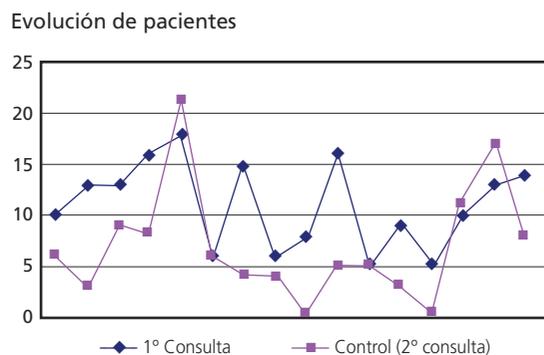
Se compararon los datos de 16 pacientes, ya que de los 20 recolectados durante la primera consulta, 16 continuaron el control y 4 no, razón por la cual no se incluyeron en el estudio. En el índice de severidad se obtuvieron en la 1ª consulta 5 pacientes leves, 7 moderados y 4 severos y en la consulta control 2 pacientes en remisión, 8 leves, 4 moderados y 2 severos (ver figura 1).

Figura 1.
Clasificación de los pacientes según el índice de severidad en 1º y 2º consulta



Con respecto a la evolución individualizada, 2 de los 5 pacientes en la categoría de leve lograron remisión de la enfermedad y 3 continuaron siendo leves; 3 de los pacientes moderados en la 1ª consulta mejoraron, 3 permanecieron en la misma clasificación y uno pasó a ser severo, éste último había abandonado el tratamiento por razones económicas y de los pacientes catalogados como severos, 3 mejoraron y uno permaneció severo, el cual falleció por sepsis con punto de partida en la piel (ver figura 2).

Figura 2.
Evolución de pacientes según el puntaje obtenido en las consultas



De los valores obtenidos en la primera consulta de los 16 pacientes, el puntaje mínimo fue de 5 y el máximo de 18, con una media de 11,06 puntos, una desviación estándar de 4,26 y un error estándar de 1,06. Con respecto a la consulta control, el valor mínimo fue de 0 y el máximo de 21, con una media de 5,5 puntos, una desviación estándar de 5,65 y un error estándar de 1,41. Se aplicó prueba de Student pareada para comparar los puntajes obtenidos por paciente en la primera consulta y en el control, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa (P: 0,004).

Se compararon los resultados de nuestra escala de puntaje con 2 criterios externos, uno clínico y uno subjetivo. Para el criterio clínico se consideró la cicatrización de las lesiones y el aumento del tamaño de las mismas y para el criterio subjetivo se tomó la percepción del paciente con respecto a su mejoría. Estas comparaciones de la escala de puntaje con el criterio clínico y percepción del paciente se analizaron con prueba de kappa de Cohen, obteniendo una kappa de 0,85 para la cicatrización, de 0,46 para el aumento de tamaño de las lesiones y de 1 para la percepción del paciente, que de acuerdo a las escala de Landis y Koch indican una buena concordancia con el aumento de tamaño de las lesiones (> 0,4) y excelente con la cicatrización y la percepción del paciente.

Discusión

A través de los años, varios autores han tratado de evaluar la severidad del Pénfigo y el Penfigoide y la eficacia de los tratamientos para éstas patologías en estudios clínicos. Hasta la fecha de culminación de nuestro trabajo ningún método había sido aceptado por la comunidad dermatológica como prueba estándar para medir la severidad de la enfermedad. Esta falta de estandarización ha causado dificultades para el clínico en el momento de la toma de decisión del tratamiento más apropiado para cada caso y problemas en la comparación de la eficacia de tratamientos, fundamentalmente por las siguientes razones: (1) disparidad de criterios entre una y otra proposición, lo que hace que no sean comparables y (2) en la mayoría de ellas toman como uno de los parámetros el porcentaje de superficie corporal afectada, lo cual es en realidad una cuantificación subjetiva.

Entre 1.966 y 1.981 fueron publicados 6 estudios que trataron de relacionar la severidad del pénfigo y los niveles de anticuerpos séricos utilizando inmunofluorescencia indirecta, datos que han sido conflictivos y a pesar de que los primeros estudios sugirieron que los niveles de anticuerpos eran marcadores útiles de actividad de la enfermedad,¹²⁻¹³⁻¹⁴ estudios posteriores concluyeron que estos títulos no siempre se correlacionaban con la gravedad del pénfigo y no podían utilizarse para el monitoreo de la actividad de la enfermedad.¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷ Igual problema se presentó con el penfigoide ampollar.¹³⁻¹⁴

En 1.998 Agarwal y colaboradores¹⁸ aplican en India un índice de actividad de pénfigo vulgar para el monitoreo de estos pacientes, basándose en el ya conocido PASI (Psoriasis Area and Severity Index), dividiendo el cuerpo en 4 segmentos y dando un puntaje a cada uno. Entre los factores que tomaron en consideración para evaluar la actividad de la enfermedad se encontraban el área afectada, el número de lesiones nuevas por día, la extensión periférica de lesiones existentes y la presencia de signo de Nikolsky y para lesiones únicamente en mucosas toman como parámetros el área afectada y la severidad como índice subjetivo (leve, moderado o severo), pero toman el área afectada en porcentajes, tratándose así de una variable subjetiva que varía entre observadores.

En 2.001 Harman, Seed y colaboradores⁸ plantean los niveles

de anticuerpos anti Dsg1 y 3 como índice de gravedad en el pénfigo cutáneo y oral, logrando relacionar severidad de la enfermedad cutánea con anticuerpos anti-Dsg1 y severidad en mucosa oral con niveles de anticuerpo anti-Dsg3, pero no lograron demostrar relación entre los niveles de anticuerpos anti-Dsg1 y severidad en mucosa oral ni entre niveles de Ac anti-Dsg 3 y severidad en piel, independientemente del diagnóstico de pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo; concluyendo así que en pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo, la severidad cutánea está relacionada con los Ac anti Dsg 1 y la severidad en mucosa oral con Ac anti Dsg 3. A pesar de que los títulos de anticuerpos circulantes contra Dsg1 y 3 determinados por ELISA son un criterio objetivo útil, es un método diagnóstico costoso que no se encuentra disponible en la mayoría de los centros de atención médica como el nuestro.

Por último en el año 2.003 fueron publicados 2 trabajos, el primero realizado en Japón por Ikeda y colaboradores¹⁹ donde basados en estudios epidemiológicos en su país, revisan los criterios diagnósticos, plantean el índice de severidad y diseñan guías terapéuticas. Estos autores toman en consideración el área afectada en porcentajes, el fenómeno de Nikolsky, el número de nuevas ampollas por día, los títulos séricos de anticuerpos y el porcentaje de lesiones orales. Nuevamente se basan en cuantificación del área en porcentajes que, como ya se mencionó previamente, son establecidos subjetivamente por el observador y además incluyen títulos de anticuerpos, los cuales no se obtienen fácilmente. El segundo trabajo fue realizado en India por Saraswat y Bhushan,²⁰ pero solamente plantean un sistema de clasificación para el pénfigo oral, basado en la severidad de los síntomas que presenta el paciente según el tipo de bebidas y alimentos que ingiere. Lamentablemente, la observación en mucosas es más difícil, ya que las lesiones tienden a extenderse y confluir, por lo que la cuantificación del número de lesiones no es un parámetro fidedigno. Además, cuando las lesiones mejoran van disminuyendo de tamaño y se hacen más superficiales, sin cambiar en número. En contraposición con los trabajos mencionados, nuestro trabajo se basa en criterios objetivos, reproducibles y de fácil recolección durante la consulta, con los cuales podemos unificar criterios al hablar de severidad en pénfigo y penfigoide ampollar, sin necesidad de realizar estudios paraclínicos. Por otro lado, este el primer estudio en realizar comparación de los datos en diferentes etapas (a la fecha de su realización), logrando aplicar pruebas estadísticas para validar la observación, obteniéndose en nuestro caso resultados estadísticamente significativos.

Posterior a la culminación de nuestro trabajo fueron realizados 4 estudios más:

En el año 2.005 Mahajan y colaboradores²¹ publican un trabajo retrospectivo de su experiencia clínico-terapéutica en pénfigo, proponiendo un índice de severidad sólo en mucosas.

En el 2.007 se publicaron 2 trabajos. Daneshpazhooh y colaboradores²² realizan en Irán la correlación entre fenotipo, severidad y actividad de la enfermedad con niveles de anticuerpos anti-desmogleina 1 y 3 y Pfütze y colaboradores²³ en Alemania introducen un nuevo índice de intensidad en enfermedades ampollares

autoinmunes ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score), similar al que nosotros proponemos, nuevamente basados en porcentaje de superficie corporal con múltiples factores de cálculo, que lo hace de difícil aplicación, pero que incluye una descripción más completa en mucosa oral y las molestias durante la ingesta de alimentos y bebidas.

En el año 2.008 Murrel y colaboradores²⁴ plantean un nuevo índice PDAI (Pemphigus disease area index) donde incluyen área anatómica afectada, número de lesiones por área y daño residual.

Conclusiones

Con este trabajo proponemos una manera sencilla, rápida, y reproducible de recolectar datos clínicos en pacientes con pénfigo y penfigoide ampollar que nos da un índice de severidad cualitativo y cuantitativo, que nos servirá no solamente para el monitoreo de la enfermedad en cada paciente sino también para establecer comparaciones entre los diversos estudios de eficacia terapéutica.

A pesar de haber obtenido resultados estadísticamente significativos la prueba se sigue aplicando en nuestro servicio para así aumentar, no sólo el número de pacientes en el estudio, sino también el número de controles realizados y poder aplicar nuevas pruebas estadísticas. ●

Referencias

1. Martel P, Joly P. Pemphigus: Autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. *Clin in Dermatol* 2001;19:662-674.
2. Darier J, Civatte A, Tzanck A. Précis de Dermatologie. Masson el C Editeurs. Libraries de L'Académie de Médecine Paris 1947:257-70.
3. Amagai M, Tsunada K, Zillikens D. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:167-70.
4. Jablonska S, Chorzelski T, Beutner E, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol* 1975;14:353-9.
5. Wallach D, Foldes C, Cottenot F. Pustulose sous-cornee, acantholyse superficielle et IgA monoclonale. *Ann Dermatol Venereol* 1982;109:959-63.
6. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-35
7. Herbst A, Bystryń JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(3):422-7.
8. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):775-80.
9. Aoyama Y, Tsujimura Y, Funabashi M, Sato M, Kamiya H, Kitajima Y. An experience for ELISA for desmoglein 1, suggesting a possible diagnostic help to determine the initial therapy for pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol*. 2000;10(1):18-21
10. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):547-50.
11. Tóth G, Jonkman M. Therapy of pemphigus. *Clin in Dermatol* 2001; 19:761-767.
12. Chorzelski TP, von Weiss JF, Lever WF. Clinical significance of autoantibodies in pemphigus. *Arch Dermatol* 1966;93:570-6.
13. Beutner EH, Jordan RE, Chorzelski TP. The immunopathology of pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1968;51:63-80.

14. Sams WM, Jordan RE. Correlation of pemphigoid and pemphigus antibody titres with activity of disease. *Br J Dermatol* 1971;84:7-13.
15. Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease activity in pemphigus. *Arch Dermatol* 1979;115:428-432.
16. Judd KP, Mescon H. Comparison of different epithelial substrates useful for indirect immunofluorescence testing of sera from patients with active pemphigus. *J Invest Dermatol* 1979;72:314-16.
17. Creswell SN, Black MM, Bhogal BS, Skeete MVH. Correlation of circulating intercellular antibody titres in pemphigus with disease activity. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:477-83.
18. Agarwal M, Walia R, Kochhar AM, Chander R. Pemphigus Area and Activity Score (PAAS) - a novel clinical scoring method for monitoring of pemphigus vulgaris patients. *Int J Dermatol*. 1998;37(2):158-60.
19. Ikeda S, Imamura S, Hashimoto I, Morioka S, Sakuma M, Ogawa H. History of the establishment and revision of diagnostic criteria, severity index and therapeutic guidelines for pemphigus in Japan. *Arch Dermatol Res*. 2003; 295:512-16.
20. Saraswat A, Bhushan K, India C. A new grading system for oral pemphigus. *Int J Dermatol*. 2003;42(5):413-4.
21. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Garg G. Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: a retrospective study of 54 cases. *Int J Dermatol* 2005;44:775-80.
22. Daneshpazhoo M, Chams-Davatchi C, Khamesipour A, Mansoori P, Taheri A, Firooz A, Mortazavi H, Esmaili N, Dowlati Y. Desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity, and disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Nov;21(10):1319-24.
23. Pfütze M, Niedermeier A, Hertl M, Eming R. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol* 2007;17:4-11.
24. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1043-6.